Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ibrutinib (IMBRUVICA®)

Janssen-Cilag GmbH

Modul 4A

IMBRUVICA® als Einzelsubstanz oder in Kombination mit Bendamustin und Rituximab (BR) ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 22.09.2016

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis ... 4
Abbildungsverzeichnis ... 13
Abkürzungsverzeichnis ... 14
4 Modul 4 – allgemeine Informationen ... 18
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 ... 19
4.2 Methodik ... 47
4.2.1 Fragestellung ... 47
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung ... 50
4.2.3 Informationsbeschaffung ... 52
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 52
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche ... 52
4.2.3.3 Suche in Studienregistern ... 53
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien ... 56
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise ... 57
4.2.5 Informationssynthese und -analyse ... 60
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien ... 60
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien ... 61
4.2.5.3 Meta-Analysen ... 72
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen ... 73
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 75
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche ... 78
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen ... 80
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 80
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 80
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 80
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 81
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern ... 83
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 84
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 86
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 86
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 ... 111
4.3.1.3.1.3 Gesundheitsbezogenge Lebensqualität – RCT ... 190
4.3.1.3.1.4 Nebenwirkungen – RCT ... 229
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT ... 316

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 617
4.3.2 Weitere Unterlagen ... 631
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 631
4.3.2.2 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche 631
4.3.2.2.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Studien für indirekte Vergleiche ... 631
4.3.2.2.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 632
4.3.2.2.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern ... 634
4.3.2.2.1.4 Resultierender Studienpool – Studien für Indirekte Vergleiche ... 635
4.3.2.3 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 637
4.3.2.3.1.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 637
4.3.2.3.1.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 646
4.3.2.4 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 646
4.3.2.4.1.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT ... 646
4.3.2.4.1.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 648
4.3.2.5 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 649
4.3.2.6 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 649
4.3.2.7 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 649
4.3.2.8 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 650
4.3.2.8.1.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 650
4.3.2.8.1.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 651
4.3.2.9 Weitere Untersuchungen ... 652
4.3.2.10 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 652
4.3.2.11 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 652
4.3.2.12 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 652
4.3.2.12.1.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen ... 652
4.3.2.12.1.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen ... 653
4.3.2.13 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen ... 653
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ... 654
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 654
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 655
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 677
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... 678
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 678
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 678
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ... 679
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten ... 679
4.6 Liste der eingeschlossenen Studien ... 680
4.7 Referenzliste ... 681
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche ... 686
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern ... 698

Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)..... 701
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)..... 704
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 750
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 769

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung 21
Tabelle 4-2:Matrix der Endpunkte in der eingeschlossenen RCT CLL3001 für Gesamtpopulation und BR-Population..... 24
Tabelle 4-3: Zusammenfassung der Ergebnisse für die Studie CLL3001 (HELIOS)..... 36
Tabelle 4-4: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung 51
Tabelle 4-5: Anforderungen an die Aussage zur Beleglage..... 60
Tabelle 4-6: Endpunkte zu denen Ergebnisse dargestellt werden..... 71
Tabelle 4-7: Sensitivitätsanalysen bei den Endpunkten PFS, OS und gesundheitsbezogene Lebensqualität 74
Tabelle 4-8: Präspezifizierte Subgruppenanalysen der Studie CLL3001 76
Tabelle 4-9: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 81
Tabelle 4-10: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 81
Tabelle 4-11: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 84
Tabelle 4-12: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 85
Tabelle 4-13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 87
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 88
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 89
Tabelle 4-16: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 94
Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 96
Tabelle 4-18: Operationalisierung von Mortalität..... 98
Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 98
Tabelle 4-20: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Studie CLL3001, Gesamtpopulation, erster Datenschnitt 99
Tabelle 4-21: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Studie CLL3001, Gesamtpopulation, zweiter Datenschnitt 104
Tabelle 4-22: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Studie CLL3001, BR-Population, erster und zweiter Datenschnitt..... 109
Tabelle 4-23: Operationalisierung von progressionsfreiem Überleben 111

Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für progressionsfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 112
Tabelle 4-25: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 113
Tabelle 4-26: Operationalisierung von Ansprechen..... 118
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Ansprechen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 119
Tabelle 4-28: Ergebnisse für Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel . 120
Tabelle 4-29: Operationalisierung von krankheitsbezogenen Symptomen..... 122
Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Krankheitsbezogene Symptome in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 123
Tabelle 4-31: Ergebnisse für krankheitsbezogene Symptome aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Schweregrad bei *Screening*, Studie CLL3001..... 123
Tabelle 4-32: Ergebnisse für krankheitsbezogene Symptome mit einer Verbesserung oder Verschlechterung um ≥ 1 Grad seit erster Dosis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 125
Tabelle 4-33: Ergebnisse für krankheitsbezogene Symptome mit einer Verbesserung oder Verschlechterung um ≥ 2 Grad seit erster Dosis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 131
Tabelle 4-34: Operationalisierung von Morbidität anhand EORTC QLQ-C30..... 138
Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EORTC QLQ-C30 Symptomskalen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 139
Tabelle 4-36: *Compliance* für den EORTC QLQ-C30 139
Tabelle 4-37: Ergebnisse für *Clinically Meaningful Change* (EORTC QLQ-C30, Symptome) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, MCID 10 Punkte..... 142
Tabelle 4-38: Ergebnisse für *Clinically Meaningful Change* (EORTC QLQ-C30, Symptome) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, MCID 15 Punkte..... 149
Tabelle 4-39: Ergebnisse für *Clinically Meaningful Change* (EORTC QLQ-C30, Symptome) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, MCID 20 Punkte..... 156
Tabelle 4-40: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Symtpomskalen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CLL3001)..... 164
Tabelle 4-41: Operationalisierung von EQ-5D-5L 168
Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ-5D-5L in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 169
Tabelle 4-43: *Compliance* für den EQ-5D-5L 169
Tabelle 4-44: Ergebnisse für *Clinically Meaningful Change* (EQ-5D-5L) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, erster Datenschnitt 172
Tabelle 4-45: Ergebnisse für EQ-5D-5L VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie CLL3001) 177

Tabelle 4-46: Ergebnisse für EQ-5D-5L *Utility Score* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie CLL3001) 179
Tabelle 4-47: Operationalisierung von hämatologischer Verbesserung 182
Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für hämatologische Verbesserung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 182
Tabelle 4-49: Ergebnisse für hämatologische Verbesserung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, erster Datenschnitt 183
Tabelle 4-50: Zusammenfassung der Anwendung von Bluttransfusionen und Wachstumsfaktoren in der Studie CLL3001, erster Datenschnitt 187
Tabelle 4-51: Operationalisierung von gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand FACIT-Fatigue 190
Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundheitsbezogene Lebensqualität RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 191
Tabelle 4-53: *Compliance* bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualitätserhebung (FACIT-Fatigue) 191
Tabelle 4-54: Ergebnisse für *Clinically Meaningful Change* (FACIT-Fatigue) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 194
Tabelle 4-55: Ergebnisse für FACIT-Fatigue aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie CLL3001) 198
Tabelle 4-56: Operationalisierung von gesundheitsbezogenger Lebensqualität anhand von EORTC QLQ-C30 199
Tabelle 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EORTC QLQ-C30 Symptomskalen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 200
Tabelle 4-58: Ergebnisse für *Clinically Meaningful Change* (EORTC QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, MCID 10 Punkte 201
Tabelle 4-59: Ergebnisse für *Clinically Meaningful Change* (EORTC QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, MCID 15 Punkte 207
Tabelle 4-60: Ergebnisse für *Clinically Meaningful Change* (EORTC QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, MCID 20 Punkte 212
Tabelle 4-61: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CLL3001) 218
Tabelle 4-62: Operationalisierung von Lebensqualität anhand von EORTC QLQ-CLL16 .. 221
Tabelle 4-63: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Lebensqualität RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 221
Tabelle 4-64: *Compliance* für den EORTC QLQ-CLL16 222
Tabelle 4-65: Ergebnisse für EORTC CLL16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Mittelwertdifferenzen), Studie CLL3001 224
Tabelle 4-66: Operationalisierung von Nebenwirkungen 229
Tabelle 4-67: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Nebenwirkungen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 230

Tabelle 4-68: Übersicht über unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 232

Tabelle 4-69: Detaildarstellung der nach Häufigkeit (≥ 5 %) ausgewählten unerwünschten Ereignissen nach der Klassifikation Preferred Term (PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 237

Tabelle 4-70: Detaildarstellung der unerwünschten Ereignisse ≥ CTC-Grad 3 nach der Klassifikation Preferred Term (PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 282

Tabelle 4-71: Detaildarstellung der nach Häufigkeit (≥ 2%) ausgewählten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse nach der Klassifikation Preferred Term (PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 297

Tabelle 4-72: Übersicht über unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 309

Tabelle 4-73: Expositionsadjustierte Inzidenzraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Übersicht der Nebenwirkungen 311

Tabelle 4-74: Expositionsadjustierte Inzidenzraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, UE von besonderem Interesse 314

Tabelle 4-75: Ergebnisse der Interaktionstests der Endpunkte Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben, Gesamtansprechen, Studie CLL3001, Gesamtpopulation 318

Tabelle 4-76: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit 0,05 < p ≤ 0,20, Endpunkte Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben, Studie CLL3001, Gesamtpopulation 325

Tabelle 4-77: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit p < 0,05, Endpunkte Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben, Studie CLL3001, Gesamtpopulation 333

Tabelle 4-78: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit 0,05 < p ≤ 0,20, Endpunkt Gesamtansprechen, Studie CLL3001, Gesamtpopulation 337

Tabelle 4-79: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit p < 0,05, Endpunkt Gesamtansprechen, Studie CLL3001, Gesamtpopulation 341

Tabelle 4-80: Ergebnisse der Interaktionstests des Endpunkts krankheitsbezogene Symptome, Verbesserung um ≥ 1 Grad, Studie CLL3001, Gesamtpopulation, erster Datenschnitt 342

Tabelle 4-81: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Hinweis auf Effektmodifikation (0,05 < p ≤ 0,20), Endpunkt krankheitsbezogene Symptome (Verbesserung um ≥ 1 Grad), Studie CLL3001, Gesamtpopulation, erster Datenschnitt 346

Tabelle 4-82: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Beleg für Effektmodifikation (p < 0,05), Endpunkt krankheitsbezogene Symptome (Verbesserung um ≥ 1 Grad), Studie CLL3001, Gesamtpopulation, erster Datenschnitt 351

Tabelle 4-83: Ergebnisse der Interaktionstests für MCID-Anstieg (Verschlechterung) (10 Punkte) EORTC QLQ-C30, Symptome, Studie CLL3001, Gesamtpopulation, erster Datenschnitt 355

Tabelle 4-84: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit 0,05 < p ≤ 0,20 MCID Anstieg (Verschlechterung) (10 Punkte) EORTC, Symptome, Studie CLL3001, Gesamtpopulation, erster Datenschnitt 361

Tabelle 4-85: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit p < 0,05, MCID Anstieg (Verschlechterung) (10 Punkte) EORTC, Symptome, Studie CLL3001, Gesamtpopulation, erster Datenschnitt 374

Tabelle 4-86: Ergebnisse der Interaktionstests für MCID-Abnahme (Verbesserung) (10 Punkte) EORTC QLQ-C30, Symptome, Studie CLL3001, Gesamtpopulation, erster Datenschnitt 378

Tabelle 4-87: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit 0,05 < p ≤ 0,20 MCID Abnahme (Verbesserung) (10 Punkte) EORTC, Symptome, Studie CLL3001, Gesamtpopulation, erster Datenschnitt 384

Tabelle 4-88: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit p < 0,05, MCID Abnahme (Verbesserung) (10 Punkte) EORTC, Symptome, Studie CLL3001, Gesamtpopulation, erster Datenschnitt 392

Tabelle 4-89: Ergebnisse der Interaktionstests für die Endpunkte EQ-5D-5L VAS und *Utility Score* (7 Punkte), Studie CLL3001, Gesamtpopulation, erster Datenschnitt 396

Tabelle 4-90: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MCID-Anstieg (Verbesserung) (7 Punkte); 0,05 < p ≤ 0,20; Endpunkte EQ-5D-5L VAS und *Utility Score,* Studie CLL3001, Gesamtpopulation erster Datenschnitt 400

Tabelle 4-91: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MCID-Anstieg (Verbesserung) (7 Punkte); p < 0,05; Endpunkte EQ-5D-5L VAS und *Utility Score,* Studie CLL3001, Gesamtpopulation, erster Datenschnitt 402

Tabelle 4-92: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MCID-Abnahme (Verschlechterung) (7 Punkte); 0,05 < p ≤ 0,20; Endpunkte EQ-5D-5L VAS und *Utility Score,* Studie CLL3001, Gesamtpopulation, erster Datenschnitt 403

Tabelle 4-93: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MCID-Abnahme (Verschlechterung) (7 Punkte); p < 0,05; Endpunkte EQ-5D-5L VAS und *Utility Score*, Gesamtpopulation, erster Datenschnitt 408

Tabelle 4-94: Ergebnisse der Interaktionstests des Endpunkts hämatologische Verbesserung; Studie CLL3001, Gesamtpopulation, erster Datenschnitt 410

Tabelle 4-95: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Hinweis auf Effektmodifikation (0,05 < p ≤ 0,20); Endpunkt hämatologische Verbesserung; Studie CLL3001, Gesamtpopulation, erster Datenschnitt 413

Tabelle 4-96: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Beleg für Effektmodifikation (p < 0,05); Endpunkt hämatologische Verbesserung; Studie CLL3001, Gesamtpopulation, erster Datenschnitt 418

Tabelle 4-97: Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt FACIT-Fatigue; MCID-Verbesserung und Verschlechterung (3 Punkte), Studie CLL3001, Gesamtpopulation, erster Datenschnitt 421

Tabelle 4-98: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MCID-Anstieg (Verbesserung) (3 Punkte); 0,05 < p ≤ 0,20; Endpunkt FACIT-Fatigue, Studie CLL3001, Gesamtpopulation, erster Datenschnitt 424

Tabelle 4-99: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MCID-Anstieg (Verbesserung) (3 Punkte); p < 0,05; Endpunkt FACIT-Fatigue, Studie CLL3001, Gesamtpopulation, erster Datenschnitt 425

Tabelle 4-100: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MCID-Abnahme (Verschlechterung) (3 Punkte); 0,05 < p ≤ 0,20; Endpunkt FACIT-Fatigue, Studie CLL3001, Gesamtpopulation, erster Datenschnitt 426

Tabelle 4-101: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MCID-Abnahme (Verschlechterung) (3 Punkte); p < 0,05; Endpunkt FACIT-Fatigue, Studie CLL3001, Gesamtpopulation, erster Datenschnitt 428

Tabelle 4-102: Ergebnisse der Interaktionstests für MCID-Anstieg (Verbesserung) (10 Punkte) EORTC QLQ-C30, Funktionen, Studie CLL3001, Gesamtpopulation, erster Datenschnitt 429

Tabelle 4-103: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit 0,05 < p ≤ 0,20 MCID-Anstieg (Verbesserung) (10 Punkte) EORTC, Funktionen, Studie CLL3001, Gesamtpopulation, erster Datenschnitt 433

Tabelle 4-104: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit p < 0,05, MCID-Anstieg (Verbesserung) (10 Punkte) EORTC, Funktionen, Studie CLL3001, Gesamtpopulation, erster Datenschnitt 439

Tabelle 4-105: Ergebnisse der Interaktionstests für MCID-Abnahme (Verschlechterung) (10 Punkte), EORTC QLQ-C30, Funktionen, Studie CLL3001, Gesamtpopulation, erster Datenschnitt 440

Tabelle 4-106: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit 0,05 < p ≤ 0,20 MCID-Abnahme (Verschlechterung) (10 Punkte) EORTC, Funktionen, Studie CLL3001, Gesamtpopulation, erster Datenschnitt 444

Tabelle 4-107: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit p < 0,05, MCID-Abnahme (Verschlechterung) (10 Punkte) EORTC, Funktionen, Studie CLL3001, Gesamtpopulation, erster Datenschnitt 451

Tabelle 4-108: Ergebnisse der Interaktionstests der Endpunkte zu den Nebenwirkungen, Studie CLL3001, Gesamtpopulation 454

Tabelle 4-109: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Hinweis auf Effektmodifikation (0,05 < p ≤ 0,20), Endpunkte zu den Nebenwirkungen, Studie CLL3001, Gesamtpopulation 460

Tabelle 4-110: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Beleg für Effektmodifikation (p < 0,05), Endpunkte zu den Nebenwirkungen, Studie CLL3001, Gesamtpopulation 476

Tabelle 4-111: Ergebnisse der Interaktionstests der Endpunkte Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben, Gesamtansprechen, Studie CLL3001, BR-Population 481

Tabelle 4-112: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit 0,05 < p ≤ 0,20, Endpunkte Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben, Studie CLL3001, BR-Population 485

Tabelle 4-113: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit p < 0,05, Endpunkte Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben, Studie CLL3001, BR-Population 489

Tabelle 4-114: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit 0,05 < p ≤ 0,20, Endpunkt Gesamtansprechen, Studie CLL3001, BR-Population 491

Tabelle 4-115: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit p < 0,05, Endpunkt Gesamtansprechen, Studie CLL3001, BR-Population 494

Tabelle 4-116: Ergebnisse der Interaktionstests für MCID-Anstieg (Verschlechterung) (10 Punkte) EORTC QLQ-C30, Symptome, Studie CLL3001, BR-Population, erster Datenschnitt ... 498

Tabelle 4-117: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $0,05 < p \leq 0,20$ MCID Anstieg (Verschlechterung) (10 Punkte) EORTC, Symptome, Studie CLL3001, BR-Population, erster Datenschnitt ... 503

Tabelle 4-118: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $p < 0,05$, MCID-Anstieg (Verschlechterung) (10 Punkte)EORTC, Symptome, Studie CLL3001, BR-Population, erster Datenschnitt ... 514

Tabelle 4-119: Ergebnisse der Interaktionstests für MCID-Abnahme (Verbesserung) (10 Punkte) EORTC QLQ-C30, Symptome, Studie CLL3001, BR-Population, erster Datenschnitt ... 517

Tabelle 4-120: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $0,05 < p \leq 0,20$ MCID-Abnahme (Verbesserung) (10 Punkte) EORTC, Symptome, Studie CLL3001, BR-Population, erster Datenschnitt ... 523

Tabelle 4-121: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $p < 0,05$, MCID-Abnahme (Verbesserung) (10 Punkte) EORTC, Symptome, Studie CLL3001, BR-Population, erster Datenschnitt ... 532

Tabelle 4-122: Ergebnisse der Interaktionstests für die Endpunkte EQ-5D-5L VAS und *Utility Score* (7 Punkte), Studie CLL3001, BR-Population, erster Datenschnitt ... 537

Tabelle 4-123: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MCID-Anstieg (Verbesserung) (7 Punkte); $0,05 < p \leq 0,20$; Endpunkte EQ-5D-5L VAS und *Utility Score,* Studie CLL3001, BR-Population erster Datenschnitt ... 541

Tabelle 4-124: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MCID-Verbesserung (7 Punkte); $p < 0,05$; Endpunkte EQ-5D-5L VAS und *Utility Score,* Studie CLL3001, BR-Population, erster Datenschnitt ... 544

Tabelle 4-125: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MCID-Verschlechterung (7 Punkte); $0,05 < p \leq 0,20$; Endpunkte EQ-5D-5L VAS und *Utility Score,* Studie CLL3001, BR-Population, erster Datenschnitt ... 546

Tabelle 4-126: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MCID-Verschlechterung (7 Punkte); $p < 0,05$; Endpunkte EQ-5D-5L VAS und *Utility Score,* BR-Population, erster Datenschnitt ... 550

Tabelle 4-127: Ergebnisse der Interaktionstests des Endpunkts hämatologische Verbesserung; Studie CLL3001, BR-Population, erster Datenschnitt ... 551

Tabelle 4-128: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Hinweis auf Effektmodifikation ($0,05 < p \leq 0,20$); Endpunkt hämatologische Verbesserung; Studie CLL3001, BR-Population, erster Datenschnitt ... 554

Tabelle 4-129: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Beleg für Effektmodifikation ($p < 0,05$); Endpunkt hämatologische Verbesserung; Studie CLL3001, BR-Population, erster Datenschnitt ... 558

Tabelle 4-130: Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt FACIT-Fatigue; Verbesserung und Verschlechterung (3 Punkte) und Mittelwertdifferenzen, Studie CLL3001, BR-Population, erster Datenschnitt ... 559

Tabelle 4-131: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MCID-Anstieg (Verbesserung) (3 Punkte); 0,05 < p ≤ 0,20; Endpunkt FACIT-Fatigue, Studie CLL3001, BR-Population, erster Datenschnitt 562

Tabelle 4-132: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MCID-Anstieg (Verbesserung) (3 Punkte); p < 0,05; Endpunkt FACIT-Fatigue, Studie CLL3001, BR-Population, erster Datenschnitt 563

Tabelle 4-133: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MCID-Abnahme (Verschlechterung) (3 Punkte); 0,05 < p ≤ 0,20; Endpunkt FACIT-Fatigue, Studie CLL3001, BR-Population, erster Datenschnitt 564

Tabelle 4-134: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MCID-Abnahme (Verschlechterung) (3 Punkte); p < 0,05; Endpunkt FACIT-Fatigue, Studie CLL3001, BR-Population, erster Datenschnitt 566

Tabelle 4-135: Ergebnisse der Interaktionstests für MCID-Anstieg (Verbesserung) (10 Punkte) EORTC QLQ-C30, Funktionen, Studie CLL3001, BR-Population, erster Datenschnitt 567

Tabelle 4-136: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit 0,05 < p ≤ 0,20 MCID-Anstieg (Verbesserung) (10 Punkte) EORTC, Funktionen, Studie CLL3001, BR-Population, erster Datenschnitt 571

Tabelle 4-137: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit p < 0,05, MCID-Anstieg (Verbesserung) (10 Punkte) EORTC, Funktionen, Studie CLL3001, BR-Population, erster Datenschnitt 579

Tabelle 4-138: Ergebnisse der Interaktionstests für MCID-Abnahme (Verschlechterung) (10 Punkte), EORTC QLQ-C30, Funktionen, Studie CLL3001, BR-Population, erster Datenschnitt 583

Tabelle 4-139: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit 0,05 < p ≤ 0,20 MCID-Abnahme (Verschlechterung) (10 Punkte) EORTC, Funktionen, Studie CLL3001, BR-Population, erster Datenschnitt 587

Tabelle 4-140: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit p < 0,05, MCID-Abnahme (Verschlechterung) (10 Punkte) EORTC, Funktionen, Studie CLL3001, BR-Population, erster Datenschnitt 593

Tabelle 4-141: Ergebnisse der Interaktionstests der Endpunkte zu den Nebenwirkungen, Studie CLL3001, BR-Population 596

Tabelle 4-142: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Hinweis auf Effektmodifikation (0,05 < p ≤ 0,20), Endpunkte zu den Nebenwirkungen, Studie CLL3001, BR-Population 602

Tabelle 4-143: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Beleg für Effektmodifikation (p < 0,05), Endpunkte zu den Nebenwirkungen, Studie CLL3001, BR-Population 614

Tabelle 4-144: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT für indirekte Vergleiche 632

Tabelle 4-145: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT für indirekte Vergleiche 632

Tabelle 4-146: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT für indirekte Vergleiche 635
Tabelle 4-147: Studienpool – RCT für indirekte Vergleiche 636
Tabelle 4-148: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 638
Tabelle 4-149: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 641
Tabelle 4-150: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 642
Tabelle 4-151: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 646
Tabelle 4-152: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 647
Tabelle 4-153: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 647
Tabelle 4-154: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche 647
Tabelle 4-155: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche 648
Tabelle 4-156: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 650
Tabelle 4-157: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 650
Tabelle 4-158: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 651
Tabelle 4-159: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen 653
Tabelle 4-160: Zusammenfassung der Ergebnisse für die Studie CLL3001 (HELIOS) 656
Tabelle 4-161: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 677
Tabelle 4-162: Liste der eingeschlossenen Studien. 680
Tabelle 4-163 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PCI-32765CLL3001 (= CLL3001) 750
Tabelle 4-164 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie NCT01456351 762
Tabelle 4-165 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CLL3001 770

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 82

Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 83

Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben (RPFST mit *Recensoring*, Log Rank-Test), BR + Ibrutinib vs. BR + Placebo (CLL3001), Gesamtpopulation, erster Datenschnitt..... 103

Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben (ITT-Analyse), BR + Ibrutinib vs. BR + Placebo (CLL3001), Gesamtpopulation, erster Datenschnitt 104

Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben (RPFST mit *Recensoring*, Log Rank-Test), BR + Ibrutinib vs. BR + Placebo (CLL3001), Gesamtpopulation, zweiter Datenschnitt..... 107

Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben (ITT-Analyse), BR + Ibrutinib vs. BR + Placebo (CLL3001), Gesamtpopulation, zweiter Datenschnitt 108

Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben (ITT-Analyse), BR + Ibrutinib vs. BR + Placebo (CLL3001), BR-Population, erster Datenschnitt..... 110

Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben (ITT-Analyse), BR + Ibrutinib vs. BR + Placebo (CLL3001), BR-Population, zweiter Datenschnitt..... 110

Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurve für das progressionsfreie Überleben (IRC), BR + Ibrutinib vs. BR + Placebo (CLL3001), Gesamtpopulation, erster Datenschnitt..... 115

Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurve für das progressionsfreie Überleben (INV), BR + Ibrutinib vs. BR + Placebo (CLL3001), Gesamtpopulation, zweiter Datenschnitt..... 115

Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurve für das progressionsfreie Überleben (IRC), BR + Ibrutinib vs. BR + Placebo (CLL3001), BR-Population, erster Datenschnitt 116

Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurve für das progressionsfreie Überleben (INV), BR + Ibrutinib vs. BR + Placebo (CLL3001), BR-Population, zweiter Datenschnitt 116

Abbildung 4-13: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien für indirekte Vergleiche 633

Abbildung 4-14: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien für indirekte Vergleiche 634

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	**Bedeutung**
Abs.	Absatz
AIHA	Autoimmunhämolytische Anämie
ALT	Alanintransaminase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANC	*Absolute Neutrophil Count* (Anzahl neutrophiler Granulozyten)
AST	Aspartattransaminase
BR	Bendamustin + Rituximab
BTK	Bruton-Tyrosinkinase
bzw.	Beziehungsweise
CHMP	*Committee for Medicinal Products for Human Use*
CINAHL	*Cumulative Index to Nursing & Allied Health Literature*
CLL	Chronisch Lymphatische Leukämie
cm	Zentimeter
CONSORT	*Consolidated Standards of Reporting Trials*
CR	*Complete Response* (komplettes Ansprechen)
CRF	*Clinical Report Form*
CRi	*Complete remission with incomplete hematologic recovery*
CT	Computertomographie
CTC(AE)	*Common Terminology Criteria (for Adverse Events)*
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
d	Tag
dL	Deziliter
EAIR	Expositionsadjustierte Inzidenzrate
ECOG	*Eastern Cooperative Oncology Group*
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
EORTC	*European Organization for Research and Treatment of Cancer*
EQ	EuroQol
et al.	*Et alii* (und andere)

Abkürzung	**Bedeutung**
etc.	*Et cetera*
EU	Europäische Union
EU-CTR	EU-Clinical Trials Register
FACIT	*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy*
FDG	[18F]-fluorordeoxyglucose
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GENMOD	SAS-Prozedur zur Berechnung von *Generalized Linear Model*
ggf.	Gegebenenfalls
GOT	Glutamat-Oxalacetat Transaminase
Hb	Hämoglobin
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HR	Hazard Ratio
ICTRP	*International Clinical Trials Registry Platform*
INV	*Investigator* (Prüfarzt)
IPCW	*Inverse Probability Censoring Weights*
IPE	*Iterative Parameter Estimation*
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IQR	Interquartilsabstand
IRC	*Independent Review Committee*
ITP	Idiopatische Thrombozytopeniepurpura
ITT	*Intention-to-Treat*
i. v.	Intravenös
IWCLL	*International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia*
IWRS	Interactive Web Response System
k. A.	Keine Angabe
KI	Konfidenzintervall
L	Liter
LDH	Lactatdehydrogenase
LS Mean	*Least Square Mean* (Least-Square-Mittelwert)
m	Männlich
max.	Maximal

Abkürzung	**Bedeutung**
MCID	*Minimal Clinically Important Difference*
MCL	Mantelzell-Lymphom
MEDLINE	*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*
MedDRA	*Medical Dictionary for Regulatory Activities*
m^2	Quadratmeter
max.	Maximal
mg	Milligramm
mind.	Mindestens
MMRM	Mixed-Effect Model Repeated Measure-Methode
MW	Mittelwert
N	Anzahl
n. a.	Nicht anwendbar
n. b.	Nicht berechenbar
NCI	*National Cancer Institute*
n. e.	Nicht erreicht
nPR	*Nodular Partial Response* (nodulares partielles Ansprechen)
Nr.	Nummer
OR	Odds Ratio
ORR	*Overall Response Rate* (Gesamtansprechrate)
OS	*Overall Survival* (Gesamtüberleben)
PC	*Physician's Choice*
PCI	Pharmacyclics
PD	*Progressive Disease* (progressive Erkrankung)
PHREG	SAS-Prozedur zur Berechnung von *Proportional Hazards Regression Models*
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*

Abkürzung	**Bedeutung**
qd	*Quaque die* (einmal täglich)
QLQ	*Quality of Life Questionnaire*
RCT	*Randomized Controlled Trial* (randomisierte kontrollierte Studie)
RD	Risikodifferenz
RPSFT	*Rank Preserving Structural Failure Time*
RR	Risk Ratio
SAP	Statistischer Analyse Plan
SD	*Stable disease* (stabile Erkrankung)
SE	Standard Error
SGB	Sozialgesetzbuch
SGPT	Serum-Glutamat-Pyruvat-Transferase
SLL	Kleinzellig Lymphozytisches Lymphom
STD	Standardabweichung
STE	*Surrogate Threshold Effects*
STROBE	*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*
SUE	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
TREND	*Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design*
u. a.	Unter anderem
UE	Unerwünschte Ereignisse
ULN	*Upper Limit of Normal*
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
vgl.	Vergleiche
vs.	Versus
w	Weiblich
WHO	*World Health Organization* (Weltgesundheitsorganisation)
Wo.	Woche
z. B.	Zum Beispiel
ZNS	Zentrales Nervensystem
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

Gemäß § 35a SGB V soll der medizinische Nutzen und Zusatznutzen für den Wirkstoff Ibrutinib in Kombination mit Bendamustin und Rituximab zur Behandlung erwachsener Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben und für die eine Chemotherapie angezeigt ist, bewertet werden.

Patientenpopulation und zweckmäßige Vergleichstherapie

Für den Wirkstoff Ibrutinib in der beschriebenen Indikation nahm Janssen-Cilag am 13.07.2016 ein Beratungsgespräch beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) in Anspruch [1]. Die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für Ibrutinib in Kombination mit Bendamustin und Rituximab (BR) für erwachsene Patienten mit CLL, die mindestens eine Vortherapie erhalten haben und für die eine Chemotherapie angezeigt ist, lautet: Eine patientenindividuelle, optimierte Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung des Zulassungsstatus, bevorzugt in Kombination mit Rituximab sofern angezeigt.

Im Rahmen einer patientenindividuellen, optimierten Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes kommen grundsätzlich die Therapieregime Bendamustin + Rituximab, Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab (FCR) und Chlorambucil + Rituximab (Clb + R) in Frage. Dabei nimmt eine Therapie mit BR mit nahezu 70 % den Hauptanteil bei vorbehandelten Patienten mit CLL ein. Insofern ist BR der geeignetste Vertreter für die zVT.

Endpunkte

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

Mortalität

- Gesamtüberleben

Morbidität

Die Morbidität wurde anhand der folgenden Endpunkte operationalisiert:

- progressionsfreies Überleben
- Ansprechen
- krankheitsbezogene Symptome

- EORTC QLQ-C30 Symptomskalen
- EQ-5D-5L Visuelle Analogskala (VAS) und *Utility Score* (Deutsche Populationsgewichte)
- hämatologische Verbesserung

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand der folgenden Endpunkte operationalisiert:

- FACIT-Fatigue
- EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen
- EORTC QLQ-CLL16

Nebenwirkungen

Nebenwirkungen wurden anhand der folgenden Endpunkte operationalisiert:

- Jegliches unerwünschtes Ereignis (UE)
- Jegliches schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE)
- UE, die zum Therapieabbruch führten
- UE, die zum Tod führten
- Jegliches UE CTC (*Common Terminology Criteria*)-Grad ≥ 3
- Detaildarstellung der häufigsten UE (≥ 5 % der Studienteilnehmer in einem Therapiearm), der häufigsten SUE (≥ 2 % der Studienteilnehmer in einem Therapiearm), sowie der UE von besonderem Interesse

Studientypen

Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Ibrutinib (IMBRUVICA®) im Sinne des § 35a SGB V wird anhand der randomisierten Zulassungsstudie CLL3001 bewertet.

In einer systematischen Literaturrecherche wurde zudem nach Studien gesucht, die für indirekte Vergleiche gegenüber der zVT „patientenindividuelle Chemotherapie“ oder den von der zVT umfassten Kombinationstherapien (FCR, Clb + R) über den Brückenkomparator BR geeignet gewesen wären. Es konnten keine Studien identifiziert werden, in denen BR mit patientenindividueller, optimierter Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes oder mit Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab oder mit Chlorambucil + Rituximab verglichen wurde. Die einzig identifizierte Studie, in welcher BR mit Fludarabin + Rituximab verglichen wird, wurde aufgrund von Abweichungen in den Patientenpopulationen sowie Therapieregimen nicht für einen indirekten Vergleich herangezogen.

Datenquellen

Verschiedene Datenquellen wurden zur Informationsbeschaffung herangezogen. Informationsquellen waren interne Informationssysteme und Datenbanken von Janssen-Cilag. Zusätzlich 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 der WHO), *EU-Clinical Trials Register* (EU-CTR) und *Klinische Prüfungen PharmNet.Bund* ergänzt wurde.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung

Kriterium		Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
1	**Patienten-population**	Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist.	Patientenpopulation nicht dem Label entsprechend	Konsistenz mit Fachinformation [2]
2	**Intervention**	Ibrutinib + Bendamustin + Rituximab	Intervention abweichend	Zieltechnologie der Nutzenbewertung
		Bendamustin + Rituximab[a]		
3	**Vergleichs-therapie**	Patientenindividuelle, optimierte Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung des Zulassungsstatus, bevorzugt in Kombination mit Rituximab sofern angezeigt	Vergleichstherapie abweichend	Kein Vergleich gegen die genannte zweckmäßige Vergleichstherapie

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

a: Für indirekte Vergleiche mussten Studien den entsprechenden Brückenkomparator an Stelle des zu bewertenden Arzneimittels als Intervention aufweisen.
b: Operationalisierungen siehe Tabelle 4-18, Tabelle 4-23, Tabelle 4-26, Tabelle 4-29, Tabelle 4-34, Tabelle 4-41, Tabelle 4-47, Tabelle 4-51, Tabelle 4-56, Tabelle 4-62, Tabelle 4-66.
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 CLL3001 erfolgte in zwei Schritten. Zunächst wurde endpunktübergreifend die methodische Qualität der eingeschlossenen Studie auf Studienebene untersucht (Anhang 4-F). Im nachfolgenden Schritt wurden das Verzerrungspotenzial und damit die Aussagekraft der Ergebnisse auf Endpunktebene beurteilt. Die eingeschlossenen Studien wurden anhand des CONSORT-Statement 2010 (Items 2b bis 14) beschrieben und in einem *Flow-Chart* dargestellt (Anhang 4-E).

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

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

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die Bewertung für die Population erfolgt auf Basis der Studie CLL3001 (HELIOS).

Die randomisierte doppelt verblindete, placebo-kontrollierte Phase III-Studie CLL3001 untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit der Kombinationstherapie Bendamustin + Rituximab (BR) und Ibrutinib gegen die Kombination aus BR und Placebo. Betrachtet wurden die patientenrelevanten Endpunkte *Mortalität, Morbidität, Lebensqualität* und *Nebenwirkungen.* Primärer Endpunkt war das progressionsfreie Überleben. Weitere patientenrelevante Endpunkte waren Gesamtüberleben, Ansprechen, krankheitsbezogene Symptome, Symptome erfasst anhand von EORTC QLQ-C30 und EQ-5D-5L, hämatologische Verbesserung, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Neben den Ergebnissen der primären Analyse zum 12. Januar 2015 wurde für die Endpunkte Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben, Gesamtansprechen und Nebenwirkungen eine zweite Analyse zum 01. Oktober 2015 durchgeführt. In der Zusammenfassung werden lediglich die Ergebnisse des ersten Datenschnitts dargestellt (Tabelle 4-2).

Der G-BA hat in seiner Niederschrift zur zVT darauf hingewiesen, dass anhand von *Baseline*-Charakteristika der in der Studie CLL3001 untersuchten Patienten dargelegt werden soll, warum BR für diese Population unter patientenindividuellen Gesichtspunkten die Therapie der Wahl darstellt [3]. Um sicherzustellen, dass BR für die Patienten die Therapie der Wahl darstellt, wurden aus der Studie CLL3001 die Ergebnisse einer Teilpopulation, die anhand der beiden Stratifikationsvariablen „Purinanaloga-refraktär“ und „>1 Vortherapie“ (mindestens zwei Vortherapien) gebildet wurde, dargestellt. Durch den Zuschnitt der Studie anhand dieser beiden Stratifikationsvariablen wurde sichergestellt, dass BR für diese Patienten die Therapie der Wahl darstellt, da

- die Patienten nicht für eine weitere Therapie mit Fludarabin in Frage gekommen wären
- nach mindestens 2 Vortherapien spätestens jetzt eine Therapie mit BR angezeigt war.

Durch die Wahl dieser Zuschnittskriterien war zudem sichergestellt, dass die Randomisierung aufrechterhalten wurde. Diese Population wird nachfolgend als BR-Population bezeichnet.

Ebenso wie für die Gesamtpopulation werden für die BR-Population für einige Endpunkte neben der primären Analyse Ergebnisse für einen zweiten Datenschnitt gezeigt (Tabelle 4-2).

Tabelle 4-2:Matrix der Endpunkte in der eingeschlossenen RCT CLL3001 für Gesamtpopulation und BR-Population

Endpunkt		**Gesamtpopulation**		**BR-Population**	
		Erster Datenschnitt	**Zweiter Datenschnitt**	**Erster Datenschnitt**	**Zweiter Datenschnitt**
Mortalität	Gesamt-überleben	ja	ja	ja	ja
Morbidität	Progressions-freies Überleben	ja	ja[a]	ja	ja[a]
	Gesamt-ansprechen	ja	ja[a]	ja	ja[a]
	Krankheits-bezogene Symptome	ja	nein	ja	nein
	EORTC QLQ-C30 Symptom-skalen	ja	nein	ja	nein
	EQ-5D-5L	ja	nein	ja	nein
Gesundheits-bezogene Lebensqualität	FACIT-Fatigue	ja	nein	ja	nein
	EORTC QLQ-C30 Funktions-skalen	ja	nein	ja	nein
	EORTC QLQ-CLL16	ja	nein	nein	nein
Nebenwirkungen		ja	ja	ja	ja

a: Zum zweiten Datenschnitt wurden die Daten zum progressionsfreien Überleben und zum Gesamtansprechen durch Prüfärzte erhoben. IRC-Daten waren zu diesem Datenschnitt nicht verfügbar.

Mortalität (Gesamtüberleben)

Gesamtpopulation

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

Um den verzerrenden Effekt des *Cross-overs* zu korrigieren, wurde die präspezifizierte IPCW-Methode angewendet. Zur Überprüfung der Konsistenz der Ergebnisse wurden weitere, zum Teil ebenfalls präspezifizierte Sensitivitätsanalysen für die Korrektur des *Cross-overs* durchgeführt.

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

Sämtliche Sensitivitätsanalysen der *Cross-over*-Korrektur wie z. B. die RPSFT-Analyse mit *Recensoring*, zeigen Ergebnisse, die mit der Hauptanalyse vergleichbar sind [HR (95 % *Bootstrap*-KI): 0,562 (0,38; 1,023); p = 0,024]. Für Studienteilnehmer des BR + Ibrutinib-Arms ist ein über alle Analysen hinweg konsistenter Überlebensvorteil gegenüber Teilnehmern des BR + Placebo-Arms zu beobachten.

BR-Population

Die Analyse der BR-Population zeigt einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil für Teilnehmer, die eine Kombinationstherapie bestehend aus BR + Ibrutinib erhielten [HR (95 %-KI): 0,396 (0,179; 0,876); p = 0,0179]. Das mediane Gesamtüberleben wurde in keinem der beiden Studienarme zum Zeitpunkt des ersten Datenschnitts erreicht. Zu Beachten ist hier, dass trotz der Verzerrung zuungunsten von Ibrutinib, die durch 18 *Cross-over* Ereignisse in der BR-Population zustande kommt, ein signifikanter Überlebensvorteil im Ibrutinib-Arm zu verzeichnen ist.

Eine Analyse, bei der die Studienteilnehmer beim Wechsel aus dem BR + Placebo-Arm in den BR + Ibrutinib-Arm zensiert wurden, ergibt zum ersten Datenschnitt ein Hazard Ratio von 0,359 [95 %-KI: (0,162; 0,799); p = 0,0089].

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Gesamtpopulation

Für den primären Endpunkt *progressionsfreies Überleben* der Studie CLL3001 zeigt sich in der Gesamtpopulation eine deutliche Überlegenheit der Interventionstherapie. Das Risiko für das Eintreten von Krankheitsprogression oder Tod war im Vergleich zur Behandlung mit BR + Placebo um 79,7 % reduziert und unterscheidet sich damit statistisch signifikant vom Kontroll-Arm [HR (95 %-KI): 0,203 (0,150; 0,276); p < 0,0001].

BR-Population

Bei Teilnehmern unter BR + Placebo-Behandlung betrug das mediane progressionsfreie Überleben zum ersten Datenschnitt 8,6 Monate (IRC-Auswertung). Im Interventions-Arm wurde das mediane progressionsfreie Überleben nicht erreicht. Das Hazard Ratio beträgt 0,243 [95 %-KI: (0,139; 0,424); p < 0,0001].

Ansprechen

Gesamtpopulation

Für den Endpunkt *Gesamtansprechen* zeigt sich in der Studie CLL3001 ein deutlicher Vorteil für Studienteilnehmer im BR + Ibrutinib-Arm [OR (95 %-KI): 2,27 (1,53; 3,36); p < 0,0001]. Von den Teilnehmern, die BR + Ibrutinib erhalten hatten, zeigten 82,7 % mindestens ein partielles Ansprechen, während dies bei 67,8 % der Studienteilnehmer der BR + Placebo-Gruppe beobachtet wurde (p < 0,00001).

BR-Population

Beim Endpunkt *Gesamtansprechen* kann ein deutlicher Vorteil für Studienteilnehmer unter BR + Ibrutinib-Therapie festgestellt werden. Die Gesamtansprechrate betrug im Interventions-Arm 73,6 % gegenüber 37,7 % im BR + Placebo-Arm [OR (95 %-KI): 4,596 (2,013; 10,493); p = 0,0003].

Krankheitsbezogene Symptome

Gesamtpopulation

Bei der Verschlechterung der *Fatigue* um mindestens einen Schweregrad zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil in der BR + Ibrutinib-Gruppe gegenüber der Kontrollgruppe [RD (95 %-KI): 0,017 (-0,032; -0,002); p = 0,0241]. In der Interventionsgruppe waren keine Studienteilnehmer von einer Verschlechterung des Symptoms *Fatigue* im Vergleich zur *Baseline* betroffen, während bei 1,7 % der Teilnehmer in der Kontroll-Gruppe eine Verschlechterung dieses Symptoms auftrat. Die zeitadjustierte Auswertung ergab für dieses Symptom keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Bei allen anderen Symptomen zeigen sich, bezogen auf die Häufigkeiten, keine weiteren statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Die mediane Zeit bis zur Verbesserung des Symptoms Gewichtsverlust um mindestens einen Grad war im BR + Ibrutinib-Arm im Vergleich zum BR + Placebo-Arm statistisch signifikant länger [4,1 vs. 2,1 Wochen; HR (95 %-KI): 0,443 (0,225; 0,873); p = 0,0187].

Beim Symptom Fieber war die Zeit bis zur Verbesserung im BR + Ibrutinib-Arm mit einem Median von 2,4 Wochen statistisch signifikant länger als im BR + Placebo-Arm mit einem Median von 2,1 Wochen [HR (95 %-KI): 0,226 (0,061; 0,386); p= 0,0258].

BR-Population

Bei der BR-Population können zwischen den Studienarmen keine statistisch signifikanten Unterschiede für die Häufigkeit und die Zeit bis zur Verbesserung oder Verschlechterung krankheitsbezogener Symptome ermittelt werden.

EORTC QLQ-C30 Symptomskalen

Compliance:

Gesamtpopulation

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

BR-Population

Zwischen den Behandlungsarmen waren für die *Compliance*-Raten keine schwerwiegenden Unterschiede zu beobachten. Für die ITT-Population und unabhängig vom Verbleib der Teilnehmer in der Studie, konnte bis zum fünften Zyklus in beiden Armen eine Rücklaufquote des EORTC QLQ-C30-Fragebogens von über 70 % beobachtet werden. Studienteilnehmer, die im Verlauf der Studie verstorben waren, wurden aus der ITT-Population herausgerechnet.

Minimal Clinically Important Difference:

Gesamtpopulation

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

BR-Population

Für die Symptomskala finanzielle Schwierigkeiten wurde bei einer MCID von zehn Punkten ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen ermittelt [HR (95 %-KI): 0,468 (0,225; 0,972); p = 0,0416]. Die Zeit bis zum Anstieg des Punktwertes war für Studienteilnehmer unter BR + Ibrutinib-Therapie länger als für Teilnehmer der Kontrollgruppe. Insgesamt zeigten 20,8 % der Studienteilnehmer unter BR + Ibrutinib-Therapie einen Anstieg, wohingegegen dies bei 39,6 % der Studienteilnehmer unter BR + Placebo-Therapie der Fall war [OR (95 %-KI): 0,399 (0,168; 0,945); p = 0,0368]. Für alle weiteren Symptomskalen wurden zwischen den Therapiearmen vergleichbare Daten ermittelt, sowohl für die Häufigkeit eines Anstiegs oder einer Abnahme als auch für die Zeit bis zum Anstieg oder einer Abnahme.

Die Relevanzschwellen von 15 oder 20 Punkten zeigen vergleichbare Ergebnisse zur MCID von zehn Punkten.

Mittelwertdifferenzen:

Gesamtpopulation

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

BR-Population

In der BR-Population konnte zwischen den Studienarmen für keine der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 ein klinisch relevanter Unterschied ermittelt werden.

EQ-5D-5L

Compliance:

Gesamtpopulation

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

BR-Population

Die Rücklaufquote für den EQ-5D-5L-Fragebogen lag, bezogen auf die Studienteilnehmer unter Behandlung, im BR + Ibrutinib-Behandlungsarm in allen Zyklen über 80 %. Im Kontroll-Arm dagegen waren jeweils geringere Quoten zu beobachten. Die Rücklaufquote bezogen auf die ITT-Population betrug in beiden Studienarmen bis zum fünften Zyklus über 70 %.

Minimal Clinically Important Difference:

Gesamtpopulation

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

BR-Population

Für die BR-Population sind die Ergebnisse der visuellen Analogskala und des *Utility Scores* unabhängig von der angesetzten Relevanzschwelle zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar.

Mittelwertdifferenzen:

Gesamtpopulation

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

BR-Population

Die Ergebnisse des Fragebogens EQ-5D-5L für die Studienteilnehmer unter BR + Ibrutinib-Behandlung waren vergleichbar mit den Ergebnissen der Studienteilnehmer des Kontroll-Arms. Des Weiteren wurde bezogen auf den *Utility Score* in keiner Domäne ein klinisch relevanter Unterschied zwischen den Studienarmen beobachtet.

Hämatologische Verbesserung

Gesamtpopulation

Die Ergebnisse hinsichtlich der hämatologischen Verbesserung waren zwischen den Therapiearmen nicht statistisch signifikant unterschiedlich.

Teilnehmer im BR + Ibrutinib-Arm erhielten statistisch signifikant seltener eine Vollbluttransfusion [OR (95 %-KI): 0,194 (0,04; 0,9); p = 0,0355]. Weitere statistisch signifikante Unterschiede ließen sich zwischen den Behandlungsarmen im Hinblick auf die Anwendung von Bluttransfusionen und Wachstumsfaktoren nicht erkennen.

BR-Population

In der BR-Population zeigte sich bei Studienteilnehmern des BR + Ibrutinib-Arms häufiger eine hämatologische Verbesserung (39,6 %) als bei Studienteilnehmern des BR + Placebo-Arms [20,8 %; OR (95 %-KI): 2,506 (1,058; 5,935); p = 0,0368]. Die Zeit bis zur Verbesserung war in beiden Therapiearmen nicht signifikant unterschiedlich. Ebenso trat bei Studienteilnehmern mit Zytopenie zur *Baseline* unterBR + Ibrutinib-Therapie häufiger eine Verbesserung der Thrombozytenzahlen (37,5 %) als bei den Studienteilnehmern, die BR + Placebo erhalten hatten, auf [9,4 %; OR (95 %-KI): 5,799 (1,363; 24,662); p = 0,0173]. Zudem war die Zeit bis zum Auftreten einer anhaltenden Verbesserung der Thrombozyten-zahlen im BR + Ibrutinib-Arm deutlich kürzer als bei Teilnehmern, die eine Therapie mit BR + Placebo erhalten hatten [HR (95 %-KI): 4,413 (1,189; 16,370); p = 0,0265].

Zwischen den Behandlungsarmen der BR-Population lassen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Anwendung von Bluttransfusionen und Wachstumsfaktoren erkennen.

Lebensqualität

FACIT-Fatigue

Compliance:

Gesamtpopulation

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

BR-Population

In der BR-Population war die *Compliance*-Rate für die Teilnehmer unter Behandlung, unabhängig vom Verbleib in der Studie, bis zum Studienende stabil und in beiden Behandlungsarmen vergleichbar. Bezogen auf die ITT-Population lag im BR + Ibrutinib-Arm bis Zyklus 8 der Rücklauf teils deutlich über 80 %. Dies konnte im Kontroll-Arm nur bis zum vierten Zyklus beobachtet werden.

Minimal Clinically Important Difference:

Gesamtpopulation

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

BR-Population

Für die BR-Population sind die Ergebnisse des FACIT-Fatigue für eine MCID von drei, vier und sechs Punkten zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar.

Mittelwertdifferenzen:

Gesamtpopulation

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

BR-Population

Die Analyse der Veränderungen der Punktwerte auf der FACIT-Fatigue-Skala anhand von standardisierten Mittelwerten zeigen keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen der Studie CLL3001, d.h. keines der ermittelten Konfidenzintervalle der SMD lag vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle.

EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen

Compliance:

Gesamtpopulation

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

BR-Population

Zwischen den Behandlungsarmen waren bei den *Compliance*-Raten keine schwerwiegenden Unterschiede zu beobachten. Für die ITT-Population und unabhängig vom Verbleib der Teilnehmer in der Studie, konnte bis zum fünften Zyklus in beiden Armen eine Rücklaufquote des EORTC QLQ-C30-Fragebogens von über 70 % beobachtet werden. Studienteilnehmer, die im Verlauf der Studie verstorben waren, wurden aus der ITT-Population herausgerechnet.

Minimal Clinically Important Difference:

Gesamtpopulation

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

BR-Population

Bei einer MCID von zehn und 15 Punkten liefert die Analyse der BR-Population einen statistisch signifikanten Vorteil für Studienteilnehmer des BR + Ibrutinib-Arms bei der Skala soziale Funktion. Eine Verschlechterung (Abnahme des Punktwerts) zeigte sich für 50,9 % der Teilnehmer unter Behandlung mit BR + Placebo, wohingegen nur für 30,2 % der Teilnehmer des BR + Ibrutinib-Arms eine relevante Verschlechterung (Abnahme des Punktwerts) messbar war [OR (95 %-KI): 0,416 (0,188; 0,923); p = 0,0311]. Gleichzeitig trat die klinisch relevante Verschlechterung der sozialen Funktion bei Teilnehmern des BR + Placebo deutlich früher auf als im BR + Ibrutinib-Arm [HR (95 %-KI): 0,536 (0,288; 0,966); p = 0,0487].

Bei einer MCID von 20 Punkten zeigt sich für Teilnehmer des BR + Ibrutinib-Arms früher als für Teilnehmer unter Behandlung mit BR + Placebo eine Verschlechterung (Abnahme des Punktwerts) der kognitiven Fähigkeiten [HR (95 %-KI): 3,223 (1,039; 9,993); p = 0,0427]. Darüber hinaus wurde eine klinisch relevante Verschlechterung (Abnahme des Punktwerts) der kognitiven Funktion bei 22,6 % der Teilnehmer unter Behandlung mit BR + Ibrutinib gegenüber 7,5 % im BR + Placebo-Arm beobachtet [OR (95 %-KI): 3,585 (1,074; 11,965); p = 0,0379].

Mittelwertdifferenzen:

Gesamtpopulation

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

BR-Population

Es wurde weder für den allgemeinen Gesundheitszustand noch für andere Funktionsskalen ein klinisch relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ermittelt. Die Lebensqualität war für die BR-Population zwischen beiden Studienarmen vergleichbar.

EORTC QLQ CLL 16

Compliance:

Gesamtpopulation

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

Mittelwertdifferenzen:

Gesamtpopulation

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

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

BR-Population

Der Fragebogen EORTC QLQ-CLL16 ist bisher nicht validiert, auch wenn die durch dieses Intrument erfasste Veränderung der Lebensqualität als patientenrelevanter Endpunkt angesehen wird. Aus diesem Grund werden nur Ergebnisse, die im Studienbericht aufgeführt sind, im Dossier dargestellt. Ein Zuschnitt der Ergebnisse für die BR-Population erfolgte nicht.

Nebenwirkungen

Gesamtpopulation

In der Studie CLL3001 wurde für beinahe jeden Studienteilnehmer ein unerwünschtes Ereignis berichtet (96,9 vs. 97,2 %). Studienteilnehmer, die BR + Ibrutinib erhielten, hatten statistisch signifikant häufiger ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis als Teilnehmer, die BR + Placebo erhalten hatten [OR (95 %-KI): 1,419 (1,021; 1,971); p = 0,037]. Das Risiko, die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen abzubrechen, ein unerwünschtes Ereignis zu erleiden, welches zum Tod führt, oder ein unerwünschtes Ereignis mit einem Schweregrad von mindestens Grad drei zu erleiden, unterschied sich zwischen den Behandlungsarmen nicht signifikant. Auch der Zeitpunkt, zu dem Nebenwirkungen auftraten, war zwischen den Therapiearmen nicht signifikant unterschiedlich.

Bei den häufigsten unerwünschten Ereignissen, die bei mehr als 5 % der Studienteilnehmer in mindestens einem Studienarm auftraten, wurde für die Studienteilnehmer der Gesamtpopulation unter BR + Ibrutinib-Behandlung ein statistisch signifikant höheres Risiko für das Auftreten der unerwünschten Ereignisse Diarrhö, Muskelspasmen, Hypertension, Hämatome, Kontusion, Vorhofflimmern, Hautausschlag und Hautläsionen beobachtet. Im Fall von Diarrhö, Muskelspasmen, Hypertension, Hämatome, Kontusion und Vorhofflimmern war außerdem ein statistisch signifikanter Unterschied bei der Zeit bis zum ersten Auftreten der unerwünschten Ereignisse zuungunsten von Ibrutinib feststellbar.

Im Gegensatz dazu wurde für die Studienteilnehmer der Gesamtpopulation unter BR + Placebo-Behandlung ein statistisch signifikant höheres Risiko für das Auftreten von Dyspnoe, *Herpes Zoster* und Husten festgestellt. Die Zeit bis zum ersten Auftreten der unerwünschten Ereignisse Dyspnoe und *Herpes Zoster* war zudem bei Teilnehmern, die BR + Placebo erhielten, statistisch signifikant kürzer als bei Studienteilnehmer, die BR + Ibrutinib erhalten hatten.

Das Risiko das unerwünschte Ereignis Anämie mit einem CTC-Grad von mindestens drei zu erleiden, war im BR + Placebo-Arm (8,0 %) statistisch signifikant höher als im BR + Ibrutinib-Arm (3,5 %). Zudem war die Zeit bis zum ersten Auftreten einer Anämie unter BR + Placebo statistisch signifikant kürzer als unter BR + Ibrutinib [OR (95 %-KI): 0,414 (0,194; 0,887); p = 0,0233; HR (95 %-KI): 0,426 (0,203; 0,895); p = 0,0243]. Weitere unerwünschte Ereignisse mit einem CTC-Grad von mindestens drei unterschieden sich nicht signifikant zwischen den beiden Studienarmen der Gesamtpopulation.

Bei den häufigsten schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, die bei mehr als 2 % der Studienteilnehmer in mindestens einem Studienarm aufgetreten waren, lagen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Therapiearmen vor.

<u>BR-Population</u>

In der BR-Population der Studie CLL3001 wurde für beinahe jeden Studienteilnehmer ein unerwünschtes Ereignis berichtet (96,2 vs. 98,1 %). Studienteilnehmer der BR-Population, die BR + Ibrutinib erhielten, hatten statistisch signifikant häufiger ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis als Teilnehmer, die BR + Placebo erhalten hatten [OR (95 %-KI): 2,306 (1,045; 5,088); p = 0,0386]. Das Risiko, die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen abzubrechen, ein unerwünschtes Ereignis zu erleiden, welches zum Tod führt, oder ein unerwünschtes Ereignis mit einem Schweregrad von mindestens Grad drei zu erleiden, unterschied sich zwischen den Behandlungsarmen nicht signifikant. Auch der Zeitpunkt, zu dem Nebenwirkungen auftraten, war zwischen den Therapiearmen nicht wesentlich unterschiedlich.

Bei den häufigsten unerwünschten Ereignissen, die bei mehr als 5 % der Studienteilnehmer in mindestens einem Studienarm aufgetreten waren, wurde für die Studienteilnehmer der BR-Population unter BR + Ibrutinib-Behandlung ein statistisch signifikant höheres Risiko für das Auftreten der unerwünschten Ereignisse Bronchitis und Sinusitis beobachtet. Im Gegensatz dazu wurde für die Studienteilnehmer der BR-Population unter BR + Placebo-Behandlung ein statistisch signifikant höheres Risiko für das Auftreten einer Anämie festgestellt. Zudem war die Zeit bis zum ersten Auftreten einer Anämie bei Teilnehmern, die BR + Placebo erhielten, statistisch signifikant kürzer als bei Studienteilnehmer, die BR + Ibrutinib erhalten hatten.

Unerwünschte Ereignisse mit einem CTC-Grad von mindestens drei unterschieden sich zwischen den beiden Studienarmen der BR-Population nicht signifikant. Ferner wurde bei den häufigsten schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, die bei mehr als 2 % der Studienteilnehmer in mindestens einem Studienarm aufgetreten waren, keine Unterschiede zwischen den Studienarmen festgestellt.

Die Ergebnisse der Studie CLL3001 werden in der nachfolgenden Tabelle noch einmal zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 4-3: Zusammenfassung der Ergebnisse für die Studie CLL3001 (HELIOS)

Endpunkt	Ergebnis	Zusatznutzen
Mortalität (Gesamtüberleben)		
Gesamtpopulation		**beträchtlich**
IPCW[a]	HR: 0,549; 95 %-KI: (0,322; 0,935); p = n. b.	
RPSFT mit *Recensoring*[b]	HR: 0,562; 95 %-KI: (0,316; 1,0); p = 0,023642	
ITT	HR: 0,628; 95 %-KI: (0,385; 1,024); p = 0,0598	
Zensierung bei CO[c]	HR: 0, 639; 95 %-KI: (0,388; 1,052); p = 0,076	
BR-Population		
ITT	HR: 0,396; 95 %-KI: (0,179; 0,876); p = 0,0179	
Zensierung bei CO[c]	HR: 0,359; 95 %-KI: (0,162; 0,799); p = 0,0089	
Morbidität (PFS)		
Gesamtpopulation		**erheblich**
IRC	Median: n. e. vs. 13,3 Monate HR:0,203; 95 %-KI: (0,150; 0,276); p < 0,0001	
BR-Population		
IRC	Median: n. e. vs. 8,6 Monate HR: 0,243; 95 %-KI: (0,139; 0,424); p < 0,0001	

Endpunkt	Ergebnis		Zusatznutzen
Morbidität (Gesamtansprechen)			
Gesamtpopulation			**erheblich**
IRC	Häufigkeit: 82,7 % vs. 67,8 % OR: 2,268; 95 %-KI: (1,53; 3,36); p < 0,0001 RR: 1,22; 95 %-KI: (1,11; 1,34); p < 0,0001 RD: 0,15; 95 %-KI: (0,081; 0,219); p < 0,0001		
BR-Population			**erheblich**
IRC	Häufigkeit: 73,6 % vs. 37,7 % OR: 4,596; 95 %-KI: (2,013; 10493); p = 0,0003 RR: 1,95; 95 %-KI: (1,33; 2,86); p = 0,0002 RD: 0,3585; 95 %-KI: (0,182; 0,5349); p < 0,0001		
Morbidität (Krankheitsbezogene Symptome)			
Gesamtpopulation			**kein Zusatznutzen**
Symptom	**Verbesserung ≥ 1 Grad** **OR (95 %-KI); p-Wert** **HR (95 %-KI); p-Wert**	**Verschlechterung ≥ 1 Grad** **OR (95 %-KI); p-Wert** **HR (95 %-KI); p-Wert**	
Gewichtsverlust	0,702 (0,415; 1,187); 0,1866 0,443 (0,225; 0,873); 0,0187	0,0 (0,00; n. b.); n. b. 0,0 (0,0; n. b.); n. b.	
Fatigue	1,014 (0,732; 1,405); 0,9337 0,959 (-0,748; 1,23); 0,7406	0,00 (0,00; n. b.); n. b. 0,0 (0,0; n. b.); n. b.	
Anorexie	0,793 (0,435; 1,444); 0,4475 0,552 (0,269; 1,135); 0,106	1,00 (0,062; 16,07); 1,00 1,002 (0,063; 16,016); 0,999	
Nachtschweiß	1,058 (0,762; 1,468); 0,7381 1,18 (0,896; 1,552); 0,2383	n. b. n. b.	
Bauchschmerzen	1,104 (0,667; 1,826); 0,7004 1,067 (0,643; 1,771); 0,8022	n. b. n. b.	

Endpunkt	Ergebnis		Zusatznutzen
Fieber	1,00 (0,49; 2,04); 1,00 0,226 (0,061; 0,386); 0,0258	n. b. n. b.	
BR-Population			**kein Zusatznutzen**
Symptom	**Verbesserung ≥ 1 Grad** **OR (95 %-KI); p-Wert** **HR (95 %-KI); p-Wert**	**Verschlechterung ≥ 1 Grad** **OR (95 %-KI); p-Wert** **HR (95 %-KI); p-Wert**	
Gewichtsverlust	0,448 (0,142; 1,414); 0,1709 0,222 (0,042; 1,177); 0,0771	n. b. n. b.	
Fatigue	1,576 (0,732; 3,392); 0,2447 1,192 (0,657; 2,164); 0,5638	n. b. n. b.	
Anorexie	0,549 (0,184; 1,638); 0,2823 0,300 (0,075; 1,201); 0,0889	n. b. n. b.	
Nachtschweiß	0,927 (0,432; 1,990); 0,8456 1,326 (0,713; 2,465); 0,3727	n. b. n. b.	
Bauchschmerzen	0,869 (0,307; 2,457); 0,7914 0,834 (0,296; 2,348); 0,7315	n. b. n. b.	
Fieber	1,864 (0,512; 6,790); 0,3450 0,0 (0,0; n. b.); n. b.	n. b. n. b.	
Morbidität (EORTC Symptomskalen)			
Gesamtpopulation			**kein Zusatznutzen**
Skala	**Anstieg 10 Punkte** **OR (95 %-KI); p-Wert** **HR (95 %-KI); p-Wert**	**Abnahme 10 Punkte** **OR (95 %-KI); p-Wert** **HR (95 %-KI); p-Wert**	
Fatigue	1,102 (0,80; 1,53); 0,5601 1,113 (0,879; 1,410); 0,3729	0,958 (0,69; 1,33); 0,8002 1,002 (0,809; 1,241); 0,9857	

Endpunkt	Ergebnis		Zusatznutzen
Übelkeit und Erbrechen	1,315 (0,94; 1,84); 0,1075 1,237 (0,955; 1,601); 0,1071	0,949 (0,60; 1,49); 0,8185 0,966 (0,639; 1,461); 0,8707	kein Zusatznutzen
Schmerz	1,028 (0,74; 1,42) 0,8674 1,027 (0,808; 1,307); 0,8253	1,000 (0,70; 1,42); 1,0000 1,009 (0,754; 1,349); 0,9540	
Dyspnoe	1,394 (0,97; 2,00); 0,0693 1,319 (0,98; 1,78); 0,0716	0,938 (0,66; 1,33); 0,7202 0,969 (0,724; 1,296); 0,8305	
Insomnie	1,099 (0,78; 1,56); 0,5943 1,118 (0,840; 1,489); 0,4447	1,296 (0,93; 1,81); 0,1275 1,237 (0,956; 1,600); 0,1055	
Appetitlosigkeit	1,341 (0,95; 1,89); 0,0958 1,265 (0,955; 1,676); 0,1007	0,927 (0,63; 1,36); 0,6978 0,957 (0,687; 1,333); 0,7944	
Obstipation	1,491 (1,04; 2,14); 0,0294 1,360 (1,006; 1,840); 0,0459	1,303 (0,85; 2,00); 0,2290 1,264 (0,854; 1,872); 0,2420	
Diarrhoe	1,334 (0,95; 1,88); 0,0989 1,291 (0,980; 1,700); 0,0690	1,271 (0,81; 2,00); 0,3004 1,225 (0,807; 1,860); 0,3413	
Finanzielle Schwierigkeiten	1,642 (1,13; 2,38); 0,0090 1,549 (1,125; 2,132); 0,0074	0,667 (0,45; 0, 98); 0,0406 0,714 (0,508; 1,002); 0,0514	
BR-Population			**kein Zusatznutzen**
Skala	**Anstieg 10 Punkte** **OR (95 %-KI); p-Wert** **HR (95 %-KI); p-Wert**	**Abnahme 10 Punkte** **OR (95 %-KI); p-Wert** **HR (95 %-KI); p-Wert**	
Fatigue	1,261 (0,583; 2,728); 0,5557 1,190 (0,720; 1,968); 0,4977	1,000 (0,466; 2,144); 1,0000 0,995 (0,572; 1,733); 0,9870	

Endpunkt	Ergebnis		Zusatznutzen
Übelkeit und Erbrechen	1,723 (0,792; 3,751); 0,1704 1,562 (0,865; 2,824); 0,1395	2,052 (0,698; 6,031); 0,1915 1,934 (0,715; 5,231); 0,1937	**kein Zusatznutzen**
Schmerz	0,737 (0,342; 1,587); 0,4355 0,813 (0,460; 1,435); 0,4744	0,924 (0,423; 2,019); 0,8419 0,969 (0,525; 1,788); 0,9206	
Dyspnoe	1,662 (0,738; 3,746) 0,2201 1,574 (0,811; 3,053); 0,1801	0,841 (0,372; 1,903); 0,6774 0,933 (0,476; 1,831); 0,8411	
Insomnie	1,477 (0,619; 3,528) 0,3795 1,439 (0,681; 3,041); 0,3409	0,860 (0,401; 1,843); 0,6978 0,967 (0,566; 1,651); 0,9022	
Appetitlosigkeit	1,477 (0,619; 3,528) 0,3795 1,439 (0,681; 3,041); 0,3409	0,760 (0,328; 1,761); 0,5223 0,865 (0,426; 1,755); 0,6873	
Obstipation	1,859 (0,753; 4,592); 0,1787 1,682 (0,763; 3,707); 0,1973	0,570 (0,222; 1,461); 0,2419 0,632 (0,273; 1,461); 0,2832	
Diarrhoe	0,706 (0,311; 1,604); 0,4060 0,780 (0,396; 1,536); 0,4728	2,233 (0,707; 7,049); 0,1709 2,094 (0,715; 6,129); 0,1774	
Finanzielle Schwierigkeiten	0,399 (0,168; 0,945); 0,0368 0,468 (0,225; 0,972); 0,0416	1,402 (0,625; 3,143); 0,4127 1,324 (0,686; 2,555); 0,4029	

Endpunkt	Ergebnis		Zusatznutzen
Morbidität (EQ-5D-5L)			
Gesamtpopulation			**kein Zusatznutzen**
EQ-5D-5L	**Anstieg (Verbesserung) 7 Punkte** **OR (95 %-KI); p-Wert** **HR (95 %-KI); p-Wert**	**Abnahme (Verschlechterung) 7 Punkte** **OR (95 %-KI); p-Wert** **HR (95 %-KI); p-Wert**	
VAS	0,99 (0,71; 1,38); 0,93 1,061 (0,861; 1,306); 0,5800	1,11 (0,79; 1,54); 0,55 1,085 (0,839; 1,403); 0,5340	
Utility Score	0,85 (0,61; 1,17); 0,32 0,916 (0,730; 1,150); 0,4520	1,20 (0,86;1,66); 0,28 1,157 (0,912; 1,466); 0,2295	
BR-Population			**kein Zusatznutzen**
EQ-5D-5L	**Anstieg (Verbesserung) 7 Punkte** **OR (95 %-KI); p-Wert** **HR (95 %-KI); p-Wert**	**Abnahme (Verschlechterung) 7 Punkte** **OR (95 %-KI); p-Wert** **HR (95 %-KI); p-Wert**	
VAS	1,366 (0,629; 2,965); 0,4309 1,183 (0,718; 1,950); 0,5083	0,685 (0,319; 1,472); 0,3321 0,803 (0,467; 1,381); 0,4279	
Utility Score	1,361 (0,630; 2,940); 0,4336 1,237 (0,745; 2,056); 0,4111	0,634 (0,294; 1,365); 0,2441 0,740 (0,436; 1,256); 0,2649	
Morbidität (Hämatologische Verbesserung)			
Gesamtpopulation			**kein Zusatznutzen**
Hämatologische Verbesserung	**OR (95 %-KI); p-Wert** **HR (95 %-KI); p-Wert**		
Jegliche Verbesserung	0,859 (0,61; 1,21); 0,3832 0,883 (0,67; 1,16); 0,3783		
Hämoglobin	0,897(0,62; 1,309); 0,5675 0,904 (0,66; 1,25); 0,5421		
Thrombozyten	0,760 (0,499; 1,16); 0,2011 0,776 (0,53; 1,14); 0,1914		
Transfusionen	**OR (95 %-KI); p-Wert**		

Endpunkt	Ergebnis		Zusatznutzen
Jegliche Transfusion	0,761 (0,52; 1,11); 0,1538		
Vollblut	0,194 (0,04; 0,9); 0,0355		
Erythrozytenkonzentrat	0,701 (0,47; 1,04); 0,0749		
Frischplasma	1,678 (0,4; 7,09); 0,4811		
Andere	0,662 (0,19; 2,37); 0,5263		
BR-Population			**kein Zustaznutzen**
Hämatologische Verbesserung	**OR (95 %-KI); p-Wert** **HR (95 %-KI); p-Wert**		
Jegliche Verbesserung	2,506 (1,058; 5,935); 0,0368 2,038 (0,981; 4,233); 0,0563		
Hämoglobin	2,019 (0,766; 5,320); 0,1551 1,731 (0,726; 4,127); 0,2161		
Thrombozyten	2,293 (0,790; 6,656); 0,1270 1,946 (0,729; 5,194); 0,1835		
Transfusionen	**OR (95 %-KI); p-Wert**		
Jegliche Transfusion	0,519 (0,228; 1,180); 0,1176		
Vollblut	0,327 (0,033; 3,248); 0,3399		
Erythrozytenkonzentrat	0,457 (0,196; 1,067); 0,0704		
Frischplasma	0,500 (0,044; 5,689); 0,5764		
Andere	0,500 (0,044; 5,689); 0,5764		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACIT-Fatigue)			
Gesamtpopulation			**kein Zusatznutzen**
FACIT-Fatigue	**Anstieg (Verbesserung) 4 Punkte** **OR (95 %-KI); p-Wert** **HR (95 %-KI); p-Wert**	**Abnahme (Verschlechterung) 4 Punkte** **OR (95 %-KI); p-Wert** **HR (95 %-KI); p-Wert**	
	0,906 (0,652; 1,259); 0,5574 0,887 (0,713; 1,102); 0,2789	1,267 (0,913; 1,759); 0,1563 1,219 (0,958; 1,551); 0,1066	

Endpunkt	Ergebnis		Zusatznutzen
BR-Population			**kein Zusatznutzen**
FACIT-Fatigue	**Anstieg (Verbesserung) 4 Punkte** **OR (95 %-KI); p-Wert** **HR (95 %-KI); p-Wert**	**Abnahme (Verschlechterung) 4 Punkte** **OR (95 %-KI); p-Wert** **HR (95 %-KI); p-Wert**	
	1,473 (0,679; 3,195); 0,3266 1,138 (0,687; 1,883); 0,6162	1,079 (0,503; 2,311); 0,8459 1,168 (0,675; 2,024); 0,5787	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC Funktionsskalen)			
Gesamtpopulation			**kein Zusatznutzen**
Skala	**Anstieg (Verbesserung) 10 Punkte** **OR (95 %-KI); p-Wert** **HR (95 %-KI); p-Wert**	**Abnahme (Verschlechterung) 10 Punkte** **OR (95 %-KI); p-Wert** **HR (95 %-KI); p-Wert**	
allgemeiner Gesundheitszustand	1,150 (0,83; 1,6); 0,4038 1,123 (0,900; 1,402); 0,3046	0,970 (0,69; 1,36); 0,8624 0,979 (0,746; 1,286); 0,8809	
Rollenfunktion	1,155 (0,83; 1,61); 0,3969 1,146 (0,887; 1,482); 0,2968	1,380 (0,99; 1,92); 0,0548 1,219 (0,955; 1,556); 0,1117	
emotionales Befinden	1,123 (0,80; 1,57); 0,4954 1,101 (0,848; 1,429); 0,4703	1,171 (0,83; 1,66); 0,3748 1,126 (0,844; 1,501); 0,4198	
physische Funktion	1,044 (0,75; 1,46); 0,7989 1,041 (0,804; 1,348); 0,7594	1,259 (0,89; 1,78); 0,1895 1,211 (0,916; 1,601); 0,1797	
kognitive Funktion	1,000 (0,71; 1,41); 1,0000 1,007 (0,762; 1,331); 0,9590	1,088 (0,78; 1,51); 0,6149 1,087 (0,849; 1,392); 0,5086	
soziale Funktion	1,000 (0,72; 1,40); 1,0000 1,013 (0,781; 1,314); 0,9219	1,255 (0,90; 1,75); 0,1781 1,162 (0,902; 1,495); 0,2452	

Endpunkt	Ergebnis		Zusatznutzen
BR-Population			**gering**
Skala	**Anstieg (Verbesserung) 10 Punkte** **OR (95 %-KI); p-Wert** **HR (95 %-KI); p-Wert**	**Abnahme (Verschlechterung) 10 Punkte** **OR (95 %-KI); p-Wert** **HR (95 %-KI); p-Wert**	
allgemeiner Gesundheitszustand	1,079 (0,503; 2,311); 0,8459 1,129 (0,655; 1,915); 0,6536	0,845 (0,378; 1,890); 0,6818 0,894 (0,464; 1,721); 0,7370	
Rollenfunktion	1,000 (80,464; 2,156); 1,000 1,000 (0,561; 1,783); 1,000	1,703 (0,789; 3,673); 0,1749 1,462 (0,840; 2,564); 0,1791	
emotionales Befinden	1,270 (0,580; 2,780); 0,5499 1,223 (0,662; 2,260); 0,5206	0,916 (0,402; 2,084); 0,8339 0,970 (0,490; 1,921); 0,9310	
physische Funktion	0,854 (0,392; 1,861); 0,6913 0,905 (0,494; 1,658); 0,7457	0,793 (0,367; 1,716); 0,5557 0,853 (0,474; 1,533); 0,5946	
kognitive Funktion	1,087 (0,489; 2,416); 0,8386 1,057 (0,555; 2,013); 0,8669	1,000 (0,464; 2,156); 1,000 1,090 (0,611; 1,944); 0,7706	
soziale Funktion	1,261 (0,583; 2,728); 0,5557 1,219 (0,678; 2,190); 0,5080	0,416 (0,188; 0,923); 0,0311 0,536 (0,288; 0,966); 0,0487	
Nebenwirkungen			
Gesamtpopulation			**kein Schaden**
UE	**OR (95 %-KI); p-Wert** **HR (95 %-KI); p-Wert**		
jegliches UE	0,886 (0,337; 2,329); 0,8056 0,981; 0,813; 1,185);0,8447		
jegliches SUE	1,419 (1,021; 1,971); 0,037 1,173; (0,925; 1,487); 0,1883		
UE, die zum Therapieabbruch führten	1,283 (0,758; 2,096); 0,3199 1,158; (0,731; 1,833); 0,5327		

Endpunkt	Ergebnis	Zusatznutzen
UE, die zum Tod führten	1,059; (0,544; 2,063); 0,8651 0,926; (0,484; 1,77); 0,8158	
jegliches UE ≥ Grad 3	1,298 (0,846; 1,993); 0,2322 1,065; (0,887; 1,279); 0,5001	
BR-Population		**kein Schaden**
UE	**OR (95 %-KI); p-Wert** **HR (95 %-KI); p-Wert**	
jegliches UE	0,481 (0,042; 5,470); 0,5550 1,154 (0,750; 1,776); 0,5157	
jegliches SUE	2,306 (1,045; 5,088); 0,0386 0,986 (0,584; 1,665); 0,9593	
UE, die zum Therapieabbruch führten	0,531 (0,191; 1,479); 0,2262 0,402 (0,157; 1,035); 0,0589	
UE, die zum Tod führten	0,760 (0,260; 2,221); 0,6165 0,494 (0,181; 1,350); 0,1692	
jegliches UE ≥ Grad 3	0,573 (0,174; 1,883); 0,3589 0,674 (0,441; 1,030); 0,0680	

a: *Cross-over* Korrektur anhand IPCW-Analyse
b: *Cross-over*-Korrektur anhand RPSFT-Analyse
c: Zensierung von Studienteilnehmern des BR + Placebo-Arms bei *Cross-over* in den BR + Ibrutinib-Arm
CO: *Cross-over*; CTC: *Common Terminology Criteria* ; IPE: *Iterative Parameter Estimation*; MCID: *Minimum Clinically Important Difference*; MWD: Mittelwertdifferenz; n. b.: nicht berechenbar, n. e.: nicht erreicht; KI: Konfidenzintervall; OR: *Odds Ratio*; RD: Risikodifferenz; RR: *Risk Ratio;* SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

Subgruppenanalysen:

In der Gesamtpopulation zeigen die Subgruppenanalysen, dass Studienteilnehmer mit Risikofaktoren (del11q, IgVH nicht mutiert) hinsichtlich der Endpunkte Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben und Gesamtansprechen in besonderem Maße von einer Ibrutinib-Therapie profitieren.

Für alle übrigen Subgruppen der Gesamt- und der BR-Population ließ sich trotz einzelner Hinweise auf Effektmodifikation eine vergleichbare Tendenz in den Ergebnissen zu Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen beobachten.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Für das Anwendungsgebiet der vorbehandelten Patienten mit CLL, die für eine Chemotherapie geeignet sind, führte eine Behandlung mit Ibrutinib in Kombination mit Bendamustin + Rituximab im Vergleich zu der Kontrolltherapie zu einer signifikanten und therapierelevanten Reduktion des **Mortalitätsrisikos.** Dieser Effekt lag **unter dem wahren Effekt, da in der aufgeführten Studie die Möglichkeit eines *Cross-overs*** vom Kontroll-Arm in den Interventions-Arm von den Patienten wahrgenommen wurde. In der Studie CLL3001 konnte auf Basis einer ITT-Analyse in der BR Population der mindestens beträchtliche Mortalitätsvorteil von Ibrutinib in Kombination mit BR gegenüber Placebo in Kombination mit BR dargelegt werden.

Darüber hinaus zeigte sich auch beim **progressionsfreien Überleben eine erhebliche Überlegenheit der Kombinationstherapie** mit Ibrutinib gegenüber der Kontrolltherapie.

Trotz der zusätzlichen Gabe von Ibrutinib zu der BR Therapie konnte generell **kein negativer Einfluss der Kombinationstherapie auf Symptome und auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität** im direkten Vergleich für die BR-Population ermittelt werden. Vielmehr zeigte sich, dass die zusätzliche Gabe von Ibrutinib zu **Vorteilen bei der sozialen Funktion führte**.

Bei den **unerwünschten Ereignissen** zeigt sich unter Berücksichtigung der längeren Behandlungszeiten kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Die *Unerwünschten Ereignisse* waren konsistent mit den Ergebnissen zu den Symptomskalen des EORTC.

In der **Gesamtschau** führte die Kombinationstherapie mit Ibrutinib gegenüber einer Therapie mit BR, die als repräsentativ für die zweckmäßige Vergleichstherapie angesehen wird, zu einer nachhaltigen, bisher nicht erreichten, großen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 der Arzneimittel-Nutzenverordnung. Insbesondere führte sie in der BR-Population zu einer Verlängerung der Überlebensdauer und zu einer spürbaren Linderung der Erkrankung. Für die Zulassungspopulation ergibt sich ein Hinweis auf einen **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 in Kombination mit Bendamustin und Rituximab zur Behandlung erwachsener Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben und für die eine Chemotherapie angezeigt ist, soll gemäß § 35a SGB V bewertet werden.

Patientenpopulation

Für den Wirkstoff Ibrutinib in der in der Fragestellung beschriebenen Indikation nahm Janssen-Cilag am 13.07.2016 ein Beratungsgespräch beim G-BA in Anspruch [1]. Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Ibrutinib in Kombination mit Bendamustin und Rituximab für erwachsene Patienten mit CLL, die mindestens eine Vortherapie erhalten haben und für die eine Chemotherapie angezeigt ist, lautet patientenindividuelle, optimierte Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung des Zulassungsstatus, bevorzugt in Kombination mit Rituximab (BR) sofern angezeigt.

Für die Bewertung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens im Vergleich zu der oben genannten zweckmäßigen Vergleichstherapie wird sowohl die Gesamtpopulation der Studie CLL3001 als auch eine Teilpopulation von Teilnehmern der Studie CLL3001 herangezogen, die als BR-Population bezeichnet wird. Für diese Population sollte anhand von zwei Kriterien sichergestellt werden, dass eine Therapie mit Bendamustin in Kombination mit Rituximab die alleinige zweckmäßige darstellt. Zum einen wurde anhand einer Refraktärität auf eine Purinanaloga-Therapie geschlussfolgert, dass für diese Patienten eine erneute zeitnahe Therapie mit einem Purinanalogon (z. B. FCR) nicht in Frage kam. Zum anderen wurde aus der Tatsache, dass die Teilnehmer der Teilpopulation mindestens zwei Vortherapien aufwiesen, geschlosssen, dass andere chemotherapeutische Optionen bereits ausgeschöpft sind und eine Behandlung mit Bendamustin in Kombination mit Rituximab somit die bestmögliche patientenindividuell optimierte Therapie darstellt.

Hierzu wurden die in der Studie verwendeten Stratifizierungsfaktoren „Refraktärität zu Purinanaloga-Therapie“ (*ja* oder *nein*) und „Anzahl der Vortherapien“ (1 oder > 1) herangezogen, sodass der Erhalt der Randomisierung gewährleistet wurde. Refraktärität wurde in diesem Fall als Krankheitsprogression (*Progressive Disease*; PD) oder stabile Erkrankung (*Stable Disease*; SD) während einer Purinanaloga-Therapie oder als Auftreten eines Rezidivs innerhalb von zwölf Monaten nach der letzten Dosis einer Purinanaloga-Therapie definiert. Als einzelne Therapielinie wurden Mono- oder Kombinations-Therapien definiert, die durch Krankheitsprogression, Refraktärität, ein therapiefreies Intervall von mindestens sechs Monaten oder einen Therapiewechsel aufgrund von ungenügendem Ansprechen voneinander abgegrenzt waren [4].

Intervention

In der beschriebenen Indikation wird Ibrutinib (IMBRUVICA®) in einer Dosis von 420 mg täglich gemäß der Fachinformation verwendet [2]. Zusätzlich erhielten sämtliche Studienteilnehmer BR für maximal sechs Zyklen (Bendamustin-Hydrochlorid: 70 mg/m^2 als IV-Infusion an Tag 2 und 3 im ersten Zyklus und an Tag 1 und 2 in Zyklus 2 bis 6; Rituximab: 375 mg/m^2 an Tag 1 im ersten Zyklus und 500 mg/m^2 an Tag 1 im Zyklus 2 bis 6).

Vergleichstherapie

Die vom G-BA vergebene zweckmäßige Vergleichstherapie ist patientenindividuelle, optimierte Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung des Zulassungsstatus, bevorzugt in Kombination mit Rituximab sofern angezeigt [1]. BR stellt aufgrund des Versorgungsanteils den besten Vertreter der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar, wie in Modul 3 des vorliegenden Dossiers näher beschreiben wird (Abschnitt 3.1).

Endpunkte

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

Mortalität

- Gesamtüberleben

Morbidität

Die Morbidität wurde anhand der folgenden Endpunkte operationalisiert:

- progressionsfreies Überleben
- Ansprechen
- krankheitsbezogene Symptome
- EORTC QLQ-C30 Symptomskalen
- EQ-5D-5L Visuelle Analogskala und *Utility Score* (Deutsche Populationsgewichte)
- hämatologische Verbesserung

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand der folgenden Endpunkte operationalisiert:

- FACIT-Fatigue
- EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen
- EORTC QLQ-CLL16

Nebenwirkungen

Nebenwirkungen wurden anhand der folgenden Endpunkte operationalisiert:

- Jegliches UE
- Jegliches SUE
- UE, die zum Therapieabbruch führten

- UE, die zum Tod führten
- Jegliches UE CTC-Grad ≥ 3
- Detaildarstellung der häufigsten UE (≥ 5 % der Studienteilnehmer in einem Therapiearm), der häufigsten SUE (≥ 2 % der Studienteilnehmer in einem Therapiearm), sowie der UE von besonderem Interesse

Studientypen

Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Ibrutinib (IMBRUVICA®) im Sinne des § 35a SGB V wird anhand der randomisierten Studie CLL3001 bewertet. Der randomisierten kontrollierten Studie wird hierbei für die Prüfung von Interventionseffekten der höchste Evidenzgrad zugeordnet [5].

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 4-4: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung

Kriterium		Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
1	**Patienten-population**	Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist	Patientenpopulation nicht dem Label entsprechend	Konsistenz mit Fachinformation [2]
2	**Intervention**	Ibrutinib + Bendamustin + Rituximab Bendamustin + Rituximab[a]	Intervention abweichend	Zieltechnologie der Nutzenbewertung
3	**Vergleichs-therapie**	Patientenindividuelle, optimierte Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung des Zulassungsstatus, bevorzugt in Kombination mit Rituximab sofern angezeigt	Vergleichstherapie abweichend	Kein Vergleich gegen die genannte zweckmäßige Vergleichstherapie
4	**End-punkt(e)[b]**	Mortalität Morbidität Lebensqualität Nebenwirkungen	keine Endpunkte, die zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder Nebenwirkungen verwendet werden können	Auswahl der Nutzen-dimensionen gem. § 5 Abs. 2 VerfO
5	**Studientyp**	randomisierte kontrollierte klinische Studien (RCT)	Studien, die nicht randomisiert, nicht kontrolliert oder nicht klinisch sind; Phase I-Studien	gem. § 5 Abs. 3 VerfO ist Ergebnisunsicherheit bei RCT am geringsten. (Evidenzklasse Ib)
6	**Studien-dauer**	nicht eingeschränkt, da ereignisgesteuert	nicht anwendbar	klinische Studien in der Onkologie sind ereignisge-steuert, so dass eine Mindeststudiendauer nicht praktikabel ist.
7	**Publikations typ[c]**	Vollpublikation oder Bericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und so eine Einschätzung der Studien-ergebnisse ermöglicht	keine Primärpublikation, Review-Artikel, Abstract	siehe Anforderungen der VerfO Abschnitt 4.2.2

a: Für indirekte Vergleiche mussten Studien den entsprechenden Brückenkomparator an Stelle des zu bewertenden Arzneimittels als Intervention aufweisen.
b: Operationalisierungen siehe Tabelle 4-18, Tabelle 4-23, Tabelle 4-26, Tabelle 4-29, Tabelle 4-34, Tabelle 4-41, Tabelle 4-47, Tabelle 4-51, Tabelle 4-56, Tabelle 4-62, Tabelle 4-66.
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 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.5) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.9) 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.

Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zur Identifizierung von relevanten Primärpublikationen wurde eine systematische bibliographische Literaturrecherche durchgeführt (Suchzeitpunkt 26.07.2016). 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 dem *Cochrane Central Register of Controlled Trials* nach relevanten Treffern gesucht. Die Suchstrategie war jeweils in Blöcken getrennt nach Indikation, Intervention und Studientypen aufgebaut und wurde dabei auf die jeweilige Datenbank angepasst.Die Suche wurde auf englisch- und deutschsprachige Literatur beschränkt. Für die Einschränkung der Suche hinsichtlich des Studientyps auf randomisierte kontrollierte Studien wurde der validierte und in der VerfO empfohlene *Wong-Filter* verwendet [6]. Die Suchstrategien sind in Anhang 4-A dokumentiert.

Suche nach RCT für indirekte Vergleiche – Brückenkomparator Bendamustin + Rituximab

Die Suche nach RCT für indirekte Vergleich mit dem Brückenkomparator Bendamustin + Rituximab wurde entsprechend der oben beschriebenen Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt (Suchzeitpunkt: 26.07.2016). Eine Einschränkung auf relevante Studien erfolgte im anschließenden Schritt „Selektion relevanter Studien“ (Abschnitt 4.2.3.4).

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 4.3.2.5) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.9) 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.

Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Für die Identifikation von relevanten Studien wurden die Studienregister *clinicaltrials.gov*, *clinicaltrialsregister.eu*, *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal* (ICTRP) und *Klinische Prüfungen PharmNet.Bund* nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien mit der Intervention *Bendamustin in Kombination mit Rituximab* durchsucht (Suchzeitpunkt: 27.07.2016). Auf die Verwendung der vollständigen relevanten Wirkstoffkombination *Ibrutinib in Kombination mit Bendamustin und Rituximab* wurde in dem ersten Schritt der Studienregistersuche verzichtet, um die Suche nicht übermäßig einzuschränken. Die Einschränkung der Suchergebnisse auf Studien mit der Intervention *Ibrutinib in Kombination mit Bendamustin und Rituximab* erfolgte im anschließenden Schritt der Selektion relevanter Studien (Abschnitt 4.2.3.4).

Die Suchstrategien entsprechen den Vorgaben der Verfahrensordnung und sind in Anhang 4-B dokumentiert.

c*linicaltrials.gov* und c*linicaltrialsregister.eu*:

Für die Suche nach RCT mit der Intervention Ibrutinib in Kombination mit Bendamustin und Rituximab wurde in den Registern c*linicaltrials.gov* und c*linicaltrialsregister.eu* ohne weitere Einschränkung mit den Stichworten „Bendamustin“ (ODER „Bendamustine Hydrochloride“ ODER „Cimet 3393“ ODER „Cytostasan“ ODER „Levact“ ODER „Treanda“ ODER „Ribomustin“) sowie mit einer „UND“-Verknüpfung mit „Rituximab“ (ODER „Idec c2b8“ ODER „Mabthera“ ODER „Rituxan“ ODER „Rituxin“) gesucht.

International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP):

Im Studienregister *International Clinical Trials Registry Platform* (ICTRP) wurde nach Einzelsuchen der oben genannten Synonyme für Bendamustin und Rituximab die Anzahl der Suchbegriffe reduziert, wenn durch die Verwendung der Synonyme keine zusätzlichen Treffer erzielt wurden.

Die Begriffe „CIMET 3393“ und „Idec c2b8“ in verschiedenen Schreibweisen als Synonyme für Bendamustin lieferten keine Treffer und wurden daher aus der weiteren Suche ausgeschlossen. Durch Abgleich der Ergebnisse einer Einzelsuche mit Bendamustin mit den Suchergebnissen der Einzelsuchen mit „Levact“ und „Cytostasan“ konnte bewiesen werden, dass die alleinige Suche mit „Bendamustin“ alle Ergebnisse einschließt, die bei Einzelsuchen mit „Levact“ und „Cytostasan“ gefunden werden. Daher wurde im Folgenden auf die Verwendung der Suchbegriffe „Levact“ und „Cytostasan“ verzichtet.

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

Aufgrund der oben beschriebenen Einschränkung der Suchbegriffe wurde folgende Suche durchgeführt: Rituximab AND Bendamustin* OR Rituximab AND Treanda OR Rituximab AND Ribomustin

Klinische Prüfungen PharmNet.Bund:

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

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

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

Suche nach RCT für indirekte Vergleiche – Brückenkomparator Bendamustin + Rituximab

Die Suche nach RCT für indirekte Vergleich mit dem Brückenkomparator Bendamustin + Rituximab wurde entsprechend der oben beschriebenen Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt (Suchzeitpunkt: 27.07.2016). Eine Einschränkung auf relevante Studien erfolgte im anschließenden Schritt „Selektion relevanter Studien“ (Abschnitt 4.2.3.4).

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 hinsichtlich 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 4-12) eingeschlossen.

Für einen Einschluss als RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel musste die Intervention „Ibrutinib + Bendamustin + Rituximab“ verwendet worden sein. Für eine Einschluss als RCT für indirekte Vergleiche musste „Bendamustin + Rituximab“ als Intervention in einem Studienarm verwendet worden sein.

Suche in Studienregistern

Die anhand der 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 Bewerter 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 4-12) eingeschlossen.

Für einen Einschluss als RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel musste die Intervention „Ibrutinib + Bendamustin + Rituximab“ verwendet worden sein. Für eine Einschluss als RCT für indirekte Vergleiche musste „Bendamustin + Rituximab“ als Intervention in einem Studienarm verwendet worden sein.

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.

Mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F wurden Angaben zu Verzerrungsaspekten sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene gemäß der vom G-BA oben beschriebenen Vorgaben extrahiert und dokumentiert. Diese wurden dann zur Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials der eingeschlossenen Studie herangezogen.

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 Studiendurchführung, auch von Interimsanalysen- und ggf. nachträgliche Änderungen hierzu, wurden beurteilt. Ausgehend von dieser Bewertung wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene in *niedrig* oder *hoch* eingestuft. Eine Einteilung in *niedrig* wurde vorgenommen, wenn eine relevante Verzerrung der Ergebnisse unwahrscheinlich und keine Anhaltspunkte für verzerrende Aspekte vorhanden waren, die bei Behebung die Grundaussage der Ergebnisse verändert hätten.

Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Auf Endpunktebene wurden Aspekte u. a. zur Verblindung der Endpunkterheber, 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 [5] ableiten zu können.

Tabelle 4-5: 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: [5]						

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.

[1] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.
[2] Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.
[3] Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

Die Informationen der eingeschlossenen RCT wurden anhand der Items 2b bis 14 des CONSORT-Statements 2010 [7] in Anhang 4-E beschrieben. Dazu wurden Angaben zum genauen Studienziel, Methodik (Design, Probanden, Interventionen, Zielkriterien, Fallzahl, Erzeugung und Geheimhaltung der Randomisierungssequenz, Durchführung der Randomisierung, Verblindung, statistische Methoden) und Resultaten (Patientenfluss, Anzahl Studienteilnehmer, Aufnahme/Rekrutierung) gemacht. Die Methodik der eingeschlossenen Studien, die Interventionen sowie die Charakteristika der Studienpopulationen wurden in Tabelle 4-13, Tabelle 4-14 und Tabelle 4-15 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 CLL3001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, werden folgende *Baseline*-Charakteristika dargestellt:

- Alter
- Geschlecht
- Ethnizität
- Zeit seit Diagnosestellung
- Histologie bei Diagnose
- Rai-Stadium bei *Screening*

- ECOG *Performance*-Status
- Tumormasse
- Chromosomenanomalie
- Zytopenie

Patientenrelevante Endpunkte

Folgende patientenrelevante Endpunkte wurden berücksichtigt:

Mortalität

Die Gesamtüberlebenszeit gilt in der Onkologie als harter, patientenrelevanter Endpunkt. Die durch diesen Endpunkt erfasste Verlängerung des Überlebens des Patienten stellt i. d. R. ein herausragendes Therapieziel dar [8]. Das Gesamtüberleben ist unabhängig von subjektiven Einschätzungen des Patienten oder anderen Beurteilenden und gilt aufgrund seiner grundlegenden Bedeutung für den Patienten als patientenrelevant. Daten zum Gesamtüberleben wurden in der Studie CLL3001 erhoben. Hierfür wurde der Zeitraum von Randomisierung bis Tod jeglicher Ursache erfasst.

Morbidität

Die Morbidität wird in der Studie CLL3001 durch die *a priori* definierten Endpunkte progressionsfreies Überleben und Ansprechen operationalisiert. Darüber hinaus wurden in der Studie Daten zu krankheitsbezogenen Symptomen und hämatologischem Ansprechen erhoben, die ebenfalls präsentiert werden. Weiterhin werden unter der Endpunktkategorie *Morbidität* Daten gezeigt, die anhand der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 sowie des EQ-5D-5L erhoben wurden.

Validierung

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

EORTC QLQ-C30:

Der EORTC QLQ-C30 ist ein mehrdimensionales, spezifisch für Krebserkrankungen entwickeltes Instrument zur Messung der Lebensqualität und der krankheitsbezogenen Symtpome. Der EORTC QLQ-C30 umfasst 30 Einzelfragen aus denen 15 Skalen abgeleitet werden: Fünf funktionale Skalen (physische, kognitives 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, Obstipation, Diarrhoe, finanzielle Schwierigkeiten) und eine Skala zum globalen Gesundheitsstatus/Lebensqualität, welche den krankheitsbezogenen Symtpomen zuzuordnen ist. Den Skalen wurden anhand des EORTC QLQ-C30 *Scoring Manuals* Punkte zwischen 0 und 100 zugeteilt. Eine höhere Punktezahl entspricht einer besseren Lebensqualität in den Funktionsskalen und der globalen Gesundheitsskala bzw. schlechterer Lebensqualität in der Symptomskala [9].

In der zugrundeliegenden Validierungsstudie wurde für den EORTC QLQ-C30 bei der Beantwortung fast aller Items eine Übereinstimmung zwischen Studiendurchführenden und Patienten beobachtet [10]. 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 [11]. Der Wertebereich von kappa liegt zwischen -1 und +1. Ein Wert von 1 wird bei einer vollkommenen Übereinstimmung erreicht. Der Wert null drückt aus, dass nicht mehr Übereinstimmung beobachtet wurde, als allein per Zufall erwartet werden kann.. Bei vollkommener Nicht-Übereinstimmung nimmt kappa den Wert -1 an [10]. Damit sind die Werte dieser Validierungsstudie als hoch einzuschätzen. Dies unterstreicht die Validität des EORTC QLQ-C30 [10]. Die Test-Retest Reliabilität des EORTC QLQ-C30 wurde in einer norwegischen Studie nachgewiesen [12].

Die MCID für die einzelnen Subskalen können Zeng et al. (2012) entnommen werden [13].

Vom G-BA wird in der Nutzenbewertung für das Anwendungsgebiet CLL als seltenes Leiden vom 02.02.2015 [14] kritisiert, dass die Validierungsstudie von Groenvold nicht speziell für Patienten mit CLL validiert wurde [10]. 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 [12]. 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. [15] als für die Indikation CLL nicht angemessen eingestuft. Um der Unsicherheit des für CLL-Patienten relevanten Schwellenwerts zu begegnen, wurden neben der Berücksichtigung eines Schwellenwerts von zehn auch die klinisch relevante Verbesserung/Verschlechterung um 15 und 20 Punkte analysiert.

EQ-5D-5L:

Der EQ-5D-5L ist ein allgemeiner, krankheitsübergreifender, standardisierter Fragebogen zur Messung der Lebensqualität. Er setzt sich aus fünf Fragen zu verschiedenen Aspekten zur Beurteilung der Lebensqualität (Mobilität, die Fähigkeit, für sich selbst zu sorgen, Alltägliche Tätigkeiten, Schmerzen und Angst/Niedergeschlagenheit) zusammen. Das Instrument besteht aus zwei Teilen. Der erste Teil enthält fünf Fragen mit je drei Antwortmöglichkeiten. Die Antworten werden anhand standardisierter Berechnungsvorgaben in einen Indexwert umgerechnet. Der zweite Teil bildet eine visuelle Analogskala (VAS), die wie ein Thermometer gestaltet und deren Werte senkrecht angeordnet sind. Auf dieser Skala haben die Befragten die Möglichkeit, ihren Gesundheitszustand auf einer Skala von 100 (bester Gesundheitszustand) bis 0 (schlechtester Gesundheitszustand) selbst einzuschätzen. Es liegen für den EQ-5D-5L in zahlreichen Indikationen und Bevölkerungsgruppen (nach Geschlecht, Alter und Nationalität) Normwerte vor, die eine objektive Interpretation der Ergebnisse gewährleisten [16, 17].

Der EQ-5D-5L wird als weitverbreitetes, valides generisches Instrument zur Messung der Lebensqualität anerkannt [18]. 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 [17].

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 [19, 20]. 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 CLL3001 präspezifizierten MCID von sieben Punkten mit einer MCID von zehn Punkten berechnet.

<u>Endpunkte zu denen Ergebnisse dargestellt werden</u>

Die Morbidität wurde anhand der folgenden Endpunkte operationalisiert:

- Progressionsfreies Überleben (primärer Endpunkt der Studie CLL3001)
    - In der Studie CLL3001 wurde hierfür die Zeitspanne von Randomisierung bis Krankheitsprogression oder dem Eintritt des Todes jeglicher Ursache definiert. Eine Krankheitsprogression wurde für Teilnehmer der Studie CLL3001 anhand der IWCLL 2008-Kriterien [21] beurteilt.

- Ansprechen
    - In der eingeschlossenen Studie wurde die Gesamtansprechrate (*Complete Response* (komplettes Ansprechen) (CR), *Complete remission with incomplete hematologic recovery* (komplettes Ansprechen mit inkompletter hämatologischer Erholung) (CRi), *nodular Partial Response* (partielles Ansprechen der Lymphknoten) (nPR) oder *Partial Response* (partielles Ansprechen) (PR)) und zudem die Gesamtansprechrate mit *Partial Response with Lymphocytosis* (partielles Ansprechen mit Lymphozytose) (PRL) (CR, CRi, nPR, PR oder PRL) jeweils anhand der IWCLL 2008-Kriterien [21] erhoben. Zur Operationalisierung siehe Tabelle 4-26.

- Krankheitsbezogene Symptome
    - In der Studie CLL3001 wurden die krankheitsbezogenen Symptome Gewichtsverlust, *Fatigue*, Fieber, Nachtschweiß, abdominale Schmerzen und Unwohlsein, sowie Anorexie nach den NCI CTCAE-Kriterien (CLL3001: Version 4.03) und somit gemäß internationaler Standards erfasst. Die Erhebung erfolgte durch den Prüfarzt vor Therapiebeginn und regelmäßig im Therapieverlauf.

- EORTC QLQ-C30 Symptomskalen
    - Clinically Meaningful Change: Verbesserung (Abnahme des Punktwerts)/Verschlechterung (Anstieg des Punktwerts) $\geq$ 10 Punkte (Sensitivitätsanalysen: Verbesserung/Verschlechterung $\geq$ 15 Punkte, Verbesserung/Verschlechterung $\geq$ 20 Punkte). Veränderung folgender krankheitsbezogenen Symptome: der *Fatigue*, des Schmerzes, der Übelkeit und des Erbrechens, der Dyspnoe, der Insomnie, der Appetitlosigkeit, der Obstipation, der Diarrhoe und der finanziellen Belastung über den gesamten Studienverlauf im Vergleich zur Baseline.
    - Mittelwertdifferenzen zur Baseline für o. g. Symptomskalen

- Gesundheitszustandes anhand des EQ-5D-5L in der Studie CLL3001
    - Clinically Meaningful Change (Visuelle Analogskala): Verbesserung/Verschlechterung $\geq$ 7 Punkte (Sensitivitätsanalyse: Verbesserung/Verschlechterung $\geq$ 10 Punkte), Clinically Meaningful Change (*Utility Score*): Verbesserung/Verschlechterung $\geq$ 7 Punkte (Sensitivitätsanalyse:, Verbesserung/Verschlechterung $\geq$ 12 Punkte), Änderung der Visuellen Analogskala und des *Utility Index* Scores über den gesamten Studienverlauf im Vergleich zur *Baseline.*
    - Mittelwertdifferenzen zur *Baseline*

- Hämatologische Verbesserung
    - In der Studie CLL3001 wurde das hämatologische Ansprechen gemessen am Hämoglobinwert und der Anzahl der Neutrophilen Granulozyten und Thrombozyten als Anteil der Patienten mit Verbesserung für einen definierten Zeitraum, ohne Gabe von Bluttransfusionen oder Wachstumsfaktoren.

Patientenrelevanz der erhobenen Endpunkte zur Morbidität

Progressionsfreies Überleben

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

Das vorliegende Anwendungsgebiet ist durch häufige Rezidive geprägt, welche die weiteren Behandlungsoptionen mit jeder erneuten Progression zusätzlich einschränken. Diesem Aspekt wird dementsprechend ein besonderes Gewicht zugesprochen. Progressionsfreies Überleben ist ein bevorzugter Endpunkt [23], da es den Zeitpunkt des erneuten Fortschreitens der Erkrankung angibt und somit im Studienverlauf 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 [24]. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass in Zweitlinien- und Folge-Therapien eine signifikante Korrelation von mittlerem Gesamtüberleben und mittlerem progressionsfreiem Überleben in CLL-Erkrankungen vorliegt [25, 26]. Wenn progressionsfreies Überleben als primärer Endpunkt festgelegt wurde, soll gemäß *CHMP-Guidelines* das Gesamtüberleben als sekundärer Endpunkt erhoben werden oder umgekehrt [27]. 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 [24, 27].

Das progressionsfreie Überleben ist der primäre klinische Endpunkt der Studie CLL3001, dessen Ergebnisse daher aufgrund der Studienmethodik dargestellt werden.

Das progressionsfreie Überleben ist definiert als Zeitraum vom Beginn 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 [28, 29]. Die Beurteilung erfolgt sowohl durch den Prüfarzt als auch durch ein unabhängiges Komitee.

Das progressionsfreie Überleben kombiniert Endpunkte, bei dem die Ereignisse „Tod“ und „Progression“ bewertet werden. Das Ereignis „Tod“ ist als solches per Definition patientenrelevant. Das Ereignis „Progression“ ist für den betroffenen Patienten ebenfalls schwerwiegend und patientenrelevant. Das progressionsfreie Überleben gilt als ein wichtiger Entscheidungsparameter für die Therapie, denn jeder Progress stellt eine psychische Belastung für den Patienten dar. Eine Verlängerung der Tumorkontrolle ohne zusätzliche Unverträglichkeiten der angewandten Medikation führt zu einer Verbesserung der Erkrankungssymptome und zur Steigerung der Lebensqualität durch einen positiven Einfluss auf das physische und psychische Wohlbefinden der Patienten. Dies wird durch Studien belegt, die den Status des progressionsfreien Überlebens als einen Wert für Patienten darstellen, der mit einer höheren Lebensqualität und einem verbesserten Gesundheitszustand korreliert [22].

Ansprechen

Die Gesamtansprechrate wird als der Anteil der Patienten definiert, die ein komplettes (*Complete Response*, CR) oder ein partielles Tumoransprechen (*Partial Response*, PR) auf eine Therapie zeigen. 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 mit dem Gesamtüberleben [30].

Das Ansprechen wird in der Studie CLL3001 nach den IWCLL 2008-Kriterien [21] erhoben. Diese validierten und in dieser Indikation etablierten Instrumente bemessen anhand von Laborparametern bzw. klinischen Parametern das klinische Ansprechen auf die zu untersuchende Intervention. Bei dem Ansprechen auf die Therapie und der Krankheitsprogression handelt es sich um wichtige Prognosefaktoren, da aus methodischer Sicht verzerrungsfrei Informationen zu der jeweiligen Intervention abgeleitet werden können und das Ausmaß des Ansprechens wesentlich die Therapieentscheidung des Arztes beeinflusst. Für den Patienten bedeutet das klinische Ansprechen oder eine Progression darüber hinaus eine spürbare Verkleinerung bzw. Vergrößerung der Lymphknoten, Milz und/oder Leber, so dass das Ausmaß des Ansprechens für den Patienten mit einer verminderten bzw. vermehrten Krankheitslast einhergeht. Insgesamt ist das Ansprechen somit als patientenrelevant anzusehen (vgl. Nutzenbewertung Decitabin S. 33 [31]).

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 ist als bei der Allgemeinbevölkerung oder Patienten mit anderen Krebserkrankungen (p = 0,001) [32].

Symptomatik anhand EORTC QLQ-C30 und EQ-5D-5L

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität und die krankheitsbezogene Symptomatik 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 [33].

Hämatologisches Ansprechen

Die Patientenrelevanz einer Transfusionsunabhängigkeit bei Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen ergibt sich insbesondere aus der Publikation von Szende et al. (2009) [34]. Dabei handelt es sich um eine Befragung von insgesamt 47 Patienten mit Myelodysplastischem Syndrom (MDS) aus den USA (8), Frankreich (9), Deutschland (9) und England (21), nach ihrer Einschätzung zur Wertigkeit einer Transfusionsunabhängigkeit bzw. einer (reduzierten) Transfusionsabhängigkeit. Das Ergebnis dieser Befragungen zeigte, dass MDS Patienten eine Transfusionsfreiheit als einen relevanten Parameter einschätzen.

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

Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität gilt *per definitionem* als patientenrelevant [35]. Die Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität korreliert mit bereits beschriebenen Endpunkten, wie progressionsfreiem Überleben oder Ansprechen [30, 36]. Endpunkte zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität messen den Einfluss von Krankheit und Behandlung auf das tägliche Leben und Wohlbefinden aus der Sicht des Patienten. Die hierzu verwendeten Fragebögen werden durch den Patienten selbst bewertet und geben somit einen Einblick in die Interpretation von beobachteten Effektivitätsparametern für das tägliche Leben und soziale Funktionen.

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie CLL3001 erhoben. Als die gesundheitsbezogene Lebensqualität operationalisierenden klinischen Effektparameter wurde die allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 und EQ-5D-5L-Fragebogens und anhand des spezifischen FACIT-Fatigue-Fragebogens sowie anhand des EORTC QLQ-CLL16-Fragebogens.

FACIT-Fatigue

Der FACIT-Fatigue-Fragebogen ist ein Instrument zur Messung der *Fatigue*-bezogenen Lebensqualität bei Patienten mit Krebs- oder chronischen Erkrankungen. Er umfasst 13 Items anhand derer das Ausmaß einer *Fatigue* und der Einfluss auf Aktivitäten abgeschätzt werden können. Fragen zu Müdigkeit, Schwäche und Schwierigkeiten beim Nachgehen alltäglicher Aktivitäten werden auf einer 5-Punkte-Likert-Skala beurteilt. Es ergeben sich Scores zwischen 0 und 52, wobei höhere Werte einer ausgeprägteren Fatigue entsprechen [3].

EORTC QLQ-C30

Die Beschreibung des Erhebungsinstruments und der Validierung erfolgte 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 [3].

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

EORTC QLQ-CLL16

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

Endpunkte zu denen Ergebnisse dargestellt werden

Erfassung der Lebensqualität in der Studie CLL3001 anhand des FACIT-Fatigue:

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

Mittelwertdifferenzen der Veränderung zur *Baseline*

Erfassung der Lebensqualität in der Studie CLL3001 anhand des EORTC QLQ-C30:

Clinically Meaningful Change: Verbesserung/Verschlechterung ≥ 10 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 der Veränderung zur *Baseline* für o. g. Funktionsskalen

Erfassung der Lebensqualität in der Studie CLL3001 anhand des EORTC QLQ-CLL16: Da für der CLL16 derzeit noch keine Validierung vorliegt, werden die entsprechenden Daten ergänzend gezeigt. Für die Ableitung eines ZN werden sie allerdings nicht herangezogen. Aus diesem Grund werden für diesen Endpunkt auch keine Subgruppenanalysen dargestellt.

Patientenrelevanz der erhobenen Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird anhand der Instrumente FACIT-Fatigue, EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-CLL16 adäquat operationalisiert und ist entsprechend § 2 Satz 3 AMNutzen-V als patientenrelevant zu betrachten [33].

Nebenwirkungen

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

Validierung

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

Nebenwirkungen wurden folgendermaßen definiert: Ein unerwünschtes Ereignis ist definiert als ein unbeabsichtigtes Anzeichen (inkl. anomaler Laborbefund), Symptom oder Erkrankung (neu auftretend oder Exacerbation), welches zeitlich mit der Einnahme eines Medizinprodukts assoziiert ist. Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis ist definiert als ein Ereignis, das zum Tode führt, lebensbedrohlich ist, einen Krankenhausaufenthalt notwendig macht oder verlängert, eine Behinderung nach sich zieht, eine kongenitale Anomalie oder einen Geburtsfehler darstellt.

Endpunkte zu denen Ergebnisse dargestellt werden

Tabelle 4-6: Endpunkte zu denen Ergebnisse dargestellt werden

Endpunkte	**CLL3001**
Übersicht über UE	• jegliches UE • jegliches SUE • UE, die zum Therapieabbruch führten • UE, die zum Tod führten • jegliches UE ≥ CTC-Grad 3
Detaildarstellung UE nach *Preferred Term*	• jegliches UE mit Häufigkeit ≥ 5 % • SUE mit Häufigkeit ≥ 2 % • UE, die zum Therapieabbruch führten mit Häufigkeit ≥ 1 %
UE von besonderem Interesse	• schwere Blutung • intrakranielle Blutung
CTC: *Common Terminology Criteria;* SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis	

Die Häufigkeit aller unerwünschten Ereignisse, die unter der Behandlung aufgetreten sind, wurden für jede Behandlungsgruppe separat mittels *Preferred Term* (CLL3001: Version 17.0) dargestellt.

Patientenrelevanz der erhobenen Endpunkte zu den Nebenwirkungen

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

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

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen 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.

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

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von 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).

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

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

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

In der dargestellten Studie CLL3001 wurden für den primären Endpunkt *progressionsfreies Überleben* (PFS), den sekundären Endpunkt *Gesamtüberleben* (OS) sowie für Endpunkte zur Lebensqualität verschiedene Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

In der primären Analyse der Studien CLL3001 wurde PFS als Zeitspanne von Randomisierung bis Krankheitsprogression oder 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 hatten. Als Sensitivitätsanalyse wurde eine prüfarztbezogene Auswertung durchgeführt.

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

Für den Endpunkt *Gesamtüberleben* wurde im Unterschied zu der primären Analyse die Zensierung von Studienteilnehmern aufgehoben, welche von einer Bendamustin + Rituximab-Therapie in den Ibrutinib + Bendamustin + Rituximab-Arm gewechselt waren (*Cross-over*). Zudem wurden verschiedene *Cross-Over*-Korrekturverfahren als Sensitivitätsananlysen verwendet.

Bei den Endpunkten zur Lebensqualität wurden den Analysen neben den validierten Schwellenwerten zur MCID als Hauptanalyse weitere Schwellenwerte zur MCID zu Grunde gelegt. Die Unterschiede zwischen der primären Analyse und Sensitivitätsanalyse sind in der folgenden Tabelle (Tabelle 4-7) dargestellt.

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

Szenario	**Primäre Analyse**	**Sensitivitätsanalyse**
Studie CLL3001		
PFS		
Beurteilung eines Ereignisses (Krankheitsprogression oder Tod)	Auswertung durch ein IRC	Auswertung durch Prüfärzte
OS		
Cross-over von Studienteilnehmern des BR + Placebo-Arms zur BR + Ibrutinib-Gruppe	ITT-Analyse, keine Zensierung zum Zeitpunkt der ersten BR + Ibrutinib-Dosis	1. ITT-Analyse, bei *Cross-over* Zensierung zum Zeitpunkt der ersten BR + Ibrutinib-Dosis 2. IPCW-Analyse 3. RPSFT-Analyse 4. IPE-Analyse
gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Responderanalysen FACITFatigue, Definition der klinisch relevanten Veränderung	MCID Schwellenwert liegt bei vier Punkten [37].	MCID-Schwellenwert: drei Punkte MCID-Schwellenwert: sechs Punkte
Responderanalysen EORTC QLQ-C30, Definition der klinisch relevanten Veränderung	MCID Schwellenwert liegt bei zehn Punkten [13].	MCID-Schwellenwert: 15 Punkte MCID-Schwellenwert: 20 Punkte
Responderanalysen EQ-5D-5L VAS, Definition der klinisch relevanten Veränderung	MCID Schwellenwert liegt bei sieben Punkten [19, 20].	MCID-Schwellenwert: zehn Punkte
BR*:* Bendamustin + Rituximab; IRC: *Independent Review Committee*; MCID: *Minimal Clinically Important Difference*; OS: *Overall Survival* (Gesamtüberleben); PFS: *Progressionfree Survival* (Progressionsfreies Überleben); Quelle: [38-40]		

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 CLL3001 hinsichtlich potenzieller Effektmodifikation bzw. Subgruppenunterschiede untersucht. Hierzu wurden alle im Studienprotokoll präspezifizierten Subgruppenanalysen überprüft:

Tabelle 4-8: Präspezifizierte Subgruppenanalysen der Studie CLL3001

Subgruppe	**Studie CLL3001**
Alter	< 65 Jahre
	≥ 65 Jahre
Geschlecht	männlich
	weiblich
Ethnizität	weiß
	nicht weiß
Geographische Region	Nordamerika
	Lateinamerika
	Europa
Rai-Stadium bei Screening	0-I
	II
	III
	IV
	unbekannt
ECOG *Performance*-Status	0
	1
Anzahl vorheriger Therapielinien	1
	> 1
Anzahl vorheriger Therapielinien	< 3
	≥ 3
Tumormasse (*Bulky Disease*[a])	ja[a]
	nein[a]
Refraktärität auf eine Purinanaloga-basierte Therapie entsprechend der Aufzeichnung im IWRS	ja
	nein
del11q	ja
	nein
β_2-Mikroglobulin zur *Baseline*	≤ 3,5 mg/L
	> 3,5 mg/L
Zytopenie zur *Baseline*[c]	ja
	nein
(erhöhter) LDH-Wert zur *Baseline*	nein[b]
	ja[b]

Subgruppe	**Studie CLL3001**
IgVH	hypermutiert
	nicht mutiert
	unbekannt
ZAP-70 (% Expressionslevel)	erhöht
	nicht erhöht
CD38-Status (% Expressionslevel)	positiv (≥ 30)
	negativ (< 30)
	unbekannt
Komplex aberranter Karyotyp	ja
	nein

a: Das Vorhandensein von mind. einem Lymphknoten mit einem Durchmesser ≥ 5 cm wird als *Bulky Disease* definiert.
b: „erhöht“ vs. „nicht erhöht“ entspricht ≥ 350 U/L vs. < 350 U/L
c: Zytopenie ist definiert als Thrombozytenzahl ≤ 100.000/µL, Hgb ≤ 11 g/dL oder ANC ≤ 1.500/µL
µL: Mikroliter; ANC: *Absolute Neutrophil Count* (absolute Anzahl neutrophiler Granulozyten); Hgb: Hämoglobin
Quelle: [41, 42]

Die Trennpunkte wurden entsprechend der Definition im statistischen Analysenplan (SAP) der Studie CLL3001 gewählt. Zwischen der Behandlung und den subgruppenbildenden Faktoren wurden Interaktionstests durchgeführt. Hierfür wurden abhängig vom jeweiligen Endpunkt Interaktionsterme zwischen der Therapievariablen und der Subgruppenvariablen im statistischen Modell berücksichtigt und die p-Werte der Interaktionsterme basierend auf einem *type III sum of squares* Test berechnet. Ein Niveau von $\alpha < 0,05$ des Interaktionstests wurde entsprechend der IQWiG-Methoden 4.2 als *Beleg* und ein Niveau von $0,05 \leq \alpha \leq 0,20$ als *Hinweis* auf einen modifizierenden Effekt gewertet [5]. Sofern in einer Subgruppe durch einen Interaktionstest signifikant unterschiedliche Effekte ermittelt wurden ($p \leq 0,2$), so wurden die Ergebnisse auf Endpunktebene diesbezüglich präzisiert aufgeführt, verglichen und bewertet.

Da die Daten zum EORTC QLQ-CLL16 nur ergänzend dargestellt werden, ohne dass die Ergebnisse zur Herleitung eines Zusatznutzens hernagezogen werden, wird für diese Endpunkt auf die Darstellung der Subgruppenanalysen verzichtet.

Für den Endpunkt *krankheitsbezogene Symptome* war es aufgrund der geringen Anzahl von Studienteilnehmern mit einer Verbesserung/Verschlechterung um mindestens einen Grad in einigen Fällen nicht möglich, Subgruppenanalysen zu berechnen.

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 of randomized 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.*

Im vorliegenden Anwendungsgebiet *Ibrutinib in Kombination mit Bendamustin und Rituximab* konnte durch eine systematische Literaturrecherche keine RCT im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie *patientenindividuelle, optimierte Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung des Zulassungsstatus, bevorzugt in Kombination mit Rituximab sofern angezeigt* identifiziert werden. Daher erfolgt die Bewertung auf Basis der CLL3001 Studie. BR wird hierbei als ein geeigneter Vertreter für die zweckmäßige Vergleichstherapie angesehen, da die Mehrheit der vorbehandelten Patienten mit CLL, die für eine Chemotherapie in Frage kommen, in Deutschland die Kombination BR erhält.

Zur zusätzlichen Informationssynthese wurde in einer systematischen Literaturrecherche nach RCT gesucht, die über den Brückenkomparator Bendamustin + Rituximab einen indirekten Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels Ibrutinib in Kombination mit Bendamustin und Rituximab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie erlauben.

Indirekter Vergleich

Für die Studien CLL3001 (HELIOS) und NCT01456351 wurde ein indirekter Vergleich nach Bucher angestrebt [43], der nach dem IQWiG-Methodenpapier eine valide Methodik darstellt [5].

Methodik des indirekten Vergleichs

Auf Basis eines PICO(S) (*Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study*)-Schemas wurden beide Studien miteinander verglichen (siehe Abschnitt 4.3.2.3). Hiebei wurden die Unterschiede zwischen den beiden Studien als zu gravierend beurteilt, um einen indirekten Vergleich durchführen zu können. Die Beschreibung der Methodik des indirekten Vergleichs entfällt daher an dieser Stelle.

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 4.3.2.5)
– Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.9)

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

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

Studie	**Zulassungsstudie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
PCI-32765CLL3001	ja	ja	abgeschlossen	ereignis-gesteuert	Ibrutinib + Bendamustin/ Rituximab Placebo + Bendamustin/ Rituximab

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

Stand der Informationen: 26.07.2016

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

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

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
Nicht zutreffend	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

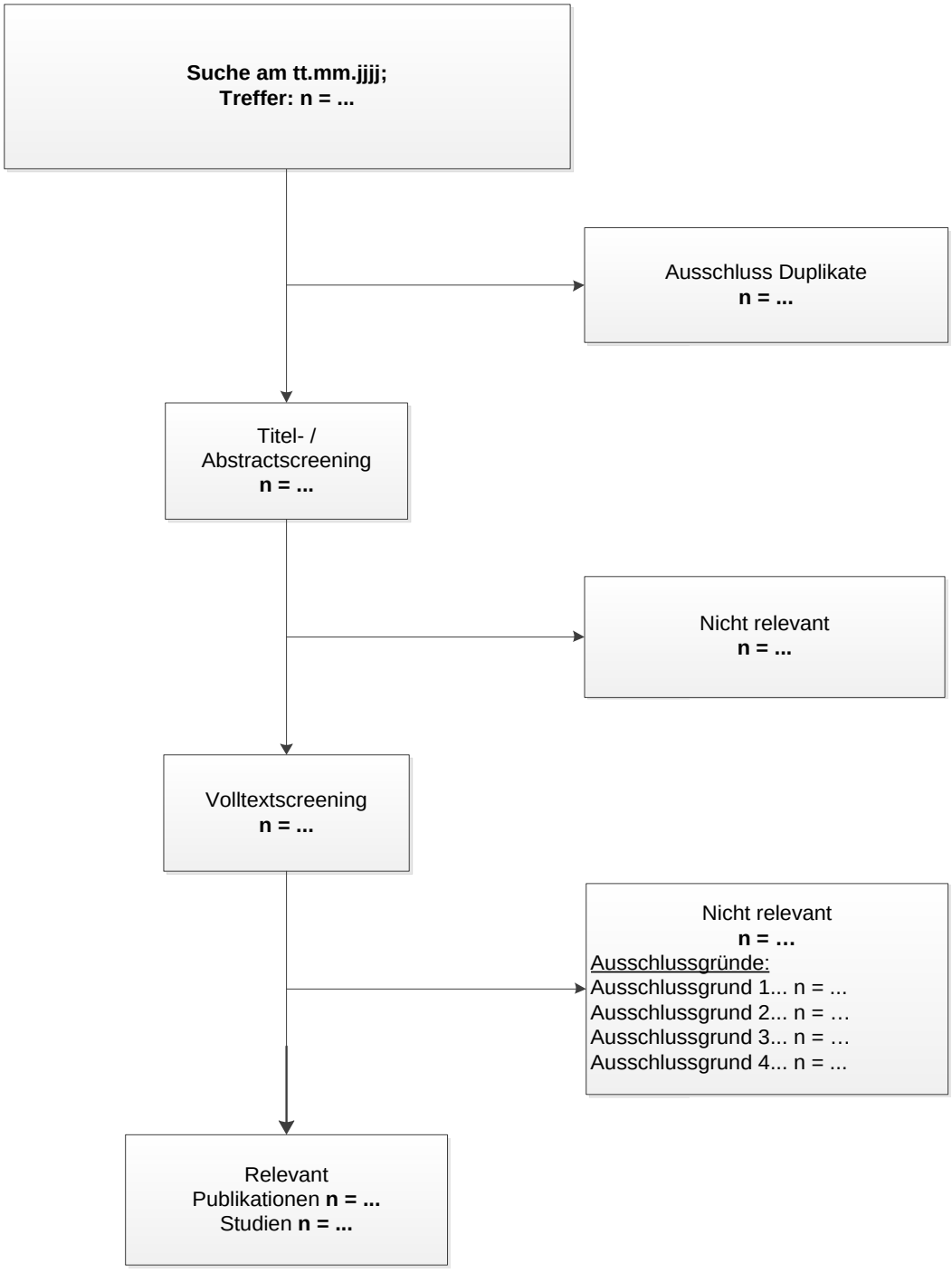


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

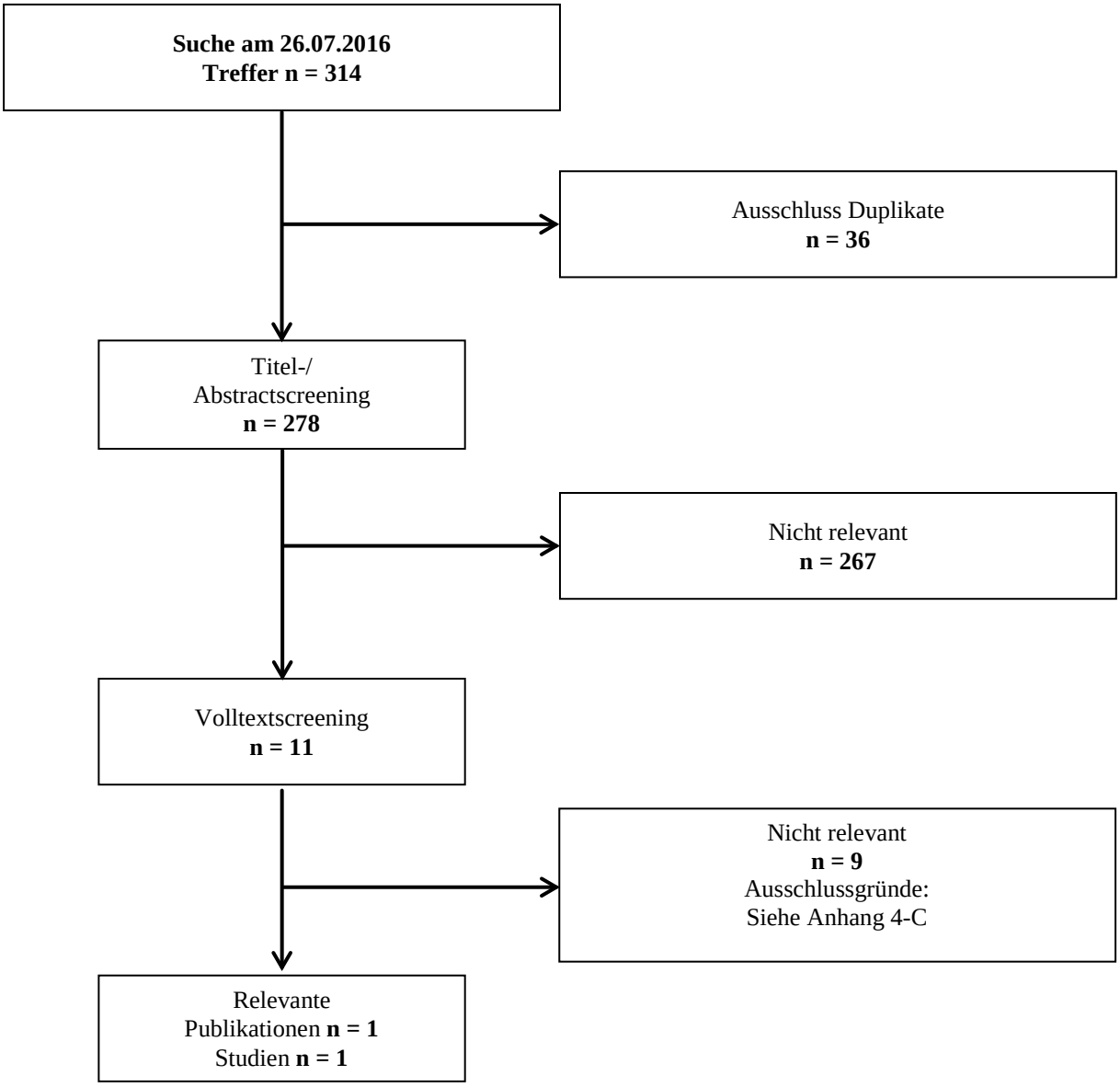


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-9) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-11: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**
PCI-32765 CLL3001	clinicaltrials.gov: NCT01611090 [44] ICTRP: NCT01611090 [45] PharmNet-Bund: EudraCT2012-000600-15 [46] clinicaltrials.register: EudraCT2012-000600-15 [47]	ja	ja	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

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

Stand der Informationen: 27.07.2016

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-12: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studienkategorie**			**verfügbare Quellen[a]**		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gesponserte Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studienbericht (ja/nein [Zitat])**	**Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation (ja/nein [Zitat])**
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
-	-	-	-	-	-	-
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
PCI-32765 CLL3001	ja	ja	nein	ja [38]	ja clinicaltrials.gov: NCT01611090 [44] ICTRP: NCT01611090 [45] PharmNet-Bund: EudraCT2012-000600-15 [46] clinicaltrials.register: EudraCT2012-000600-15 [47]	ja [48]

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

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

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

Studie	**Intervention**	**Kontrolle**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika*** ***z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
PCI-32765 CLL3001	**Ibrutinib (p. o.):** 420 mg qd (3 × 140 mg Kapseln); Start Zyklus 1, d 2 **Bendamustin (i. v.):** Hydrochlorid: 70 mg/m² an Zyklus 1, d 2 und 3 und an Zyklus 2-6, d 1 und 2, max. 6 Zyklen **Rituximab (i. v.):** 375 mg/m² an Zyklus 1, d 1 und 500 mg/m² an Zyklus 2-6, d 1, max. 6 Zyklen	**Placebo (p. o.):** 3 Kapseln qd; analog Ibrutinib **Bendamustin (i. v.):** Hydrochlorid: 70 mg/m² an Zyklus 1, d 2 und 3 und an Zyklus 2-6, d 1 und 2, max. 6 Zyklen **Rituximab (i. v.):** 375 mg/m² an Zyklus 1, d 1 und 500 mg/m² an Zyklus 2-6, d 1, max. 6 Zyklen	*Screening*-Phase: Bis 30 Tage vor der Randomisierung Begleitbehandlung: Gabe von Antiemetika, Standard-Medikation zur unterstützenden Behandlung und Anwendung von Wachstumsfaktoren (Filgrastim und Pegfilgratim) war erlaubt *Follow up*: Beginn bei Beendigung der Therapie Patienten die aus anderen Gründen als einer Krankheitsprogression die Therapie beendet haben, werden weiterhin hinsichtlich der Erkrankung evaluiert und weiterführende Therapien dokumentiert. Nach Krankheitsprogression, bis zum Tod, *Loss to Follow-up*, Widerruf der Einwilligung oder Studienende
p. o.: *Per os* (oral); qd: *Quaque die* (jeden Tag); Wo.: Woche			

Tabelle 4-15: 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]**	**Histologie bei Diagnose** **n (%)**	**Rai-Stadium bei *Screening*** **n (%)**	**ECOG PS** **n (%)**	**Tumor-Masse[a]** **n (%)**	**Chromosomen-anomalie** **n (%)**	**Zytopenie** **n (%)**
CLL3001 Gesamtpopulation											
PCI-32765 CLL3001 BR + Ibrutinib	289	64 (31-86)	96/193 (33,1/66,8)	weiß: 264 (91,3) schwarz/af-roameri-kanisch: 8 (2,8) asiatisch: 1 (0,3) indianisch/aus Alaska stammend: 1 (0,3) Andere: 3 (1,0) Fehlend: 12 (4,2)	Median: 73,0 Spanne: (4-281)	CLL: 257 (88,9) SLL: 32 (11,1)	0: 7 (2,7) I: 52 (20,3) II: 98 (38,3) III: 33 (12,9) IV: 66 (25,8)	0:125 (43,3) 1: 164 (56,7)	< 5 cm: 121 (41,9) ≥ 5 cm: 168 (58,1)	del11q: ja: 87 (30,1) nein: 202 (69,9) del17p: ja: 2 (0,7) nein: 287 (99,3)	Zytopenie gesamt: 122 (42,2) ANC ≤ 1.500/µL: 27 (9,3) Hb-Wert ≤ 11 g/dL: 80 (27,7) Thrombozytenzahl ≤ 100.000/µL: 75 (26,0)

Studie **Gruppe**	**n**	**Alter (Jahre)** **Median (Spanne)**	**Geschlecht** **w/m (%)**	**Ethnizität** **n (%)**	**Zeit seit Diagnose-stellung [Monate]**	**Histologie bei Diagnose** **n (%)**	**Rai-Stadium bei *Screening*** **n (%)**	**ECOG PS** **n (%)**	**Tumor-Masse[a]** **n (%)**	**Chromosomen-anomalie** **n (%)**	**Zytopenie** **n (%)**
PCI-32765 CLL3001 BR + Placebo	289	63 (36-83)	100/189 (34,6/65,4)	weiß: 264 (91,3) schwarz/af-roameri-kanisch: 6 (2,1) asiatisch: 2 (0,7) indianisch/aus Alaska stammend: 1 (0,3) Andere: 7 (2,4) Fehlend: 9 (3,1)	Median: 69,7 Spanne: (3-397)	CLL: 257 (88,9) SLL: 32 (11,1)	0: 1 (0,4) I: 63 (24,4) II: 75 (29,1) III: 43 (16,7) IV: 76 (29,5)	0: 126 (43,6) 1: 163 (56,4)	< 5 cm: 133 (46,0) ≥ 5 cm: 156 (54,0)	del11q: ja: 65 (22,5) nein: 224 (77,5) del17p: ja: 0 (0,0) Nein: 289 (100,0)	Zytopenie gesamt: 155 (53,6) ANC ≤ 1.500/µL: 33 (11,4) Hb-Wert ≤ 11 g/dL: 95 (32,9) Thrombozytenzahl ≤ 100.000/µL: 86 (29,8)

Studie Gruppe	**n**	**Alter (Jahre) Median (Spanne)**	**Geschlecht w/m (%)**	**Ethnizität n (%)**	**Zeit seit Diagnose-stellung [Monate]**	**Histologie bei Diagnose n (%)**	**Rai-Stadium bei *Screening* n (%)**	**ECOG PS n (%)**	**Tumor-Masse[a] n (%)**	**Chromosomen-anomalie n (%)**	**Zytopenie n (%)**
CLL3001 BR-Population											
PCI-32765 CLL3001 BR + Ibrutinib	53	62,0 (31-79)	16/37 (30,2/69,8)	weiß: 50 (94,3) schwarz/af-roameri-kanisch: 1 (1,9) asiatisch: 0 (0,0) indianisch/aus Alaska stammend: 0 (0,0) Andere: 1 (1,9) Fehlend: 1 (1,9)	Median: 87,6 Spanne: (14-216)	CLL: 48 (90,6) SLL: 5 (9,4)	0: 2 (4,4) I: 10 (22,2) II: 17 (37,8) III: 5 (11,1) IV: 11 (24,4)	0:19 (35,8) 1: 34 (62,4)	< 5 cm: 23 (43,4) ≥ 5 cm: 30 (56,6)	del11q: ja: 13 (24,5) nein: 40 (75,5) del17p: ja: 0 (0,0) nein: 53 (100,0)	Zytopenie gesamt: 24 (45,3) ANC ≤ 1.500/µL: 5 (9,4) Hb-Wert ≤ 11 g/dL: 15 (28,3) Thrombozytenzahl ≤ 100.000/µL: 18 (34,0)

Studie Gruppe	**n**	**Alter (Jahre) Median (Spanne)**	**Geschlecht w/m (%)**	**Ethnizität n (%)**	**Zeit seit Diagnose-stellung [Monate]**	**Histologie bei Diagnose n (%)**	**Rai-Stadium bei *Screening* n (%)**	**ECOG PS n (%)**	**Tumor-Masse[a] n (%)**	**Chromosomen-anomalie n (%)**	**Zytopenie n (%)**
PCI-32765 CLL3001 BR + Placebo	53	61,0 (40-79)	21/32 (39,6/60,4)	weiß: 48 (90,6)	Median: 74,8	CLL: 45 (84,9)	0: 0 (0,0)	0: 19 (35,8)	< 5 cm: 16 (30,2)	del11q: ja: 9 (17,0)	Zytopenie gesamt: 32 (60,4)
				schwarz/af-roameri-kanisch: 2 (3,8)	Spanne: (6-263)	SLL: 8 (15,1)	I: 9 (20,5)	1: 34 (64,2)	≥ 5 cm: 37 (69,8)	nein: 44 (93,0)	ANC ≤ 1.500/µL: 10 (18,9)
				asiatisch: 0 (0,0)			II: 12 (27,3)			del17p: ja: 0 (0,0)	Hb-Wert ≤ 11 g/dL: 17 (32,1)
				indianisch/aus Alaska stammend: 0 (0,0)			III: 10 (22,7)			Nein: 53 (100,0)	Thrombozytenzahl ≤ 100.000/µL: 16 (30,2)
				Andere: 3 (5,7)			IV: 13 (29,5)				
				Fehlend: 0 (0,0)							

a: Basierend auf dem größten, längsten Durchmesser des beabsichtigten Lymphknoten bei *Screening* durch das IRC Assessment.
b: Basierend auf der Laboruntersuchung vor Ort.
c: Basierend auf der Laboruntersuchung vor Ort (IWRS-*Assignment*)
d: Ibrutinib + BR (n = 256); Placebo + BR (n = 258)

ANC: *Absolute Neutrophil Count* (absolute Anzahl neutrophiler Granulozyten); Hb: Hämoglobin

Quelle: [38, 42]

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.

PCI-32765CLL3001

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

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

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

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

Analysezeitraum: Die Studie CLL3001 wurde am 19. September 2012 initiiert. Die vorliegenden Ergebnisse beziehen sich auf Daten die bis zum 12. Januar 2015 erhoben wurden. Zusätzlich werden zu den Endpunkten *Gesamtüberleben*, *progressionsfreies Überleben*, *Gesamtansprechen* und *Nebenwirkungen* Daten eines späteren Datenschnitts vom 01. Oktober 2015 berichtet.

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

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext: Die Studie wurde in Studienzentren in Amerika, Europa und Asien durchgeführt.

Es liegen keine Hinweise auf biodynamische oder kinetische Unterschiede zwischen den einzelnen Bevölkerungsgruppen und in Bezug auf Deutschland in dem Maße vor, dass sie sich deutlich auf die Studienergebnisse auswirken würden (siehe auch Subgruppenanalysen Abschnitt 4.3.1.3.2). Daher kann davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse unter Berücksichtigung der Unsicherheit, die mit der Übertragbarkeit klinischer Daten assoziiert sind, grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-16: 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			
CLL3001	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

PCI-32765CLL3001 (CLL3001)

Bei der Studie CLL3001 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde Phase III-Studie. Die Randomisierung der eingeschlossenen Teilnehmer erfolgte computergestützt durch ein *Interactive Web Response*-System. Sowohl Studienteilnehmer als auch die behandelnden Prüfärzte waren verblindet, wodurch das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig angesehen werden kann. Die Diskussion einer möglichen Verzerrung durch die Option für Studienteilnehmer aus dem Kontroll- in den Interventions-Arm zu wechseln, erfolgt auf Endpunktebene, da sich der Einfluss des *Cross-over* auf das Verzerrungspotenzial 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 CLL3001 ist somit als *niedrig* anzusehen.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

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

Studie	**Mortalität**	**Morbidität**					**Gesundheitsbezogene Lebensqualität**			**Nebenwirkungen**
		Progressionsfreies Überleben	**Gesamtansprechen**	**krankheitsbezogene Symptome**	**EORTC QLQ-C30 Symptomskalen**	**EQ-5D-5L**	**FACIT-Fatigue**	**EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen**	**EORTC QLQ-CLL16**	
CLL3001, erster Datenschnitt	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
CLL3001, zweiter Datenschnitt	ja	ja	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja

4.3.1.3.1 Endpunkt – RCT

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

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

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

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

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

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

4.3.1.3.1.1 Mortalität (Gesamtüberleben) – RCT

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

Tabelle 4-18: Operationalisierung von Mortalität

Studie	Operationalisierung
CLL3001	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, unabhängig jeglicher nachfolgender antineoplastischer Therapie inkl. *Cross-over*. Das Gesamtüberleben wurde hinsichtlich des *Cross-over* von Studienteilnehmern aus dem BR + Placebo-Arm in den BR + Ibrutinib-Arm korrigiert. Als Hauptanalyse für die *Cross-over*-Korrektur bzgl. Gesamtüberleben wurde basierend auf dem statistischen Analyseplan [41] die „*Inverse Probability Censoring Weights*“ (IPCW) Methode [49, 50] durchgeführt. Es wurden weiterhin verschiedene Methoden der *Cross-over*-Korrektur für den Endpunkt Gesamtüberleben verwendet. Dabei wurden sowohl die ebenfalls im statistischen Analyseplan [41] vorspezifizierten Methoden „*Rank Preserving Structure Failure Time*“ (RPSFT) Methode [51] als auch die nicht vorspezifizierte „*Iterative Parameter Estimation*“ (IPE) Methode [52] jeweils mit unterschiedlichen Konfigurationen, verwendet.

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

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

Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Daten zum Gesamtüberleben wurden in der Studie CLL3001 verblindet erhoben. Weiterhin ist der Eintritt des Todes ein objektives Kriterium, dessen Beurteilung frei von Subjektivität erfolgen kann. Ein Abgleich des Studienprotokolls, Studienberichts und Angaben auf clinicaltrials.gov ergab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Insgesamt wechselten zum ersten Datenschnitt 90 Studienteilnehmer und zum zweiten Datenschnitt 142 Studienteilnehmer (49 %) des BR + Placebo-Arms in den Interventions-Arm. Durch die konservative Auswertung der Daten nach dem ITT-Prinzip geht hiermit eine Überschätzung des Therapieeffektes im Kontroll-Arm einher. 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 Ergebniss zugunsten von BR + 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.

Für die Studie CLL3001 wurde zur Korrektur des *Cross-over* das Gesamtüberleben anhand einer IPCW- sowie anhand einer RPSFT- und einer IPE-Analyse ausgewertet. Die Ergebnisse sind in der nachfolgenden Tabelle 4-20 dargestellt.

Tabelle 4-20: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Studie CLL3001, Gesamtpopulation, erster Datenschnitt

Arm	**Anzahl Studienteilnehmer (ITT) n (%)**	**HR (95 %-KI)**	**p-Wert[b]**
CLL3001 Gesamtpopulation, erster Datenschnitt			
Hauptanalyse			
ITT-Analyse, keine Zensierung von Studienteilnehmern bei *Cross-over* in den BR + Ibrutinib-Arm			
BR + Ibrutinib	289	0,628 (0,385; 1,024)	0,0598[c]
BR + Placebo	289		
Sensitivitätsanalyse, präspezifiziert			
ITT-Analyse, Zensierung von Studienteilnehmern bei *Cross-over* in den BR + Ibrutinib-Arm			
BR + Ibrutinib	289	0,639 (0,388; 1,052)	0,0760[c]
BR + Placebo	289		

Arm	Anzahl Studienteilnehmer (ITT) n (%)	HR (95 %-KI)	p-Wert[b]
***Cross-over*-Korrektur, präspezifiziert**			
IPCW[a] (zwei *Baseline* Kovariablen und drei zeitvariierende Kovariablen, Zeitintervall: eine Woche)			
BR + Ibrutinib	289	0,549 (0,322; 0,935) Bootstrap KI: (0,304; 0,935)	n. b.
BR + Placebo	289		
Sensitivitätsanalysen zur *Cross-over*-Korrektur			
RPSFT mit *Recensoring*			
BR + Ibrutinib	289	0,562 (0,316; 1,000) Bootstrap-KI: (0,38; 1,023)	0,023642
BR + Placebo	289		
IPCW[a] (vier *Baseline* Kovariablen und drei zeitvariierende Kovariablen, Zeitintervall: eine Woche)			
BR + Ibrutinib	289	0,570 (0.334; 0.974)	n. b.
BR + Placebo	289		
IPCW[a] (zwei *Baseline* Kovariablen und drei zeitvariierende Kovariablen, Zeitintervall: ein Monat)			
BR + Ibrutinib	289	0,491 (0,295; 0,818)	n. b.
BR + Placebo	289		
IPCW[a] (zwei *Baseline* Kovariablen und drei zeitvariierende Kovariablen ohne die Variable „Woche“, Zeitintervall: eine Woche)			
BR + Ibrutinib	289	0,543 (0,319; 0,925)	n. b.
BR + Placebo	289		
IPCW[a] (zwei *Baseline* Kovariablen und eine zeitvariierende Kovariable „Thrombozyten“, Zeitintervall: eine Woche)			
BR + Ibrutinib	289	0,543 (0,319; 0,922)	n. b.
BR + Placebo	289		
IPCW[a] (zwei *Baseline* Kovariablen und eine zeitvariierende Kovariable „Hämoglobin“, Zeitintervall: eine Woche)			
BR + Ibrutinib	289	0,547 (0,322; 0,931)	n. b.
BR + Placebo	289		
IPCW[a] (zwei *Baseline* Kovariablen und eine zeitvariierende Kovariable „ANC“, Zeitintervall: eine Woche)			
BR + Ibrutinib	289	0,547 (0,321; 0,93)	n. b.
BR + Placebo	289		

Arm	Anzahl Studienteilnehmer (ITT) n (%)	HR (95 %-KI)	p-Wert[b]
IPCW (finale Adjustierung mit GENMOD, ohne Adjustierung mit *Baseline* Kovariablen)			
BR + Ibrutinib	289	0,558 (0,336; 0,927)	n. b.
BR + Placebo	289		
IPCW (finale Adjustierung mit GENMOD , Adjustierung mit zwei *Baseline* Kovariablen und drei zeitvariierende Kovariablen, Zeitintervall: eine Woche)			
BR + Ibrutinib	289	0.558 (0,336,0.927)	n. b.
BR + Placebo	289		
RPSFT ohne *Recensoring*			
BR + Ibrutinib	289	0,616 (0,377; 1,005)	0,025047
BR + Placebo	289		
RPSFT mit *Recensoring – Common Treatment Effect* 80 %[d]			
BR + Ibrutinib	289	0,552 (0,318; 0,959)	0,016362
BR + Placebo	289		
RPSFT mit *Recensoring – Common Treatment Effect* 60 %[e]			
BR + Ibrutinib	289	0,591 (0,348; 1,003)	0,024468
BR + Placebo	289		
IPE mit *Recensoring*			
BR + Ibrutinib	289	0,569 (0,329; 0,985)	0,020777
BR + Placebo	289		
IPE ohne *Recensoring*			
BR + Ibrutinib	289	0,619 (0,379; 1,010)	0,026217
BR + Placebo	289		

a: Für die finale Adjustierung des IPCW-Modells wurde die SAS-Prozedur PHREG verwendet.
b: p-Wert beruht auf einseitigem Log Rank-Test
c: p-Wert beruht auf zweiseitigem stratifizierten Log Rank-Test.
d: Für Studienteilnehmer mit *Cross-over* und Intervention mit BR + Ibrutinib als Folgetherapie wird angenommen, dass der *Treatment Effect* 80 % des ursprünglichen *Treatment Effects* beträgt.
e: Für Studienteilnehmer mit *Cross-over* und Intervention mit BR + Ibrutinib als Folgetherapie wird angenommen, dass der *Treatment Effect* 60 % des ursprünglichen *Treatment Effects* beträgt.

Arm	Anzahl Studienteilnehmer (ITT) n (%)	HR (95 %-KI)	p-Wert[b]
ANC: *Absolute Neutrophil Count* (absolute Anzahl neutrophiler Granulozyten); GENMOD: SAS-Prozedur zur Berechnung von *Generalized Linear Models*; HR: *Hazard Ratio*; IPCW: *Inverse Probability of Censoring Weights*; ITT: *Intention to Treat*; n. b.: nicht berechnet; OS: *Overall Survival* (Gesamtüberleben); PHREG: SAS-Prozedur zur Berechnung von *Proportional Hazards Regression Models*; RPFST: *Rank Preserving Structural Failure Time* Quelle: [39, 42]			

Gesamtpopulation

Bei der Interpretation der Daten für das Gesamtüberleben der Studie CLL3001 ist zu berücksichtigen, dass die Auswertung der Daten konservativ nach dem ITT-Prinzip erfolgte und hiermit eine Verzerrung des Therapieeffektes im Kontroll-Arm einhergeht. Durch das Amendment INT-3 wurde ab dem 30. Januar 2014 ein *Cross-over* von Studienteilnehmern mit einer IRC-bestätigten Progression aus dem Placebo-Arm in den Ibrutinib-Arm erlaubt. Insgesamt wechselten zum ersten Datenschnitt 90 Studienteilnehmer (31,1 %) und zum zweiten Datenschnitt 141 Studienteilnehmer (49 %) der Kontroll-Gruppe in den Ibrutinib-Arm, so dass der tatsächliche Therapieeffekt von Ibrutinib in Kombination mit BR im Vergleich zu BR in der ITT Analyse aus diesem Grund unterschätzt wird (Tabelle 4-20).

Um den verzerrenden Effekt des *Cross-over* zu korrigieren, wurde die präspezifizierte IPCW-Methode angewendet. Zusätzlich wurden weitere Sensitivitätsanalysen durchgeführt um die Konsistenz der Ergebnisse und die Annahmen, die für das Modell zur *Cross-over*-Korrektur getroffen wurden zu überprüfen.

Erster Datenschnitt:

Die Hauptanalyse zur *Cross-over*-Korrektur des ersten Datenschnitts zeigte für Studienteilnehmer des BR + Ibrutinib-Arms einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil im Vergleich zu Studienteilnehmer, die BR ohne Kombination mit Ibrutinib erhalten hatten [HR (95 %-Bootstrap-KI): 0,549 (0,304; 0,935)] (Tabelle 4-20). Bei der Analyse der ITT-Population ohne Berücksichtigung des *Cross-over* war ebenfalls die Überlebens-wahrscheinlichkeit der Studienteilnehmer unter BR + Ibrutinib-Therapie gegenüber Studienteilnehmern des BR + Placebo-Arms erhöht, jedoch war dieser Effekt nicht statistisch signifikant [HR (95 %-KI): 0,628 (0,385; 1,024); p = 0,0598]. Die zwölf Monats-Überlebensrate betrug 92,9 % für BR + Ibrutinib und 88,9 % für BR + Placebo.

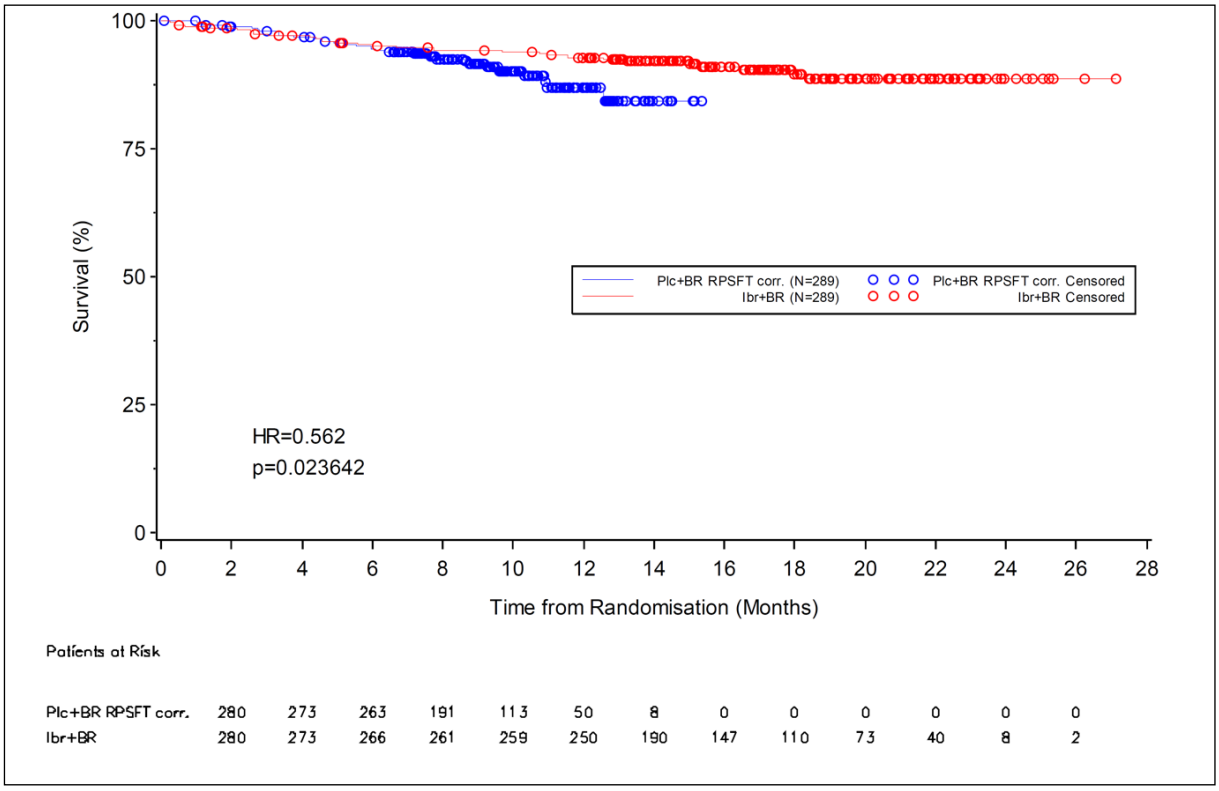
Sämtliche Sensitivitätsanalysen der *Cross-over*-Korrektur wie z. B. die RPSFT-Analyse mit *Recensoring*, zeigten Ergebnisse, die mit der Hauptanalyse vergleichbar waren [HR (95 %-Bootstrap-KI): 0,562 (0,38; 1,023); p = 0,023642]. Für Studienteilnehmer des BR + Ibrutinib-Arms war ein über alle Analysen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

Zweiter Datenschnitt:

Entsprechende Analysen zur Bewertung des Gesamtüberlebens und zur Korrektur der *Cross-over*-Ereignisse wurden auch für die Daten des zweiten Datenschnitts durchgeführt (Tabelle 4-21). Der statistisch signifikante Überlebensvorteil für Studienteilnehmer im BR + Ibrutinib-Arm gegenüber Studienteilnehmern im BR + Placebo-Arm vergrößerte sich im Vergleich zum ersten Datenschnitt [IPCW-Analyse: HR (95 %-Bootstrap-KI): 0,504 (0,307; 0,870)].

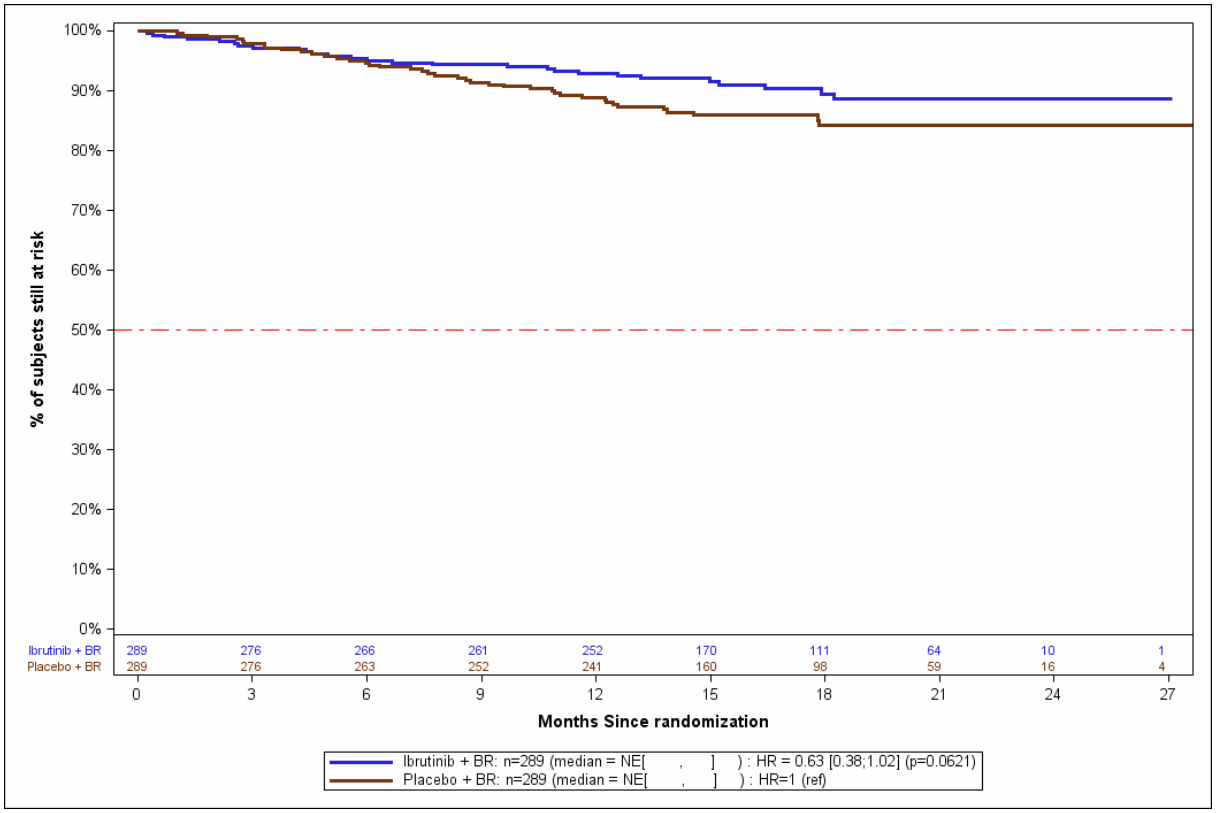
Die Sensitivitätsanalysen zeigten zum Großteil mit der Hauptanalyse vergleichbare Ergebnisse, die einen Überlebensvorteil von Teilnehmern des BR + Ibrutinib-Arms gegenüber Teilnehmern des BR + Placebo-Arms ergaben (Tabelle 4-21).

Wurde die Tatsache, dass zum Zeitpunkt der zweiten Analyse die Hälfte der Teilnehmer des Vergleichsarms (49 %) in den BR + Ibrutinib-Arm gewechselt hatten, nicht berücksichtigt, ergab sich für das Gesamtüberleben ein Hazard Ratio von 0,671 [95 %-KI: (0,442; 1,019); p = 0,0595].



Quelle: [39] Abb. 2.1

Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben (RPFST mit *Recensoring*, Log Rank-Test), BR + Ibrutinib vs. BR + Placebo (CLL3001), Gesamtpopulation, erster Datenschnitt.



Quelle: [42]

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

Tabelle 4-21: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Studie CLL3001, Gesamtpopulation, zweiter Datenschnitt

Arm	Anzahl Studienteilnehmer (ITT) n (%)	HR (95 %-KI)	p-Wert[b]
CLL3001 Gesamtpopulation, zweiter Datenschnitt			
Hauptanalyse, präsepezifiziert			
ITT-Analyse, keine Zensierung von Studienteilnehmern bei *Cross-over* in den BR + Ibrutinib-Arm			
BR + Ibrutinib	289	0,671 (0,442; 1,019)	0,0595
BR + Placebo	289		
Sensitivitätsanalyse, präsepezifiziert			
ITT-Analyse, Zensierung von Studienteilnehmern bei *Cross-over* in den BR + Ibrutinib-Arm			
BR + Ibrutinib	289	0,690 (0,444; 1,070)	0,0955
BR + Placebo	289		

Arm	Anzahl Studienteilnehmer (ITT) n (%)	HR (95 %-KI)	p-Wert[b]
***Cross-over*-Korrektur, präspezifiziert**			
IPCW[a] (zwei *Baseline* Kovariablen und drei zeitvariierende Kovariablen, Zeitintervall: eine Woche)			
BR + Ibrutinib	289	0,504 (0,323; 0,785) Bootstrap-KI: (0,307; 0,870)	n. b.
BR + Placebo	289		
Sensitivitätsanalysen zur *Cross-over*-Korrektur			
RPSFT mit *Recensoring*			
BR + Ibrutinib	289	0,715 (0,447; 1,145) Bootstrap-KI: (0,328; 1,022)	0,080438
BR + Placebo	289		
IPCW[a] (vier *Baseline* Kovariablen und drei zeitvariierende Kovariablen, Zeitintervall: eine Woche)			
BR + Ibrutinib	289	0,514 (0,329; 0,803)	n. b.
BR + Placebo	289		
IPCW[a] (zwei *Baseline* Kovariablen und drei zeitvariierende Kovariablen, Zeitintervall: ein Monat)			
BR + Ibrutinib	289	0,397 (0,261; 0,604)	n. b.
BR + Placebo	289		
IPCW[a] (zwei *Baseline* Kovariablen und drei zeitvariierende Kovariablen ohne die Variable „Woche“, Zeitintervall: eine Woche)			
BR + Ibrutinib	289	0,497 (0,319; 0,775)	n. b.
BR + Placebo	289		
IPCW[a] (zwei *Baseline* Kovariablen und eine zeitvariierende Kovariable „Thrombozyten“, Zeitintervall: eine Woche)			
BR + Ibrutinib	289	0,617 (0,390; 0,977)	n. b.
BR + Placebo	289		
IPCW[a] (zwei *Baseline* Kovariablen und eine zeitvariierende Kovariable „Hämoglobin“, Zeitintervall: eine Woche)			
BR + Ibrutinib	289	0,597 (0,378; 0,941)	n. b.
BR + Placebo	289		
IPCW[a] (zwei *Baseline* Kovariablen und eine zeitvariierende Kovariable „ANC“, Zeitintervall: eine Woche)			
BR + Ibrutinib	289	0,533 (0,341; 0,835)	n. b.
BR + Placebo	289		

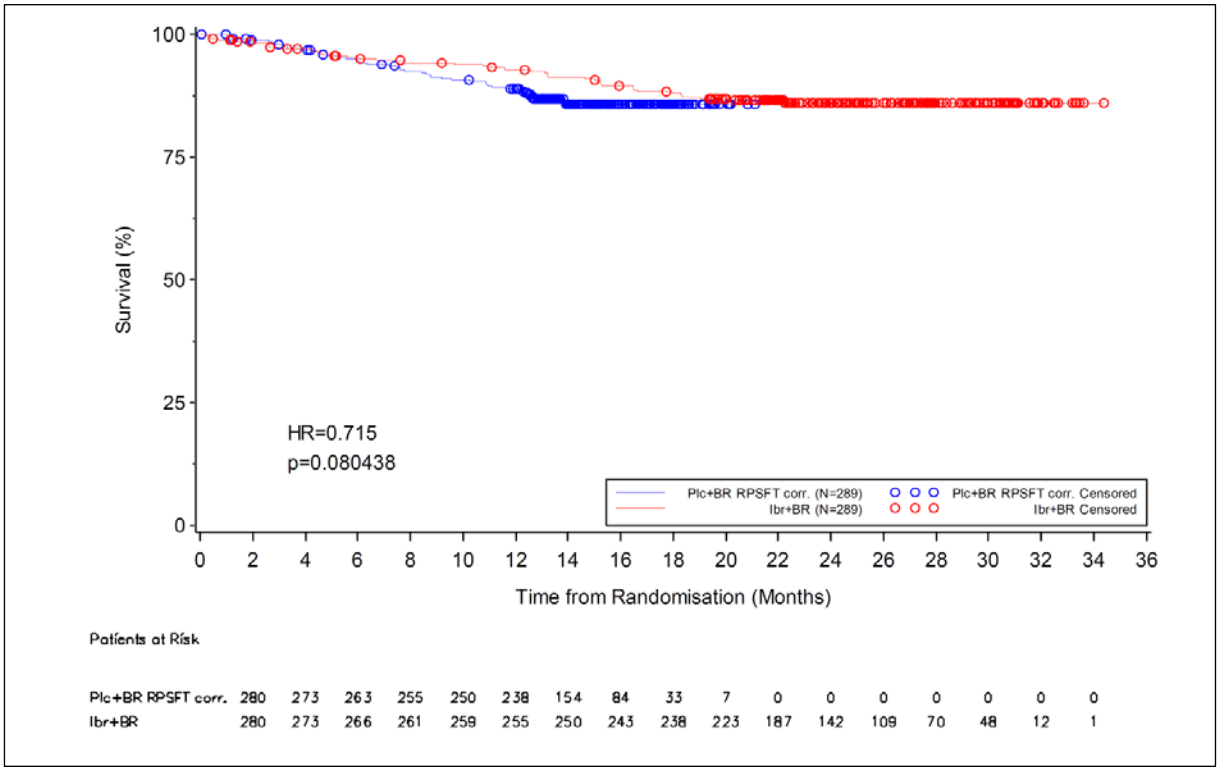
Arm	Anzahl Studienteilnehmer (ITT) n (%)	HR (95 %-KI)	p-Wert[b]
IPCW (finale Adjustierung mit GENMOD, ohne Adjustierung mit *Baseline* Kovariablen)			
BR + Ibrutinib	289	0,428 (0,249; 0,738)	n. b.
BR + Placebo	289		
IPCW (finale Adjustierung mit GENMOD , Adjustierung mit zwei *Baseline* Kovariablen und drei zeitvariierende Kovariablen, Zeitintervall: eine Woche)			
BR + Ibrutinib	289	0,421 (0,244; 0,728)	n. b.
BR + Placebo	289		
RPSFT ohne *Recensoring*			
BR + Ibrutinib	289	0,636 (0,418; 0,967) Bootstrap-KI: (0,397; 1,06)	0,016314
BR + Placebo	289		
RPSFT mit *Recensoring – Common Treatment Effect* 80 %[d]			
BR + Ibrutinib	289	0,696 (0,441; 1,097)	0,058478
BR + Placebo	289		
RPSFT mit *Recensoring – Common Treatment Effect* 60 %[e]			
BR + Ibrutinib	289	0,690 (0,446; 1,070)	0,047672
BR + Placebo	289		
IPE mit *Recensoring*			
BR + Ibrutinib	289	0,699 (0,444; 1,102)	0,060902
BR + Placebo	289		
IPE ohne *Recensoring*			
BR + Ibrutinib	289	0,643 (0,423; 0,977)	0,018491
BR + Placebo	289		

a: Für die finale Adjustierung des IPCW-Modells wurde die SAS-Prozedur PHREG verwendet.
b: p-Wert beruht auf einseitigem Log Rank-Test
c: p-Wert beruht auf zweiseitigem stratifizierten Log Rank-Test.
d: Für Studienteilnehmer mit *Cross-over* und Intervention mit BR + Ibrutinib als Folgetherapie wird angenommen, dass der *Treatment Effect* 80 % des ursprünglichen *Treatment Effects* beträgt.
e: Für Studienteilnehmer mit *Cross-over* und Intervention mit BR + Ibrutinib als Folgetherapie wird angenommen, dass der *Treatment Effect* 60 % des ursprünglichen *Treatment Effects* beträgt.

Arm	Anzahl Studienteilnehmer (ITT) n (%)	HR (95 %-KI)	p-Wert[b]

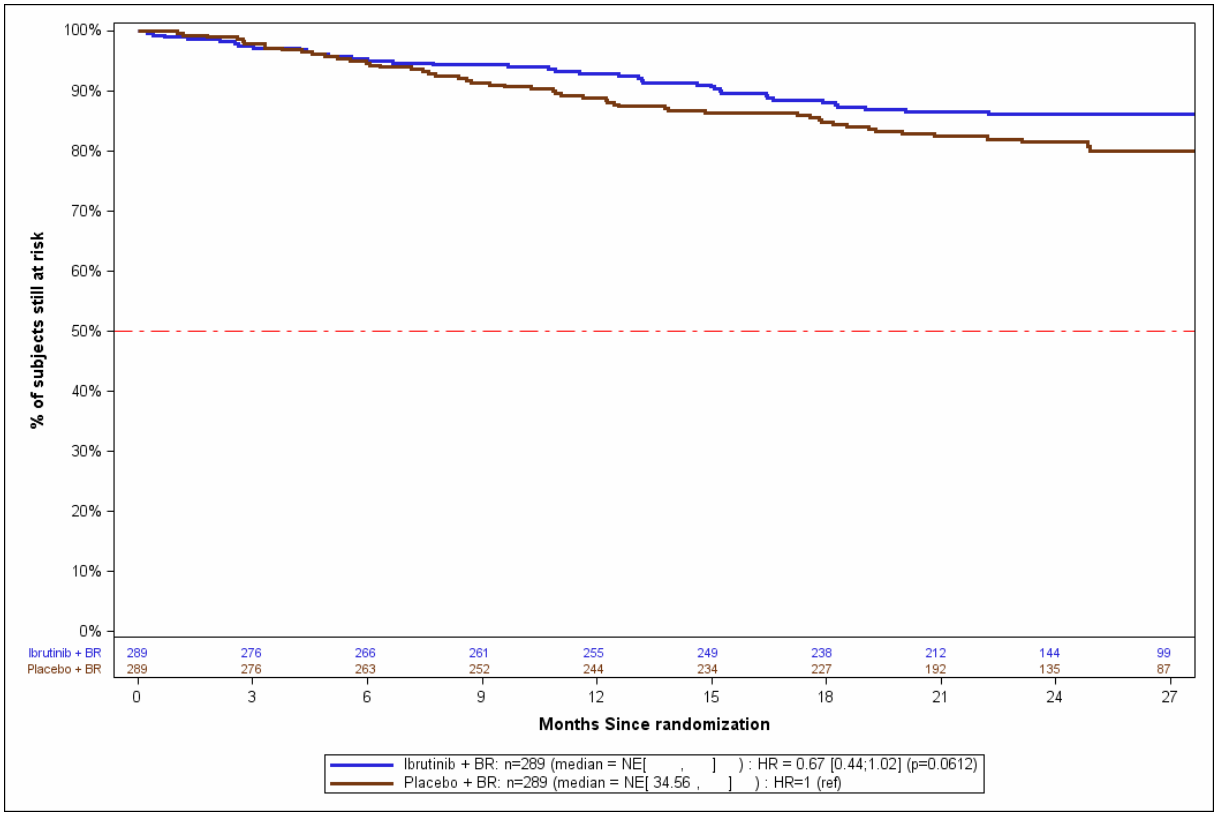
ANC: *Absolute Neutrophil Count* (absolute Anzahl neutrophiler Granulozyten); GENMOD: SAS-Prozedur zur Berechnung von *Generalized Linear Models*; HR: *Hazard Ratio*; IPCW: *Inverse Probability of Censoring Weights*; ITT: *Intention to Treat*; n. b.: nicht berechnet; OS: *Overall Survival* (Gesamtüberleben);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

Quelle: [40, 42]



Quelle: [40] Abb. 2.1

Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben (RPFST mit *Recensoring*, Log Rank-Test), BR + Ibrutinib vs. BR + Placebo (CLL3001), Gesamtpopulation, zweiter Datenschnitt



Quelle: [42]

Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben (ITT-Analyse), BR + Ibrutinib vs. BR + Placebo (CLL3001), Gesamtpopulation, zweiter Datenschnitt

<u>BR-Population:</u>

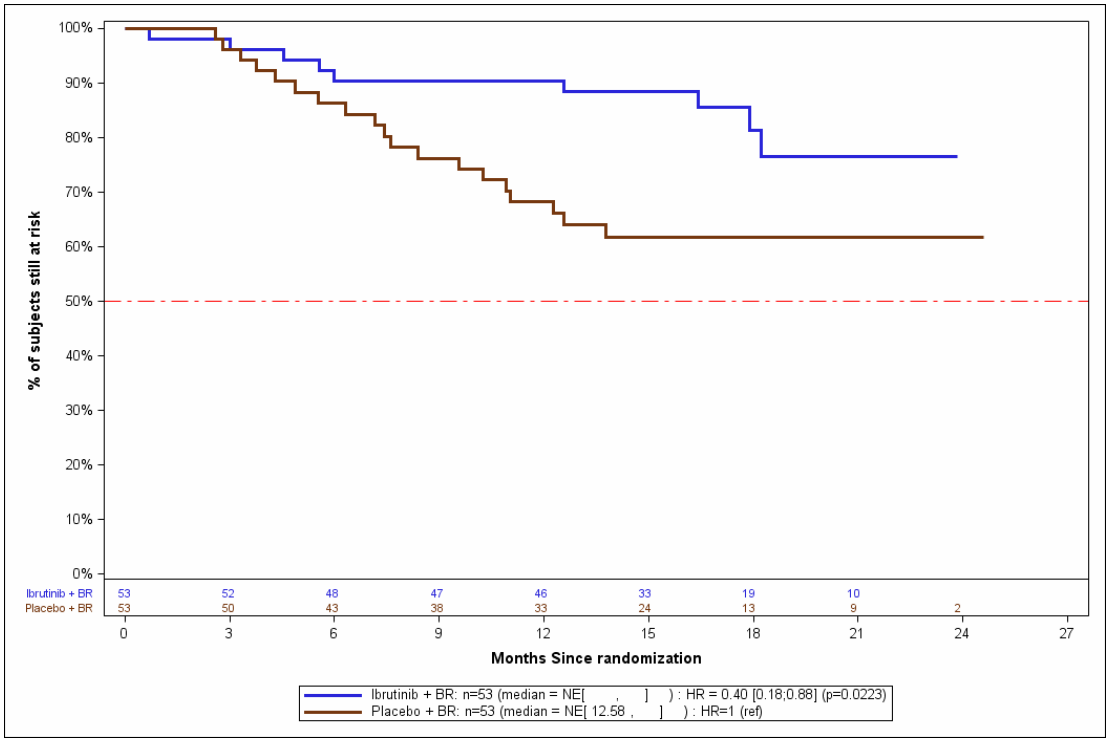
Für die BR-Teilpopulation der Studie CLL3001 zeigte sich sowohl zum ersten als auch zum zweiten Datenschnitt ein deutlicher, statistisch signifikanter Überlebensvorteil für Teilnehmer, die Ibrutinib in Kombination mit BR erhalten hatten (Tabelle 4-22). Zum ersten Datenschnitt wurde das mediane Gesamtüberleben in beiden Therapiearmen nicht erreicht [HR (95 %-KI): 0,396 (0,179; 0,876); p = 0,0179], zum Zeitpunkt der zweiten Auswertung betrug der das mediane Gesamtüberleben im BR + Placebo-Arm 34,5 Monate, während es im BR + Ibrutinib-Arm immer noch nicht erreicht war [HR (95 %-KI): 0,426 (0,205; 0,885); p = 0,0184].

Da in der BR-Population 18 Studienteilnehmer zum ersten Datenschnitt und 23 Studienteilnehmer zum zweiten Datenschnitt aus dem BR + Placebo-Arm in den BR + Ibrutinib-Arm gewechselt hatten, sind die Ergebnisse zum Gesamtüberleben potenziell zuungunsten von BR +Ibrutinib verzerrt. Eine Analyse, bei der die Studienteilnehmer beim Wechsel aus dem BR + Placebo-Arm in den BR + Ibrutinib-Arm zensiert wurden, ergab zum ersten Datenschnitt ein Hazard Ratio von 0,359 [95 %-KI: (0,162; 0,799); p = 0,0089] und zum zweiten Datenschnitt ein ein Hazard Ratio von 0,347 [95 %-KI: (0,165; 0,729); p = 0,0036] (Tabelle 4-22).

Tabelle 4-22: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Studie CLL3001, BR-Population, erster und zweiter Datenschnitt

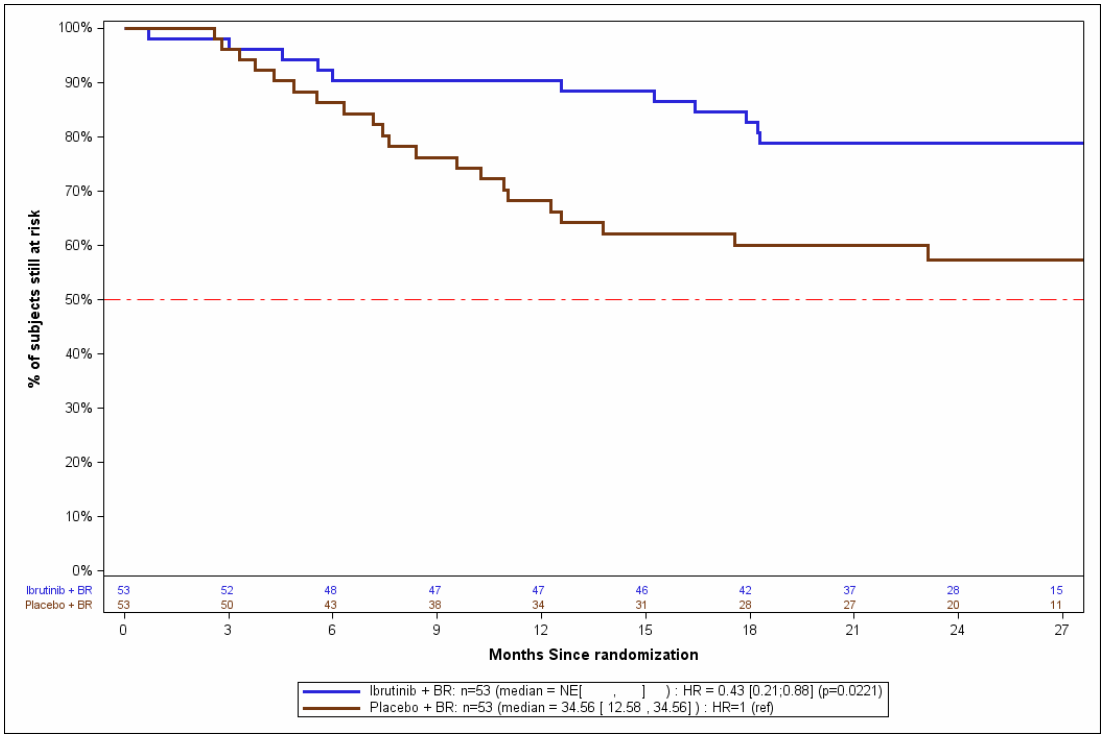
Arm	Anzahl Studienteilnehmer (ITT) n (%)	Median (Monate)	HR (95 %-KI)	p-Wert[a]
CLL3001 BR-Population, erster Datenschnitt				
ITT-Analyse, keine Zensierung von Studienteilnehmern bei *Cross-over* in den BR + Ibrutinib-Arm				
BR + Ibrutinib	53	n. e.	0,396 (0,179; 0,876)	0,0179
BR + Placebo	53	n. e.		
ITT-Analyse, Zensierung von Studienteilnehmern bei *Cross-over* in den BR + Ibrutinib-Arm				
BR + Ibrutinib	53	n. e.	0,359 (0,162; 0,799)	0,0089
BR + Placebo	53	n. e.		
CLL3001 BR-Population, zweiter Datenschnitt				
ITT-Analyse, keine Zensierung von Studienteilnehmern bei *Cross-over* in den BR + Ibrutinib-Arm				
BR + Ibrutinib	53	n. e.	0,426 (0,205; 0,885)	0,0184
BR + Placebo	53	34,492		
ITT-Analyse, Zensierung von Studienteilnehmern bei *Cross-over* in den BR + Ibrutinib-Arm				
BR + Ibrutinib	53	n. e.	0,347 (0,165; 0,729)	0,0036
BR + Placebo	53	23,115		

a: p-Wert beruht auf stratifiziertem Log-Rank-Test.
HR: *Hazard Ratio*; ITT: *Intention to Treat*; n. e.: nicht erreicht; OS: *Overall Survival* (Gesamtüberleben)
Quelle: [42]



Quelle: [42]

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



Quelle: [42]

Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben (ITT-Analyse), BR + Ibrutinib vs. BR + Placebo (CLL3001), BR-Population, zweiter Datenschnitt

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 4-23: Operationalisierung von progressionsfreiem Überleben

Studie	Operationalisierung
CLL3001	Zeitspanne von Randomisierung bis Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache beurteilt durch ein *Independent Review Committee*; Definition der Krankheitsprogression gemäß der IWCLL 2008-Kriterien [21]: 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)

Studie	Operationalisierung
	• 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) Die Auswertung erfolgte zum ersten und zum zweiten Datenschnitt.
Hb: Hämoglobin; IWCLL: *International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia* Quelle: [4]	

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

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

Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für 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
CLL3001	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

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

Tabelle 4-25: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Arm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (ITT)	PFS (Monate, median)	HR (95 %-KI); p-Wert[a]
CLL3001 Gesamtpopulation, erster Datenschnitt			
IRC-Auswertung			
BR + Ibrutinib	289	n. e.	0,203 (0,150; 0,276); < 0,0001
BR + Placebo	289	13,3	
Prüfarzt-Auswertung			
BR + Ibrutinib	289	n. e.	0,201 (0,145; 0,278); < 0,0001
BR + Placebo	289	13,90	
CLL3001 Gesamtpopulation, zweiter Datenschnitt			
Prüfarzt-Auswertung			
BR + Ibrutinib	289	n. e.	0,201 (0,153; 0,265); < 0,0001
BR + Placebo	289	14,164	
CLL3001 BR-Population, erster Datenschnitt			
IRC-Auswertung			
BR + Ibrutinib	53	n. e.	0,243 (0,139; 0,424); < 0,0001
BR + Placebo	53	8,557	
Prüfarzt-Auswertung			
BR + Ibrutinib	53	n. e.	0,207 (0,118; 0,364); < 0,0001
BR + Placebo	53	9,377	
CLL3001 BR-Population, zweiter Datenschnitt			
Prüfarzt-Auswertung			
BR + Ibrutinib	53	n. e.	0,188 (0,109; 0,324); < 0,0001
BR + Placebo	53	9,377	

a: p-Wert basierend auf stratifiziertem Log Rank-Test.

BR: Bendamustin/Rituximab; HR: Hazard Ratio; IRC: *Independent Review Committee*; n. e.: nicht erreicht; ITT: *Intention to Treat*; PFS: *Progression-free Survival* (Progressionsfreies Überleben)

Quelle: [42]

Gesamtpopulation

Für den primären Endpunkt *progressionsfreies Überleben* der Studie CLL3001 zeigte sich für die Gesamtpopulation eine deutliche Überlegenheit der Interventionstherapie (Tabelle 4-25 und Abbildung 4-9). Das Risiko für das Eintreten von Krankheitsprogression oder Tod war zum ersten Datenschnitt im Vergleich zur BR-Hintergrundtherapie statistisch signifikant um 79,7 % reduziert [HR (95 %-KI): 0,203 (0,150; 0,276); p < 0,0001]. Bis zum Zeitpunkt der ersten Analyse durch ein verblindetes IRC-Komitee wurde dabei für die BR + Ibrutinib-Population das mediane progressionsfreie Überleben noch nicht erreicht, wohingegen unter den Studienteilnehmern des Kontroll-Arms ein medianes progressionsfreies Überleben von 13,3 Monaten beobachtet wurde. Eine derartige Verlängerung des progressionsfreien Überlebens ist vor dem Hintergrund der besonderen Therapiesituation bei bereits vortherapierten Patienten besonders bemerkenswert.

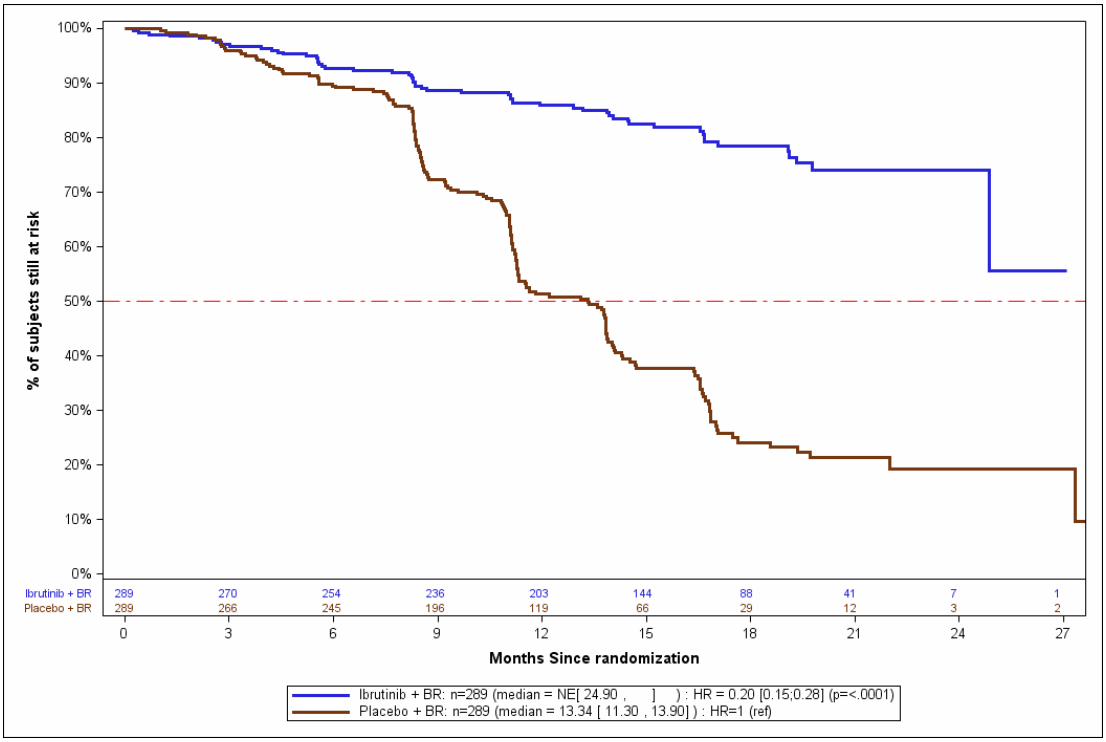
Die Ergebnisse der Prüfarzt-Bewertung bestätigen dieses Ergebnis. Hier war das Risiko für eine Krankheitsprogression oder Tod im Vergleich zur Kontrolltherapie ebenfalls um 79,9 % reduziert [HR (95 %-KI): 0,201 (0,145; 0,278); p < 0,0001].

Zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnitts zeigte sich weiterhin, dass die Therapie mit einer Kombination von Ibrutinib mit BR mit einem statistisch signifikant niedrigeren Risiko für das Eintreten von Krankheitsprogression oder Tod verbunden war als bei einer Therapie mit BR + Placebo zu beobachten war. Auch bis zum zweiten Datenschnitt wurde das mediane progressionsfreie Überleben im BR + Ibrutinib-Arm nach Prüfarzt-Auswertung nicht erreicht, während es für Teilnehmer des BR + Placebo-Arms bei 14,164 Monaten lag [HR (95 %-KI): 0,201 (0,153; 0,265); p < 0,0001].

BR-Population

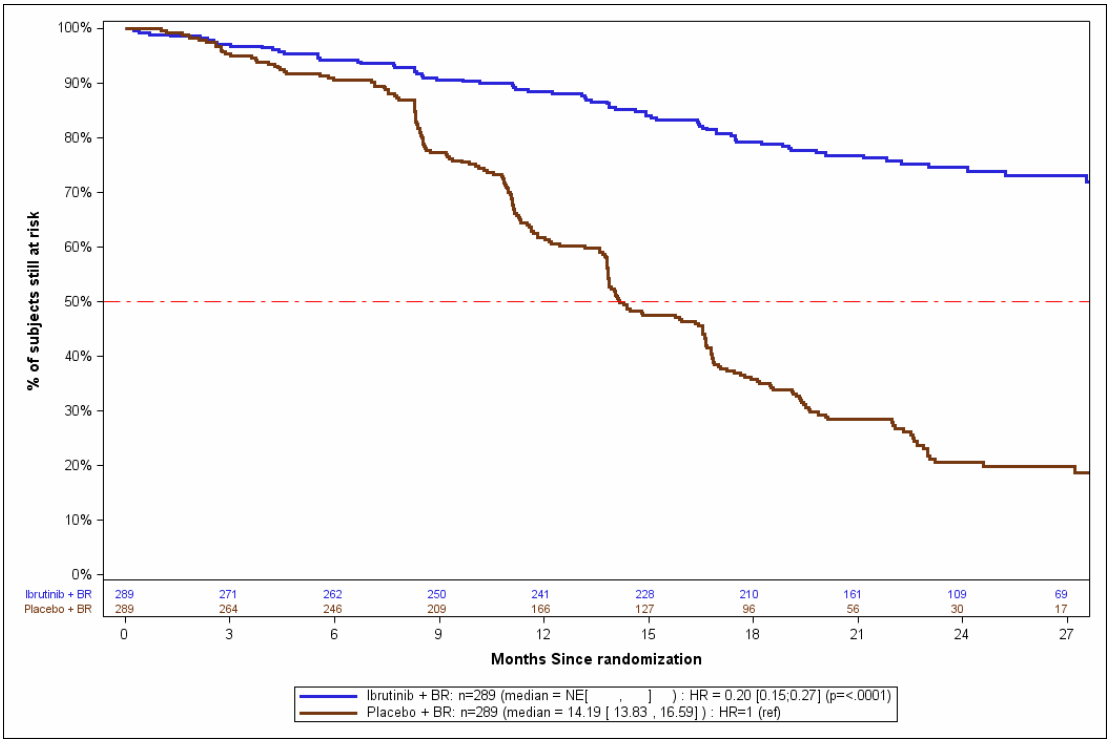
Zum ersten Datenschnitt zeigten Teilnehmer der BR-Population im Median nach 8,6 Monaten eine Krankheitsprogression oder waren verstorben, wenn sie eine BR + Placebo-Therapie erhalten hatten (IRC-Auswertung, Tabelle 4-25). Für den BR + Ibrutinib-Arm war das mediane progressionsfreie Überleben zu diesem Zeitpunkt nicht erreicht. Das Hazard Ratio betrug 0,243 [95 %-KI: (0,139; 0,424); p < 0,0001]. Die Prüfarzt-Analyse bestätigte dieses Ergebnis für die BR-Population.

Zum zweiten Datenschnitt war das Risiko für Krankheitsprogression oder Tod für Studienteilnehmer der BR-Population, die BR + Ibrutinib erhielten, im Vergleich zu Teilnehmern, die BR + Placebo erhielten noch einmal stärker reduziert. Das Hazard Ratio betrug nach Prüfarzt-Auswertung zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnitts für die BR-Population 0,188 [95 %-KI: (0,109; 0,324); p < 0,0001].



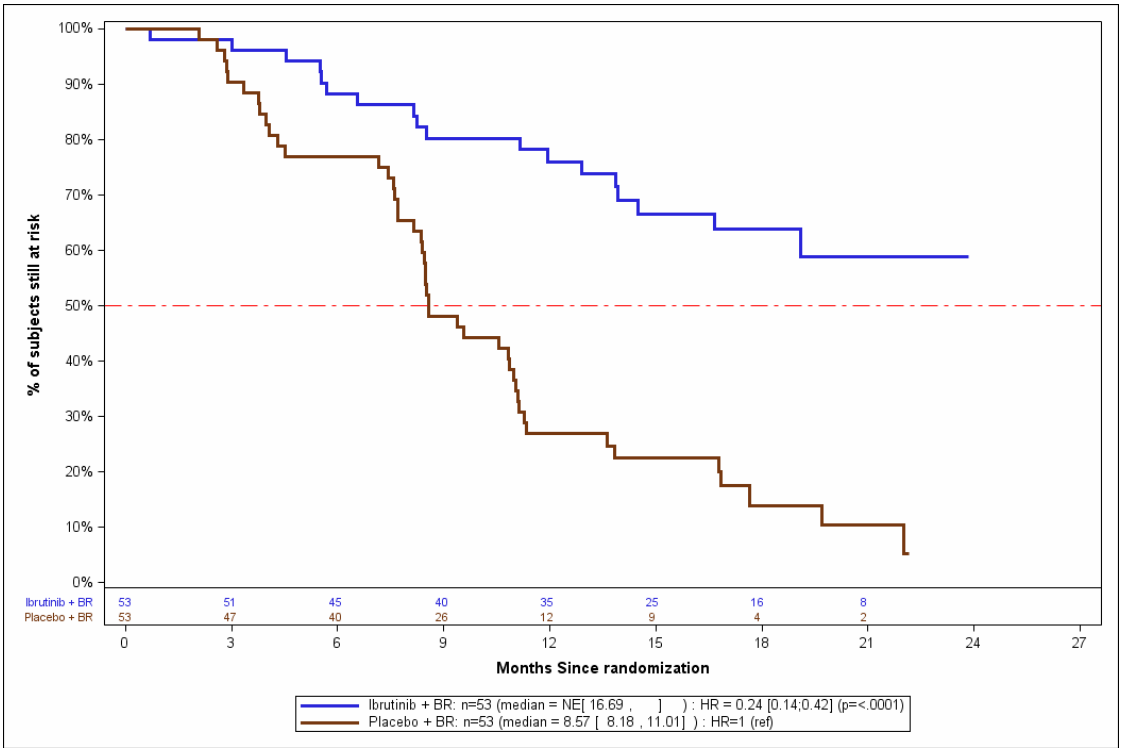
Quelle: [42]

Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurve für das progressionsfreie Überleben (IRC), BR + Ibrutinib vs. BR + Placebo (CLL3001), Gesamtpopulation, erster Datenschnitt



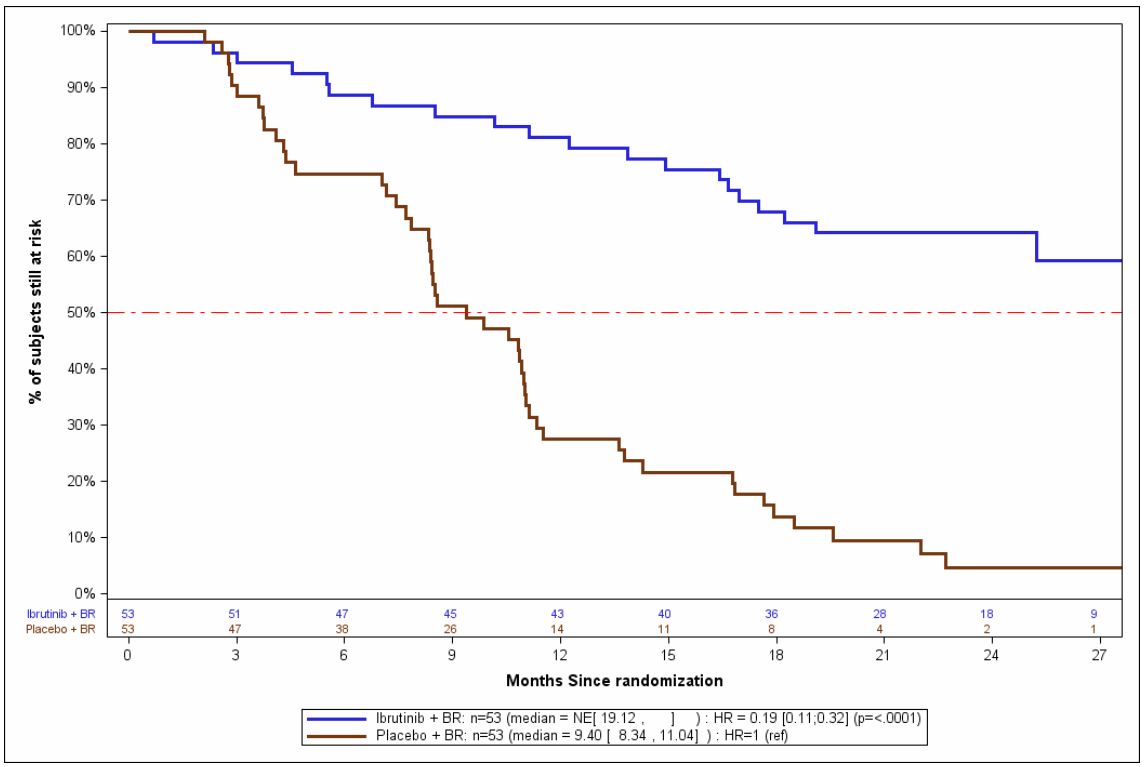
Quelle: [42]

Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurve für das progressionsfreie Überleben (INV), BR + Ibrutinib vs. BR + Placebo (CLL3001), Gesamtpopulation, zweiter Datenschnitt



Quelle: [42]

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



Quelle: [42]

Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurve für das progressionsfreie Überleben (INV), BR + Ibrutinib vs. BR + Placebo (CLL3001), BR-Population, zweiter Datenschnitt

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.

Ansprechen – RCT

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

Tabelle 4-26: Operationalisierung von Ansprechen

Studie	Operationalisierung
CLL3001	Gesamtansprechrate, definiert als Anteil der Studienteilnehmer mit messbarer Erkrankung zur *Baseline*, welche mindestens ein CR, CRi, PR oder nPR erreicht haben, beurteilt durch ein *Independent Review Committee* gemäß der IWCLL 2008-Kriterien [21]: **CR**: alle der folgenden Kriterien • keine signifikante Lymphadenopathie (> 1,5 cm) • keine Hepatosplenomegalie • keine konstitutionellen Symptome • neutrophile Granulozyten ≥ 1,5 x 10^9/L • Thrombozyten ≥ 100 x 10^9/L • Hb ≥ 11 g/L • absolute Anzahl Leukozyten ≤ 4.000/µL **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 ≤ 4.000/µL und mind. eines der folgenden Kriterien • ≥ 50 % Rückgang des Summenprodukts von bis zu 6 Lymphknoten; falls zur *Baseline* nur 1 Lymphknoten messbar, Rückgang um ≥ 50 % Rückgang des längsten Durchmessers und keine Vergrößerung weiterer Lymphknoten • keine Vergrößerung weiterer Lymphknoten • ≥ 50 % Rückgang der Vergrößerung der Leber oder der Milz von *Baseline* oder Normalisierung und mind. eines der folgenden Kriterien, unabhängig der Gabe von Wachstumsfaktoren oder Transfusion • neutrophile Granulozyten ≥ 1,5 x 10^9/L oder ≥ 50 % Verbesserung im Vergleich zur *Baseline* • Thrombozyten ≥ 100 x 10^9/L oder ≥ 50 % Verbesserung im Vergleich zur *Baseline* • Hb ≥ 11 g/L oder ≥ 50 % Verbesserung im Vergleich zur *Baseline* **PRL**: Lymphozytose nachweisbar, Lymphkoten und Leber oder Milz waren zur *Baseline* auswertbar mind. eines der folgenden Kriterien: • ≥ 50 % Rückgang des Summenprodukts von bis zu 6 Lymphknoten; falls zur *Baseline* nur 1 Lymphknoten messbar, Rückgang um ≥ 50 % des längsten Durchmessers und keine Vergrößerung weiterer Lymphknoten • keine Vergrößerung weiterer Lymphknoten • ≥ 50 % Rückgang der Vergrößerung der Leber oder der Milz von *Baseline* oder Normalisierung und mind. eines der folgenden Kriterien, unabhängig der Gabe von Wachstumsfaktoren oder Transfusion • neutrophile Granulozyten ≥ 1,5 x 10^9/L oder ≥ 50 % Verbesserung im Vergleich zur *Baseline* • Thrombozyten ≥ 100 x 10^9/L oder ≥ 50 % Verbesserung im Vergleich zur *Baseline* • Hb ≥ 11 g/L 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: [4]	

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 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Ansprechen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

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

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

Arm	Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (ITT-Population)	Ansprechen n (%)	OR (95 %-KI); p-Wert[b]	RR (95 %-KI); p-Wert[b]	RD (95 %-KI); p-Wert[b]
CLL3001 Gesamtpopulation, erster Datenschnitt					
Gesamtansprechrate[a], IRC					
BR + Ibrutinib	289	239 (82,7)	2,268 (1,532; 3,357); < 0,0001	1,22 (1,11; 1,34); < 0,0001	0,1488 (0,0795; 0,218); < 0,0001
BR + Placebo	289	196 (67,8)			
CLL3001 Gesamtpopulation, zweiter Datenschnitt					
Gesamtansprechrate[a], Prüfarzt					
BR + Ibrutinib	289	252 (87,2)	3,494 (2,291; 5,331); < 0,0001	1,32 (1,20; 1,45); < 0,0001	0,2111 (0,144; 0,2779); < 0,0001
BR + Placebo	289	191 (66,1)			
CLL3001 BR-Population, erster Datenschnitt					
Gesamtansprechrate[a], IRC					
BR + Ibrutinib	53	39 (73,6)	4,596 (2,013; 10,493); 0,0003	1,95 (1,33; 2,86); 0,0002	0,3585 (0,182; 0,5349); < 0,0001
BR + Placebo	53	20 (37,7)			
CLL3001 BR-Population, zweiter Datenschnitt					
Gesamtansprechrate[a], Prüfarzt					
BR + Ibrutinib	53	43 (81,1)	5,609 (2,334; 13,477); 0,0001	1,87 (1,34; 2,61); < 0,0001	0,3774 (0,207; 0,5474); < 0,0001
BR + Placebo	53	23 (43,4)			

a: CR, CRi, nPR oder PR
b: Das OR wurde mittels logistischer Regression ermittelt. Der p-Wert des RR basiert auf Cochran-Mantel-Haenszel χ^2-Test, stratifiziert nach Refraktärität auf Purinanaloga (ja oder nein) und Anzahl der Vortherapien (1 oder > 1). Der p-Wert der RD basiert auf einem Wald Test für *Proportion Differences*.

BR: Bendamustin/Rituximab; CR: *Complete Response* (komplettes Ansprechen); KI: Konfidenzintervall; 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: *Risk Ratio*

Quelle: [42]

Gesamtpopulation

Für den Endpunkt *Ansprechen* zeigte sich zum ersten Datenschnitt in der Studie CLL3001 bei Betrachtung der Gesamtansprechrate mit einem relativen Risiko von 1,22 (95 %-KI: 1,11; 1,34; p < 0,0001) ein deutlicher Vorteil für Studienteilnehmer im BR + Ibrutinib-Arm [OR (95 %-KI): 2,27 (1,53; 3,36); RD (95 %-KI): 0,150 (0,081; 0,219)] (IRC-Auswertung, Tabelle 4-28). Von den Teilnehmern, die BR in Kombination mit Ibrutinib erhalten hatten, zeigten 82,7 % mindestens ein partielles Ansprechen, während dies bei 67,8 % der Studienteilnehmer beobachtet wurde, die eine Behandlung mit BR erhalten hatten.

Die Prüfarzt-Erhebung zum zweiten Datenschnitt ergab weiterhin einen statistisch signifikanten Vorteil für Studienteilnehmer, die BR + Ibrutinib erhalten hatten gegenüber Teilnehmern des BR + Placebo-Arms [OR (95 %-KI): 3,494 (2,291; 5,331); p < 0,0001]. Während für 87,2 % der Teilnehmer des BR + Ibrutinib-Arms ein Gesamtansprechen dokumentiert wurde, geschah dies für 67,8 % der Teilnehmer des BR + Placebo-Arms (Prüfarzt-Auswertung, Tabelle 4-28).

BR-Population

Für den Endpunkt *Ansprechen* war zum, ersten Datenschnitt für die BR-Population ein deutlicher Vorteil für Studienteilnehmer erkennbar, die eine BR + Ibrutinib-Therapie erhielten. Mit 73,6 % zeigten deutlich mehr Teilnehmer des BR + Ibrutinib-Arms ein Gesamtansprechen im Vergleich zu Studienteilnehmern des BR + Placebo-Arms, die eine Gesamtansprechrate von 37,7 % aufwiesen [OR (95 %-KI): 4,596 (2,013; 10,493); p = 0,0003] (IRC-Auswertung, Tabelle 4-28).

Zum zweiten Datenschnitt wurde durch Prüfarzt-Untersuchungen in der BR-Population bei 81,1 % der Studienteilnehmer des BR + Ibrutinib-Arms ein Gesamtansprechen dokumentiert, während es für Studienteilnehmer des BR + Placebo-Arms bei 43,4 % lag [OR (95 %-KI): 5,609 (2,334; 13,477); p = 0,0001] (Prüfarzt-Auswertung, Tabelle 4-28).

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.

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 4-29: Operationalisierung von krankheitsbezogenen Symptomen

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

CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; CRF: *Clinical Report Form*; NCI: *National Cancer Institute*

Quelle: [4]

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

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

Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für 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
CLL3001	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

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

Tabelle 4-31: Ergebnisse für krankheitsbezogene Symptome aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Schweregrad bei *Screening*, Studie CLL3001

Arm	Anzahl Studienteilnehmer					
	Gewichts-verlust	Fatigue	Fieber	Nacht-schweiß	Bauch-schmerzen	Anorexie
CLL3001, Gesamtpopulation, erster Datenschnitt						
Screening nicht vorhanden/Grad < 1						
BR + Ibrutinib	263	132	277	154	256	270
BR + Placebo	255	129	276	152	256	265
Screening Grad 1						
BR + Ibrutinib	20	105	9	74	28	15
BR + Placebo	21	101	10	77	24	17

Arm	Anzahl Studienteilnehmer					
	Gewichts-verlust	**Fatigue**	**Fieber**	**Nacht-schweiß**	**Bauch-schmerzen**	**Anorexie**
Screening Grad 2						
BR + Ibrutinib	6	49	3	61	4	3
BR + Placebo	12	56	2	60	7	6
Screening Grad 3						
BR + Ibrutinib	0	3	0	0	1	1
BR + Placebo	1	3	1	0	2	1
Screening fehlend						
BR + Ibrutinib	0	0	0	0	0	0
BR + Placebo	0	0	0	0	0	0
Total						
BR + Ibrutinib	289	289	289	289	289	289
BR + Placebo	289	289	289	289	289	289
Quelle: [38]						

Für die Studie CLL3001 wurde das Auftreten und der Schweregrad der krankheitsbezogenen Symptome *Gewichtsverlust*, *Fatigue*, *Fieber*, *Nachtschweiß*, *Bauchschmerzen* und *Anorexie* beim *Screening* und während des Behandlungszeitraums dokumentiert. In Tabelle 4-73 ist der Schweregrad des Symptoms beim *Screening* für die Gesamtpopulation angegeben. Für die BR-Population wird der Schweregrad beim *Screening* nicht berichtet.

.

Tabelle 4-32: Ergebnisse für krankheitsbezogene Symptome mit einer Verbesserung oder Verschlechterung um ≥ 1 Grad seit erster Dosis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Arm	Anzahl Studien-teilnehmer (ITT-Population)	Verbesserung				Verschlechterung			
		n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert[a]	Wochen, Median[b]	HR (95 %-KI); p-Wert[c]	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert[a]	Wochen, Median[b]	HR (95 %-KI); p-Wert[c]
CLL3001, Gesamtpopulation, erster Datenschnitt									
Fatigue									
BR + Ibrutinib	289	144 (49,8)	1,014 (0,732; 1,405); 0,9337	4,3	0,959 (-0,748; 1,23); 0,7406	0 (0,0)	0,00 (0,00; n. b.) n. b.	n. e.	0,0 (0,0; n. b.); n. b.
BR + Placebo	289	143 (49,5)	1,007 (0,855; 1,187); 1,00	4,2		5 (1,7)	n. b. (n. b.) n. b.	n. e.	
Gewichtsverlust									
BR + Ibrutinib	289	27 (9,3)	0,702 (0,415; 1,187); 0,1866	4,1	0,443 (0,225; 0,873); 0,0187	0 (0,0)	0,0 (0,00; n. b.) n. b.	n. e.	0,0 (0,0; n. b.); n. b.
BR + Placebo	289	37 (12,8)	0,73 (0,457; 1,166); 0,2317	2,1		2 (0,7)	n. b. (n. b); n. b.	n. e.	

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

Arm	Anzahl Studien-teilnehmer (ITT-Population)	Verbesserung				Verschlechterung			
		n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert[a]	Wochen, Median[b]	HR (95 %-KI); p-Wert[c]	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert[a]	Wochen, Median[b]	HR (95 %-KI); p-Wert[c]
Bauchschmerzen									
BR + Ibrutinib	289	36 (12,5)	1,104 (0,667; 1,826); 0,7004	n. e.	1,067 (0,643; 1,771); 0,8022	0 (0)	n. b.	n. e.	n. b.
BR + Placebo	289	33 (11,4)	1,091 (0,7; 1,699); 0,7977 0,01 (-0,043; 0,063); 0,7003	n. e.		0 (0)		n. e.	
Fieber									
BR + Ibrutinib	289	16 (5,5)	1,00 (0,49; 2,04); 1,00	2,4	0,226 (0,061; 0,386); 0,0258	0 (0)	n. b.	n. e.	n. b.
BR + Placebo	289	16 (5,5)	1,00 (0,51; 1,961); 1,00 0,00 (-0,037; 0,037); 1,00	2,1		0 (0)		n. e.	

Arm	Anzahl Studien-teilnehmer (ITT-Population)	Verbesserung				Verschlechterung			
		n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert[a]	Wochen, Median[b]	HR (95 %-KI); p-Wert[c]	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert[a]	Wochen, Median[b]	HR (95 %-KI); p-Wert[c]
CLL3001 BR-Population, erster Datenschnitt									
Fatigue									
BR + Ibrutinib	53	29 (54,7)	1,576 (0,732; 3,392); 0,2447 1,261 (0,851; 1,868); 0,3314	4,1	1,192 (0,657; 2,164); 0,5638	0 (0,0)	0,0 (0,0; n. b.); n. b. n. b. (n. b.); n. b.	n. b.	0,00 (0,00; n. b.); n. b.
BR + Placebo	53	23 (43,4)	0,113 (-0,0759; 0,3023); 0,2407	4,2		2 (3,8)	-0,038 (-0,089; 0,0136); 0,1494	n. b.	
Gewichtsverlust									
BR + Ibrutinib	53	5 (9,4)	0,448 (0,142; 1,414); 0,1709 0,500 (0,183; 1,3649; 0,2647	9,6	0,222 (0,042; 1,177); 0,0771	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
BR + Placebo	53	10 (18,9)	-0,094 (-0,2258; 0,0371); 0,1596	2,1		0 (0,0)		n. b.	

Arm	Anzahl Studien-teilnehmer (ITT-Population)	Verbesserung				Verschlechterung			
		n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert[a]	Wochen, Median[b]	HR (95 %-KI); p-Wert[c]	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert[a]	Wochen, Median[b]	HR (95 %-KI); p-Wert[c]
Anorexie									
BR + Ibrutinib	53	6 (11,3)	0,549 (0,184; 1,638); 0,2823	8,3	0,300 (0,075; 1,201); 0,0889	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
BR + Placebo	53	10 (18,9)	0,600 (0,235; 1,533); 0,4165 -0,075 (-0,2110; 0,0601); 0,2751	2,1		0 (0,0)		n. b.	
Nachtschweiß									
BR + Ibrutinib	53	24 (45,3)	0,927 (0,432; 1,990); 0,8456	3,6	1,326 (0,713; 2,465); 0,3727	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
BR + Placebo	53	25 (47,2)	0,960 (0,637; 1,448); 1,00 -0,019 (-0,2087; 0,1709); 0,8455	4,9		0 (0,0)		n. b.	

Arm	Anzahl Studien-teilnehmer (ITT-Population)	Verbesserung				Verschlechterung			
		n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert[a]	Wochen, Median[b]	HR (95 %-KI); p-Wert[c]	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert[a]	Wochen, Median[b]	HR (95 %-KI); p-Wert[c]
Bauchschmerzen									
BR + Ibrutinib	53	8 (15,1)	0,869 (0,307; 2,457); 0,7914	n. e.	0,834 (0,296; 2,348); 0,7315	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
BR + Placebo	53	9 (17,0)	1,00 -0,019 (-0,1585; 0,1208); 0,7912	n. e.		0 (0,0)		n. b.	
Fieber									
BR + Ibrutinib	53	7 (13,2)	1,864 (0,512; 6,790); 0,3450	3,2	0,0 (0,0; n. b.); 0,9973	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
BR + Placebo	53	4 (7,5)	1,750 (0,544; 5,627); 0,5260 0,057 (-0,0590; 0,1722); 0,3373	2,1		0 (0,0)		n. b.	

a: Das OR wurde mittles logistischer Regression berechnet. Der p-Wert des RR basiert auf einem *Chi-squared* Test. Der p-Wert für die RD basiert auf einem Wald-Test für *Proportion Differences*.
b: Basierend auf Kaplan-Meier Methode.
c: Das HR und das zugehörige 95 %-Konfidenzintervall wurden mittels *Cox Proportional Hazard*-Modell berechnet mit dem Behandlungsarm als einziger Kovariablen.
BR: Bendamustin/Rituximab; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Risk Ratio
Quelle: [42]

Tabelle 4-33: Ergebnisse für krankheitsbezogene Symptome mit einer Verbesserung oder Verschlechterung um ≥ 2 Grad seit erster Dosis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Arm	Anzahl Studien-teilnehmer (ITT-Population)	Verbesserung				Verschlechterung			
		n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert[a]	Wochen, Median[b]	HR (95 %-KI); p-Wert[c]	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert[a]	Wochen, Median[b]	HR (95 %-KI); p-Wert[c]
CLL3001, Gesamtpopulation, erster Datenschnitt									
Fatigue									
BR + Ibrutinib	289	45 (15,6)	0,95 (0,608; 1,483); 0,8201 0,957 (0,658; 1,393); 0,9095 -0,007 (-0,067; 0,053); 0,8201	n. e.	0,918 (0,601; 1,404); 0,6936	0 (0)	n. b.	n. e.	n. b.
BR + Placebo	289	47 (16,3)		n. e.		0 (0)		n. e.	
Gewichtsverlust									
BR + Ibrutinib	289	7 (2,4)	0,527 (0,207; 1,341); 0,1788 0,538 (0,218; 1,33); 0,2547 -0,021 (-0,051; 0,009); 0,1714	n. e.	0,376 (0,134; 1,06); 0,0643	0 (0)	n. b.	n. e.	n. b.
BR + Placebo	289	13 (4,5)		n. e.		0 (0)		n. e.	

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

Arm	Anzahl Studien-teilnehmer (ITT-Population)	Verbesserung				Verschlechterung			
		n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert[a]	Wochen, Median[b]	HR (95 %-KI); p-Wert[c]	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert[a]	Wochen, Median[b]	HR (95 %-KI); p-Wert[c]
Bauchschmerzen									
BR + Ibrutinib	289	5 (1,7)	0,618 (0,20; 1,913); 0,40	n. e.	0,709 (0,225; 2,24); 0,5583	0 (0)	n. b.	n. e.	n. b.
BR + Placebo	289	8 (2,8)	0,625 (0,207; 1,888); 0,5766	n. e.		0 (0)		n. e.	
			-0,01 (-0,035; 0,014); 0,3997						
Fieber									
BR + Ibrutinib	289	3 (1,0)	1,00 (0,20; 4,996); 1,00	n. e.	1,0 (0,201; 4,969); 1,0	0 (0)	n. b.	n. e.	n. b.
BR + Placebo	289	3 (1,0)	1,00 (0,20; 4,913); 1,00	n. e.		0 (0)		n. e.	
			0,00 (-0,017; 0,017); 1,00						

Arm	Anzahl Studien-teilnehmer (ITT-Population)	Verbesserung				Verschlechterung			
		n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert[a]	Wochen, Median[b]	HR (95 %-KI); p-Wert[c]	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert[a]	Wochen, Median[b]	HR (95 %-KI); p-Wert[c]
CLL3001 BR-Population, erster Datenschnitt									
Fatigue									
BR + Ibrutinib	53	7 (13,2)	0,581 (0,206; 1,637); 0,3043	n. e.	0,511 (0,185; 1,414); 0,1964	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
BR + Placebo	53	11 (20,8)	0,636 (0,267; 1,516); 0,4385 -0,075 (-0,2177; 0,0668); 0,2983	n. e.		0 (0,0)		n. b.	
Gewichtsverlust									
BR + Ibrutinib	53	2 (3,8)	1,00 (0,136; 7,374); 1,00	n. e.	0,448 (0,040; 4,965); 0,5132	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
BR + Placebo	53	2 (3,8)	1,00 (0,146; 6,839); 1,00 0,00 (-0,0726; 0,0726); 1,00	n. e.		0 (0,0)		n. b.	

Arm	Anzahl Studien-teilnehmer (ITT-Population)	Verbesserung				Verschlechterung			
		n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert[a]	Wochen, Median[b]	HR (95 %-KI); p-Wert[c]	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert[a]	Wochen, Median[b]	HR (95 %-KI); p-Wert[c]
Anorexie									
BR + Ibrutinib	53	2 (3,8)	0,480 (0,084; 2,743); 0,4095 0,50 (0,096; 2,614); 0,6783 -0,038 (-0,1254; 0,0500); 0,3990	n. e.	0,298 (0,031; 2,875); 0,2952	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
BR + Placebo	53	4 (7,5)		n. e.		0 (0,0)		n. b.	
Nachtschweiß									
BR + Ibrutinib	53	12 (22,6)	1,118 (0,443; 2,817); 0,8138 1,091 (0,529; 2,251); 1,000 0,019 (-0,1380; 0,1758); 0,8137	n. e.	1,064 (0,449; 2,522); 0,8886	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
BR + Placebo	53	11 (20,8)		n. e.		0 (0,0)		n. b.	

Arm	Anzahl Studien-teilnehmer (ITT-Population)	Verbesserung				Verschlechterung			
		n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert[a]	Wochen, Median[b]	HR (95 %-KI); p-Wert[c]	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert[a]	Wochen, Median[b]	HR (95 %-KI); p-Wert[c]
Bauchschmerzen									
BR + Ibrutinib	53	2 (3,8)	1,00 (0,136; 7,374); 1,00	n. e.	2,009 (0,181; 22,308); 0,5702	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
BR + Placebo	53	2 (3,8)	1,00 (0,146; 6,839); 1,00	n. e.		0 (0,0)		n. b.	
Fieber									
BR + Ibrutinib	53	1 (1,9)	0,490 (0,043; 5,578); 0,5657	n. e.	0,488 (0,044; 5,420); 0,5592	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
BR + Placebo	53	2 (3,8)	0,500 (0,047; 5,349); 1,00	n. e.		0 (0,0)		n. b.	
			-0,019 (-0,0819; 0,0442); 0,5574						

a: Das OR wurde mittles logistischer Regression berechnet. Der p-Wert des RR basiert auf einem *Chi-squared* Test. Der p-Wert für die RD basiert auf einem Wald-Test für *Proportion Differences.*
b: basierend auf Kaplan-Meier Methode.
c: Das HR und das zugehörige 95 %-Konfidenzintervall wurden mittels *Cox Proportional Hazard*-Modell berechnet mit dem Behandlungsarm als einziger Kovariablen
BR: Bendamustin/Rituximab; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Risk Ratio
Quelle: [42]

Für das Auftreten und den Schweregrad der krankheitsbezogenen Symptome *Fatigue*, Gewichtsverlust, Anorexie, Nachtschweiß, Bauchschmerzen und Fieber seit der ersten Studiendosis wurden während der Behandlungsphase sowohl die Verschlechterung als auch die Verbesserung im Vergleich zur *Baseline* erhoben.

Gesamtpopulation

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

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

BR-Population

Bei Teilnehmern der BR-Population konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede für die Häufigkeit und die Zeit bis zur Verbesserung bzw. Verschlechterung krankheitsbezogener Symptome zwischen den beiden Studienarmen beobachtet werden.

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

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.

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 4-34: Operationalisierung von Morbidität anhand EORTC QLQ-C30

Studie	Operationalisierung
CLL3001	Erhebung an Tag 1 der Zyklen 1, 3, 5, 7 und 10, ab Zyklus 13 jeden 3. Zyklus (jeweils an Tag 1), zum Ende der Behandlung, in der *Follow-up*-Phase ohne progressive Erkrankung alle 12 Wochen, nach Krankheitsprogression alle 16 Wochen. EORTC QLQ-C30: • drei multi-Item Symptomskalen (*Fatigue*, Übelkeit und Erbrechen, Schmerz) • sechs single-Item Symptomskalen (Dyspnoe, Insomnie, Appetitlosigkeit, Obstipation, Diarrhoe, finanzielle Schwierigkeiten) • Bewertungskala von 0 bis 100. Höhere Werte zeigen eine erhöhte Ausprägung des Symptoms an. *Minimal Clinically Important Differences* (MCID): Zeit bis zur Abnahme (Verbesserung)/Anstieg (Verschlechterung) ≥ 10, 15 oder 20 Punkte zu jedem post-*Baseline* Assessment, Auswertung zum ersten Datenschnitt *Mittelwertdifferenzen:* • Standardisierte Mittelwertdifferenz als Hedges‘ g, Auswertung zum ersten Datenschnitt • MMRM-Analysen ohne Zeitinteraktion

EORTC: *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* MCID: *Minimal Clinically Important Differences* (minimale klinisch relevante Veränderung); Wo: Wochen

Quelle: [4]

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 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
CLL3001	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie CLL3001 wurde in einem doppelblinden Design durchgeführt. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Die *Compliance*-Rate ist definiert als Anzahl der erhaltenen Fragebögen entweder dividiert durch die Anzahl der Studienteilnehmer der ITT-Population unter Therapie oder dividiert durch die Anzahl der Studienteilnehmer der ITT-Population, unabhängig davon, ob diese unter Therapie waren oder unter Nachbeobachtung standen. Die *Compliance*-Rate bezüglich des Erhebungsinstrumentes EORTC QLC-C30 ist in Tabelle 4-36 dargestellt.

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

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

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

Tabelle 4-36: *Compliance* für den EORTC QLQ-C30

Woche/ Zyklus[a]	Studienarm	*Compliance* Population unter Behandlung[b] n (%)			*Compliance* ITT-Population[c] n (%)		
		Erwartet	Erhalten	Fehlend	Erwartet	Erhalten	Fehlend
CLL3001 Gesamtpopulation							
Baseline	BR + Ibrutinib	289	276 (95,5)	13 (4,5)	289	276 (95,5)	13 (4,5)
	BR + Placebo	289	277 (95,8)	12 (4,2)	289	277 (95,8)	12 (4,2)
3	BR + Ibrutinib	273	260 (95,2)	13 (4,8)	286	260 (90,9)	26 (9,1)
	BR + Placebo	267	255 (95,5)	12 (4,5)	289	255 (88,2)	34(11,8)

Woche/ Zyklus[a]	Studienarm	*Compliance* Population unter Behandlung[b] n (%)			*Compliance* ITT-Population[c] n (%)		
		Erwartet	Erhalten	Fehlend	Erwartet	Erhalten	Fehlend
5	BR + Ibrutinib	259	243 (93,8)	16 (6,2)	286	243 (85,0)	43 (15,0)
	BR + Placebo	251	241 (96,0)	10 (4,0)	287	241 (84,0)	46 (16,0)
7	BR + Ibrutinib	247	222 (89,9)	25 (10,1)	285	222 (77,9)	63 (22,1)
	BR + Placebo	241	223 (92,5)	18 (7,5)	287	223 (77,7)	64 (22,3)
10	BR + Ibrutinib	234	217 (92,7)	17 (7,3)	284	217 (76,4)	67 (23,6)
	BR + Placebo	215	197 (91,6)	18 (8,4)	286	197 (68,9)	89 (31,1)
13	BR + Ibrutinib	213	203 (95,3)	10 (4,7)	282	203 (72,0)	79 (28,0)
	BR + Placebo	171	162 (94,7)	9 (5,3)	283	162 (57,2)	121 (42,8)
16	BR + Ibrutinib	161	153 (95,0)	8 (5,0)	281	153 (54,4)	128 (45,6)
	BR + Placebo	100	96 (96,0)	4 (4,0)	281	96 (34,2)	185 (65,8)
19	BR + Ibrutinib	111	109 (98,2)	2 (1,8)	280	109 (38,9)	171 (61,1)
	BR + Placebo	57	51 (89,5)	6 (10,5)	279	51 (18,3)	228 (81,7)
22	BR + Ibrutinib	62	59 (95,2)	3 (4,8)	277	59 (21,3)	218 (78,7)
	BR + Placebo	28	26 (92,9)	2 (7,1)	277	26 (9,4)	251 (90,6)
25	BR + Ibrutinib	27	26 (96,3)	1 (3,7)	276	26 (9,4)	250 (90,6)
	BR + Placebo	12	10 (83,3)	2 (16,7)	275	10 (3,6)	265 (96,4)
28	BR + Ibrutinib	4	4 (100,0)	0 (0,0)	275	4 (1,5)	271 (98,5)
	BR + Placebo	2	2 (100,0)	0 (0,0)	272	2 (0,7)	270 (99,3)
CLL3001 BR-Population, erster Datenschnitt							
Baseline	BR + Ibrutinib	53	51 (96,2)	2 (3,8)	53	51 (96,2)	2 (3,8)
	BR + Placebo	53	53 (100,0)	0 (0,0)	53	53 (100,0)	0 (0,0)
3	BR + Ibrutinib	51	50 (98,0)	1 (2,0)	52	50 (96,2)	2 (3,8)
	BR + Placebo	48	48 (100,0)	0 (0,0)	53	48 (90,6)	5 (9,4)
5	BR + Ibrutinib	47	46 (97,9)	1 (2,1)	52	46 (88,5)	6 (11,5)
	BR + Placebo	40	39 (97,5)	1 (2,5)	53	39 (73,6)	14 (26,4)
7	BR + Ibrutinib	44	38 (86,4)	6 (13,6)	52	38 (73,1)	14 (26,9)
	BR + Placebo	35	34 (97,1)	1 (2,9)	53	34 (64,2)	19 (35,8)
10	BR + Ibrutinib	43	39 (90,7)	4 (9,3)	52	39 (75,0)	13 (25,0)
	BR + Placebo	26	23 (88,5)	3 (11,5)	53	23 (43,4)	30 (56,6)
13	BR + Ibrutinib	40	37 (92,5)	3 (7,5)	52	37 (71,2)	15 (28,8)
	BR + Placebo	17	16 (94,1)	1 (5,9)	51	16 (31,4)	35 (68,6)
16	BR + Ibrutinib	28	27 (96,4)	1 (3,6)	51	27 (52,9)	24 (47,1)
	BR + Placebo	10	9 (90,0)	1 (10,0)	50	9 (18,0)	41 (82,0)

Woche/ Zyklus[a]	Studienarm	*Compliance* Population unter Behandlung[b] n (%)			*Compliance* ITT-Population[c] n (%)		
		Erwartet	Erhalten	Fehlend	Erwartet	Erhalten	Fehlend
19	BR + Ibrutinib	21	20 (95,2)	1 (4,8)	51	20 (39,2)	31 (60,8)
	BR + Placebo	9	9 (100,0)	0 (0,0)	48	9 (18,8)	39 (81,3)
22	BR + Ibrutinib	11	9 (81,8)	2 (18,2)	50	9 (18,0)	41 (82,0)
	BR + Placebo	4	4 (100,0)	0 (0,0)	47	4 (8,5)	43 (91,5)
25	BR + Ibrutinib	4	4 (100,0)	0 (0,0)	49	4 (8,2)	45 (91,8)
	BR + Placebo	2	2 (100,0)	0 (0,0)	46	2 (4,3)	44 (95,7)

a: CLL3001: Angabe in Zyklen (1 Zyklus = 28 Tage)
b: Die *Compliance*-Rate ist definiert als Anzahl der erhaltenen Fragebögen dividiert durch die Anzahl der zu erwartenden Fragebögen der noch in der Studie befindlichen Studienteilnehmer.
c: ITT-Population abzüglich der zum jeweiligen Zeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer
BR: Bendamustin + Rituximab; ITT: intention to treat Population
Quelle: [42]

Gesamtpopulation

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

BR-Population

Die *Compliance*-Raten der Studienteilnehmer der BR-Population die unter Behandlung waren, sind vergleichbar mit den *Compliance*-Raten der Gesamtpopulation, da auch hier die Raten deutlich über 80 % in beiden Behandlungsarmen lagen. Gravierende Unterschiede ließen sich zwischen den Behandlungsarmen nicht beobachten. Im Vergleich zur Gesamtpopulation konnten jedoch nur bis zum fünften Zyklus für die ITT-Population und unabhängig vom Verbleib der Teilnehmer in der Studie, in beiden Armen eine Rücklaufquote des EORTC QLQ-C30-Fragebogens von über 70 % beobachtet werden. Auch hier wurden aus der ITT-Population jene Studienteilnehmer herausgerechnet, die im Studienverlauf verstorben waren.

Minimal Clinically Important Differences

Tabelle 4-37: Ergebnisse für *Clinically Meaningful Change* (EORTC QLQ-C30, Symptome) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, MCID 10 Punkte

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

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

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

Symptom	Arm	Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (ITT)	Abnahme (Verbesserung)				Anstieg (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]
Fianzielle Schwierig-keiten	BR + Ibrutinib	289	58 (20,1)	0,667 (0,45; 0,98); 0,0406	n. e.	0,714 (0,508; 1,002); 0,0514	92 (31,8)	1,642 (1,13; 2,38); 0,0090	n. e.	1,549 (1,125; 2,132); 0,0074
	BR + Placebo	289	79 (27,3)	0,734 (0,55; 0,99); 0,0502	n. e.		64 (22,1)	1,438 (1,09; 1,89); 0,0113	n. e.	
				-0,073 (-0,14; -0,00); 0,0393				0,097 (0,03; 0,17); 0,0083		
CLL3001 BR-Population, erster Datenschnitt										
EORTC QLQ-C30, MCID 10 Punkte										
Fatigue	BR + Ibrutinib	53	25 (47,2)	1,000 (0,466; 2,144); 1,0000	n. e.	0,995 (0,572; 1,733); 0,9870	32 (60,4)	1,261 (0,583; 2,728); 0,5557	6,5	1,190 (0,720; 1,968); 0,4977
	BR + Placebo	53	25 (47,2)	1,000 (0,668; 1,496); 1,0000	n. e.		29 (54,7)	1,103 (0,795; 1,532); 0,6945	7,1	
				0,000 (-0,190; 0,190); 1,0000				0,057 (-0,131; 0,2445); 0,5549		

Symptom	Arm	Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (ITT)	Abnahme (Verbesserung)				Anstieg (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]
Übelkeit und Erbrechen	BR + Ibrutinib	53	11 (20,8)	2,052 (0,698; 6,031); 0,1915 1,833 (0,731; 4,596); 0,2897 0,094 (-0,044; 0,233); 0,1820	n. e.	1,934 (0,715; 5,231); 0,1937	26 (49,1)	1,723 (0,792; 3,751); 0,1704 1,368 (0,870; 2,152); 0,2382 0,132 (-0,054; 0,3186); 0,1651	11,4	1,562 (0,865; 2,824); 0,1395
	BR + Placebo	53	6 (11,3)		n. e.		19 (35,8)		n. e.	
Schmerz	BR + Ibrutinib	53	20 (37,7)	0,924 (0,423; 2,019); 0,8419 0,952 (0,590; 1,539); 1,0000 -0,019 (-0,204; 0,167); 0,8419	n. e.	0,969 (0,525; 1,788); 0,9206	22 (41,5)	0,737 (0,342; 1,587); 0,4355 0,846 (0,555; 1,289) 0,5585 -0,075 (-0,264; 0,1135); 0,4338	n. e.	0,813 (0,460; 1,435); 0,4744
	BR + Placebo	53	21 (39,6)		n. e.		26 (49,1)		13,9	
Dyspnoe	BR + Ibrutinib	53	16 (30,2)	0,841 (0,372; 1,903); 0,6774 0,889 (0,510; 1,549); 0,8354 -0,038 (-0,215; 0,1398); 0,6770	n. e.	0,933 (0,476; 1,831); 0,8411	21 (39,6)	1,662 (0,738; 3,746) 0,2201 1,400 (0,814; 2,408); 0,3052 0,113 (-0,0658; 0,292); 0,2152	n. e.	1,574 (0,811; 3,053); 0,1801
	BR + Placebo	53	18 (34,0)		n. e.		15 (28,3)		n. e.	

Symptom	Arm	Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (ITT)	Abnahme (Verbesserung)				Anstieg (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]
Insomnie	BR + Ibrutinib	53	26 (49,1)	0,860 (0,401; 1,843); 0,6978	19,6	0,967 (0,566; 1,651); 0,9022	16 (30,2)	1,477 (0,619; 3,528) 0,3795	n. e.	1,439 (0,681; 3,041); 0,3409
	BR + Placebo	53	28 (52,8)	0,929 (0,639; 1,350); 0,8461	4,0		12 (22,6)	1,333 (0,700; 2,540); 0,5091	n. e.	
				-0,038 (-0,228; 0,153); 0,6974				0,075 (-0,0918; 0,243); 0,3764		
Appetit-losigkeit	BR + Ibrutinib	53	14 (26,4)	0,760 (0,328; 1,761); 0,5223	n. e.	0,865 (0,426; 1,755); 0,6873	17 (32,1)	1,092 (0,480; 2,486); 0,8339	n. e.	1,109 (0,560; 2,195); 0,7671
	BR + Placebo	53	17 (32,1)	0,824 (0,454; 1,495); 0,6697	n. e.		16 (30,2)	1,063 (0,603; 1,873); 1,0000	n. e.	
				-0,057 (-0,2295; 0,116); 0,5210				0,019 (-0,1574; 0,195); 0,8338		
Obsti-pation	BR + Ibrutinib	53	9 (17,0)	0,570 (0,222; 1,461); 0,2419	n. e.	0,632 (0,273; 1,461); 0,2832	16 (30,2)	1,859 (0,753; 4,592); 0,1787	n. e.	1,682 (0,763; 3,707); 0,1973
	BR + Placebo	53	14 (26,4)	0,643 (0,305; 1,355); 0,3461	n. e.		10 (18,9)	1,600 (0,801; 3,197); 0,2588	n. e.	
				-0,094 (-0,250; 0,062); 0,2356				0,113 (-0,0492; 0,276); 0,1718		

Symptom	Arm	Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (ITT)	Abnahme (Verbesserung)				Anstieg (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]
Diarrhoe	BR + Ibrutinib	53	10 (18,9)	2,233 (0,707; 7,049); 0,1709 2,000 (0,733; 5,457); 0,2647 0,094 (-0,037; 0,226); 0,1596	n. e.	2,094 (0,715; 6,129); 0,1774	15 (28,3)	0,706 (0,311; 1,604); 0,4060 0,789 (0,451; 1,382); 0,5328 -0,075 (-0,253; 0,1017); 0,4037	n. e.	0,780 (0,396; 1,536); 0,4728
	BR + Placebo	53	5 (9,4)		n. e.		19 (35,8)		n. e.	
Fianzielle Schwierig-keiten	BR + Ibrutinib	53	20 (37,7)	1,402 (0,625; 3,143); 0,4127 1,250 (0,731; 2,136); 0,5387 0,075 (-0,104; 0,255); 0,4105	n. e.	1,324 (0,686; 2,555); 0,4029	11 (20,8)	0,399 (0,168; 0,945); 0,0368 0,524 (0,281; 0,976); 0,0560 -0,189 (-0,3597; -0,018); 0,0306	n. e.	0,468 (0,225; 0,972); 0,0416
	BR + Placebo	53	16 (30,2)		n. e.		21 (39,6)		n. e.	

a: Das OR wurde mittels logistischer Regression berechnet. Der p-Wert des RR basiert auf einem *Chi-squared* Test. Der p-Wert für RD basiert auf einem Wald-Test für *Proportion Differences.*

b: Zeit bis zur Verbesserung/ Verschlechterung basierend auf Kaplan-Meier-Schätzung. 50 % Perzentil; die Zeit bis zur Verbesserung/Verschlechterung umfasst den Zeitraum von der Randomisierung bis zur ersten beobachteten Verbesserung. Studienteilnehmer die keine Verbesserung/Verschlechterung erfahren haben, werden zum letzten Zeitpunkt zensiert, an dem keine Verbesserung/Verschlechterung dokumentiert wurde.

c: HR und 95 %-Konfidenzintervall beruhen auf einem stratifizierten *Cox Proportional Hazard*-Modell mit den Stratifikationsfaktoren Refraktärität auf Purinanaloga (ja oder nein) und Anzahl der Vortherapien (1 oder > 1) und dem Behandlungsarm als einziger Kovariablen.

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

Quelle: [42]

Tabelle 4-38: Ergebnisse für *Clinically Meaningful Change* (EORTC QLQ-C30, Symptome) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, MCID 15 Punkte

Symptom	Arm	Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (ITT)	Abnahme (Verbesserung)				Anstieg (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]
CLL3001 Gesamtpopulation, erster Datenschnitt										
EORTC QLQ-C30, MCID 15 Punkte										
Fatigue	BR + Ibrutinib	289	125 (43,3)	0,986 (0,710; 1,370) 0,9331	n. e.	1,026 (0,801; 1,314) 0,8388	99 (34,3)	1,230 (0,867; 1,746) 0,2467	n. e.	1,201 (0,899; 1,604) 0,2143
	BR + Placebo	289	126 (43,6)	0,992 (0,824; 1,195) 1,0000	n. e.		86 (29,8)	1,151 (0,907; 1,461) 0,2846	n. e.	
				-0,003 (-0,0843; 0,0774) 0,9331				0,045 (-0,0310; 0,1210) 0,2459		
Übelkeit und Erbrechen	BR + Ibrutinib	289	44 (15,2)	0,949 (0,605; 1,488) 0,8185	n. e.	0,966 (0,639; 1,461) 0,8707	126 (43,6)	1,315 (0,942; 1,835) 0,1075	n. e.	1,237 (0,955; 1,601) 0,1071
	BR + Placebo	289	46 (15,9)	0,957 (0,654; 1,398) 0,9087	n. e.		107 (37,0)	1,178 (0,965; 1,438) 0,1268	n. e.	
				-0,007 (-0,0660; 0,0522) 0,8185				0,066 (-0,0141; 0,1455) 0,1064		

Symptom	Arm	Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (ITT)	Abnahme (Verbesserung)				Anstieg (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]
Schmerz	BR + Ibrutinib	289	91 (31,5)	1,000 (0,704; 1,421) 1,0000	n. e.	1,009 (0,754; 1,349) 0,9540	134 (46,4)	1,028 (0,741; 1,426) 0,8674	21,9	1,027 (0,808; 1,307) 0,8253
	BR + Placebo	289	91 (31,5)	1,000 (0,786; 1,272) 1,0000	n. e.		132 (45,7)	1,015 (0,851; 1,211) 0,9335	22,9	
				0,000 (-0,0757; 0,0757) 1,0000				0,007 (-0,0743; 0,0882) 0,8674		
Dyspnoe	BR + Ibrutinib	289	91 (31,5)	1,00 (0,70; 1,42); 1,00	n. e.	1,009 (0,754; 1,349); 0,9540	96 (33,2)	1,39 (0,97; 2,00); 0,07	n. e.	1,319 (0,976; 1,783); 0,0716
	BR + Placebo	289	91 (31,5)	1,00 (0,79; 1,27); 1,00	n. e.		76 (26,3)	1,26 (0,98; 1,63); 0,08	n. e.	
				0,00 (-0,08; 0,08); 1,00				0,07 (-0,01; 0,14); 0,07		
Insomnie	BR + Ibrutinib	289	126 (43,6)	1,30 (0,93; 1,81); 0,13	n. e.	1,237 (0,956; 1,600); 0,1055	97 (33,6)	1,10 (0,78; 1,56); 0,59	n. e.	1,118 (0,840; 1,489); 0,4447
	BR + Placebo	289	108 (37,4)	1,17 (0,96; 1,42); 0,15	n. e.		91 (31,5)	1,07 (0,84; 1,35); 0,66	n. e.	
				0,06 (-0,02; 0,14); 0,13				0,02 (-0,06; 0,10); 0,59		

Symptom	Arm	Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (ITT)	Abnahme (Verbesserung)				Anstieg (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]
Appetit-losigkeit	BR + Ibrutinib	289	68 (23,5)	0,93 (0,63; 1,36); 0,70	n. e.	0,957 (0,687; 1,333); 0,7944	108 (37,4)	1,34 (0,95; 1,89); 0,10	n. e.	1,265 (0,955; 1,676); 0,1007
	BR + Placebo	289	72 (24,9)	0,94 (0,71; 1,26); 0,77	n. e.		89 (30,8)	1,213 (0,97; 1,53); 0,11	n. e.	
				-0,01 (-0,08; 0,06); 0,70				0,07 (-0,01; 0,14); 0,09		
Obsti-pation	BR + Ibrutinib	289	56 (19,4)	1,30 (0,85; 2,01); 0,23	n. e.	1,264 (0,854; 1,872); 0,2420	98 (33,9)	1,49 (1,04; 2,14); 0,03	n. e.	1,360 (1,006; 1,840); 0,0459
	BR + Placebo	289	45 (15,6)	1,24 (0,87; 1,78); 0,27	n. e.		74 (25,6)	1,32 (1,03; 1,71); 0,04	n. e.	
				0,04 (-0,02; 0,10); 0,23				0,08 (0,01; 0,16); 0,03		
Diarrhoe	BR + Ibrutinib	289	49 (17,0)	1,27 (0,81; 2,00); 0,30	n. e.	1,225 (0,807; 1,860); 0,3413	112 (38,8)	1,33 (0,95; 1,88); 0,10	n. e.	1,291 (0,980; 1,700); 0,0690
	BR + Placebo	289	40 (13,8)	1,23 (0,83; 1,80); 0,36	n. e.		93 (32,2)	1,20 (0,97; 1,50); 0,12	n. e.	
				0,03 (-0,03; 0,09); 0,30				0,07 (-0,01; 0,14); 0,10		

Symptom	Arm	Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (ITT)	Abnahme (Verbesserung)				Anstieg (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]
Fianzielle Schwierig-keiten	BR + Ibrutinib	289	58 (20,1)	0,67 (0,45; 0,98); 0,04	n. e.	0,714 (0,508; 1,002); 0,0514	92 (31,8)	1,64 (1,13; 2,38); 0,01	n. e.	1,549 (1,125; 2,132); 0,0074
	BR + Placebo	289	79 (27,3)	0,73 (0,55; 0,99); 0,05	n. e.		64 (22,1)	1,44 (1,09; 1,89); 0,01	n. e.	
				-0,07 (-0,14; 0,00); 0,04				0,10 (0,02; 0,17); 0,01		
CLL3001 BR-Population, erster Datenschnitt										
EORTC QLQ-C30, MCID 15 Punkte										
Fatigue	BR + Ibrutinib	53	20 (37,7)	1,283 (0,576; 2,858); 0,5413	n. e.	1,246 (0,652; 2,379); 0,5052	22 (41,5)	1,081 (0,498; 2,349); 0,8432	n. e.	1,029 (0,565; 1,871); 0,9265
	BR + Placebo	53	17 (32,1)	1,176 (0,698; 1,984); 0,6839	n. e.		21 (39,6)	1,048 (0,661; 1,661); 1,0000	n. e.	
				0,057 (-0,1246; 0,2378); 0,5403				0,019 (-0,1680; 0,2058); 0,8432		

Symptom	Arm	Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (ITT)	Abnahme (Verbesserung)				Anstieg (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]
Übelkeit und Erbrechen	BR + Ibrutinib	53	11 (20,8)	2,052 (0,698; 6,031); 0,1915	n. e.	1,934 (0,715; 5,231); 0,1937	26 (49,1)	1,723 (0,792; 3,751); 0,1704	11,4	1,562 (0,865; 2,824); 0,1395
	BR + Placebo	53	6 (11,3)	1,833 (0,731; 4,596); 0,2897	n. e.		19 (35,8)	1,368 (0,870; 2,152); 0,2382	n. e.	
				0,094 (-0,0442; 0,2329); 0,1820				0,132 (-0,0544; 0,3186); 0,1651		
Schmerz	BR + Ibrutinib	53	20 (37,7)	0,924 (0,423; 2,019); 0,8419	n. e.	0,969 (0,525; 1,788); 0,9206	22 (41,5)	0,737 (0,342; 1,587); 0,4355	n. e.	0,813 (0,460; 1,435); 0,4744
	BR + Placebo	53	21 (39,6)	0,952 (0,590; 1,539); 1,0000	n. e.		26 (49,1)	0,846 (0,555; 1,289); 0,5585	13,9	
				-0,019 (-0,2043; 0,1665); 0,8419				-0,075 (-0,2644; 0,1135); 0,4338		
Dyspnoe	BR + Ibrutinib	53	16 (30,2)	0,841 (0,372; 1,903); 0,6774	n. e.	0,933 (0,476; 1,831); 0,8411	21 (39,6)	1,662 (0,738; 3,746); 0,2201	n. e.	1,574 (0,811; 3,053); 0,1801
	BR + Placebo	53	18 (34,0)	0,889 (0,510; 1,549); 0,8354	n. e.		15 (28,3)	1,400 (0,814; 2,408); 0,3052	n. e.	
				-0,038 (-0,2153; 0,1398); 0,6770				0,113 (-0,0658; 0,2922); 0,2152		

Symptom	Arm	Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (ITT)	Abnahme (Verbesserung)				Anstieg (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]
Insomnie	BR + Ibrutinib	53	26 (49,1)	0,860 (0,401; 1,843); 0,6978 0,929 (0,639; 1,350); 0,8461 -0,038 (-0,2279 ; 0,153); 0,6974	19,6	0,967 (0,566; 1,651); 0,9022	16 (30,2)	1,477 (0,619; 3,528); 0,3795 1,333 (0,700; 2,540); 0,5091 0,075 (-0,0918; 0,2427); 0,3764	n. e.	1,439 (0,681; 3,041); 0,3409
	BR + Placebo	53	28 (52,8)		4,0		12 (22,6)		n. e.	
Appetit-losigkeit	BR + Ibrutinib	53	14 (26,4)		n. e.	0,865 (0,426; 1,755); 0,6873	17 (32,1)		n. e.	1,109 (0,560; 2,195); 0,7671
	BR + Placebo	53	17 (32,1)		n. e.		16 (30,2)		n. e.	
Obsti-pation	BR + Ibrutinib	53	9 (17,0)	0,570 (0,222; 1,461); 0,2419 0,643 (0,305; 1,355); 0,3461 -0,094 (-0,2502; 0,0616); 0,2356	n. e.	0,632 (0,273; 1,461); 0,2832	16 (30,2)	1,859 (0,753; 4,592); 0,1787 1,600 (0,801; 3,197); 0,2588 0,113 (-0,0492; 0,2756); 0,1718	n. e.	1,682 (0,763; 3,707); 0,1973
	BR + Placebo	53	14 (26,4)		n. e.		10 (18,9)		n. e.	

Symptom	Arm	Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (ITT)	Abnahme (Verbesserung)				Anstieg (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]
Diarrhoe	BR + Ibrutinib	53	10 (18,9)	2,233 (0,707; 7,049); 0,1709	n. e.	2,094 (0,715; 6,129); 0,1774	15 (28,3)	0,706 (0,311; 1,604); 0,4060	n. e.	0,780 (0,396; 1,536); 0,4728
	BR + Placebo	53	5 (9,4)	2,000 (0,733; 5,457); 0,2647	n. e.		19 (35,8)	0,789 (0,451; 1,382); 0,5328	n. e.	
				0,094 (-0,0371; 0,2258); 0,1596				-0,075 (-0,2526; 0,1017); 0,4037		
Fianzielle Schwierig-keiten	BR + Ibrutinib	53	20 (37,7)	1,402 (0,625; 3,143); 0,4127	n. e.	1,324 (0,686; 2,555); 0,4029	11 (20,8)	0,399 (0,168; 0,945); 0,0368	n. e.	0,468 (0,225; 0,972); 0,0416
	BR + Placebo	53	16 (30,2)	1,250 (0,731; 2,136); 0,5387	n. e.		21 (39,6)	0,524 (0,281; 0,976); 0,0560	n. e.	
				0,075 (-0,1043; 0,2552); 0,4105				-0,189 (-0,3597; -,0176); 0,0306		

a: Das OR wurde mittels logistischer Regression berechnet. Der p-Wert des RR basiert auf einem *Chi-squared* Test. Der p-Wert für RD basiert auf einem Wald-Test für *Proportion Differences.*

b: Zeit bis zur Verbesserung/ Verschlechterung basierend auf Kaplan-Meier-Schätzung. 50 % Perzentil; die Zeit bis zur Verbesserung/Verschlechterung umfasst den Zeitraum von der Randomisierung bis zur ersten beobachteten Verbesserung. Studienteilnehmer die keine Verbesserung/Verschlechterung erfahren haben, werden zum letzten Zeitpunkt zensiert, an dem keine Verbesserung/Verschlechterung dokumentiert wurde.

c: HR und 95 %-Konfidenzintervall beruhen auf einem stratifizierten *Cox Proportional Hazard*-Modell mit den Stratifikationsfaktoren Refraktärität auf Purinanaloga (ja oder nein) und Anzahl der Vortherapien (1 oder > 1) und dem Behandlungsarm als einziger Kovariablen.

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

Quelle: [42]

Tabelle 4-39: Ergebnisse für *Clinically Meaningful Change* (EORTC QLQ-C30, Symptome) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, MCID 20 Punkte

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

Symptom	Arm	Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (ITT)	Abnahme (Verbesserung)				Anstieg (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]
Schmerz	BR + Ibrutinib	289	45 (15,6)	1,06 (0,67; 1,66); 0,82 1,05 (0,71; 1,54); 0,91 0,01 (-0,05; 0,07); 0,82	n. e.	1,065 (0,701; 1,618); 0,7672	79 (27,3)	1,22 (0,84; 1,78); 0,29 1,16 (0,88; 1,54); 0,34 0,04 (-0,03; 0,11); 0,29	n. e.	1,207 (0,873; 1,670); 0,2551
	BR + Placebo	289	43 (14,9)		n. e.		68 (23,5)		n. e.	
Dyspnoe	BR + Ibrutinib	289	89 (30,8)	0,94 (0,66; 1,33); 0,72 0,96 (0,75; 1,22); 0,79 -0,01 (-0,09;0,06); 0,72	n. e.	0,969 (0,724; 1,296); 0,8305	96 (33,2)	1,39 (0,97; 2,00); 0,07 1,26 (0,98; 1,63); 0,08 0,07 (-0,01; 0,14); 0,07	n. e.	1,319 (0,976; 1,783); 0,0716
	BR + Placebo	289	93 (32,2)		n. e.		76 (26,3)		n. e.	
Insomnie	BR + Ibrutinib	289	126 (43,6)	1,30 (0,93; 1,81); 0,13 1,17 (0,96; 1,42); 0,15 0,06 (-0,02; 0,14); 0,13	n. e.	1,237 (0,956; 1,600); 0,1055	97 (33,6)	1,10 (0,78; 1,56); 0,59 1,07 (0,84; 1,35); 0,66 0,02 (-0,06; 0,10); 0,59	n. e.	1,118 (0,840; 1,489); 0,4447
	BR + Placebo	289	108 (37,4)		n. e.		79 (27,3)		n. e.	

Symptom	Arm	Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (ITT)	Abnahme (Verbesserung)				Anstieg (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]
Appetit-losigkeit	BR + Ibrutinib	289	68 (23,5)	0,93 (0,63; 1,36); 0,70 0,94 (0,71; 1,26); 0,77	n. e.	0,957 (0,687; 1,33); 0,7944	108 (37,4)	1,34 (0,95; 1,89); 0,10 1,21 (0,97; 1,53); 0,11	n. e.	1,265 (0,955; 1,676); 0,1007
	BR + Placebo	289	72 (24,9)	-0,01 (-0,08; 0,06); 0,70	n. e.		89 (30,8)	0,07 (-0,01; 0,14); 0,09	n. e.	
Obsti-pation	BR + Ibrutinib	289	56 (19,4)	1,30 (0,85; 2,01); 0,23 1,24 (0,87; 1,78); 0,27	n. e.	1,264 (0,854; 1,872); 0,2420	98 (33,9)	1,49 (1,04; 2,14); 0,03 1,32 (1,03; 1,71); 0,04	n. e.	1,360 (1,006; 1,840); 0,0459
	BR + Placebo	289	45 (15,6)	0,04 (-0,02; 0,10); 0,23	n. e.		74 (25,6)	0,08 (0,01; 0,16); 0,03	n. e.	
Diarrhoe	BR + Ibrutinib	289	49 (17,0)	1,27 (0,81; 2,00); 0,30 1,23 (0,83; 1,80); 0,36	n. e.	1,225 (0,807; 1,860); 0,3413	112 (38,8)	1,33 (0,95; 1,88); 0,10 1,20 (0,97; 1,50); 0,12	n. e.	1,291 (0,980; 1,700); 0,0690
	BR + Placebo	289	40 (13,8)	0,03 (-0,03; 0,09); 0,30	n. e.		93 (32,2)	0,07 (-0,01; 0,14); 0,10	n. e.	

Symptom	Arm	Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (ITT)	Abnahme (Verbesserung)				Anstieg (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]
Fianzielle Schwierig-keiten	BR + Ibrutinib	289	58 (20,1)	0,67 (0,45; 0,98); 0,04 0,73 (0,55; 0,99); 0,05	n. e.	0,714 (0,508; 1,002); 0,0514	92 (31,8)	1,64 (1,13; 2,38); 0,01 1,44 (1,09; 1,89); 0,01	n. e.	1,549 (1,125; 2,132); 0,0074
	BR + Placebo	289	79 (27,3)	-0,07 (-0,14; 0,00); 0,04	n. e.		64 (22,1)	0,10 (0,02; 0,17); 0,01	n. e.	
CLL3001 BR-Population, erster Datenschnitt										
EORTC QLQ-C30, MCID 20 Punkte										
Fatigue	BR + Ibrutinib	53	20 (37,7)	1,283 (0,576; 2,858); 0,5413 1,176 (0,698; 1,984); 0,6839	n. e.	1,246 (0,652; 2,379); 0,5052	22 (41,5)	1,081 (0,498; 2,349); 0,8432 1,048 (0,661; 1,661); 1,0000	n. e.	1,029 (0,565; 1,871); 0,9265
	BR + Placebo	53	17 (32,1)	0,057 (-0,1246; 0,2378); 0,5403	n. e.		21 (39,6)	0,019 (-0,1680; 0,2058); 0,8432	n. e.	

Symptom	Arm	Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (ITT)	Abnahme (Verbesserung)				Anstieg (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]
Übelkeit und Erbrechen	BR + Ibrutinib	53	1 (1,9)	0,236 (0,025; 2,182); 0,2030 0,250 (0,029; 2,163); 0,3629 -0,057 (-0,1366; 0,0234); 0,1655	n. e.	0,244 (0,027; 2,183); 0,2071	10 (18,9)	1,308 (0,472; 3,625); 0,6055 1,250 (0,535; 2,919); 0,7965 0,038 (-0,1050; 0,1805); 0,6044	23,3	1,330 (0,523; 3,387); 0,5494
	BR + Placebo	53	4 (7,5)		n. e.		8 (15,1)		n. e.	
Schmerz	BR + Ibrutinib	53	11 (20,8)	1,000 (0,391; 2,557); 1,0000 1,000 (0,475; 2,104); 1,0000 0,000 (-0,1544; 0,1544); 1,0000	n. e.	1,003 (0,435; 2,313); 0,9948	8 (15,1)	0,495 (0,188; 1,305); 0,1551 0,571 (0,262; 1,248); 0,2307 -0,113 (-0,2661; 0,0397); 0,1467	n. e.	0,548 (0,230; 1,308); 0,1754
	BR + Placebo	53	11 (20,8)		n. e.		14 (26,4)		n. e.	
Dyspnoe	BR + Ibrutinib	53	16 (30,2)	0,841 (0,372; 1,903); 0,6774 0,889 (0,510; 1,549); 0,8354 -0,038 (-0,2153; 0,1398); 0,6770	n. e.	0,933 (0,476; 1,831); 0,8411	21 (39,6)	1,662 (0,738; 3,746); 0,2201 1,400 (0,814; 2,408); 0,3052 0,113 (-0,0658; 0,2922); 0,2152	n. e.	1,574 (0,811; 3,053); 0,1801
	BR + Placebo	53	18 (34,0)		n. e.		15 (28,3)		n. e.	

Symptom	Arm	Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (ITT)	Abnahme (Verbesserung)				Anstieg (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]
Insomnie	BR + Ibrutinib	53	26 (49,1)	0,860 (0,401; 1,843); 0,6978 0,929 (0,639; 1,350); 0,8461 -0,038 (-0,2279; 0,1525); 0,6974	19,6	0,967 (0,566; 1,651); 0,9022	16 (30,2)	1,477 (0,619; 3,528); 0,3795 1,333 (0,700; 2,540); 0,5091 0,075 (-0,0918; 0,2427); 0,3764	n. e.	1,439 (0,681; 3,041); 0,3409
	BR + Placebo	53	28 (52,8)		4,0		12 (22,6)		n. e.	
Appetit-losigkeit	BR + Ibrutinib	53	14 (26,4)	0,760 (0,328; 1,761); 0,5223 0,824 (0,454; 1,495); 0,6697 -0,057 (-0,2295; 0,1163); 0,5210	n. e.	0,865 (0,426; 1,755); 0,6873	17 (32,1)	1,092 (0,480; 2,486); 0,8339 1,063 (0,603; 1,873); 1,0000 0,019 (-0,1574; 0,1951); 0,8338	n. e.	1,109 (0,560; 2,195); 0,7671
	BR + Placebo	53	17 (32,1)		n. e.		16 (30,2)		n. e.	
Obsti-pation	BR + Ibrutinib	53	9 (17,0)	0,570 (0,222; 1,461); 0,2419 0,643 (0,305; 1,355); 0,3461 -0,094 (-0,2502; 0,0616); 0,2356	n. e.	0,632 (0,273; 1,461); 0,2832	16 (30,2)	1,859 (0,753; 4,592); 0,1787 1,600 (0,801; 3,197); 0,2588 0,113 (-0,0492; 0,2756); 0,1718	n. e.	1,682 (0,763; 3,707); 0,1973
	BR + Placebo	53	14 (26,4)		n. e.		10 (18,9)		n. e.	

Symptom	Arm	Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (ITT)	Abnahme (Verbesserung)				Anstieg (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]
Diarrhoe	BR + Ibrutinib	53	10 (18,9)	2,233 (0,707; 7,049); 0,1709 2,000 (0,733; 5,457); 0,2647 0,094 (-0,0371; 0,2258); 0,1596	n. e.	2,094 (0,715; 6,129); 0,1774	15 (28,3)	0,706 (0,311; 1,604); 0,4060 0,789 (0,451; 1,382); 0,5328 -0,075 (-0,2526; 0,1017); 0,4037	n. e.	0,780 (0,396; 1,536); 0,4728
	BR + Placebo	53	5 (9,4)		n. e.		19 (35,8)		n. e.	
Fianzielle Schwierig-keiten	BR + Ibrutinib	53	20 (37,7)	1,402 (0,625; 3,143); 0,4127 1,250 (0,731; 2,136); 0,5387 0,075 (-0,1043; 0,2552); 0,4105	n. e.	1,324 (0,686; 2,555); 0,4029	11 (20,8)	0,399 (0,168; 0,945); 0,0368 0,524 (0,281; 0,976); 0,0560 -0,189 (-0,3597; -0,0176); 0,0306	n. e.	0,468 (0,225; 0,972); 0,0416
	BR + Placebo	53	20 (37,7)		n. e.		21 (39,6)		n. e.	

a: Das OR wurde mittels logistischer Regression berechnet. Der p-Wert des RR basiert auf einem *Chi-squared* Test. Der p-Wert für RD basiert auf einem Wald-Test für *Proportion Differences.*

b: Zeit bis zur Verbesserung/ Verschlechterung basierend auf Kaplan-Meier-Schätzung. 50 % Perzentil; die Zeit bis zur Verbesserung/Verschlechterung umfasst den Zeitraum von der Randomisierung bis zur ersten beobachteten Verbesserung. Studienteilnehmer die keine Verbesserung/Verschlechterung erfahren haben, werden zum letzten Zeitpunkt zensiert, an dem keine Verbesserung/Verschlechterung dokumentiert wurde.

c: HR und 95 %-Konfidenzintervall beruhen auf einem stratifizierten *Cox Proportional Hazard*-Modell mit den Stratifikationsfaktoren Refraktärität auf Purinanaloga (ja oder nein) und Anzahl der Vortherapien (1 oder > 1) und dem Behandlungsarm als einziger Kovariablen.

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

Quelle: [42]

In der Studie CLL3001 wurden eine klinisch relevante Verbesserung (Abnahme) und Verschlechterung (Anstieg der Punktskala) zur Erfassung der Symptomatik der Studienteilnehmer mit Hilfe des EORTC QLQ-C30-Fragebogens gemessen. Hierbei wurden Schwellenwerte für eine klinisch relevante Veränderung von zehn, 15 und 20 Punkten betrachtet. Die berücksichtigten Symptomskalen waren: Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerz, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Obstipation, Diarrhoe, finanzielle Schwierigkeiten.

Gesamtpopulation

Bei der MCID von zehn Punkten zeigte sich für die Gesamtpopulation der Studie CLL3001 eine statistisch signifikant kürzere Zeit bis zur Verschlechterung des Symptoms (Anstieg des Punktwerts) für Studienteilnehmer unter BR + Ibutinib-Therapie für die Symptomskalen Obstipation [HR (95 %-KI): 1,360 (1,006; 1,840); p = 0,0459] und finanzielle Schwierigkeiten [HR (95 %-KI): 1,549 (1,125; 2,132); p = 0,0074]. Studienteilnehmer des BR + Ibrutinib-Arms zeigten bei der Symtomskala Obstipation mit 33,9 % statistisch signifikant häufiger als die des BR + Placebo-Arms eine Verschlechterung (Anstieg des Punktwerts) (25,6 %) [OR (95 %-KI): 1,491 (1,04; 2,14); p = 0,0294]. Für die Symtomskala finanzielle Schwierigkeiten zeigten 31,8 % der Studienteilnehmer des BR + Ibrutinib-Arms und 22,1 % der Studienteilnehmer des BR + Placebo-Arms eine Verschlechterung (Anstieg des Punktwerts) [OR (95 %-KI): 1,642 (1,13; 2,38); p = 0,0090]. Für alle weiteren Symptomskalen wurden zwischen den Studienarmen vergleichbare Daten für die Häufigkeit eines Anstiegs oder einer Abnahme bzw. für die Zeit bis zum Anstieg oder Abnahme beobachtet (Tabelle 4-37).

Auch bei Berücksichtigung einer Relevanzschwelle von 15 oder 20 Punkten wurden bei der Gesamtpopulation für die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 vergleichbare Ergebnisse zu denen der MCID von zehn Punkten erhalten.

BR-Population

Im Vergleich zu den Ergebnissen der Gesamtpopulation zeigte sich bei einer MCID von zehn Punkten für die BR-Population eine statistisch signifikant längere Zeit bis zur Verschlechterung (Anstieg des Punktwerts) für Studienteilnehmer unter BR + Ibrutinib-Therapie für die Symptomskala finanzielle Schwierigkeiten [HR (95 %-KI): 0,468 (0,225; 0,972); p = 0,0416]. 20,8 % der Studienteilnehmer unter BR + Ibrutinib-Therapie und 39,6 % der Studienteilnehmer unter BR + Placebo-Therapie zeigten eine Verschlechterung (Anstieg des Punktwerts) in dieser Skala [OR (95 %-KI): 0,399 (0,168; 0,945); p = 0,0368]. Für alle weiteren Symptomskalen ergaben sich im Vergleich der Therapiearme vergleichbare Daten für die Häufigkeit eines Anstiegs oder einer Abnahme bzw. für die Zeit bis zum Anstieg oder Abnahme (Tabelle 4-37).

Die Relevanzschwellen von 15 oder 20 Punkten zeigten vergleichbare Ergebnisse zur MCID von zehn Punkten.

Mittelwertdifferenzen – MMRM-Analyse

Tabelle 4-40: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Symtpomskalen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CLL3001)

EORTC QLQ-C30	**Anzahl analysierter Studienteil-nehmer (ITT) (n)**	**Studien-teilnehmer mit post-*Baseline*-Wert (n)**	**Wert zur *Baseline* MW (± STD)**	**Ver-änderung zur *Baseline*[a] LS Mean SE**	**mittlere Differenz der Veränderung zur *Baseline*; (95 %-KI); p-Wert[a]**	**Standar-disierte mittlere Differenz[b] (95 %-KI)**
CLL3001, Gesamtpopulation, erster Datenschnitt						
Fatigue						
BR + Ibrutinib	289	254	32,546 (22,56)	-5,553 1,200	-0,178 (-2,912; 2,56) 0,8980	-0,009 (-0,183; 0,164)
BR + Placebo	289	255	32,989 (23,03)	-5,374 1,219		
Übelkeit und Erbrechen						
BR + Ibrutinib	289	254	7,612 (13,38)	1,371 0,714	-0,355 (-1,903; 1,193) 0,6528	-0,031 (-0,205; 0,143)
BR + Placebo	289	254	8,858 (16,401)	1,726 1,726		
Schmerz						
BR + Ibrutinib	289	254	1,461 (0,73)	0,005 0,040	-0,011 (-0,099; 0,08) 0,8012	-0,018 (-0,192; 0,16)
BR + Placebo	289	254	1,472 (0,72)	0,017 0,041		
Dyspnoe						
BR + Ibrutinib	289	252	14,815 (22,09)	-2,038 1,188	0,286 (-2,353; 2,93) 0,8312	0,015 (-0,159; 0,19)
BR + Placebo	289	253	17,128 (23,68)	-2,325 1,213		
Insomnie						
BR + Ibrutinib	289	253	20,026 (26,28)	-7,364 1,348	0,620 (-2,373; 3,613) 0,6843	0,029 (-0,146; 0,203)
BR + Placebo	289	253	17,918 (23,47)	-7,983 1,374		
Appetitlosigkeit						
BR + Ibrutinib	289	254	10,761 (20,91)	-2,359 1,129	0,305 (-2,150; 2,760) 0,8071	0,017 (-0,157; 0,191)
BR + Placebo	289	254	13,123 (21,64)	-2,664 1,159		

EORTC QLQ-C30	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (ITT) (n)	Studienteilnehmer mit post-*Baseline*-Wert (n)	Wert zur *Baseline* MW (± STD)	Veränderung zur *Baseline*[a] LS Mean SE	mittlere Differenz der Veränderung zur *Baseline*; (95 %-KI); p-Wert[a]	Standardisierte mittlere Differenz[b] (95 %-KI)
Obstipation						
BR + Ibrutinib	289	254	11,549 (20,48)	0,212 1,049	0,060 (-2,285; 2,406) 0,9596	0,004 (-0,170; 0,178)
BR + Placebo	289	254	11,155 (20,59)	0,152 1,070		
Diarrhoe						
BR + Ibrutinib	289	253	11,858 (21,00)	3,910 1,049	2,635 (0,388; 4,883) 0,0216	0,156 (-0,019; 0,330)
BR + Placebo	289	253	8,300 (18,46)	1,275 1,078		
finanzielle Schwierigkeiten						
BR + Ibrutinib	289	254	14,698 823,95)	-1,285 1,220	2,884 (0,077; 5,692) 0,0441	0,147 (-0,027; 0,321)
BR + Placebo	289	254	12,336 (22,29)	-4,169 1,242		
CLL3001, BR-Population, erster Datenschnitt						
Fatigue						
BR + Ibrutinib	53	47	39,007 (26,096)	-1,678 2,697	-1,071 (-8,411; 6,268) 0,7724	-0,057 (-0,455; 0,341)
BR + Placebo	53	50	36,889 (24,430)	-0,606 2,723		
Übelkeit und Erbrechen						
BR + Ibrutinib	53	47	9,220 (15,853)	3,132 1,432	-0,194 (-4,071; 3,683) 0,9209	-0,019 (-0,417; 0,379)
BR + Placebo	53	50	9,333 (17,548)	3,326 1,488		
Schmerz						
BR + Ibrutinib	53	47	1,574 (0,744)	-0,108 0,072	-0,177 (-0,372; 0,017) 0,0732	-0,349 (-0,750; 0,053)
BR + Placebo	53	50	1,680 (0,868)	0,070 0,074		
Dyspnoe						
BR + Ibrutinib	53	47	21,739 (26,497)	-2,874 2,235	0,676 (-5,363; 6,716) 0,8243	0,043 (-0,358; 0,443)
BR + Placebo	53	50	22,667 (24,689)	-3,550 2,3238		

EORTC QLQ-C30	Anzahl analysierter Studienteil-nehmer (ITT) (n)	Studien-teilnehmer mit post-*Baseline*-Wert (n)	Wert zur *Baseline* MW (± STD)	Ver-änderung zur *Baseline*[a] LS Mean SE	mittlere Differenz der Veränderung zur *Baseline*; (95 %-KI); p-Wert[a]	Standar-disierte mittlere Differenz[b] (95 %-KI)
Insomnie						
BR + Ibrutinib	53	47	19,149 (26,689)	-12,33 2,887	0,458 (-7,383; 8,300) 0,9078	0,023 (-0,376; 0,421)
BR + Placebo	53	50	25,333 (27,405)	-12,79 2,932		
Appetitlosigkeit						
BR + Ibrutinib	53	47	12,766 (22,579)	-1,639 2,382	-0,730 (-7,154; 5,694) 0,8218	-0,043 (-0,441; 0,355)
BR + Placebo	53	50	14,000 (23,416)	-0,909 2,481		
Obstipation						
BR + Ibrutinib	53	47	11,348 (23,340)	0,993 2,103	2,967 (-2,757; 8,690) 0,3054	0,200 (-0,199; 0,599)
BR + Placebo	53	50	9,333 (17,868)	-1,974 2,159		
Diarrhoe						
BR + Ibrutinib	53	47	7,801 (15,869)	-0,151 1,932	-0,318 (-5,524; 4,889) 0,9035	-0,023 (-0,421; 0,375)
BR + Placebo	53	50	11,333 (20,876)	0,167 2,016		
finanzielle Schwierigkeiten						
BR + Ibrutinib	53	47	20,567 (25,588)	-5,694 2,729	-1,476 (-8,904; 5,952) 0,6938	-0,077 (-0,476; 0,321)
BR + Placebo	53	50	18,667 (26,221)	-4,218 2,762		

a: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgte anhand der *Mixed-Effect Model Repeated Measure*-Methode. Das Modell beinhaltete den Wert zu *Baseline*, Refraktärität gegenüber Purinanaloga (ja/nein), Anzahl Vortherapien (= 1 vs. > 1), Studienvisite und Behandlungsarm als *fixed effects*. Als Korrelationsstruktur wurde eine *compound symmetry*-Matrix zugrunde gelegt.
b: Dargestellt anhand von Hedges‘ g.

ITT: *Intention-to-treat;* KI: Konfidenzintervall; LS Mean: *Least Square Mean* (Least-Square-Mittelwert); MW: Mittelwert; SE: Standardfehler; SMD: standardisierte mittlere Differenz; STD: Standardabweichung; BR: Bendamustin + Rituximab

Quelle: [42]

Gesamtpopulation

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

BR-Population

Auch für die BR-Population zeigte sich bei den Studienteilnehmern die mit BR + Ibrutinib behandelt wurden im Vergleich zum Kontroll-Arm für keine der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 ein klinisch relevanter Unterschied.

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.

EQ-5D-5L - RCT

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

Tabelle 4-41: Operationalisierung von EQ-5D-5L

Studie	Operationalisierung
CLL3001	Erhebung an Tag 1 der Zyklen 1, 3, 5, 7 und 10, ab Zyklus 13 jeden 3. Zyklus (jeweils an Tag 1), zum Ende der Behandlung, in der *Follow-up*-Phase ohne progressive Erkrankung alle 12 Wochen, nach Krankheitsprogression alle 16 Wochen. EQ-5D-5L: • visuelle Analogskala: Null bis 100; (Null: schlechtester vorstellbarer Gesundheitszustand; 100: bester vorstellbarer Gesundheitszustand). • Berechnung eines *Utility Index Scores* mit deutschen Populationsgewichten auf Basis folgender 5 Dimensionen: o Mobilität o Selbstversorgung o allgemeine Tätigkeiten o Schmerz o Angst *Minimal Clinically Important Differences* (MCID): VAS: Anstieg (Verbesserung)/ Abnahme (Verschlechterung) ≥ 7 oder 12 Punkte zu jedem post-*Baseline* Assessment, Auswertung zum ersten Datenschnitt *Utility Score*: Anstieg (Verbesserung)/ Abnahme (Verschlechterung) ≥ 7 oder 12 Punkte zu jedem post-*Baseline* Assessment, Auswertung zum ersten Datenschnitt *Mittelwertdifferenzen:* • Standardisierte Mittelwertdifferenz als Hedges‘ g • MMRM-Analysen ohne Zeitinteraktion
MCID: *Minimal Clinically Important Differences* (minimale klinisch relevante Veränderung); Wo: Wochen Quelle: [4, 42]	

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

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

Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ-5D-5L in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie CLL3001 wurde in einem doppelblinden Design durchgeführt. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Die *Compliance*-Rate ist definiert als Anzahl der erhaltenen Fragebögen entweder dividiert durch die Anzahl der Studienteilnehmer der ITT-Population unter Therapie oder dividiert durch die Anzahl der Studienteilnehmer der ITT-Population, unabhängig, ob diese unter Therapie waren oder unter Nachbeobachtung standen. Die *Compliance*-Rate bezüglich des Erhebungsinstrumentes EQ-5D-5L ist in Tabelle 4-43 dargestellt.

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

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

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

Tabelle 4-43: *Compliance* für den EQ-5D-5L

Woche	Studienarm	*Compliance* Population unter Behandlung[a] n (%)			*Compliance* ITT-Population[b] n (%)		
		Erwartet	Erhalten	Fehlend	Erwartet	Erhalten	Fehlend
CLL3001 Gesamtpopulation							
Baseline	BR + Ibrutinib	289	275 (95,2)	14 (4,8)	289	275 (95,2)	14 (4,8)
	BR + Placebo	289	278 (96,2)	11 (3,8)	289	278 (96,2)	11 (3,8)
3	BR + Ibrutinib	273	258 (94,5)	15 (5,5)	286	258 (90,2)	28 (9,8)
	BR + Placebo	267	253 (94,8)	14 (5,2)	289	253 (87,5)	36 (12,5)
5	BR + Ibrutinib	259	242 (93,4)	17 (6,6)	286	242 (84,6)	44 (15,4)
	BR + Placebo	251	239 (95,2)	12 (4,8)	287	239 (83,3)	48 (16,7)

Woche	Studienarm	*Compliance* Population unter Behandlung[a] n (%)			*Compliance* ITT-Population[b] n (%)		
		Erwartet	Erhalten	Fehlend	Erwartet	Erhalten	Fehlend
7	BR + Ibrutinib	247	220 (89,1)	27 (10,9)	285	220 (77,2)	65 (22,8)
	BR + Placebo	241	222 (92,1)	19 (7,9)	287	222 (77,4)	65 (22,6)
10	BR + Ibrutinib	234	217 (92,7)	17 (7,3)	284	217 (76,4)	67 (23,6)
	BR + Placebo	215	197 (91,6)	18 (8,4)	286	197 (68,9)	89 (31,1)
13	BR + Ibrutinib	213	203 (95,3)	10 (4,7)	282	203 (72,0)	79 (28,0)
	BR + Placebo	171	162 (94,7)	9 (5,3)	283	162 (57,2)	121 (42,8)
16	BR + Ibrutinib	161	153 (95,0)	8 (5,0)	281	153 (54,4)	128 (45,6)
	BR + Placebo	100	96 (96,0)	4 (4,0)	281	96 (34,2)	185 (65,8)
19	BR + Ibrutinib	111	109 (98,2)	2 (1,8)	280	109 (38,9)	171 (61,1)
	BR + Placebo	57	51 (89,5)	6 (10,5)	279	51 (18,3)	228 (81,7)
22	BR + Ibrutinib	62	59 (95,2)	3 (4,8)	277	59 (21,3)	218 (78,7)
	BR + Placebo	28	26 (92,9)	2 (7,1)	277	26 (9,4)	251 (90,6)
25	BR + Ibrutinib	27	26 (96,3)	1 (3,7)	276	26 (9,4)	250 (90,6)
	BR + Placebo	12	10 (83,3)	2 (16,7)	275	10 (3,6)	265 (96,4)
28	BR + Ibrutinib	4	4 (100,0)	0 (0,0)	275	4 (1,5)	271 (98,5)
	BR + Placebo	2	2 (100,0)	0 (0,0)	272	2 (0,7)	270 (99,3)
CLL3001 BR-Population, erster Datenschnitt							
Baseline	BR + Ibrutinib	53	51 (96,2)	2 (3,8)	53	51 (96,2)	2 (3,8)
	BR + Placebo	53	53 (100,0)	0 (0,0)	53	53 (100,0)	0 (0,0)
3	BR + Ibrutinib	51	49 (96,1)	2 (3,9)	52	49 (94,2)	3 (5,8)
	BR + Placebo	48	48 (100,0)	0 (0,0)	53	48 (90,6)	5 (9,4)
5	BR + Ibrutinib	47	45 (95,7)	2 (4,3)	52	45 (86,5)	7 (13,5)
	BR + Placebo	40	39 (97,5)	1 (2,5)	53	39 (73,6)	14 (26,4)
7	BR + Ibrutinib	44	38 (86,4)	6 (13,6)	52	38 (73,1)	14 (26,9)
	BR + Placebo	35	34 (97,1)	1 (2,9)	53	34 (64,2)	19 (35,8)
10	BR + Ibrutinib	43	39 (90,7)	4 (9,3)	52	39 (75,0)	13 (25,0)
	BR + Placebo	26	23 (88,5)	3 (11,5)	53	23 (43,4)	30 (56,6)
13	BR + Ibrutinib	40	37 (92,5)	3 (7,5)	52	37 (71,2)	15 (28,8)
	BR + Placebo	17	16 (94,1)	1 (5,9)	51	16 (31,4)	35 (68,6)
16	BR + Ibrutinib	28	27 (96,4)	1 (3,6)	51	27 (52,9)	24 (47,1)
	BR + Placebo	10	9 (90,0)	1 (10,0)	50	9 (18,0)	41 (82,0)
19	BR + Ibrutinib	21	20 (95,2)	1 (4,8)	51	20 (39,2)	31 (60,8)
	BR + Placebo	9	9 (100,0)	0 (0,0)	48	9 (18,8)	39 (81,3)

Woche	Studienarm	*Compliance* Population unter Behandlung[a] n (%)			*Compliance* ITT-Population[b] n (%)		
		Erwartet	Erhalten	Fehlend	Erwartet	Erhalten	Fehlend
22	BR + Ibrutinib	11	9 (81,8)	2 (18,2)	50	9 (18,0)	41 (82,0)
	BR + Placebo	4	4 (100,0)	0 (0,0)	47	4 (8,5)	43 (91,5)
25	BR + Ibrutinib	4	4 (100,0)	0 (0,0)	49	4 (8,2)	45 (91,8)
	BR + Placebo	2	2 (100,0)	0 (0,0)	46	2 (4,3)	44 (95,7)
28	BR + Ibrutinib	53	51 (96,2)	2 (3,8)	53	51 (96,2)	2 (3,8)
	BR + Placebo	53	53 (100,0)	0 (0,0)	53	53 (100,0)	0 (0,0)

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: [42]

Gesamtpopulation

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

BR-Population

Die *Compliance*-Raten der Studienteilnehmer der BR-Population die unter Behandlung waren, sind vergleichbar mit den *Compliance*-Raten der Gesamtpopulation, da auch hier in beiden Behandlungsarmen die Raten deutlich über 80 % lagen. Entscheidende Unterschiede ließen sich zwischen den Behandlungsarmen nicht beobachten. Im Vergleich zur Gesamtpopulation konnten jedoch nur bis zum fünften Zyklus für die ITT-Population und unabhängig vom Verbleib der Teilnehmer in der Studie, in beiden Armen eine Rücklaufquote des Fragebogens von über 70 % beobachtet werden. Auch hier wurden wieder aus der ITT-Population jene Studienteilnehmer herausgerechnet, die im Studienverlauf verstorben waren.

Minimal Clinically Important Differences

Tabelle 4-44: Ergebnisse für *Clinically Meaningful Change* (EQ-5D-5L) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, erster Datenschnitt

Arm	Anzahl Studien-teilnehmer (ITT-Population)	Anstieg (Verbesserung)				Abnahme (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]
CLL3001, EQ-5D-5L, Visuelle Analogskala, MCID 7 Punkte									
Gesamtpopulation									
BR + Ibrutinib	289	177 (61,2)	0,99 (0,71; 1,38); 0,93 0,99 (0,87; 1,13); 1,00 0,00 (-0,08; 0,08); 0,93	4,8	1,061 (0,861; 1,306); 0,5800	120 (41,5)	1,11 (0,79; 1,54); 0,55 1,06 (0,87; 1,30); 0,61 0,2 (-0,06; 0,10); 0,55	n. e.	1,085 (0,839; 1,403); 0,5340
BR + Placebo	289	178 (61,6)		5,6		113 (39,1)		n. e.	
BR-Population									
BR + Ibrutinib	53	33 (62,3)	1,366 (0,629; 2,965); 0,4309 1,138 (0,824; 1,571); 0,5545 0,075 (-0,1116; 0,2625); 0,4291	5,8	1,183 (0,718; 1,950); 0,5083	24 (45,3)	0,685 (0,319; 1,472); 0,3321 0,828 (0,564; 1,215); 0,4373 -0,094 (-0,2839; 0,0952); 0,3292	n. e.	0,803 (0,467; 1,381); 0,4279
BR + Placebo	53	29 (54,7)		6,5		29 (54,7)		9,0	

Arm	Anzahl Studien-teilnehmer (ITT-Population)	Anstieg (Verbesserung)				Abnahme (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]
CLL3001, EQ-5D-5L, Visuelle Analogskala, MCID 10 Punkte									
Gesamtpopulation									
BR + Ibrutinib	289	161 (55,7)	1,014 (0,730; 1,408); 0,9333 1,006 (0,870; 1,164); 1,0000 0,003 (-0,0776; 0,0845); 0,9333	8,1	1,060 (0,851; 1,320); 0,6022	109 (37,7)	1,094 (0,780; 1,534); 0,6046 1,058 (0,854; 1,311); 0,6661 0,021 (-0,0578; 0,0993); 0,6045	n. e.	1,070 (0,817; 1,401); 0,6246
BR + Placebo	289	160 (55,4)		9,3		103 (35,6)		n. e.	
BR-Population									
BR + Ibrutinib	53	29 (54,7)	1,163 (0,542; 2,496); 0,6974 1,074 (0,749; 1,540); 0,8459 0,038 (-0,1522; 0,2277); 0,6970	11,1	1,103 (0,653; 1,863); 0,7150	21 (39,6)	0,632 (0,293; 1,365); 0,2428 0,778 (0,509; 1,189); 0,3293 -0,113 (-0,3015; 0,0751); 0,2386	n. e.	0,722 (0,408; 1,279); 0,2642
BR + Placebo	53	27 (50,9)		14,6		27 (50,9)		12,0	

Arm	Anzahl Studien-teilnehmer (ITT-Population)	Anstieg (Verbesserung)				Abnahme (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]
CLL3001, EQ-5D-5L, *Utility Score*, MCID 7 Punkte									
Gesamtpopulation									
BR + Ibrutinib	289	143 (49,5)	0,85 (0,61; 1,17); 0,32 0,92 (0,79; 1,08); 0,36	16,7	0,916 (0,730; 1,150); 0,4520	144 (49,8)	1,20 (0,86;1,66); 0,28 1,10 (0,93; 1,31); 0,32	16,6	1,157 (0,912; 1,466); 0,2295
BR + Placebo	289	155 (53,6)	-0,04 (-0,12; 0,04); 0,32	11,6		131 (45,3)	0,05 (-0,04; 0,13); 0,28	21,9	
BR-Population									
BR + Ibrutinib	53	32 (60,4)	1,361 (0,630; 2,940); 0,4336 1,143 (0,817; 1,598); 0,5568	8,1	1,237 (0,745; 2,056); 0,4111	25 (47,2)	0,634 (0,294; 1,365); 0,2441 0,806 (0,560; 1,161); 0,3307	19,6	0,740 (0,436; 1,256); 0,2649
BR + Placebo	53	28 (52,8)	0,075 (-0,1127; 0,2636); 0,4318	11,1		31 (58,5)	-0,113 (-0,3020; 0,0756); 0,2400	11,4	

Arm	Anzahl Studien-teilnehmer (ITT-Population)	Anstieg (Verbesserung)				Abnahme (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]
CLL3001, EQ-5D-5L, *Utility Score*, MCID 12 Punkte									
Gesamtpopulation									
BR + Ibrutinib	289	127 (43,9)	0,96 (0,69; 1,33); 0,80 0,98 (0,81; 1,17); 0,87 -0,01 (-0,09; 0,07); 0,80	n. e.	1,005 (0,787; 1,284); 0,9689	118 (40,8)	1,23 (0,88; 1,72); 0,23 1,14 (0,92; 1,40); 0,27 0,5 (-0,04; 0,13); 0,23	n. e.	1,194 (0,917; 1,555); 0,1889
BR + Placebo	289	130 (45,0)		24,2		104 (36,0)		24,4	
BR-Population									
BR + Ibrutinib	53	29 (54,7)	1,576 (0,732; 3,392); 0,2447 1,261 (0,851; 1,868); 0,3314 0,113 (-0,0759; 0,3023); 0,2407	8,8	1,427 (0,825; 2,469); 0,2038	18 (34,0)	0,534 (0,244; 1,169); 0,1164 0,692 (0,435; 1,102); 0,1673 -0,151 (-0,3363; 0,0344); 0,1105	n. e.	0,665 (0,364; 1,214); 0,1841
BR + Placebo	53	23 (43,4)		n. e.		26 (49,1)		20,9	

Arm	Anzahl Studien-teilnehmer (ITT-Population)	Anstieg (Verbesserung)				Abnahme (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]
a: Das OR wurde mittels logistischer Regression berechnet. Der p-Wert des RR basiert auf einem *Chi-squared* Test. Der p-Wert für RD basiert auf einem Wald-Test für *Proportion Differences.* b: Zeit bis zur Verbesserung/ Verschlechterung basierend auf Kaplan-Meier-Schätzung. 50 % Perzentil; die Zeit bis zur Verbesserung/Verschlechterung umfasst den Zeitraum von der Randomisierung bis zur ersten beobachteten Verbesserung. Studienteilnehmer die keine Verbesserung/Verschlechterung erfahren haben, werden zum letzten Zeitpunkt zensiert, an dem keine Verbesserung/Verschlechterung dokumentiert wurde. c: HR und 95 %-Konfidenzintervall beruhen auf einem stratifizierten *Cox Proportional Hazard*-Modell mit den Stratifikationsfaktoren Refraktärität auf Purinanaloga (ja oder nein) und Anzahl der Vortherapien (1 oder > 1) und dem Behandlungsarm als einziger Kovariablen. BR: Bendamustin + Rituximab; HR: Hazard Ratio; ITT*: Intention to treat*; KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Risk Ratio Quelle: [42]								

In der Studie CLL3001 wurde sowohl für die Gesamtpopulation, als auch für BR-Population die Anzahl der Studienteilnehmer ermittelt, für die eine klinisch relevante Verbesserung bzw. Verschlechterung im EQ-5D-5L auftrat. Die hierbei zugrunde liegenden Schwellenwerte waren für die Visuelle Analogskala des EQ-5D-5L sieben und zehn Punkte und für den *Utility Score* sieben und zwölf Punkte.

Gesamtpopulation

In der Studie CLL3001 sind die Ergebnisse der Visuellen Analogskala für eine MCID von sieben und zehn Punkten, und des *Utility Scores* für eine MCID von sieben und zwölf Punkten zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar (Tabelle 4-44).

BR-Population

Auch für die BR-Population weisen die Ergebnisse der Visuellen Analogskala für eine MCID von sieben und zehn Punkten, und des *Utility Scores* für eine MCID von sieben und zwölf Punkten zwischen den Behandlungsgruppen keine statistisch signifikanten Unterschiede auf (Tabelle 4-44).

Mittelwertdifferenzen – MMRM-Analyse

Tabelle 4-45: Ergebnisse für EQ-5D-5L VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie CLL3001)

EQ-5D	Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (ITT) (n)	Studien-teilnehmer mit post-*Baseline*-Wert (n)	Wert zur *Baseline* MW (± STD)	Ver-änderung zur *Baseline*[a] LS Mean (SE)	mittlere Differenz der Veränderung zur *Baseline*; (95 %-KI); p-Wert[a]	Standar-disierte mittlere Differenz[b] (95 %-KI);
CLL3001 Gesamtpopulation, erster Datenschnitt						
Visuelle Analogskala						
BR + Ibrutinib	289	253	71,178 (17,12)	6,915 0,893	0,545 (-1,523; 2,613) 0,6049	0,038 (-0,136; 0,212)
BR + Placebo	289	255	69,702 (16,80)	6,370 0,904		
CLL3001 BR-Population, erster Datenschnitt						
Visuelle Analogskala						
BR + Ibrutinib	53	47	68,404 (20,892)	6,738 1,784	3,614 (-1,253; 8,481) 0,1433	0,289 (-0,112; 0,689)
BR + Placebo	53	50	64,180 (19,310)	3,124 1,817		

EQ-5D	Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (ITT) (n)	Studien-teilnehmer mit post-*Baseline*-Wert (n)	Wert zur *Baseline* MW (± STD)	Ver-änderung zur *Baseline*[a] LS Mean (SE)	mittlere Differenz der Veränderung zur *Baseline*; (95 %-KI); p-Wert[a]	Standar-disierte mittlere Differenz[b] (95 %-KI);
a: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgte anhand der *Mixed-Effect Model Repeated Measure*-Methode. Das Modell beinhaltete den Wert zu *Baseline*, Refraktärität gegenüber Purinanaloga (ja/nein), Anzahl Vortherapien (= 1 vs. > 1), Studienvisite und Behandlungsarm als *fixed effects.* Als Korrelationsstruktur wurde eine *compound symmetry*-Matrix zugrunde gelegt. b: Dargestellt anhand von Hedges‘ g. ITT: *Intention-to-treat;* KI: Konfidenzintervall; LS Mean: *Least Square Mean* (Least-Square-Mittelwert); MW: Mittelwert; SE: Standardfehler; SMD: standardisierte mittlere Differenz; STD: Standardabweichung; BR: Bendamustin + Rituximab Quelle: [42]						

Gesamtpopulation

Für die Studie CLL3001 waren die Ergebnisse des Fragebogens EQ-5D-5L für Studienteilnehmer, die mit BR + Ibrutinib behandelt wurden vergleichbar mit jenen des Kontroll-Arms. Bezogen auf die Visuelle Analogskala wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen beobachtet.

BR-Population

Auch bei der BR-Population waren die Ergebnisse des Fragebogens EQ-5D-5L für die Studienteilnehmer unter BR + Ibrutinib-Behandlung vergleichbar mit den Ergebnissen der Studienteilnehmer unter BR + Placebo-Behandlung. Des Weiteren wurde bezogen auf die Visuelle Analogskala in keiner Domäne ein klinisch relevanter Unterschied zwischen den Studienarmen beobachtet.

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.

Tabelle 4-46: Ergebnisse für EQ-5D-5L *Utility Score* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie CLL3001)

EQ-5D	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (ITT)	Studienteilnehmer mit post-*Baseline*-Wert (n)	Wert zur *Baseline* MW (± STD)	Veränderung zur *Baseline*[a] LS Mean SE	mittlere Differenz der Veränderung zur *Baseline*; (95 %-KI); p-Wert[a]	Standardisierte mittlere Differenz[b] (95 %-KI);
CLL3001 Gesamtpopulation, erster Datenschnitt						
Utility Score						
BR + Ibrutinib	289	253	0,904 (0,13)	0,007 0,008	0,001 (-0,017; 0,018) 0,9366	0,006 (-0,168; 0,180)
BR + Placebo	289	255	0,900 (0,142)	0,007 0,008		
Beweglichkeit/Mobilität						
BR + Ibrutinib	289	253	1,498 (0,800)	-0,036 0,043	-0,000 (-0,095; 0,095) 0,9995	-0,000 (-0,174; 0,174)
BR + Placebo	289	255	1,553 (0,796)	-0,036 0,043		
Selbstversorgung						
BR + Ibrutinib	289	253	1,115 (0,397)	0,015 0,026	-0,034 (-0,092; 0,025) 0,2557	-0,081 (-0,255; 0,093)
BR + Placebo	289	255	1,122 (0,440)	0,049 0,027		
Alltägliche Tätigkeiten						
BR + Ibrutinib	289	253	1,589 (0,795)	-0,093 0,043	-0,008 (-0,104; 0,088) 0,8700	-0,012 (-0,186; 0,162)
BR + Placebo	289	255	1,643 (0,824)	-0,084 0,044		
Schmerz/körperliche Beschwerden						
BR + Ibrutinib	289	253	1,636 (0,823)	-0,067 0,045	0,040 (-0,060; 0,140) 0,4284	0,056 (-0,118; 0,230)
BR + Placebo	289	255	1,588 (0,832)	-0,107 0,045		
Angst/Niedergeschlagenheit						
BR + Ibrutinib	289	253	1,597 (0,753)	-0,150 0,041	0,053 (-0,041; 0,146) 0,2687	0,080 (-0,094; 0,254)
BR + Placebo	289	255	1,565 (0,765)	-0,203 0,042		

EQ-5D	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (ITT)	Studienteilnehmer mit post-*Baseline*-Wert (n)	Wert zur *Baseline* MW (± STD)	Veränderung zur *Baseline*[a] LS Mean SE	mittlere Differenz der Veränderung zur *Baseline*; (95 %-KI); p-Wert[a]	Standardisierte mittlere Differenz[b] (95 %-KI);
CLL3001 BR-Population, erster Datenschnitt						
Utility Score						
BR + Ibrutinib	53	47	0,877 (0,176)	0,011 0,015	0,041 (0,001; 0,080) 0,0431	0,399 (-0,003; 0,801)
BR + Placebo	53	50	0,862 (0,148)	-0,030 0,015		
Beweglichkeit/Mobilität						
BR + Ibrutinib	53	47	1,596 (0,901)	-0,054 0,084	-0,173 (-0,403; 0,057) 0,1377	-0,289 (-0,690; 0,111)
BR + Placebo	53	50	1,900 (0,886)	0,119 0,088		
Selbstversorgung						
BR + Ibrutinib	53	47	1,213 (0,587)	0,095 0,062	-0,128 (-0,296; 0,041) 0,1351	-0,288 (-0,689; 0,112)
BR + Placebo	53	50	1,160 (0,548)	0,222 0,065		
Alltägliche Tätigkeiten						
BR + Ibrutinib	53	47	1,872 (1,035)	-0,079 0,099	-0,089 (-0,360; 0,182) 0,5134	-0,129 (-0,528; 0,269)
BR + Placebo	53	50	1,920 (0,877)	0,011 0,100		
Schmerz/körperliche Beschwerden						
BR + Ibrutinib	53	47	1,681 (0,755)	-0,262 0,080	-0,281 (-0,497; -0,066) 0,0111	-0,501 (-0,905; -0,096)
BR + Placebo	53	50	1,800 (0,881)	0,019 0,082		
Angst/Niedergeschlagenheit						
BR + Ibrutinib	53	47	1,809 (0,924)	-0,155 0,076	-0,083 (-0,289; 0,123) 0,4233	-0,153 (-0,552; 0,245)
BR + Placebo	53	50	1,600 (0,756)	-0,072 0,080		

EQ-5D	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (ITT)	Studienteilnehmer mit post-*Baseline*-Wert (n)	Wert zur *Baseline* MW (± STD)	Veränderung zur *Baseline*[a] LS Mean SE	mittlere Differenz der Veränderung zur *Baseline*; (95 %-KI); p-Wert[a]	Standardisierte mittlere Differenz[b] (95 %-KI);
a: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgte anhand der *Mixed-Effect Model Repeated Measure*-Methode. Das Modell beinhaltete den Wert zu *Baseline*, Refraktärität gegenüber Purinanaloga (ja/nein), Anzahl Vortherapien (= 1 vs. > 1), Studienvisite und Behandlungsarm als *fixed effects*. Als Korrelationsstruktur wurde eine *compound symmetry*-Matrix zugrunde gelegt. b: Dargestellt anhand von Hedges‘ g. ITT: *Intention-to-treat;* KI: Konfidenzintervall; LS Mean: *Least Square Mean* (Least-Square-Mittelwert); MW: Mittelwert; SE: Standardfehler; SMD: standardisierte mittlere Differenz; STD: Standardabweichung; BR: Bendamustin + Rituximab Quelle: [42]						

Gesamtpopulation

Für die Studie CLL3001 waren die Ergebnisse des Fragebogens EQ-5D-5L für Studienteilnehmer, die mit Ibrutinib behandelt wurden vergleichbar mit jenen des Kontroll-Arms. Bezogen auf den *Utility Score* wurde in keiner Domäne ein klinisch relevanter Unterschied zwischen den Studienarmen beobachtet.

BR-Population

Auch bei der BR-Population waren die Ergebnisse des Fragebogens EQ-5D-5L für die Studienteilnehmer unter BR + Ibrutinib-Behandlung vergleichbar mit den Ergebnissen der Studienteilnehmer unter BR + Placebo-Behandlung. Des Weiteren wurde bezogen auf den *Utility Score* in keiner Domäne ein klinisch relevanter Unterschied zwischen den Studienarmen beobachtet.

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 4-47: Operationalisierung von hämatologischer Verbesserung

Studie	Operationalisierung
CLL3001	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. Hierzu müssen folgende Kriterien erfüllt sein: • Hämoglobin: > 11 g/dL bei *Baseline*–Werten ≤ 11 g/dL oder Erhöhung um ≥ 2 g/dL über *Baseline* • Thrombozytenzahl: ≥ 100,000 Zellen/µL, wenn *Baseline* ≤ 100,000 Zellen/µL oder ≥ 50 % Zunahme im Vergleich zur *Baseline* • ANC: ≥ 1.500/µL, wenn *Baseline* < 1.500/µL Die Auswertung erfolgte zum ersten Datenschnitt.
ANC: *Absolute Neutrophil Count* (absolute Anzahl neutrophiler Granulozyten); Hb: Hämoglobin Quelle: [4]	

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

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

Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für 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
CLL3001	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der Studie CLL3001 wurden die Daten der hämatologischen Verbesserung verblindet von einem Zentrallabor erfasst und ausgewertet. Die Analyse der Daten erfolgte auf Grundlage der ITT-Population (BR + Ibrutinib: n = 287, BR + Placebo: n = 287). Ein Abgleich des Studienprotokolls, Studienberichts und Angaben auf clinicaltrials.gov ergab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt, so dass ein möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist.

Es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *hämatologische Verbesserung* ist folglich als niedrig anzusehen und ist mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

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

Tabelle 4-49: Ergebnisse für hämatologische Verbesserung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, erster Datenschnitt

Arm	**Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (ITT-Population)**	**Hämatologische Verbesserung n (%)**		
		n (%)	**OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert[c]**	**HR (95 %-KI); p-Wert[b]**
CLL3001, jegliche Verbesserung				
Gesamtpopulation				
BR + Ibrutinib	289	96 (33,2)	0,859 (0,61; 1,21); 0,3832 0,906 (0,73; 1,13); 0,4324 -0,0346 (-0,11; 0,04); 0,3827	0,883 (0,67; 1,16); 0,3783
BR + Placebo	289	106 (36,7)		
BR-Population				
BR + Ibrutinib	53	21 (39,6)	2,506 (1,058; 5,935); 0,0368 1,909 (1,025; 3,557); 0,0560 0,1887 (0,0176; 0,3597); 0,0306	2,038 (0,981; 4,233); 0,0563
BR + Placebo	53	11 (20,8)		

Arm	Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (ITT-Population)	Hämatologische Verbesserung n (%)		
		n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert[c]	HR (95 %-KI); p-Wert[b]
CLL3001, Hämoglobin				
Gesamtpopulation				
BR + Ibrutinib	289	71 (24,6)	0,897 (0,62; 1,309); 0,5675 0,922 (0,698; 1,22); 0,6338 -0,0208 (-0,09; 0,05); 0,5673	0,904 (0,66; 1,25); 0,5421
BR + Placebo	289	77 (26,6)		
Gesamtpopulation, ITT-Studienteilnehmer mit Zytopenie[a] zur *Baseline*				
BR + Ibrutinib	80	49 (61,3)	1,200 (0,66; 2,20); 0,5551 1,078 (0,84; 1,38); 0,6440 0,0441 (-0,10; 0,19); 0,5540	1,111 (0,75; 1,64); 0,5958
BR + Placebo	95	54 (56,89)		
BR-Population				
BR + Ibrutinib	53	14 (26,4)	2,019 (0,766; 5,320); 0,1551 1,750 (0,802; 3,821); 0,2307 0,1132 (-0,0397; 0,2661); 0,1467	1,731 (0,726; 4,127); 0,2161
BR + Placebo	53	8 (15,1)		
BR-Population mit Zytopenie[a] zur *Baseline*				
BR + Ibrutinib	24	8 (33,3)	2,167 (0,634; 7,399); 0,2172 1,778 (0,711; 4,446); 0,3500 0,1458 (-0,0862; 0,3779); 0,2181	1,975 (0,684; 5,701); 0,2082
BR + Placebo	32	6 (18,8)		

Arm	Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (ITT-Population)	Hämatologische Verbesserung n (%)		
		n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert[c]	HR (95 %-KI); p-Wert[b]
CLL3001, Thrombozyten				
Gesamtpopulation				
BR + Ibrutinib	289	48 (16,6)	0,760 (0,499; 1,16); 0,2011 0,800 (0,57; 1,13); 0,2404 -0,0415 (-0,11; 0,02); 0,1997	0,776 (0,53; 1,14); 0,1914
BR + Placebo	289	60 (20,8)		
Gesamtpopulation, ITT-Studienteilnehmer mit Zytopenie[a] zur *Baseline*				
BR + Ibrutinib	75	36 (48,0)	1,245 (0,731; 2,119); 0,4193 1,173 (0,797; 1,725); 0,4961 0,0435 (-0,0624; 0,1494); 0,4211	1,218 (0,773; 1,917); 0,3952
BR + Placebo	86	39 (45,3)		
BR-Population				
BR + Ibrutinib	53	12 (22,6)	2,293 (0,790; 6,656); 0,1270 2,000 (0,811; 4,934); 0,1950 0,1132 (-0,0281; 0,2545); 0,1164	1,946 (0,729; 5,194); 0,1835
BR + Placebo	53	6 (11,3)		
BR-Population mit Zytopenie[a] zur *Baseline*				
BR + Ibrutinib	24	9 (37,5)	5,799 (1,363; 24,662); 0,0173 4,000 (1,211; 13,210); 0,0195 0,2813 (0,0628; 0,4997); 0,0116	4,413 (1,189; 16,370); 0,0265
BR + Placebo	32	3 (9,4)		

Arm	Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (ITT-Population)	Hämatologische Verbesserung n (%)		
		n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert[c]	HR (95 %-KI); p-Wert[b]
a: Hgb zur *Baseline* ≤ 11 g/dL (BR + Ibrutinib-Arm: n = 80, BR + Placebo-Arm: n = 95); Thr zur *Baseline* ≤ 100 x 10^9/l (BR + Ibrutinib-Arm: n = 75, BR + Placebo-Arm: n = 86). b: HR und 95 %-Konfidenzintervall beruhen auf einem Cox Proportional Hazard Modell. Das OR wurde mittels einer logistischen Regression berechnet. Der p-Werte für das RR basiert auf einem *Chi-squared* Test. Der p-Wert für RD basiert auf einem Wald-Test für *Proportion Differences.* ANC: *Absolute Neutrophil Count* (absolute Anzahl neutrophiler Granulozyten); Hgb: Hämoglobin; k. A.: keine Angabe; n. e.: nicht erreicht; Thr: Thrombozyten; BR: Bendamustin + Rituximab Quelle: [42]				

Tabelle 4-50: Zusammenfassung der Anwendung von Bluttransfusionen und Wachstumsfaktoren in der Studie CLL3001, erster Datenschnitt

Arm	Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (Safety-Population)	Jegliche Transfusion		Vollblut		Erythrozyten-konzentrat		Frischplasma		Andere	
		n (%)	OR/RR/RD (95 5-KI); p-Wert[a]	n (%)	OR/RR/RD (95 5-KI); p-Wert[a]	n (%)	OR/RR/RD (95 5-KI); p-Wert[a]	n (%)	OR/RR/RD (95 5-KI); p-Wert	n (%)	OR/RR/RD (95 5-KI); p-Wert[a]
CLL3001											
Gesamtpopulation											
BR + Ibrutinib	287	67 (23,3)	0,761 (0,52; 1,11); 0,1538 0,817 (0,62; 1,08); 0,1825 -0,0523 (-0,12; 0,02); 0,1525	2 (0,7)	0,194 (0,04; 0,9); 0,0355 0,200 (0,04; 0,91); 0,0,66 -0,0279 (-0,05; -0,01); 0,0190	57 (19,9)	0,701 (0,47; 1,04); 0,0749 0,760 (0,56; 1,03); 0,0915 -0,0627 (-0,13; 0,01); 0,0734	5 (1,7)	1,678 (0,4; 7,09); 0,4811 1,667 (0,40; 6,91); 0,7246 0,0070 (-0,1; 0,03); 0,4762	4 (1,4)	0,662 (0,19; 2,37); 0,5263 0,667 (0,19; 2,34); 0,7517 -0,0070 (-0,028; 0,01); 0,5233
BR + Placebo	287	82 (28,6)		10 (3,5)		75 (26,1)		3 (1,0)		6 (2,1)	

Arm	Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (Safety-Population)	Jegliche Transfusion		Vollblut		Erythrozyten-konzentrat		Frischplasma		Andere	
		n (%)	OR/RR/RD (95 5-KI); p-Wert[a]	n (%)	OR/RR/RD (95 5-KI); p-Wert[a]	n (%)	OR/RR/RD (95 5-KI); p-Wert[a]	n (%)	OR/RR/RD (95 5-KI); p-Wert	n (%)	OR/RR/RD (95 5-KI); p-Wert[a]
BR-Population											
BR + Ibrutinib	52	14 (26,9)	0,519 (0,228; 1,180); 0,1176 0,649 (0,374; 1,124); 0,1506 -0,1459 (-0,3251; 0,0334); 0,1107	1 (1,9)	0,327 (0,033; 3,248); 0,3399 0,340 (0,037; 3,161); 0,6178 -0,0374 (-0,1099; 0,0352); 0,3127	12 (23,1)	0,457 (0,196; 1,067); 0,0704 0,582 (0,321; 1,058); 0,0926 -0,1655 (-0,3400; 0,0091); 0,0631	1 (1,9)	0,500 (0,044; 5,689); 0,5764 0,510 (0,048; 5,450); 1,0000 -0,0185 (-0,0819; 0,0449); 0,5675	1 (1,9)	0,500 (0,044; 5,689); 0,5764 0,510 (0,048; 5,450); 1,0000 -0,0185 (-0,0819; 0,0449); 0,5675
BR + Placebo	53	22 (41,5)		3 (5,7)		21 (39,6)		2 (3,8)		2 (3,8)	

a: Das OR wurde mittels einer logistischen Regression berechnet. Der p-Werte für das RR basiert auf einem *Chi-squared* Test. Der p-Wert für RD basiert auf einem Wald-Test für *Proportion Differences.*

Quelle: [42]

Gesamtpopulation

Die Ergebnisse hinsichtlich der hämatologischen Verbesserung waren zwischen den Therapiearmen nicht statistisch signifikant unterschiedlich (Tabelle 4-49).

Teilnehmer im BR + Ibrutinib-Arm erhielten statistisch signifikant seltener eine Vollbluttransfusion [OR (95 %-KI): 0,194 (0,04; 0,9); p = 0,0355]. Weitere statistisch signifikante Unterschiede ließen sich zwischen den Behandlungsarmen im Hinblick auf die Anwendung von Bluttransfusionen und Wachstumsfaktoren nicht erkennen (Tabelle 4-50).

BR-Population

Für die BR-Population zeigte sich bei Studienteilnehmern des BR + Ibrutinib-Arms (39,6 %) häufiger eine hämatologische Verbesserung als bei Studienteilnehmern des BR + Placebo-Arms [20,8 %; OR (95 %-KI): 2,506 (1,058; 5,935); p = 0,0368] (Tabelle 4-49). Die Zeit bis zur Verbesserung war in beiden Therapiearmen nicht signifikant unterschiedlich.

Studienteilnehmern mit Zytopenie zur *Baseline* wiesen häufiger eine Verbesserung der Thrombozytenzahlen (37,5 %) auf, als Studienteilnehmern die eine Therapie mit BR + Placebo erhalten hatten [9,4 %; OR (95 %-KI): 5,799 (1,363; 24,662); p = 0,0173]. Darüber hinaus trat eine anhaltende Verbesserung der Thrombozytenzahlen bei Studienteilnehmern mit Zytopenie zur *Baseline* bei Teilnehmern des BR + Ibrutinib-Arms deutlicher schneller auf, als bei Teilnehmern die BR + Placebo erhalten hatten [HR (95 %-KI): 4,413 (1,189; 16,370); p = 0,0265] (Tabelle 4-49).

Statistisch signifikante Unterschiede ließen sich hinsichtlich der Anwendung von Bluttransfusionen und Wachstumsfaktoren zwischen den Behandlungsarmen nicht erkennen (Tabelle 4-50).

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

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.

4.3.1.3.1.3 Gesundheitsbezogenge Lebensqualität – RCT

Gesundheitsbezogene Lebensqualität - FACIT-Fatigue - RCT

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

Tabelle 4-51: Operationalisierung von gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand FACIT-Fatigue

Studie	Operationalisierung
CLL3001	Erhebung an Tag 1 der Zyklen 1, 2, 4, 6, 8 und 10, ab Zyklus 13 jeden 3. Zyklus (jeweils an Tag 1), zum Ende der Behandlung, in der *Follow-up*-Phase ohne progressive Erkrankung alle 12 Wochen. FACIT-Fatigue: • 13 Items zur Erhebung von Müdigkeit, Schwäche und Schwierigkeit zur Ausübung alltäglicher Aktivitäten aufgrund von Fatigue • 5-Punkte Skala (Null: überhaupt nicht; Vier: sehr stark). Höhere Punktwerte entsprechen einem besseren Gesundheitsstatus. *Minimal Clinically Important Differences* (MCID): • Verbesserung/Verschlechterung ≥ 3. 4 oder 6 Punkte zu jedem post-*Baseline* Assessment *Mittelwertdifferenzen:* • Standardisierte Mittelwertdifferenz als Hedges‘ g Die Auswertung erfolgte zum ersten Datenschnitt.
FACIT: *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy*; MCID: *Minimal Clinically Important Difference*; Wo.: Woche Quelle: [4]	

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

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

Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundheitsbezogene Lebensqualität RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie CLL3001 wurde in einem doppelblinden Design durchgeführt. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Die *Compliance*-Rate ist definiert als Anzahl der erhaltenen Fragebögen entweder dividiert durch die Anzahl der Studienteilnehmer der ITT-Population unter Therapie oder dividiert durch die Anzahl der Studienteilnehmer der ITT-Population, unabhängig davon, ob diese unter Therapie waren oder unter Nachbeobachtung standen. Die *Compliance*-Rate bezüglich des Erhebungsinstrumentes FACIT-Fatigue ist in Tabelle 4-53 dargestellt.

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

Es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert, so dass das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *gesundheitsbezogenge Lebensqualität – FACIT-Fatigue* als niedrig anzusehen ist.

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

Tabelle 4-53: *Compliance* bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualitätserhebung (FACIT-Fatigue)

Woche	Studienarm	*Compliance* Population unter Behandlung[a] n (%)			*Compliance* ITT-Population[b] n (%)		
		Erwartet	Erhalten	Fehlend	Erwartet	Erhalten	Fehlend
CLL3001, Gesamtpopulation							
Baseline	BR + Ibrutinib	289	278 (96,2)	11 (3,8)	289	278 (96,2)	11 (3,8)
	BR + Placebo	289	279 (96,5)	10 (3,5)	289	279 (96,5)	10 (3,5)
2	BR + Ibrutinib	280	258 (92,1)	22 (7,9)	287	258 (89,9)	29 (10,1)
	BR + Placebo	281	268 (95,4)	13 (4,6)	289	268 (92,7)	21 (7,3)

Woche	Studienarm	*Compliance* Population unter Behandlung[a] n (%)			*Compliance* ITT-Population[b] n (%)		
		Erwartet	Erhalten	Fehlend	Erwartet	Erhalten	Fehlend
4	BR + Ibrutinib	264	247 (93,6)	17 (6,4)	286	247 (86,4)	39 (13,6)
	BR + Placebo	258	245 (95,0)	13 (5,0)	289	245 (84,8)	44 (15,2)
6	BR + Ibrutinib	254	241 (94,9)	13 (5,1)	285	241 (84,6)	44 (15,4)
	BR + Placebo	246	234 (95,1)	12 (4,9)	287	234 (81,5)	53 (18,5)
8	BR + Ibrutinib	243	224 (92,2)	19 (7,8)	285	224 (78,6)	61 (21,4)
	BR + Placebo	236	224 (94,9)	12 (5,1)	286	224 (78,3)	62 (21,7)
10	BR + Ibrutinib	234	219 (93,6)	15 (6,4)	284	219 (77,1)	65 (22,9)
	BR + Placebo	215	197 (91,6)	18 (8,4)	286	197 (68,9)	89 (31,1)
13	BR + Ibrutinib	213	203 (95,3)	10 (4,7)	282	203 (72,0)	79 (45,6)
	BR + Placebo	171	162 (94,7)	9 (5,3)	283	162 (68,9)	89 (31,1)
16	BR + Ibrutinib	161	153 (95,0)	8 (5,0)	281	153 (54,4)	128 (45,6)
	BR + Placebo	100	96 (96,0)	4 (4,0)	281	96 (34,2)	185 (65,8)
19	BR + Ibrutinib	111	109 (98,2)	2 (1,8)	280	109 (38,9)	171 (61,1)
	BR + Placebo	57	51 (89,5)	6 (10,5)	279	51 (18,3)	228 (81,7)
22	BR + Ibrutinib	62	59 (95,2)	3 (4,8)	277	59 (21,3)	218 (78,7)
	BR + Placebo	28	26 (92,9)	2 (7,1)	277	26 (9,4)	251 (90,6)
25	BR + Ibrutinib	27	26 (96,3)	1 (3,7)	276	26 (9,4)	250 (90,6)
	BR + Placebo	12	10 (83,3)	2 (16,7)	275	10 (3,6)	265 (96,4)
28	BR + Ibrutinib	4	4 (100,0)	0 (0,0)	275	4 (1,5)	271 (98,5)
	BR + Placebo	2	2 (100,0)	0 (0,0)	272	2 (0,7)	270 (99,3)
CLL3001, BR-Population							
Baseline	BR + Ibrutinib	53	52 (98,1)	1 (1,9)	53	52 (98,1)	1 (1,9)
	BR + Placebo	53	53 (100,0)	0 (0,0)	53	53 (100,0)	0 (0,0)
2	BR + Ibrutinib	51	45 (88,29	6 (11,8)	53	45 (84,9)	8 (15,1)
	BR + Placebo	51	50 (98,0)	1 (2,0)	53	50 (94,3)	3 (5,7)
4	BR + Ibrutinib	48	47 (97,9)	1 (2,1)	52	47 (90,4)	5 (9,6)
	BR + Placebo	43	42 (97,7)	1 (2,3)	53	42 (79,2)	11 (20,8)
6	BR + Ibrutinib	46	42 (91,3)	4 (8,7)	52	42 (80,8)	10 (19,2)
	BR + Placebo	36	34 (94,4)	2 (5,6)	53	34 (64,2)	19 (35,8)
8	BR + Ibrutinib	44	42 (95,5)	2 (4,5)	52	42 (80,2)	10 (19,2)
	BR + Placebo	35	34 (97,1)	1 (2,9)	53	34 (64,2)	19 (35,8)
10	BR + Ibrutinib	43	39 (90,7)	4 (9,3)	52	39 (75,0)	13 (25,0)
	BR + Placebo	26	23 (88,5)	3 (11,5)	53	23 (43,4)	30 (68,6)

Woche	Studienarm	*Compliance* Population unter Behandlung[a] n (%)			*Compliance* ITT-Population[b] n (%)		
		Erwartet	Erhalten	Fehlend	Erwartet	Erhalten	Fehlend
13	BR + Ibrutinib	40	37 (92,5)	3 (7,5)	52	37 (71,2)	15 (28,8)
	BR + Placebo	17	16 (94,1)	1 (5,9)	51	16 (31,4)	35 (68,6)
16	BR + Ibrutinib	28	27 (96,4)	1 (3,6)	51	27 (52,9)	24 (47,1)
	BR + Placebo	10	9 (90,9)	1 (10,0)	50	9 (18,0)	41 (82,0)
19	BR + Ibrutinib	21	20 (95,2)	1 (4,8)	51	20 (39,2)	31 (60,8)
	BR + Placebo	9	9 (100,0)	0 (0,0)	48	9 (18,8)	39 (81,3)
22	BR + Ibrutinib	11	9 (81,8)	2 (18,2)	50	9 (18,0)	41 (82,0)
	BR + Placebo	4	4 (100,0)	0 (0,0)	47	4 (8,5)	43 (91,5)
25	BR + Ibrutinib	4	4 (100,0)	0 (0,0)	49	4 (8,2)	45 (91,8)
	BR + Placebo	2	2 (100,0)	0 (0,0)	46	2 (4,3)	44 (95,7)

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: [42]

Gesamtpopulation

In der Studie CLL3001 betrug die *Compliance*-Rate für den FACIT-Fatigue-Fragebogen, bezogen auf die Studienteilnehmer, die unter Behandlung waren, mit Ausnahme von Zyklus 19 (BR + Placebo: *Compliance*-Rate 89,5 %) bis zum Zyklus 22 durchgehend in beiden Behandlungsarmen über 90 %. Es waren keine gravierenden Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zu beobachten. Bezogen auf die ITT-Population, unabhängig vom Verbleib der Teilnehmer in der Studie, konnte bis zum zehnten Zyklus (entspricht einer Studiendauer von 40 Wochen) in beiden Studienarmen eine Rücklaufquote des FACIT-Fatigue-Fragebogens von 70 % beobachtet werden. Es ist zu berücksichtigen, dass die Teilnehmer, die im Studienverlauf verstorben waren, aus der ITT-Population herausgerechnet wurden.

BR-Population

In der BR-Population war die *Compliance* für die Teilnehmer unter Behandlung bis zum Studienende stabil und in beiden Behandlungsarmen vergleichbar. Bezogen auf die ITT-Population waren größere Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zu erkennen. Während im Ibrutinib-Arm bis Zyklus 8 der Rücklauf teils deutlich über 80 % lag, konnte dies im Kontroll-Arm nur bis zum vierten Zyklus beobachtet werden.

Minimal Clinically Important Differences

Tabelle 4-54: Ergebnisse für *Clinically Meaningful Change* (FACIT-Fatigue) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Arm	Anzahl Studien-teilnehmer (ITT-Population)	Anstieg (Verbesserung)				Abnahme (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]
CLL3001, FACIT-Fatigue, MCID 3 Punkte									
Gesamtpopulation									
BR + Ibrutinib	289	173 (59,9)	0,851 (0,608; 1,191); 0,3466 0,940 (0,827; 1,069); 0,3921 -0,038 (-0,1172; 0,0411); 0,3461	6,5	0,853 (0,693; 1,050); 0,1252	154 (53,3)	1,197 (0,864; 1,695); 0,2799 1,092 (0,931; 1,282); 0,3180 0,045 (-0,364; 0,1264); 0,2789	11,8	1,180 (0,938; 1,483); 0,1572
BR + Placebo	289	184 (63,7)		4,6		141 (48,8)		15,4	
BR-Population									
BR + Ibrutinib	53	34 (64,2)	1,085 (0,492; 2,389); 0,8404 1,030 (0,770; 1,378); 1,00 0,019 (-0,1647; 0,2024); 0,8403	6,5	0,960 (0,595; 1,552) 0,8692	27 (50,9)	1,163 (0,543; 2,492); 0,6978 1,080 (0,732; 1,593); 0,8461 0,038 (-0,1525; 0,2279); 0,6974	14,5	1,230 (0,714; 2,120); 0,4559
BR + Placebo	53	33 (62,3)		2,9		25 (47,2)		n. e.	

Arm	Anzahl Studien-teilnehmer (ITT-Population)	Anstieg (Verbesserung)				Abnahme (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]
CLL3001, FACIT-Fatigue, MCID 4 Punkte									
Gesamtpopulation									
BR + Ibrutinib	289	159 (55,0)	0,906 (0,652; 1,259); 0,5574	9,3	0,887 (0,713; 1,102); 0,2789	142 (49,1)	1,267 (0,913; 1,759); 0,1563	19,7	1,219 (0,958; 1,551); 0,1066
BR + Placebo	289	166 (57,4)	0,958 (0,829; 1,106); 0,6150	5,2		125 (43,3)	1,136 (0,952; 1,355); 0,1819	n. e.	
			-0,024 (-0,1051; 0,0566); 0,5572				0,059 (-0,0223; 0,140); 0,1544		
BR-Population									
BR + Ibrutinib	53	33 (62,3)	1,473 (0,679; 3,195); 0,3266	6,5	1,138 (0,687; 1,883); 0,6162	26 (49,1)	1,079 (0,503; 2,311); 0,8459	14,5	1,168 (0,675; 2,024); 0,5787
BR + Placebo	53	28 (52,8)	1,179 (0,848; 1,639); 0,4320	5,1		25 (47,2)	1,040 (0,700; 1,545) 1,00	n. e.	
			0,094 (-0,0930; 0,2817); 0,3236				0,019 (-0,1713; 0,2091); 0,8458		

Arm	Anzahl Studien-teilnehmer (ITT-Population)	Anstieg (Verbesserung)				Abnahme (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]
CLL3001, FACIT-Fatigue, MCID 6 Punkte									
Gesamtpopulation									
BR + Ibrutinib	289	133 (46,0)	0,824 (0,594; 1,142); 0,2445	n. e.	0,838 (0,663; 1,060); 0,1403	113 (39,1)	1,353 (0,962; 1,904); 0,0828	n. e.	1,292 (0,982; 1,701); 0,0671
BR + Placebo	289	147 (50,9)	0,905 (0,764; 1,071); 0,2792	13,0		93 (32,2)	1,215 (0,974; 1,515); 0,0988	n. e.	
			-0,048 (-0,1298; 0,0329); 0,2434				0,069 (-0,0087; 0,1471); 0,0816		
BR-Population									
BR + Ibrutinib	53	28 (52,8)	1,000 (0,466; 2,144); 1,000	15,2	0,918 (0,543; 1,551); 0,7489	22 (41,5)	1,081 (0,498; 2,349); 0,8432	n. e.	1,170 (0,643; 2,128); 0,6066
BR + Placebo	53	28 (52,8)	1,000 (0,698; 1,433); 1,000	10,3		21 (39,6)	1,048 (0,661; 1,661); 1,000	n. e.	
			0,000 (-0,1901; 0,1901); 1,000				0,019 (-0,1680; 0,2058); 0,8432		

Arm	Anzahl Studien-teilnehmer (ITT-Population)	Anstieg (Verbesserung)				Abnahme (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]
a: Das OR wurde mittels logistischer Regression berechnet. Der p-Wert des RR basiert auf einem *Chi-squared* Test. Der p-Wert für RD basiert auf einem Wald-Test für *Proportion Differences.* b: Zeit bis zur Verbesserung/ Verschlechterung basierend auf Kaplan-Meier-Schätzung. 50 %-Perzentil; die Zeit bis zur Verbesserung/Verschlechterung umfasst den Zeitraum von der Randomisierung bis zur ersten beobachteten Verbesserung. Studienteilnehmer die keine Verbesserung/Verschlechterung erfahren haben, werden zum letzten Zeitpunkt zensiert, an dem keine Verbesserung/Verschlechterung dokumentiert wurde. c: HR und 95 %-Konfidenzintervall beruhen auf einem stratifizierten *Cox Proportional Hazard*-Modell mit den Stratifikationsfaktoren Refraktärität auf Purinanaloga (ja oder nein) und Anzahl der Vortherapien (1 oder > 1) und dem Behandlungsarm als einziger Kovariablen. HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; MCID: *Minimal Clinical Important Difference*; n. e.: nicht erreicht; OR: *Odds Ratio*; RD: Risikodifferenz; RR: *Risk Ratio* Quelle: [42]								

Gesamtpopulation

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

BR-Population

Für die BR-Population sind die Ergebnisse des FACIT-Fatigue ebenfalls für eine MCID von drei, vier und sechs Punkten zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar.

Mittelwertdifferenzen – MMRM-Analyse

Tabelle 4-55: Ergebnisse für FACIT-Fatigue aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie CLL3001)

FACIT-Fatigue	Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (ITT) (n)	Studien-teilnehmer mit post-*Baseline*-Wert (n)	Wert zur *Baseline* MW, (± STD)	Ver-änderung zur *Baseline*[a] LS Mean, (SE)	mittlere Differenz der Veränderung zur *Baseline*; (95 %-KI); p-Wert[a]	Standar-disierte mittlere Differenz[b] (95 %-KI)
CLL3001, Gesamtpopulation						
BR + Ibrutinib	289	263	38,532 (9,85)	1,943 0,457	-0,645 (-1,712; 0,423); 0,2361	-0,086 (-0,257; 0,084)
BR + Placebo	289	264	39,348 (9,16)	2,588 0,462		
CLL3001, BR-Population						
BR + Ibrutinib	53	48	36,750 (10,554)	1,836 0,977	0,188 (-2,483; 2,859); 0,8891	0,027 (-0,369; 0,423)
BR + Placebo	53	50	38,440 (9,713)	1,648 0,992		

a: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgte anhand der *Mixed-Effect Model Repeated Measure*-Methode. Das Modell beinhaltete den Wert zu *Baseline*, Refraktärität gegenüber Purinanaloga (ja/nein), Anzahl Vortherapien (= 1 vs. > 1), Studienvisite und Behandlungsarm als *fixed effects*. Als Korrelationsstruktur wurde eine *compound symmetry*-Matrix zugrunde gelegt.
b: Dargestellt anhand von Hedges‘ g.

ITT: *Intention-to-treat;* KI: Konfidenzintervall; LS Mean: *Least Square Mean* (Least-Square-Mittelwert); MW: Mittelwert; SE: Standardfehler; SMD: standardisierte mittlere Differenz; STD: Standardabweichung; BR: Bendamustin + Rituximab

Quelle: [42]

Gesamtpopulation

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben durch den FACIT-Fatigue-Fragebogen war in der Gesamtpopulation der Studie CLL3001 zwischen den Studienarmen vergleichbar. Es wurden keine statistisch signifikanten Differenzen beobachtet.

BR-Population

Bei der BR-Population lag keines der ermittelten Konfidenzintervalle der SMD 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 CLL3001.

Gesundheitsbezogenge 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 4-56: Operationalisierung von gesundheitsbezogenger Lebensqualität anhand von EORTC QLQ-C30

Studie	Operationalisierung
CLL3001	Erhebung an Tag 1 der Zyklen 1, 3, 5, 7 und 10, ab Zyklus 13 jeden 3. Zyklus (jeweils an Tag 1), zum Ende der Behandlung, in der *Follow-up*-Phase ohne progressive Erkrankung alle 12 Wochen, nach Krankheitsprogression alle 16 Wochen. EORTC QLQ-C30: • fünf funktionale Skalen (physische Funktion, Rollenfunktion, emotionales Befinden, soziale Funktion, kognitive Funktion) • eine globale Skala (allgemeiner Gesundheitszustand) • Bewertungskala von Null bis 100. Höhere Werte zeigen höhere Lebensqualität an. *Minimal Clinically Important Differences* (MCID): Verbesserung/Verschlechterung ≥ 10, 15 oder 20 Punkte zu jedem post-*Baseline Assessment*, Auswertung zum ersten Datenschnitt *Mittelwertdifferenzen:* • Standardisierte Mittelwertdifferenz als Hedges‘ g, Auswertung zum ersten Datenschnitt • MMRM-Analysen ohne Zeitinteraktion
EORTC: *European Organisation for Research and Treatment of Cancer*; MCID: *Minimal Clinically Important Differences* (minimale klinisch relevante Veränderung); Wo: Wochen Quelle: [4]	

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

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

Tabelle 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für 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
CLL3001	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie CLL3001 wurde in einem doppelblinden Design durchgeführt. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Die *Compliance*-Rate ist definiert als Anzahl der erhaltenen Fragebögen entweder dividiert durch die Anzahl der Studienteilnehmer der ITT-Population unter Therapie oder dividiert durch die Anzahl der Studienteilnehmer der ITT-Population, unabhängig, ob diese unter Therapie waren oder unter Nachbeobachtung standen. Die *Compliance*-Rate bezüglich des Erhebungsinstrumentes EORTC QLC-C30 ist in Tabelle 4-36 unter dem Abschnitt 4.3.1.3.1.2 (EORTC QLQ-C30 Symptomskalen) dargestellt.

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

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

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

In den folgenden Tabellen sind die Ergebnisse der Funktionsskalen zur *Baseline* und zum Zeitpunkt des Erreichens der *Compliance*-Rate dargestellt. Zudem die Anteile der Teilnehmer mit einer Verschlechterung oder Verbesserung um zehn, 15 und 20 Punkte relativ zur *Baseline* sowie die mediane Dauer bis zum Erreichen einer Verbesserung oder Verschlechterung um zehn, 15 oder 20 Punkte ab *Baseline*.

Minimal Clinically Important Differences

Tabelle 4-58: Ergebnisse für *Clinically Meaningful Change* (EORTC QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, MCID 10 Punkte

Subskala	Arm	Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (ITT)	Anstieg (Verbesserung)				Abnahme (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]
CLL3001, EORTC QLQ-C30, MCID 10 Punkte										
Gesamtpopulation										
allgemeiner Gesund-heits-zustand	BR + Ibrutinib	289	162 (56,1)	1,150 (0,83; 1,6); 0,4038	8,3	1,123 (0,900; 1,402); 0,3046	103 (35,6)	0,970 (0,69; 1,36); 0,8624	n. b.	0,979 (0,746; 1,286); 0,8809
	BR + Placebo	289	152 (52,6)	1,066 (0,92; 1,24); 0,4524	11,1		105 (36,3)	0,981 (0,79; 1,22); 0,9310	n. b.	
				0,035 (-0,05; 0,12); 0,4034				-0,007 (-0,09; 0,07); 0,8624		
Rollen-funktion	BR + Ibrutinib	289	122 (42,2)	1,155 (0,83; 1,61); 0,3969	n. e.	1,146 (0,887; 1,482); 0,2968	142 (49,1)	1,380 (0,99; 1,92); 0,0548	16,5	1,219 (0,955; 1,556); 0,1117
	BR + Placebo	289	112 (38,8)	1,089 (0,89; 1,33); 0,4457	n. e.		119 (41,2)	1,193 (0,996; 1,43); 0,0658	n. e.	
				0,035 (-0,05 , 0,11); 0,3965				0,080 (-0,001; 0,16); 0,0538		

Subskala	Arm	Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (ITT)	Anstieg (Verbesserung)				Abnahme (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	BR + Ibrutinib	289	117 (40,5)	1,123 (0,80; 1,57); 0,4954 1,073 (0,88; 1,32); 0,5508 0,028 (-0,052; 0,11); 0,4951	n. e.	1,101 (0,848; 1,429); 0,4703	99 (34,3)	1,171 (0,83; 1,66); 0,3748 1,112 (0,88; 1,41); 0,4243 0,035 (-0,04; 0,11); 0,3743	n. e.	1,126 (0,844; 1,501); 0,4198
	BR + Placebo	289	109 (37,7)		n. e.		89 (30,8)		n. e.	
physische Funktion	BR + Ibrutinib	289	117 (40,5)	1,044 (0,75; 1,46); 0,7989 1,026 (0,84; 1,25); 0,8652 0,010 (-0,07; 0,09); 0,7989	n. e.	1,041 (0,804; 1,348); 0,7594	107 (37,0)	1,259 (0,89; 1,78); 0,1895 1,163 (0,93; 1,46); 0,2203 0,052 (-0,03; 0,13); 0,1885	n. e.	1,211 (0,916; 1,601); 0,1797
	BR + Placebo	289	114 (39,4)		n. e.		92 (31,8)		n. e.	

Subskala	Arm	Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (ITT)	Anstieg (Verbesserung)				Abnahme (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	BR + Ibrutinib	289	99 (34,3)	1,000 (0,71; 1,41); 1,0000	n. e.	1,007 (0,762; 1,331); 0,9590	129 (44,6)	1,088 (0,78; 1,51); 0,6149	n. e.	1,087 (0,849; 1,392); 0,5086
	BR + Placebo	289	99 (34,3)	1,000 (0,80; 1,25); 1,0000 0,000 (-0,08; 0,08); 1,0000	n. e.		123 (42,6)	1,049 (0,87; 1,26); 0,6750 0,021 (-0,06; 0,10); 0,6147	n. e.	
soziale Funktion	BR + Ibrutinib	289	114 (39,4)	1,000 (0,72; 1,40); 1,0000	n. e.	1,013 (0,781; 1,314); 0,9219	130 (45,0)	1,255 (0,90; 1,75); 0,1781	20,8	1,162 (0,902; 1,495); 0,2452
	BR + Placebo	289	114 (39,4)	1,000 (0,82; 1,22); 1,0000 0,000 (-0,08; 0,08); 1,0000	n. e.		114 (39,4)	1,140 (0,94; 1,38); 0,2065 0,055 (-0,03; 0,14); 0,1772	n. e.	

Subskala	Arm	Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (ITT)	Anstieg (Verbesserung)				Abnahme (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]
BR-Population										
allgemeiner Gesund-heits-zustand	BR + Ibrutinib	53	28 (52,8)	1,079 (0,503; 2,311); 0,8459 1,037 (0,719; 1,496); 1,000 0,019 (-0,1713; 0,2091); 0,8458	8,3	1,129 (0,655; 1,915); 0,6536	17 (32,1)	0,845 (0,378; 1,890); 0,6818 0,895 (0,526; 1,523); 0,8377 -0,038 (-0,2179; 0,1424); 0,6814	n. e.	0,894 (0,464; 1,721); 0,7370
	BR + Placebo	53	27 (50,9)		14,7		19 (35,8)		n. e.	
Rollen-funktion	BR + Ibrutinib	53	23 (43,4)	1,000 (80,464; 2,156); 1,000 1,00 (0,647; 1,545); 1,000 0,000 (-0,1887; 0,1887); 1,000	n. e.	1,000 (0,561; 1,783); 1,000	29 (54,7)	1,703 (0,789; 3,673); 0,1749 1,318 (0,881; 1,972); 0,2434 0,132 (-0,0565; 0,3206); 0,1698	8,5	1,462 (0,840; 2,564); 0,1791
	BR + Placebo	53	23 (43,4)		n. e.		22 (41,5)		n. e.	

Subskala	Arm	Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (ITT)	Anstieg (Verbesserung)				Abnahme (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	BR + Ibrutinib	53	22 (41,5)	1,270 (0,580; 2,780); 0,5499 1,158 (0,715; 1,874); 0,6902 0,057 (-0,1285; 0,2417); 0,5490	n. e.	1,223 (0,662; 2,260); 0,5206	16 (30,2)	0,916 (0,402; 2,084); 0,8339 0,941 (0,534; 1,659); 1,000 -0,019 (-0,1951; 0,1574); 0,8338	n. e.	0,970 (0,490; 1,921); 0,9310
	BR + Placebo	53	19 (35,8)		n. e.		17 (32,1)		n. e.	
physische Funktion	BR + Ibrutinib	53	20 (37,7)	0,854 (0,392; 1,861); 0,6913 0,909 (0,568; 1,456); 0,8427 -0,038 (-0,2238; 0,1483); 0,6910	n. e.	0,905 (0,494; 1,658); 0,7457	21 (39,6)	0,793 (0,367; 1,716); 0,5557 0,875 (0,561; 1,365); 0,6945 -0,057 (-0,2445; 0,1313); 0,5549	n. e.	0,853 (0,474; 1,533); 0,5946
	BR + Placebo	53	22 (41,5)		n. e.		24 (45,3)		n. e.	

Subskala	Arm	Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (ITT)	Anstieg (Verbesserung)				Abnahme (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	BR + Ibrutinib	53	19 (35,8)	1,087 (0,489; 2,416); 0,8386 1,056 (0,627; 1,776); 1,000 0,019 (-0,1626; 0,2003); 0,8385	n. e.	1,057 (0,555; 2,013); 0,8669	23 (43,4)	1,000 (0,464; 2,156); 1,000 1,000 (-0,1887; 0,1887); 1,000	n. e.	1,090 (0,611; 1,944); 0,7706
	BR + Placebo	53	18 (34,0)		n. e.		23 (43,4)		n. e.	
soziale Funktion	BR + Ibrutinib	53	24 (45,3)	1,261 (0,583; 2,728); 0,5557 1,143 (0,732; 1,783); 0,6945 0,057 (-0,1313; 0,2445); 0,5549	n. e.	1,219 (0,678; 2,190); 0,5080	16 (30,2)	0,416 (0,188; 0,923); 0,0311 0,593 (0,364; 0,965); 0,0473 -0,208 (-0,3903; -0,0248); 0,0260	n. e.	0,536 (0,288; 0,966); 0,0487
	BR + Placebo	53	21 (39,6)		n. e.		27 (50,9)		7,1	

a: Das OR wurde mittels logistischer Regression berechnet. Der p-Wert des RR basiert auf einem *Chi-squared* Test. Der p-Wert für RD basiert auf einem Wald-Test für *Proportion Differences.*
b: Zeit bis zur Verbesserung/ Verschlechterung basierend auf Kaplan-Meier-Schätzung. 50 %-Perzentil; die Zeit bis zur Verbesserung/Verschlechterung umfasst den Zeitraum von der Randomisierung bis zur ersten beobachteten Verbesserung. Studienteilnehmer die keine Verbesserung/Verschlechterung erfahren haben, werden zum letzten Zeitpunkt zensiert, an dem keine Verbesserung/Verschlechterung dokumentiert wurde.
c: HR und 95 %-Konfidenzintervall beruhen auf einem stratifizierten *Cox Proportional Hazard*-Modell mit den Stratifikationsfaktoren Refraktärität auf Purinanaloga (ja oder nein) und Anzahl der Vortherapien (1 oder > 1) und dem Behandlungsarm als einziger Kovariablen.

HR: *Hazard Ratio*; n. e.: nicht erreicht; n. b.: nicht berichtet; OR: *Odds Ratio*; RD: Risikodifferenz; RR: *Risk Ratio*

Quelle: [42]

Tabelle 4-59: Ergebnisse für *Clinically Meaningful Change* (EORTC QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, MCID 15 Punkte

Subskala	Arm	Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (ITT)	Verbesserung				Verschlechterung			
			n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert[a]	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]
CLL3001, EORTC QLQ-C30, MCID 15 Punkte										
Gesamtpopulation										
allgemeiner Gesundheits-zustand	BR + Ibrutinib	289	162 (56,1)	1,150 (0,829; 1,595); 0,4038 1,066 (0,918; 1,238); 0,4524 0,035 (-0,0466; 0,1158); 0,4034	8,3	1,123 (0,900; 1,402); 0,3046	103 (35,6)	0,970 (0,691; 1,363); 0,8624 0,981 (0,789; 1,219); 0,9310 -0,007 (-0,0852; 0,0713); 0,8624	n. e.	0,979 (0,746; 1,286); 0,8809
	BR + Placebo	289	152 (52,6)		11,1		105 (36,3)		n. e.	
Rollenfunktion	BR + Ibrutinib	289	122 (42,2)	1,155 (0,828; 1,610); 0,3969 1,089 (0,894; 1,328); 0,4457 0,035 (-0,0454; 0,1146); 0,3965	n. e.	1,146 (0,887; 1,482); 0,2968	142 (49,1)	1,380 (0,993; 1,917); 0,0548 1,193 (0,996; 1,430); 0,0658 0,080 (-0,0013; 0,1605); 0,0538	16,5	1,219 (0,955; 1,556); 0,1117
	BR + Placebo	289	112 (38,8)		n. e.		119 (41,2)		n. e.	

Subskala	Arm	Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (ITT)	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	BR + Ibrutinib	289	116 (40,1)	1,107 (0,792; 1,547); 0,5505 1,064 (0,867; 1,306); 0,6088 0,024 (-0,0553; 0,1037); 0,5503	n. e.	1,088 (0,837; 1,413); 0,5291	99 (34,3)	1,171 (0,826; 1,659); 0,3748 1,112 (0,879; 1,407); 0,4243 0,035 (-0,0417; 0,1109); 0,3743	n. e.	1,126 (0,844; 1,501); 0,4198
	BR + Placebo	289	109 (37,7)		n. e.		89 (30,8)		n. e.	
physische Funktion	BR + Ibrutinib	289	75 (26,0)	1,117 (0,766; 1,629); 0,5640 1,087 (0,819; 1,443); 0,6307 0,021 (-0,0497; 0,0913); 0,5638	n. e.	1,105 (0,797; 1,533); 0,5485	74 (25,6)	1,286 (0,874; 1,894); 0,2018 1,213 (0,901; 1,633); 0,2380 0,045 (-0,0239; 0,1139); 0,2006	n. e.	1,260 (0,897; 1,769); 0,1829
	BR + Placebo	289	69 (23,9)		n. e.		61 (21,1)		n. e.	
kognitive Funktion	BR + Ibrutinib	289	99 (34,3)	1,000 (0,709; 1,410); 1,0000 1,000 (0,798; 1,253); 1,0000 0,000 (-0,0774; 0,0774); 1,0000	n. e.	1,007 (0,762; 1,331); 0,9590	129 (44,6)	1,088 (0,783; 1,512); 0,6149 1,049 (0,871; 1,263); 0,6750 0,021 (-0,0601; 0,1016); 0,6147	n. e.	1,087 (0,849; 1,392); 0,5086
	BR + Placebo	289	99 (34,3)		n. e.		123 (42,6)		n. e.	

Subskala	Arm	Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (ITT)	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]
soziale Funktion	BR + Ibrutinib	289	114 (39,4)	1,000 (0,716; 1,396); 1,0000	n. e.	1,013 (0,781; 1,314); 0,9219	130 (45,0)	1,255 (0,902; 1,747); 0,1781	20,8	1,162 (0,902; 1,495); 0,2452
	BR + Placebo	289	114 (39,4)	1,000 (0,817; 1,224); 1,0000	n. e.		114 (39,4)	1,140 (0,942; 1,381); 0,2065	n. e.	
				0,000 (-0,0797; 0,0797); 1,0000				0,055 (-0,0250; 0,1358); 0,1772		
BR-Population										
allgemeiner Gesundheits-zustand	BR + Ibrutinib	53	28 (52,8)	1,079 (0,503; 2,311); 0,8459	8,3	1,129 (0,665; 1,915); 0,6536	17 (32,1)	0,845 (0,378; 1,890); 0,6818	n. e.	0,894 (0,464; 1,721); 0,7370
	BR + Placebo	53	27 (50,9)	1,037 (0,719; 1,496); 1,000	14,7		19 (35,8)	0,895 (0,526; 1,523); 0,8377	n. e.	
				0,019 (-0,1713; 0,2091); 0,8458				-0,038 (-0,2179; 0,1424); 0,6814		

Subskala	Arm	Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (ITT)	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]
Rollenfunktion	BR + Ibrutinib	53	23 (43,4)	1,000 (0,464; 2,156); 1,000 1,000 (0,647; 1,545); 1,000 0,000 (-0,1887; 0,1887); 1,000	n. e.	1,000 (0,561; 1,783); 1,000	29 (54,7)	1,703 (0,789; 3,673); 0,1749 1,318 (0,881; 1,972); 02434 0,132 (-0,0565; 0,3206); 0,1698	8,5	1,462 (0,840; 2,546); 0,1791
	BR + Placebo	53	23 (43,4)		n. e.		22 (41,5)		n. e.	
emotionales Befinden	BR + Ibrutinib	53	22 (41,5)	1,270 (0,580; 2,780); 0,5499 1,158 (0,715; 1,874); 0,6902 0,057 (-0,1285; 0,2417); 0,5490	n. e.	1,223 (0,662; 2,260); 0,5206	16 (30,2)	0,916 (0,402; 2,084); 0,8339 0,941 (0,534; 1,659); 1,000 -0,019 (-0,1951; 0,1574); 0,8338	n. e.	0,970 (0,490; 1,921); 0,9310
	BR + Placebo	53	19 (35,8)		n. e.		17 (32,1)		n. e.	
physische Funktion	BR + Ibrutinib	53	14 (26,4)	1,000 (0,422; 2,372); 1,000 1,000 (0,530; 1,888); 1,000 0,000 (-0,1679; 0,1679); 1,000	n. e.	1,034 (0,493; 2,169); 0,9298	12 (22,6)	0,620 (0,261; 1,471); 0,2779 0,706 (0,375; 1,330); 0,3837 -0,094 (-0,2631; 0,0744); 0,2733	n. e.	0,673 (0,321; 1,410); 0,2937
	BR + Placebo	53	14 (26,4)		n. e.		17 (32,1)		n. e.	

Subskala	Arm	Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (ITT)	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	BR + Ibrutinib	53	19 (35,8)	1,087 (0,489; 2,416); 0,8386 1,056 (0,627; 1,776); 1,000 0,019 (-0,1626; 0,2003); 0,8385	n. e.	1,057 (0,555; 2,013); 0,8669	23 (43,4)	1,000 (0,464; 2,156)); 1,000 1,000 (0,647; 1,545); 1,000 0,000 (-0,1887; 0,1887); 1,000	n. e.	1,090 (0,611; 1,944); 0,7706
	BR + Placebo	53	18 (34,0)		n. e.		23 (43,4)		n. e.	
soziale Funktion	BR + Ibrutinib	53	24 (45,3)	1,261 (0,583; 2,728); 0,5557 1,143 (0,732; 1,783); 0,6945 0,057 (-0,1313; 0,2445); 0,5549	n. e.	1,219 (0,678; 2,190); 0,5080	16 (30,2)	0,416 (0,188; 0,923); 0,0311 0,593 (0,364; 0,965); 0,0473 -0,208 (-0,3903; -0,0248); 0,0260	n. e.	0,536 (0,288; 0,996); 0,0487
	BR + Placebo	53	21 (39,6)		n. e.		27 (50,9)		7,1	

a: Das OR wurde mittels logistischer Regression berechnet. Der p-Wert des RR basiert auf einem *Chi-squared* Test. Der p-Wert für RD basiert auf einem Wald-Test für *Proportion Differences.*
b: Zeit bis zur Verbesserung/ Verschlechterung basierend auf Kaplan-Meier-Schätzung. 50 %-Perzentil; die Zeit bis zur Verbesserung/Verschlechterung umfasst den Zeitraum von der Randomisierung bis zur ersten beobachteten Verbesserung. Studienteilnehmer die keine Verbesserung/Verschlechterung erfahren haben, werden zum letzten Zeitpunkt zensiert, an dem keine Verbesserung/Verschlechterung dokumentiert wurde.
c: HR und 95 %-Konfidenzintervall beruhen auf einem stratifizierten *Cox Proportional Hazard*-Modell mit den Stratifikationsfaktoren Refraktärität auf Purinanaloga (ja oder nein) und Anzahl der Vortherapien (1 oder > 1) und dem Behandlungsarm als einziger Kovariablen.

HR: *Hazard Ratio*; n. e.: nicht erreicht; n. b.: nicht berichtet; OR: *Odds Ratio*; RD: Risikodifferenz; RR: *Risk Ratio*

Quelle: [42]

Tabelle 4-60: Ergebnisse für *Clinically Meaningful Change* (EORTC QLQ-C30) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, MCID 20 Punkte

Subskala	Arm	Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (ITT)	Verbesserung				Verschlechterung			
			n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert[a]	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]
CLL3001, EORTC QLQ-C30, MCID 20 Punkte										
Gesamtpopulation										
allgemeiner Gesundheits-zustand	BR + Ibrutinib	289	93 (32,2)	1,016 (0,716; 1,441); 0,9290 1,011 (0,797; 1,282); 1,0000 0,003 (-0,0726; 0,0795); 0,9290	n. e.	1,037 (0,777; 1,384); 0,8032	70 (24,2)	1,220 (0,825; 1,804); 0,3195 1,167 (0,861; 1,581); 0,3700 0,035 (-0,0334; 0,1026); 0,3187	n. e.	1,207 (0,855; 1,704); 0,2859
	BR + Placebo	289	92 (31,8)		n. e.		60 (20,8)		n. e.	
Rollen-funktion	BR + Ibrutinib	289	73 (25,3)	0,982 (0,675; 1,428); 0,9239 0,986 (0,746; 1,304); 1,0000 -0,003 (-0,0745; 0,0675); 0,9239	n. e.	1,003 (0,726; 1,386); 0,9863	92 (31,8)	1,382 (0,961; 1,986); 0,0807 1,260 (0,971; 1,635); 0,0972 0,066 (-0,0077; 0,1392); 0,0793	n. e.	1,290 (0,948; 1,754); 0,1049
	BR + Placebo	289	74 (25,6)		n. e.		73 (25,3)		n. e.	

Subskala	Arm	Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (ITT)	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	BR + Ibrutinib	289	74 (25,6)	1,097 (0,752; 1,602); 0,6299	n. e.	1,075 (0,774; 1,492); 0,6666	59 (20,4)	1,116 (0,740; 1,685); 0,6001	n. e.	1,126 (0,778; 1,630); 0,5278
	BR + Placebo	289	69 (23,9)	1,072 (0,807; 1,426); 0,6999 0,017 (-0,0530; 0,0876); 0,6298	n. e.		54 (18,7)	1,093 (0,785; 1,522); 0,6750 0,017 (-0,0473; 0,0819); 0,5999	n. e.	
physische Funktion	BR + Ibrutinib	289	74 (25,6)	1,119 (0,766; 1,634); 0,5622	n. e.	1,110 (0,798; 1,543); 0,5356	70 (24,2)	1,457 (0,973; 2,180); 0,0674	n. e.	1,403 (0,980; 2,010); 0,0645
	BR + Placebo	289	68 (23,5)	1,088 (0,818; 1,449); 0,6291 0,021 (-0,0494; 0,0909); 0,5620	n. e.		52 (18,0)	1,346 (0,978; 1,853); 0,0829 0,062 (-0,0041; 0,1286) 0,0658	n. e.	
kognitive Funktion	BR + Ibrutinib	289	34 (11,8)	0,968 (0,585; 1,600); 0,8979	n. e.	0,984 (0,614; 1,578); 0,9471	64 (22,1)	1,503 (0,987; 2,287); 0,0574	n. e.	1,439 (0,985; 2,102); 0,0598
	BR + Placebo	289	35 (12,1)	0,971 (0,624; 1,513); 1,0000 -0,003 (-0,0563; 0,0494); 0,8979	n. e.		46 (15,9)	1,391 (0,988; 1,959); 0,0713 0,062 (-0,0015; 0,1261); 0,0557	n. e.	

Subskala	Arm	Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (ITT)	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]
soziale Funktion	BR + Ibrutinib	289	66 (22,8)	1,130 (0,761; 1,677); 0,5457 1,100 (0,807; 1,499); 0,6146 0,021 (-0,0465; 0,0881); 0,5454	n. e.	1,148 (0,809; 1,628); 0,4403	68 (23,5)	0,894 (0,612; 1,306); 0,5622 0,919 (0,690; 1,223); 0,6291 -0,021 (-0,0909; 0,0494); 0,5620	n. e.	0,924 (0,665; 1,285); 0,6393
	BR + Placebo	289	60 (20,8)		n. e.		74 (25,6)		n. e.	
BR-Population										
allgemeiner Gesundheits-zustand	BR + Ibrutinib	53	19 (35,8)	1,183 (0,529; 2,647); 0,6818 1,118 (0,656; 1,903); 0,8377 0,038 (-0,1424; 0,2179); 0,6814	n. e.	1,156 (0,601; 2,225); 0,6638	11 (20,8)	1,126 (0,433; 2,930); 0,8075 1,100 (0,511; 2,369); 1,000 0,019 (-0,1328; 0,1706); 0,8074	n. e.	1,157 (0,491; 2,724); 0,7391
	BR + Placebo	53	17 (23,1)		n. e.		10 (18,9)		n. e.	

Subskala	Arm	Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (ITT)	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]
Rollen-funktion	BR + Ibrutinib	53	12 (22,6)	0,815 (0,336; 1,979); 0,6519	n. e.	0,860 (0,398; 1,859); 0,7005	18 (34,0)	1,303 (0,571; 2,972); 0,5296	n. e.	1,284 (0,647; 2,548); 0,4748
	BR + Placebo	53	14 (26,4)	0,857 (0,438; 1,676); 0,8217	n. e.		15 (28,3)	1,200 (0,679; 2,121); 0,6752	n. e.	
				-0,038 (-0,2014; 0,1259); 0,6513				0,057 (-0,1194; 0,2326); 0,5284		
emotionales Befinden	BR + Ibrutinib	53	18 (34,0)	1,582 (0,679; 3,685); 0,2873	n. e.	1,443 (0,707; 2,945); 0,3141	11 (20,8)	0,895 (0,355; 2,255); 0,8138	n. e.	0,944 (0,416; 2,139); 0,8899
	BR + Placebo	53	13 (24,5)	1,385 (0,757; 2,531); 0,3933	n. e.		12 (22,6)	0,917 (0,444; 1,891); 1,000	n. e.	
				0,094 (-0,0779; 0,2666); 0,2831				-0,019 (-0,1758; 0,1380); 0,8137		
physische Funktion	BR + Ibrutinib	53	14 (26,4)	1,105 (0,461; 2,648); 0,8236	n. e.	1,123 (0,528; 2,390); 0,7632	11 (20,8)	0,806 (0,324; 2,007); 0,6428	n. e.	0,826 (0,370; 1,844); 0,6401
	BR + Placebo	53	13 (24,5)	1,077 (0,561; 2,067); 1,000	n. e.		13 (24,5)	0,846 (0,417; 1,716); 0,8169	n. e.	
				0,019 (-0,1470; 0,1847); 0,8236				-0,038 (-0,1969; 0,1214); 0,6422		

Subskala	Arm	Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (ITT)	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	BR + Ibrutinib	53	11 (20,8)	1,126 (0,433; 2,930); 0,8075	n. e.	1,120 (0,476; 2,637); 0,7953	12 (22,6)	3,585 (1,074; 11,965); 0,0379	n. e.	3,223 (1,039; 9,993); 0,0427
	BR + Placebo	53	10 (18,9)	1,100 (0,511; 2,369); 1,000	n. e.		4 (7,5)	3,000 (1,034; 8,708); 0,0550	n. e.	
				0,019 (-0,1328; 0,1706); 0,8074				0,151 (0,0177; 0,2842); 0,0264		
soziale Funktion	BR + Ibrutinib	53	16 (30,2)	1,859 (0,753; 4,592); 0,1787	n. e.	1,766 (0,801; 3,893); 0,1585	11 (20,8)	0,555 (0,230; 1,336); 0,1890	n. e.	0,627 (0,294; 1,340); 0,2287
	BR + Placebo	53	10 (18,9)	1,600 (0,801; 3,197); 0,2588	n. e.		17 (32,1)	0,647 (0,336; 1,247); 0,2706	n. e.	
				0,113 (-0,0492; 0,2756); 0,1718				-0,113 (-0,2797; 0,0533); 0,1826		

a: Das OR wurde mittels logistischer Regression berechnet. Der p-Wert des RR basiert auf einem *Chi-squared* Test. Der p-Wert für RD basiert auf einem Wald-Test für *Proportion Differences.*
b: Zeit bis zur Verbesserung/ Verschlechterung basierend auf Kaplan-Meier-Schätzung. 50 %-Perzentil; die Zeit bis zur Verbesserung/Verschlechterung umfasst den Zeitraum von der Randomisierung bis zur ersten beobachteten Verbesserung. Studienteilnehmer die keine Verbesserung/Verschlechterung erfahren haben, werden zum letzten Zeitpunkt zensiert, an dem keine Verbesserung/Verschlechterung dokumentiert wurde.
c: HR und 95 %-Konfidenzintervall beruhen auf einem stratifizierten *Cox Proportional Hazard*-Modell mit den Stratifikationsfaktoren Refraktärität auf Purinanaloga (ja oder nein) und Anzahl der Vortherapien (1 oder > 1) und dem Behandlungsarm als einziger Kovariablen.

HR: *Hazard Ratio*; n. e.: nicht erreicht; n. b.: nicht berichtet; OR: *Odds Ratio*; RD: Risikodifferenz; RR: *Risk Ratio*

Quelle: [42]

Die klinisch relevante Verbesserung bzw. Verschlechterung der Lebensqualität wurde mithilfe des EORTC QLQ-C30 Fragebogens ermittelt. Zugrunde lagen als Schwellenwerte die MCID von zehn, 15 und 20 Punkten. Die Fragen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität bezogen sich auf den allgemeinen Gesundheitszustand, Rollenfunktion, emotionales Empfinden, physische Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion.

Gesamtpopulation

Bezogen auf die Gesamtpopulation zeigten sich in der Studie CLL3001 weder bei der Verbesserung noch bei der Verschlechterung der Lebensqualität signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen, hinsichtlich der Dauer bis zum Erreichen und der Anzahl der Teilnehmer mit einer klinisch relevanten Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Tabelle 4-58, Tabelle 4-59 und Tabelle 4-60).

BR-Population

Bei einer MCID von zehn und 15 Punkten zeigte sich bei der BR-Population ein statistisch signifikanter Vorteil für Studienteilnehmer des BR + Ibrutinib-Arms. Eine Verschlechterung der sozialen Funktion war für 50,9 % der Teilnehmer unter Behandlung mit BR + Placebo feststellbar, wohingegen nur für 30,2 % der Teilnehmer des BR + Ibrutinib-Arms eine relevante Verschlechterung messbar war [OR (95 %-KI): 0,416 (0,188; 0,923); p = 0,0311]. Gleichzeitig trat die klinische relevante Verschlechterung der sozialen Funktion bei Teilnehmern des BR + Placebo deutlich früher auf als im BR + Ibrutinib-Arm [HR (95 %-KI): 0,536 (0,288; 0,996); p = 0,0487].

Bei einer MCID von 20 Punkten zeigte sich bei der BR-Population ein statistisch signifikanter Vorteil für Studienteilnehmer des BR + Placebo-Arms. Teilnehmer des BR + Ibrutinib-Arms zeigten früher als Teilnehmer unter Behandlung mit BR + Placebo eine Verschlechterung der kognitiven Fähigkeiten [HR (95 %-KI): 3,223 (1,039; 9,993); p = 0,0427]. Darüber hinaus wurde eine klinisch relevante Verschlechterung der kognitiven Funktion bei 22,6 % der Teilnehmer unter Behandlung mit BR + Ibrutinib gegenüber 7,5 % im BR + Placebo-Arm beobachtet [OR (95 %-KI): 3,585 (1,074; 11,965); p = 0,0379].

Mittelwertdifferenzen – MMRM-Analyse

Tabelle 4-61: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CLL3001)

EORTC QLQ-C30	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (ITT) (n)	Studienteilnehmer mit post-*Baseline*-Wert (n)	Wert zur *Baseline* MW (± STD)	Veränderung zur *Baseline*[a] LS Mean (SE)	mittlere Differenz der Veränderung zur *Baseline*; (95 %-KI); p-Wert[a]	Standardisierte mittlere Differenz[b] (95 %-KI);
CLL3001, Gesamtpopulation						
allgemeiner Gesundheitszustand						
BR + Ibrutinib	289	253	65,679 (19,80)	5,736 1,064	0,022 (-2,358; 2,402) 0,9856	0,001 (-0,173; 0,176)
BR + Placebo	289	253	64,196 (19,95)	5,714 1,086		
Rollenfunktion						
BR + Ibrutinib	289	254	81,102 (23,60)	3,250 1,232	0,995 (-1,809; 3,799) 0,4859	0,050 (-0,124; 0,224)
BR + Placebo	289	255	78,431 (25,93)	2,255 1,254		
emotionales Befinden						
BR + Ibrutinib	289	254	80,774 (19,15)	3,936 1,017	-0,570 (-2,908; 1,768) 0,6322	-0,035 (-0,209; 0,139)
BR + Placebo	289	254	82,054 (19,71)	4,506 1,033		
physische Funktion						
BR + Ibrutinib	289	254	82,402 (17,65)	3,169 0,921	0,779 (-1,391; 2,950) 0,4807	0,053 (-0,121; 0,227)
BR + Placebo	289	254	80,965 (19,24)	2,390 0,932		
kognitive Funktion						
BR + Ibrutinib	289	254	84,908 (19,26)	-1,986 0,947	-2,308 (-4,474; -0,142) 0,0368	-0,152 (-0,326; 0,022)
BR + Placebo	289	254	86,417 (17,48)	0,322 0,962		
soziale Funktion						
BR + Ibrutinib	289	254	84,383 (20,18)	3,314 1,108	0,578 (-1,895; 3,051); 0,6463	0,032 (-0,142; 0,206)
BR + Placebo	289	254	84,186 (21,94)	2,736 1,132		

EORTC QLQ-C30	Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (ITT) (n)	Studien-teilnehmer mit post-*Baseline*-Wert (n)	Wert zur *Baseline* MW (± STD)	Ver-änderung zur *Baseline*[a] LS Mean (SE)	mittlere Differenz der Veränderung zur *Baseline*; (95 %-KI); p-Wert[a]	Standar-disierte mittlere Differenz[b] (95 %-KI);
CLL3001, BR-Population						
allgemeiner Gesundheitszustand						
BR + Ibrutinib	53	47	62,943 (24,065)	6,998 1,941	2,275 (-2,992; 7,542); 0,3926	0,166 (-0,233; 0,565)
BR + Placebo	53	50	59,333 (18,946)	4,722 2,006		
Rollenfunktion						
BR + Ibrutinib	53	47	72,695 (31,166)	1,340 3,001	2,400 (-5,827; 10,627); 0,5633	0,114 (-0,284; 0,513)
BR + Placebo	53	50	71,667 (29,975)	-1,060 3,038		
emotionales Befinden						
BR + Ibrutinib	53	47	80,674 (17,123)	6,568 2,235	2,470 (-3,619; 8,559); 0,4224	0,159 (-0,240; 0,557)
BR + Placebo	53	50	80,500 (22,626)	4,097 2,244		
physische Funktion						
BR + Ibrutinib	53	47	78,865 (2,767)	2,767 2,357	4,390 (-2,093; 10,874); 0,1817	0,268 (-0,132; 0,668)
BR + Placebo	53	50	76,000 (21,550)	-1,623 2,349		
kognitive Funktion						
BR + Ibrutinib	53	47	81,915 (23,008)	-0,965 2,309	-3,916 (-10,21; 2,379); 0,2196	-0,244 (-0,643; 0,156)
BR + Placebo	53	50	87,000 (17,590)	2,951 2,314		
soziale Funktion						
BR + Ibrutinib	53	47	79,787 (25,758)	4,853 (2,478)	5,174 (-1,571; 11,918); 0,1308	0,298 (-0,102; 0,699)
BR + Placebo	53	50	81,333 (25,117)	-0,321 (2,508)		

EORTC QLQ-C30	Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (ITT) (n)	Studien-teilnehmer mit post-*Baseline*-Wert (n)	Wert zur *Baseline* MW (± STD)	Ver-änderung zur *Baseline*[a] LS Mean (SE)	mittlere Differenz der Veränderung zur *Baseline*; (95 %-KI); p-Wert[a]	Standar-disierte mittlere Differenz[b] (95 %-KI);
a: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgte anhand der *Mixed-Effect Model Repeated Measure*-Methode. Das Modell beinhaltete den Wert zu *Baseline*, Refraktärität gegenüber Purinanaloga (ja/nein), Anzahl Vortherapien (= 1 vs. > 1), Studienvisite und Behandlungsarm als *fixed effects.* Als Korrelationsstruktur wurde eine *compound symmetry*-Matrix zugrunde gelegt. b: Dargestellt anhand von Hedges‘ g. ITT: *Intention-to-treat;* KI: Konfidenzintervall; LS Mean: *Least Square Mean* (Least-Square-Mittelwert); MW: Mittelwert; SE: Standardfehler; SMD: standardisierte mittlere Differenz; STD: Standardabweichung; BR: Bendamustin + Rituximab Quelle: [42]						

Gesamtpopulation

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

BR-Population

Auch für die BR-Population war die Lebensqualität zwischen beiden Studienarmen vergleichbar. Diesbezüglich wurde weder für den allgemeinen Gesundheitszustand noch für sämtliche Funktionsskalen ein klinisch relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen dokumentiert.

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

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.

Lebensqualität – EORTC QLQ-CLL 16 - RCT

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

Tabelle 4-62: Operationalisierung von Lebensqualität anhand von EORTC QLQ-CLL16

Studie	Operationalisierung
CLL3001	Erhebung an Tag 1 der Zyklen 1, 2, 4, 6, 8 und 10, ab Zyklus 13 jeden 3. Zyklus (jeweils an Tag 1), zum Ende der Behandlung, in der *Follow-up*-Phase ohne progressive Erkrankung alle 12 Wochen. EORTC QLQ-CLL16: • Krankheitsspezifisches Instrument mit 16 Items • drei multi-Item Skalen (Fatigue, Nebenwirkungen und krankheitsbezogene Symptome, Infektionen) • zwei single-Item Skalen (soziale Aktivitäten, Besorgnis über den künftigen Gesundheitszustand) • Bewertung auf Basis einer 4-Punkte-Skala, Punktwerte werden zur Auswertung transformiert in eine Skala von Null (keine Symptome oder Probleme) bis 100 (schwerwiegende Symptome oder Probleme). *Mittelwertdifferenzen:* • Standardisierte Mittelwertdifferenz als Hedges‘ g • MMRM-Analysen mit Zeitinteraktion Die Auswertung erfolgte zum ersten Datenschnitt.
EORTC: *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* Quelle: [4]	

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 4-63: 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
CLL3001	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie CLL3001 wurde in einem doppelblinden Design durchgeführt. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Die *Compliance*-Rate ist definiert als Anzahl der erhaltenen Fragebögen entweder dividiert durch die Anzahl der Studienteilnehmer der ITT-Population unter Therapie. Die *Compliance*-Rate bezüglich des Erhebungsinstrumentes EORTC QLC-CLL16 ist in Tabelle 4-64 dargestellt.

Es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert, so dass das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *EORTC QLQ-CLL16* als niedrig anzusehen ist.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Lebensqualität – EORTC QLQ-CLL16 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die Darstellung der Ergebnisse des EORTC QLQ-CLL16 beruht auf den Daten, die im Studienbericht der CLL3001-Studie gezeigt werden (Gesamtpopulation, erster Datenschnitt). Der Fragebogen wird als präspezifiziertes, patientenrelevantes Instrument der Vollständigkeit halber im Dossier aufgeführt. Da der EORTC QLQ-CLL16 jedoch nicht validiert ist, wurde darauf verzichtet, Nachberechnungen für die BR-Population sowie Subgruppenanalysen durchzuführen.

Tabelle 4-64: *Compliance* für den EORTC QLQ-CLL16

Zyklus[a]	**Studienarm**	***Compliance* Population unter Behandlung[b] n (%)**		
		Erwartet	**Erhalten**	**Fehlend**
CLL3001				
Baseline	BR + Ibrutinib	289	280 (96,9)	9 (3,1)
	BR + Placebo	289	279 (96,5)	10 (3,5)
2	BR + Ibrutinib	280	262 (93,6)	18 (6,4)
	BR + Placebo	281	269 (95,7)	12 (4,3)
4	BR + Ibrutinib	264	248 (93,9)	16 (6,1)
	BR + Placebo	258	245 (95,0)	13 (5,0)
6	BR + Ibrutinib	254	241 (94,9)	13 (5,1)
	BR + Placebo	246	235 (95,5)	11 (4,5)
8	BR + Ibrutinib	243	225 (92,6)	18 (7,4)
	BR + Placebo	236	226 (95,8)	10 (4,2)
10	BR + Ibrutinib	234	219 (93,6)	15 (6,4)
	BR + Placebo	215	197 (91,6)	18 (8,4)
13	BR + Ibrutinib	213	203 (95,3)	10 (4,7)
	BR + Placebo	171	162 (94,7)	9 (5,3)

Zyklus[a]	Studienarm	*Compliance* Population unter Behandlung[b] n (%)		
		Erwartet	Erhalten	Fehlend
16	BR + Ibrutinib	161	153 (95,0)	8 (5,0)
	BR + Placebo	100	96 (96,0)	4 (4,0)
19	BR + Ibrutinib	111	109 (98,2)	2 (1,8)
	BR + Placebo	57	51 (89,5)	6 (10,5)
22	BR + Ibrutinib	62	59 (95,2)	3 (4,8)
	BR + Placebo	28	26 (92,9)	2 (7,1)
25	BR + Ibrutinib	27	26 (96,3)	1 (3,7)
	BR + Placebo	12	11 (91,7)	1 (8,3)
28	BR + Ibrutinib	4	4 (100,0)	0 (0,0)
	BR + Placebo	2	2 (100,0)	0 (0,0)

a: CLL3001: Angabe in Zyklen (1 Zyklus = 28 Tage)
b: Die *Compliance*-Rate ist definiert als Anzahl der erhaltenen Fragebögen dividiert durch die Anzahl der zu erwartenden Fragebögen der noch in der Studie befindlichen Studienteilnehmer.
Quelle: [38]Table TPRO01B

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

Mittelwertdifferenzen – MMRM-Analyse

Tabelle 4-65: Ergebnisse für EORTC QLQ-CLL16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Mittelwertdifferenzen), Studie CLL3001

EORTC CLL16	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				mittlere Differenz der Veränderung zur *Baseline*; (95 %-KI); p-Wert	Standardisierte mittlere Differenz[a] (95 %-KI);
	Wert zur *Baseline* (n, MW, ± STD)	Wert zum Zyklus (n, MW, ± STD)	Anzahl analysierter Studienteilnehmer	Veränderung (MW, ± STD)	Wert zur *Baseline* (n, MW, ± STD)	Wert zum Zyklus (n, MW, ± STD)	Anzahl analysierter Studienteilnehmer	Veränderung (MW, ± STD)		
EORTC, Zyklus 8 (Woche 32)										
Gesamtpopulation										
Gewichtsverlust	212 1,3 0,50	224 1,2 0,44	211	-0,2 0,67	209 1,4 0,54	221 1,2 0,44	209	-0,2 0,71	0,1 (-0,1; 0,2) 0,3813	0,145 (-0,047; 0,336)
Mundtrockenheit	213 1,5 0,77	224 1,5 0,72	212	0,0 0,89	209 1,6 0,73	221 1,6 0,77	209	0,0 0,86	-0,0 (-0,2; 0,2) 0,9981	0,000 (-0,191; 0,191)
Hämatome	213 1,2 0,50	223 1,4 0,71	211	0,2 0,70	209 1,3 0,63	221 1,2 0,50	209	-0,2 0,69	0,4 (0,2; 0,5) <0,0001	0,576 (0,380; 0,771)
Abdominales Unwohlsein	213 1,5 0,71	224 1,4 0,60	212	-0,1 0,89	209 1,5 0,77	220 1,4 0,63	208	-0,2 0,79	0,0 (-0,1; 0,2) 0,5786	0,000 (-0,191; 0,191
Temperaturschwankungen	213 1,2 0,52	224 1,2 0,53	212	0,0 0,70	209 1,3 0,58	221 1,1 0,40	209	-0,2 0,65	0,1 (-0,0; 0,3) 0,0502	0,148 (-0,043; 0,339)
Nachtschweiß	213 2,0 0,91	224 1,3 0,62	212	-0,7 0,91	209 2,1 0,97	221 1,5 0,68	209	-0,6 0,98	-0,1 (-0,2; 0,1) 0,5667	-0,106 (-0,297; 0,085)

EORTC CLL16	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				mittlere Differenz der Veränderung zur *Baseline*; (95 %-KI); p-Wert	Standardisierte mittlere Differenz[a] (95 %-KI);
	Wert zur *Baseline* (n, MW, ± STD)	Wert zum Zyklus (n, MW, ± STD)	Anzahl analysierter Studienteilnehmer	Veränderung (MW, ± STD)	Wert zur *Baseline* (n, MW, ± STD)	Wert zum Zyklus (n, MW, ± STD)	Anzahl analysierter Studienteilnehmer	Veränderung (MW, ± STD)		
Hautprobleme	211 1,5 0,68	225 1,6 0,73	211	0,1 0,92	209 1,4 0,71	221 1,6 0,80	209	0,1 0,91	-0,0 (-0,2; 0,2) 0,9458	0,000 (-0,191; 0,191
Allgemeines Krankheitsgefühl	212 1,7 0,75	225 1,5 0,71	212	-0,2 0,88	209 1,8 0,78	221 1,5 0,70	209	-0,3 0,82	0,1 (-0,1; 0,3) 0,2594	0,118 (-0,074; 0,309)
Lethargie	212 1,8 0,79	225 1,6 0,72	212	-0,2 0,84	209 1,9 0,83	221 1,6 0,71	209	-0,4 0,82	0,2 (0,0; 0,3) 0,0264	0,241 (0,049; 0,433)
Schwächegefühl	212 1,7 0,79	224 1,6 0,72	211	-0,1 0,80	208 1,9 0,84	221 1,6 0,67	208	-0,3 0,81	0,2 (0,0; 0,3) 0,0232	0,248 (0,056; 0,441)
Begrenzte Planungsaktivitäten	211 1,6 0,79	224 1,5 0,72	210	-0,1 0,89	208 1,6 0,79	221 1,5 0,70	208	-0,1 0,87	0,0 (-0,1; 0,2) 0,8154	0,000 (-0,192; 0,192)
Sorgen über den zukünftigen Gesundheitszustand	212 2,3 0,94	224 1,9 0,80	211	-0,5 0,94	208 2,4 0,90	220 1,8 0,80	207	-0,5 0,94	0,1 (-0,1; 0,3) 0,4062	0,106 (-0,085; 0,298)
Probleme mit respiratorischen Infektionen	213 1,4 0,67	225 1,3 0,61	213	-0,1 0,80	209 1,4 0,65	221 1,3 0,60	209	-0,1 0,69	0,0 (-0,1; 0,2) 0,5425	0,000 (-0,191; 0,191)
Probleme mit anderen Infektionen	213 1,2 0,52	225 1,2 0,53	213	0,0 0,70	209 1,4 0,68	221 1,2 0,58	209	-0,1 0,79	0,1 (-0,0; 0,2) 0,1479	0,134 (-0,057; 0,325)

EORTC CLL16	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				mittlere Differenz der Veränderung zur *Baseline*; (95 %-KI); p-Wert	Standardisierte mittlere Differenz[a] (95 %-KI);
	Wert zur *Baseline* (n, MW, ± STD)	Wert zum Zyklus (n, MW, ± STD)	Anzahl analysierter Studienteilnehmer	Veränderung (MW, ± STD)	Wert zur *Baseline* (n, MW, ± STD)	Wert zum Zyklus (n, MW, ± STD)	Anzahl analysierter Studienteilnehmer	Veränderung (MW, ± STD)		
Wiederholte Anwendung von Antibiotika	213 1,3 0,60	225 1,3 0,59	213	0,0 0,74	209 1,4 0,73	221 1,2 0,50	209	-0,2 0,83	0,2 (0,0; 0,3) 0,0250	0,254 (0,063; 0,446)
Besorgnis vor Infektionsgefahr	213 1,9 0,91	225 1,7 0,83	213	-0,2 0,94	209 1,9 0,95	221 1,7 0,85	209	-0,2 1,00	0,0 (-0,1; 0,2) 0,6975	0,000 (-0,191; 0,191)
CLL3001, Zyklus 28 (Woche 112)										
Gesamtpopulation										
Gewichtsverlust	5 1,6 0,55	5 1,4 0,55	5	-0,2 0,84	2 1,0 0,00	2 1,0 0,00	2	0,00 0,00	-0,2 (-1,2; 0,8) 0,6213	k. A.
Mundtrockenheit	5 1,4 0,55	5 1,6 0,55	5	0,2 0,45	2 2,0 1,41	2 1,50 0,71	2	-0,5 0,71	0,7 (-3,2; 4,6) 0,3737	k. A.
Hämatome	5 1,0 0,00	5 1,8 0,84	5	0,8 0,84	2 1,5 0,71	2 1,0 0,00	2	-0,5 0,71	1,3 (-1,1; 3,7) 0,1581	k. A.
Abdominales Unwohlsein	5 1,6 0,89	5 2,2 0,84	5	0,6 0,89	2 1,0 0,00	2 1,0 0,00	2	0,00 0,00	0,6 (-0,5; 1,7) 0,2080	k. A.
Temperaturschwankungen	5 1,4 0,55	5 1,4 0,89	5	0,0 1,22	2 1,5 0,71	2 1,0 0,00	2	-0,5 0,71	0,5 (-1,7; 2,7) 0,5414	k. A.

EORTC CLL16	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				mittlere Differenz der Veränderung zur *Baseline*; (95 %-KI); p-Wert	Standardisierte mittlere Differenz[a] (95 %-KI);
	Wert zur *Baseline* (n, MW, ± STD)	Wert zum Zyklus (n, MW, ± STD)	Anzahl analysierter Studienteilnehmer	Veränderung (MW, ± STD)	Wert zur *Baseline* (n, MW, ± STD)	Wert zum Zyklus (n, MW, ± STD)	Anzahl analysierter Studienteilnehmer	Veränderung (MW, ± STD)		
Nachtschweiß	5 2,4 1,14	5 1,8 0,84	5	-0,6 0,55	2 1,0 0,00	2 1,0 0,00	2	0,0 0,00	-0,6 (-1,3, 0,1) 0,0705	k. A.
Hautprobleme	5 2,2 0,84	5 2,0 0,71	5	-0,2 0,84	2 1,0 0,00	2 2,5 2,12	2	1,5 2,12	-1,7 (-16,8; 13,4) 0,4531	k. A.
Allgemeines Krankheitsgefühl	5 1,6 0,55	5 1,8 0,84	5	0,2 1,10	2 1,5 0,71	2 1,5 0,71	2	0,0 0,00	0,2 (-1,2; 1,6) 0,7040	k. A.
Lethargie	5 1,6 0,55	5 2,0 0,00	5	0,4 0,55	2 1,5 0,71	2 1,5 0,71	2	0,0 0,00	0,4 (-0,3; 1,1) 0,1778	k. A.
Schwächegefühl	5 1,8 0,45	5 1,6 0,55	5	-0,2 0,45	2 2,5 0,71	2 2,0 0,00	2	-0,5 0,71	0,3 (-3,6; 4,2) 0,6563	k. A.
Begrenzte Planungsaktivitäten	5 1,8 0,84	5 1,6 0,89	5	-0,2 1,30	2 1,0 0,00	2 2,0 0,00	2	1,0 0,00	-1,2 (-2,8; 0,4) 0,1087	k. A.
Sorgen über den zukünftigen Gesundheitszustand	5 3,2 0,84	5 1,6 0,55	5	-1,6 0,89	2 2,0 0,00	2 2,0 0,00	2	0,0 0,00	-1,6 (-2,7; -0,5) 0,0161	k. A.

EORTC CLL16	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				mittlere Differenz der Veränderung zur *Baseline*; (95 %-KI); p-Wert	Standardisierte mittlere Differenz[a] (95 %-KI);
	Wert zur *Baseline* (n, MW, ± STD)	Wert zum Zyklus (n, MW, ± STD)	Anzahl analysierter Studienteilnehmer	Veränderung (MW, ± STD)	Wert zur *Baseline* (n, MW, ± STD)	Wert zum Zyklus (n, MW, ± STD)	Anzahl analysierter Studienteilnehmer	Veränderung (MW, ± STD)		
Probleme mit respiratorischen Infektionen	5 1,0 0,00	5 1,2 0,45	5	0,2 0,45	2 1,0 0,00	2 1,0 0,00	2	0,0 0,00	0,2 (-0,4; 0,8) 0,3739	k. A.
Probleme mit anderen Infektionen	5 1,0 0,00	5 1,6 0,89	5	0,6 0,89	2 2,0 1,41	2 2,0 1,41	2	0,0 2,83	0,6 (-21,1; 22,3) 0,8150	k. A.
Wiederholte Anwendung von Antibiotika	5 1,2 0,45	5 1,2 0,45	5	0,0 0,00	2 1,5 0,71	2 1,0 0,00	2	-0,5 0,71	0,5 (-5,9; 6,9) 0,5000	k. A.
Besorgnis vor Infektionsgefahr	5 2,4 0,89	5 1,8 0,84	5	-0,6 0,55	2 2,5 0,71	2 2,0 0,00	2	-0,5 0,71	-0,1 (-3,4; 3,2) 0,8785	k. A.

a: Dargestellt anhand von Hedges‘ g

BR: Bendamustin/Rituximab; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; STD: Standardabweichung

Quelle: [38]

Der EORTC QLQ-CLL16 wurde in der Studie CLL3001 erfasst um die Lebensqualität der teilnehmenden Patienten zu erheben. Es werden Ergebnisse zu den Mittelwertdifferenzen im Vergleich zur *Baseline* für den Zyklus acht (Woche 32) sowie für den Zyklus 28 (Woche 112) berichtet. Die standardisierte mittlere Differenz der Veränderung zur *Baseline* wurde anhand von Hedges' g berechnet.

Für den Großteil der Items des CLL16-Fragebogens konnte kein Unterschied in der Veränderung zur *Baseline* zwischen den Behandlungsarmen festgestellt werden (Tabelle 4-65). Lediglich für das Auftreten von Hämatomen wurde eine klinisch relevante Veränderung berichtet. Hierbei zeigte sich für den BR + Ibrutinib-Arm eine mittlere Veränderung um +0,2 Punkte (Verschlechterung der Symptomatik), während im BR + Placebo-Arm eine mittlere Veränderung um -0,2 Punkte (Verbesserung der Symptomatik) berichtet wurde, was einer mittleren Differenz der Veränderung zur *Baseline* um 0,4 Punkte [(95 %-KI: 0,2; 0,5); p < 0,0001, Hedges' g: 0,576 (95 %-KI: 0,380; 0,771)].

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 4-66: Operationalisierung von Nebenwirkungen

Studie	Operationalisierung
CLL3001	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 17.0 Übersicht über unerwünschte Ereignisse: • Jegliches UE • Jegliches SUE • UE, die zum Therapieabbruch führten • UE, die zum Tod führten • Jegliches UECTC-Grad ≥ 3

Studie	Operationalisierung
	Detaildarstellung unerwünschter Ereignisse nach *Preferred Term:* • Unerwünschte Ereignisse mit einer Häufigkeit ≥ 5 % • Unerwünschte Ereignisse ≥ CTC-Grad 3 • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit einer Häufigkeit ≥ 2 % • 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 Die Erhebung der Daten zu unerwünschten Ereignissen erfolgte zum ersten und zum zweiten Datenschnitt.
NCI CTCAE: *National Cancer Institute Common Terminology Criteria of Adverse Events*; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: [4]	

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 4-67: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Nebenwirkungen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Daten der unerwünschten Ereignisse wurden verblindet 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 (BR + Ibrutinib: n = 287 (99,3 % der ITT-Population), BR + Placebo: n = 287 (99,3 % der ITT-Population)). Ein Abgleich des Studienprotokolls, Studienberichts und Angaben auf clinicaltrials.gov ergab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Durch das verblindete Studiendesign kann ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit und eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse ausgeschlossen werden. Aus diesen Gründen ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *Nebenwirkungen* als niedrig anzusehen.

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

Im Folgenden werden eine Übersicht der unerwünschten Ereignisse und eine Detaildarstellung aller unerwünschten Ereignisse dargestellt, die mit einer Häufigkeit von mindestens 5 % beobachtet wurden. Zusätzlich werden alle unerwünschten Ereignisse mit einem CTC-Schweregrad von mindestens drei, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, die bei mindestens 2 % der Studienteilnehmer eines Therapierarms auftraten, sowie unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse und eine expositionsadjustierte Darstellung der Nebenwirkungen berichtet.

Übersicht über unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-68: Übersicht über unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Arm	Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (*Safety*-Population)	Unerwünschtes Ereignis					
		n (%)	OR (95 %-KI); p-Wert[a]	RR (95 %-KI); p-Wert[a]	RD (95 %-KI); p-Wert[a]	Wochen, Median	HR (95 %-KI); p-Wert[a]
CLL3001, jegliches UE							
Gesamtpopulation, erster Datenschnitt							
BR + Ibrutinib	287	278 (96,9)	0,886 (0,337; 2,329); 0,8056	0,996 (0,968; 1,025); 1,000	-0,0035 (-0,0312; 0,0243); 0,8055	0,429	0,981 (0,813; 1,185); 0,8447
BR + Placebo	287	279 (97,2)				0,286	
Gesamtpopulation, zweiter Datenschnitt							
BR + Ibrutinib	287	281 (97,9)	1,343 (0,460; 3,920); 0,5897	1,007 (0,981; 1,034); 0,7879	0,0070 (-0,0183; 0,0322); 0,5883	0,429	0,981 (0,813; 1,184); 0,8421
BR + Placebo	287	279 (97,2)				0,286	
BR-Population, erster Datenschnitt							
BR + Ibrutinib	52	50 (96,2)	0,481 (0,042; 5,470); 0,5550	0,980 (0,917; 1,047); 0,6178	-0,0196 (-0,0834; 0,0442); 0,5474	0,5000	1,154 (0,750; 1,776); 0,5157
BR + Placebo	53	52 (98,1)				0,8571	
BR-Population, zweiter Datenschnitt							
BR + Ibrutinib	52	51 (98,1)	0,981 (0,060; 16,105); 0,9891	1,000 (0,948; 1,054); 1,0000	-0,0004 (-0,0527; 0,0519); 0,9892	0,500	1,152 (0,749; 1,772); 0,5205
BR + Placebo	53	52 (98,1)				0,857	

Arm	Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (*Safety*-Population)	Unerwünschtes Ereignis					
		n (%)	OR (95 %-KI); p-Wert[a]	RR (95 %-KI); p-Wert[a]	RD (95 %-KI); p-Wert[a]	Wochen, Median	HR (95 %-KI); p-Wert[a]
CLL3001, jegliches SUE							
Gesamtpopulation, erster Datenschnitt							
BR + Ibrutinib	287	150 (52,3)	1,419 (1,021; 1,971); 0,037	1,200 (1,01; 1,425); 0,0448	0,0871 (0,0057; 0,1685); 0,036	60,000	1,176 (0,927; 1,49); 0,1819
BR + Placebo	287	125 (43,6)				77,714	
Gesamtpopulation, zweiter Datenschnitt							
BR + Ibrutinib	287	159 (55,4)	1,565 (1,126; 2,175); 0,0077	1,252 (1,060; 1,478); 0,0096	0,1115 (0,0302; 0,1928); 0,0072	60,571	1,165 (0,920; 1,475); 0,2043
BR + Placebo	287	127 (44,3)				80,143	
BR-Population, erster Datenschnitt							
BR + Ibrutinib	52	35 (67,3)	2,306 (1,045; 5,088); 0,0386	1,427 (1,013; 2,009); 0,0489	0,2014 (0,0161; 0,3866); 0,0331	58,143	0,986 (0,584; 1,665); 0,9593
BR + Placebo	53	25 (47,2)				49,714	
BR-Population, zweiter Datenschnitt							
BR + Ibrutinib	52	37 (71,2)	2,763 (1,233; 6,190); 0,0136	1,508 (1,081; 2,105); 0,0171	0,2398 (0,0576; 0,4221); 0,0099	58,143	0,959 (0,567; 1,620); 0,8744
BR + Placebo	53	25 (47,2)				49,714	
CLL3001, UE, die zum Therapieabbruch führten							
Gesamtpopulation, erster Datenschnitt							
BR + Ibrutinib	287	41 (14,3)	1,283 (0,785; 2,096); 0,3199	1,242 (0,81; 1,906); 0,3834	0,0279 (-0,0269; 0,0827); 0,3186	n. e.	1,158 (0,731; 1,833); 0,5327
BR + Placebo	287	33 (11,5)				n. e.	

Arm	Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (*Safety*-Population)	Unerwünschtes Ereignis					
		n (%)	OR (95 %-KI); p-Wert[a]	RR (95 %-KI); p-Wert[a]	RD (95 %-KI); p-Wert[a]	Wochen, Median	HR (95 %-KI); p-Wert[a]
Gesamtpopulation, zweiter Datenschnitt							
BR + Ibrutinib	287	44 (15,3)	1,394 (0,859; 2,262); 0,1792	1,333 (0,875; 2,031); 0,2205	0,0383 (-0,0173; 0,0940); 0,1772	n. e.	1,203 (0,764; 1,894); 0,4258
BR + Placebo	287	33 (11,5)				n. e.	
BR-Population, erster Datenschnitt							
BR + Ibrutinib	52	7 (13,5)	0,531 (0,191; 1,479); 0,2262	0,595 (0,254; 1,391); 0,3112	-0,0918 (-0,2377; 0,0541); 0,2177	n. e.	0,402 (0,157; 1,035); 0,0589
BR + Placebo	53	12 (22,6)				n. e.	
BR-Population, zweiter Datenschnitt							
BR + Ibrutinib	52	7 (13,5)	0,531 (0,191; 1,479); 0,2262	0,595 (0,254; 1,391); 0,3112	-0,0918 (-0,2377; 0,0541); 0,2177	n. e.	0,390 (0,151; 1,007); 0,0516
BR + Placebo	53	12 (22,6)				n. e.	
CLL3001, UE, die zum Tod führten							
Gesamtpopulation, erster Datenschnitt							
BR + Ibrutinib	287	19 (6,6)	1,059 (0,544; 2,063); 0,8651	1,056 (0,566; 1,969); 1,0	0,0035 (-0,0367; 0,0437); 0,8650	n. e.	0,926 (0,484; 1,77); 0,8158
BR + Placebo	287	18 (6,3)				n. e.	
Gesamtpopulation, zweiter Datenschnitt							
BR + Ibrutinib	287	24 (8,4)	1,287 (0,689; 2,406); 0,4289	1,263 (0,708; 2,254); 0,5264	0,0174 (-0,0256; 0,0605); 0,4277	n. e.	1,029 (0,561; 1,889); 0,9261
BR + Placebo	287	19 (6,6)				n. e.	

Arm	Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (*Safety*-Population)	Unerwünschtes Ereignis					
		n (%)	OR (95 %-KI); p-Wert[a]	RR (95 %-KI); p-Wert[a]	RD (95 %-KI); p-Wert[a]	Wochen, Median	HR (95 %-KI); p-Wert[a]
BR-Population, erster Datenschnitt							
BR + Ibrutinib	52	7 (13,5)	0,760 (0,260; 2,221); 0,6165	0,793 (0,319; 1,971); 0,7870	-0,0352 (-0,1724; 0,1020); 0,6151	n. e.	0,494 (0,181; 1,350); 0,1692
BR + Placebo	53	9 (17,0)				n. e.	
BR-Population, zweiter Datenschnitt							
BR + Ibrutinib	52	7 (13,5)	0,760 (0,260; 2,221); 0,6165	0,793 (0,319; 1,971); 0,7870	-0,0352 (-0,1724; 0,1020); 0,6151	n. e.	0,453 (0,164; 1,254); 0,1275
BR + Placebo	53	9 (17,0)				n. e.	
CLL3001, jegliches UE ≥ CTC-Grad 3							
Gesamtpopulation, erster Datenschnitt							
BR + Ibrutinib	287	241 (84,0)	1,298 (0,846; 1,993); 0,2322	1,048 (0,971; 1,131); 0,2767	0,0383 (-0,0244; 0,101); 0,2309	8,429	1,065 (0,887; 1,279); 0,5001
BR + Placebo	287	230 (80,1)				10,143	
Gesamtpopulation, zweiter Datenschnitt							
BR + Ibrutinib	287	250 (87,1)	1,638 (1,042; 2,574); 0,0324	1,082 (1,007; 1,163); 0,0410	0,0662 (0,0062; 0,1262); 0,0307	8,429	1,080 (0,901; 1,295); 0,4054
BR + Placebo	287	231 (80,5)				10,143	
BR-Population, erster Datenschnitt							
BR + Ibrutinib	52	44 (84,6)	0,573 (0,174; 1,883); 0,3589	0,934 (0,808; 1,080); 0,3903	-0,0595 (-0,1852; 0,0662); 0,3536	10,1429	0,674 (0,441; 1,030); 0,0680
BR + Placebo	53	48 (90,6)				7,1429	

Arm	Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (*Safety*-Population)	Unerwünschtes Ereignis					
		n (%)	OR (95 %-KI); p-Wert[a]	RR (95 %-KI); p-Wert[a]	RD (95 %-KI); p-Wert[a]	Wochen, Median	HR (95 %-KI); p-Wert[a]
BR-Population, zweiter Datenschnitt							
BR + Ibrutinib	52	46 (88,5)	0,799 (0,228; 2,798); 0,7252	0,977 (0,857; 1,114); 0,7605	-0,0210 (-0,1382; 0,0961); 0,7249	10,143	0,669 (0,438; 1,023); 0,0636
BR + Placebo	53	48 (90,6)				7,143	

a: HR beruht auf einem *Cox Proportional Hazard*-Modell mit dem Behandlungsarm als einziger Kovariablen. Das OR wurde mittels logistischer Regression ermittelt. Der p-Wert des RR basiert auf einem *Chi-squared* Test. Der p-Wert für RD basiert auf einem Wald-Test für *Proportion Differences*.

BR: Bendamustin/Rituximab; CTC: *Common Terminology Criteria*; KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Risk Ratio; HR: Hazard Ratio; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

Quelle: [42]

Tabelle 4-69: Detaildarstellung der nach Häufigkeit (≥ 5 %) ausgewählten unerwünschten Ereignissen nach der Klassifikation Preferred Term (PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Arm	Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (*Safety*-Population)	Unerwünschtes Ereignis					
		n (%)	OR (95 %-KI); p-Wert[a]	RR (95 %-KI); p-Wert[a]	RD (95 %-KI); p-Wert[a]	Wochen, Median	HR (95 %-KI); p-Wert[a]
CLL3001, Gesamtpopulation, erster Datenschnitt							
Neutropenie							
BR + Ibrutinib	287	167 (58,2)	1,152 (0,828; 1,603); 0,4000	1,064 (0,921; 1,228); 0,4487	0,0348 (-0,0462; 0,1159); 0,3996	18,86	1,079 (0,866; 1,345); 0,4973
BR + Placebo	287	157 (54,7)				20,29	
Übelkeit							
BR + Ibrutinib	287	106 (36,9)	1,078 (0,767; 1,516); 0,6639	1,050 (0,844; 1,305); 0,7281	0,0174 (-0,0611; 0,0960); 0,6638	n. e.	1,047 (0,793; 1,380); 0,7472
BR + Placebo	287	101 (35,2)				n. e.	
Diarrhö							
BR + Ibrutinib	287	102 (35,5)	1,776 (1,234; 2,555); 0,0020	1,500 (1,157; 1,945); 0,0025	0,1185 (0,0444; 0,1925); 0,0017	n. e.	1,601 (1,177; 2,177); 0,0027
BR + Placebo	287	68 (23,7)				n. e.	
Thrombozytopenie							
BR + Ibrutinib	287	88 (30,7)	1,371 (0,949; 1,981); 0,0931	1,257 (0,962; 1,643); 0,1120	0,0627 (-0,0102; 0,1356); 0,0917	n. e.	1,301 (0,948; 1,787); 0,1035
BR + Placebo	287	70 (24,4)				n. e.	
Pyrexie							
BR + Ibrutinib	287	71 (24,7)	1,169 (0,793; 1,722); 0,4301	1,127 (0,837; 1,517); 0,4899	0,0279 (-0,0413; 0,0971); 0,4297	n. e.	1,104 (0,785; 1,551); 0,5698
BR + Placebo	287	63 (22,0)				n. e.	

Arm	Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (*Safety*-Population)	Unerwünschtes Ereignis					
		n (%)	OR (95 %-KI); p-Wert[a]	RR (95 %-KI); p-Wert[a]	RD (95 %-KI); p-Wert[a]	Wochen, Median	HR (95 %-KI); p-Wert[a]
Anämie							
BR + Ibrutinib	287	65 (22,6)	0,720 (0,494; 1,048); 0,0865	0,783 (0,59; 1,037); 0,1046	-0,0627 (-0,1341; 0,0087); 0,0851	n. e.	0,771 (0,557; 1,069); 0,1187
BR + Placebo	287	83 (28,9)				n. e.	
Fatigue							
BR + Ibrutinib	287	62 (21,6)	0,941 (0,634; 1,396); 0,7629	0,954 (0,702; 1,297); 0,8407	-0,0105 (-0,0784; 0,0575); 0,7629	n. e.	0,906 (0,639; 1,285); 0,5810
BR + Placebo	287	65 (22,6)				n. e.	
Husten							
BR + Ibrutinib	287	56 (19,5)	0,752 (0,505; 1,118); 0,1587	0,800 (0,586; 1,092); 0,1898	-0,0488 (-0,1164; 0,0188); 0,1573	n. e.	0,698 (0,490; 0,993); 0,0458
BR + Placebo	287	70 (24,4)				n. e.	
Obstipation							
BR + Ibrutinib	287	54 (18,8)	1,099 (0,718; 1,680); 0,6647	1,080 (0,762; 1,530); 0,7452	0,0139 (-0,0491; 0,0769); 0,6646	n. e.	1,075 (0,731; 1,581); 0,7130
BR + Placebo	287	50 (17,4)				n. e.	
Hautausschlag							
BR + Ibrutinib	287	52 (18,1)	1,763 (1,097; 2,835); 0,0192	1,625 (1,080; 2,446); 0,0244	0,0697 (0,0121; 0,1272); 0,0176	n. e.	1,545 (0,994; 2,403); 0,0533
BR + Placebo	287	32 (11,1)				n. e.	
Infusionsbedingte Reaktion							
BR + Ibrutinib	287	48 (16,7)	0,714 (0,470; 1,084); 0,1138	0,762 (0,543; 1,068); 0,1388	-0,0523 (-0,1167; 0,0122); 0,1121	n. e.	0,721 (0,480; 1,082); 0,1145
BR + Placebo	287	63 (22,0)				n. e.	

Arm	Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (*Safety*-Population)	Unerwünschtes Ereignis					
		n (%)	OR (95 %-KI); p-Wert[a]	RR (95 %-KI); p-Wert[a]	RD (95 %-KI); p-Wert[a]	Wochen, Median	HR (95 %-KI); p-Wert[a]
Infektion der oberen Atemwege							
BR + Ibrutinib	287	46 (16,0)	0,927 (0,597; 1,440); 0,7362	0,939 (0,650; 1,356); 0,8224	-0,0105 (-0,0713; 0,0503); 0,7361	n. e.	0,836 (0,558; 1,253); 0,3853
BR + Placebo	287	49 (17,1)				n. e.	
Kopfschmerzen							
BR + Ibrutinib	287	41 (14,3)	0,873 (0,553; 1,379); 0,5608	0,891 (0,605; 1,314); 0,6417	-0,0174 (-0,0761; 0,0412); 0,5605	n. e.	0,862 (0,565; 1,315); 0,4917
BR + Placebo	287	46 (16,0)				n. e.	
Erbrechen							
BR + Ibrutinib	287	39 (13,6)	0,824 (0,519; 1,308); 0,4112	0,848 (0,572; 1,257); 0,4809	-0,0244 (-0,0825; 0,0337); 0,4105	n. e.	0,826 (0,539; 1,268); 0,3821
BR + Placebo	287	46 (16,0)				n. e.	
Bronchitis							
BR + Ibrutinib	287	37 (12,9)	1,317 (0,786; 2,206); 0,2963	1,276 (0,807; 2,016); 0,3598	0,0279 (-0,0243; 0,0800); 0,2948	n. e.	1,205 (0,741; 1,961); 0,4519
BR + Placebo	287	29 (10,1)				n. e.	
Pneumonie							
BR + Ibrutinib	287	37 (12,9)	1,032 (0,631; 1,686); 0,9003	1,028 (0,669; 1,578); 1,0000	0,0035 (-0,0510; 0,0580); 0,9003	n. e.	0,953 (0,601; 1,509); 0,8361
BR + Placebo	287	36 (12,5)				n. e.	
Appetitlosigkeit							
BR + Ibrutinib	287	36 (12,5)	0,814 (0,505; 1,311) 0,3969	0,837 (0,555; 1,263) 0,4674	-0,0244 (-0,0807; 0,0319); 0,3961	n. e.	0,808 (0,518; 1,259); 0,3456
BR + Placebo	287	43 (15,0)				n. e.	

Arm	Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (*Safety*-Population)	Unerwünschtes Ereignis					
		n (%)	OR (95 %-KI); p-Wert[a]	RR (95 %-KI); p-Wert[a]	RD (95 %-KI); p-Wert[a]	Wochen, Median	HR (95 %-KI); p-Wert[a]
Peripheres Ödem							
BR + Ibrutinib	287	35 (12,2)	1,069 (0,644; 1,774); 0,7962	1,061 (0,679; 1,658); 0,8973	0,0070 (-0,0459; 0,0598); 0,7961	n. e.	1,036 (0,644; 1,668); 0,8844
BR + Placebo	287	33 (11,5)				n. e.	
Febrile Neutropenie							
BR + Ibrutinib	287	34 (11,8)	1,473 (0,849; 2,553); 0,1681	1,417 (0,862; 2,327) 0,2123	0,0348 (-0,0144; 0,0841); 0,1654	n. e.	1,390 (0,824; 2,346); 0,2168
BR + Placebo	287	24 (8,4)				n. e.	
Abdominale Schmerzen							
BR + Ibrutinib	287	34 (11,8)	1,542 (0,884; 2,691); 0,1270	1,478 (0,894; 2,445); 0,1624	0,0383 (-0,0105; 0,0872); 0,1240	n. e.	1,434 (0,844; 2,438); 0,1826
BR + Placebo	287	23 (8,0)				n. e.	
Muskelspasmen							
BR + Ibrutinib	287	34 (11,8)	2,621 (1,374; 4,997); 0,0034	2,429 (1,332; 4,427); 0,0038	0,0697 (0,0248; 0,1146) 0,0024	n. e.	2,394 (1,285; 4,461); 0,0060
BR + Placebo	287	14 (4,9)				n. e.	
Schüttelfrost							
BR + Ibrutinib	287	31 (10,8)	0,965 (0,572; 1,629); 0,8938	0,969 (0,608; 1,544); 1,0000	-0,0035 (-0,0546; 0,0477); 0,8938	n. e.	0,952 (0,577; 1,570); 0,8466
BR + Placebo	287	32 (11,1)				n. e.	
Arthralgie							
BR + Ibrutinib	287	31 (10,8)	1,166 (0,677; 2,009); 0,5799	1,148 (0,704; 1,873); 0,6781	0,0139 (-0,0354; 0,0632); 0,5795	n. e.	1,081 (0,644; 1,814); 0,7680
BR + Placebo	287	27 (9,4)				n. e.	

Arm	Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (*Safety*-Population)	Unerwünschtes Ereignis					
		n (%)	OR (95 %-KI); p-Wert[a]	RR (95 %-KI); p-Wert[a]	RD (95 %-KI); p-Wert[a]	Wochen, Median	HR (95 %-KI); p-Wert[a]
Rückenschmerzen							
BR + Ibrutinib	287	30 (10,5)	1,479 (0,825; 2,650); 0,1889	1,429 (0,838; 2,435); 0,2403	0,0314 (-0,0151; 0,0778); 0,1861	n. e.	1,404 (0,803; 2,453); 0,2338
BR + Placebo	287	21 (7,3)				n. e.	
Hyperurikämie							
BR + Ibrutinib	287	29 (10,1)	1,680 (0,911; 3,099); 0,0969	1,611 (0,916; 2,834); 0,1272	0,0383 (-0,0064; 0,0831); 0,0932	n. e.	1,601 (0,884; 2,899); 0,1201
BR + Placebo	287	18 (6,3)				n. e.	
Pruritus							
BR + Ibrutinib	287	29 (10,1)	0,865 (0,510; 1,467); 0,5909	0,879 (0,549; 1,408); 0,6869	-0,0139 (-0,0647; 0,0368); 0,5906	n. e.	0,830 (0,503; 1,368); 0,4646
BR + Placebo	287	33 (11,5)				n. e.	
Nasopharyngitis							
BR + Ibrutinib	287	28 (9,8)	1,241 (0,696; 2,211); 0,4639	1,217 (0,719; 2,062); 0,5577	0,0174 (-0,0291; 0,0640); 0,4631	n. e.	1,068 (0,613; 1,859); 0,8168
BR + Placebo	287	23 (8,0)				n. e.	
Hypertension							
BR + Ibrutinib	287	26 (9,1)	2,283 (1,128; 4,619); 0,0217	2,167 (1,115; 4,209); 0,0279	0,0488 (0,0083; 0,0893); 0,0182	n. e.	2,024 (1,019; 4,022); 0,0441
BR + Placebo	287	12 (4,2)				n. e.	
Myalgie							
BR + Ibrutinib	287	24 (8,4)	1,655 (0,849; 3,224); 0,1389	1,600 (0,857; 2,986); 0,1839	0,0314 (-0,0097; 0,0725); 0,1347	n. e.	1,538 (0,805; 2,937); 0,1923
BR + Placebo	287	15 (5,2)				n. e.	

Arm	Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (*Safety*-Population)	Unerwünschtes Ereignis					
		n (%)	OR (95 %-KI); p-Wert[a]	RR (95 %-KI); p-Wert[a]	RD (95 %-KI); p-Wert[a]	Wochen, Median	HR (95 %-KI); p-Wert[a]
Dyspepsie							
BR + Ibrutinib	287	23 (8,0)	1,049 (0,571; 1,929); 0,8766	1,045 (0,597; 1,832); 1,0000	0,0035 (-0,0405; 0,0475); 0,8766	n. e.	1,036 (0,577; 1,859); 0,9068
BR + Placebo	287	22 (7,7)				n. e.	
Sinusitis							
BR + Ibrutinib	287	23 (8,0)	0,955 (0,526; 1,734); 0,8790	0,958 (0,554; 1,658); 1,0000	-0,0035 (-0,0483; 0,0414); 0,8790	n. e.	0,871 (0,491; 1,545); 0,6366
BR + Placebo	287	24 (8,4)				n. e.	
Insomnie							
BR + Ibrutinib	287	23 (8,0)	1,229 (0,654; 2,309); 0,5220	1,211 (0,674; 2,173); 0,6311	0,0139 (-0,0287; 0,0565); 0,5213	n. e.	1,155 (0,628; 2,124); 0,6418
BR + Placebo	287	19 (6,6)				n. e.	
Trockene Haut							
BR + Ibrutinib	287	23 (8,0)	1,476 (0,763; 2,855); 0,2481	1,438 (0,776; 2,663); 0,3197	0,0244 (-0,0167; 0,0655); 0,2451	n. e.	1,366 (0,721; 2,588); 0,3385
BR + Placebo	287	16 (5,6)				n. e.	
Hämatome							
BR + Ibrutinib	287	23 (8,0)	8,246 (2,448; 27,783); 0,0007	7,667 (2,328; 25,250); <0,0001	0,0697 (0,0361; 0,1032); <0,0001	n. e.	7,453 (2,235; 24,849); 0,0011
BR + Placebo	287	3 (1,0)				n. e.	
Kontusion							
BR + Ibrutinib	287	22 (7,7)	2,564 (1,160; 5,670); 0,0200	2,444 (1,145; 5,217); 0,0252	0,0453 (0,0085; 0,0821); 0,0158	n. e.	2,332 (1,071; 5,075); 0,0329
BR + Placebo	287	9 (3,1)				n. e.	

Arm	Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (*Safety*-Population)	Unerwünschtes Ereignis					
		n (%)	OR (95 %-KI); p-Wert[a]	RR (95 %-KI); p-Wert[a]	RD (95 %-KI); p-Wert[a]	Wochen, Median	HR (95 %-KI); p-Wert[a]
Vorhofflimmern							
BR + Ibrutinib	287	22 (7,7)	2,753 (1,199; 6,323); 0,0170	2,625 (1,182; 5,829); 0,0207	0,0453 (0,0097; 0,0809); 0,0127	n. e.	2,427 (1,071; 5,499); 0,0337
BR + Placebo	287	8 (2,8)				n. e.	
Asthenie							
BR + Ibrutinib	287	22 (7,7)	0,827 (0,452; 1,515); 0,5391	0,840 (0,481; 1,466); 0,6451	-0,0139 (-0,0583; 0,0305); 0,5385	n. e.	0,784 (0,438; 1,402); 0,4116
BR + Placebo	287	25 (8,7)				n. e.	
Hypokaliämie							
BR + Ibrutinib	287	22 (7,7)	1,809 (0,873; 3,751); 0,1109	1,750 (0,878; 3,489); 0,1505	0,0314 (-0,0066; 0,0694); 0,1058	n. e.	1,734 (0,853; 3,526); 0,1281
BR + Placebo	287	12 (4,2)				n. e.	
Verminderte Neutrophilenzahl							
BR + Ibrutinib	287	20 (7,0)	1,269 (0,644; 2,501); 0,4919	1,250 (0,661; 2,363); 0,6061	0,0139 (-0,0257; 0,0536); 0,4909	n. e.	1,220 (0,632; 2,355); 0,5530
BR + Placebo	287	16 (5,6)				n. e.	
Infektion der Harnwege							
BR + Ibrutinib	287	19 (6,6)	1,201 (0,605; 2,385); 0,6012	1,188 (0,623; 2,262); 0,7277	0,0105 (-0,0287; 0,0496); 0,6007	n. e.	1,137 (0,584; 2,212); 0,7057
BR + Placebo	287	16 (5,6)				n. e.	
Angststörung							
BR + Ibrutinib	287	19 (6,6)	1,779 (0,831; 3,809); 0,1382	1,727 (0,837; 3,564); 0,1885	0,0279 (-0,0085; 0,0642); 0,1328	n. e.	1,726 (0,821; 3,629); 0,1502
BR + Placebo	287	11 (3,8)				n. e.	

Arm	Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (*Safety*-Population)	Unerwünschtes Ereignis					
		n (%)	OR (95 %-KI); p-Wert[a]	RR (95 %-KI); p-Wert[a]	RD (95 %-KI); p-Wert[a]	Wochen, Median	HR (95 %-KI); p-Wert[a]
Oropharyngeale Schmerzen							
BR + Ibrutinib	287	19 (6,6)	0,946 (0,494; 1,814); 0,8683	0,950 (0,518; 1,742); 1,0000	-0,0035 (-0,0447; 0,0377); 0,8683	n. e.	0,909 (0,485; 1,705); 0,7668
BR + Placebo	287	20 (7,0)				n. e.	
Schmerzen im Oberbauch							
BR + Ibrutinib	287	18 (6,3)	1,133 (0,566; 2,269); 0,7238	1,125 (0,585; 2,162); 0,8600	0,0070 (-0,0317; 0,0456); 0,7236	n. e.	1,126 (0,574; 2,208); 0,7301
BR + Placebo	287	16 (5,6)				n. e.	
Epistaxis							
BR + Ibrutinib	287	17 (5,9)	1,744 (0,785; 3,877); 0,1724	1,700 (0,792; 3,649); 0,2364	0,0244 (-0,0102; 0,0590); 0,1669	n. e.	1,654 (0,757; 3,614); 0,2070
BR + Placebo	287	10 (3,5)				n. e.	
Hautläsionen							
BR + Ibrutinib	287	16 (5,6)	2,765 (1,066; 7,171); 0,0365	2,667 (1,059; 6,717); 0,0480	0,0348 (0,0036; 0,0661); 0,0290	n. e.	2,352 (0,917; 6,030); 0,0751
BR + Placebo	287	6 (2,1)				n. e.	
Leukopenie							
BR + Ibrutinib	287	15 (5,2)	0,824 (0,407; 1,669); 0,5911	0,833 (0,428; 1,621); 0,7204	-0,0105 (-0,0485; 0,0276); 0,5905	n. e.	0,800 (0,403; 1,587); 0,5225
BR + Placebo	287	18 (6,3)				n. e.	
Verschwommene Sicht							
BR + Ibrutinib	287	15 (5,2)	0,824 (0,407; 1,669); 0,5911	0,833 (0,428; 1,621); 0,7204	-0,0105 (-0,0485; 0,0276); 0,5905	n. e.	0,808 (0,407; 1,604); 0,5423
BR + Placebo	287	18 (6,3)				n. e.	

Arm	Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (*Safety*-Population)	Unerwünschtes Ereignis					
		n (%)	OR (95 %-KI); p-Wert[a]	RR (95 %-KI); p-Wert[a]	RD (95 %-KI); p-Wert[a]	Wochen, Median	HR (95 %-KI); p-Wert[a]
Schmerzen in den Extremitäten							
BR + Ibrutinib	287	15 (5,2)	1,000 (0,479; 2,086); 1,0000	1,000 (0,498; 2,007); 1,0000	0,0000 (-0,0364; 0,0364); 1,0000	n. e.	0,952 (0,465; 1,949); 0,8920
BR + Placebo	287	15 (5,2)				n. e.	
Dyspnoe							
BR + Ibrutinib	287	15 (5,2)	0,439 (0,232; 0,831); 0,0114	0,469 (0,260; 0,847); 0,0141	-0,0592 (-0,1038; -0,0146); 0,0092	n. e.	0,445 (0,241; 0,822); 0,0098
BR + Placebo	287	32 (11,1)				n. e.	
Konjunktivitis							
BR + Ibrutinib	287	15 (5,2)	0,869 (0,416; 1,815); 0,7078	0,875 (0,435; 1,759); 0,8516	-0,0070 (-0,0434; 0,0294); 0,7076	n. e.	0,823 (0,401; 1,690); 0,5958
BR + Placebo	287	16 (5,6)				n. e.	
Herpes oral							
BR + Ibrutinib	287	13 (4,5)	0,669 (0,324; 1,382); 0,2778	0,684 (0,344; 1,359); 0,3633	-0,0209 (-0,0584; 0,0166); 0,2745	n. e.	0,645 (0,318; 1,307); 0,2239
BR + Placebo	287	19 (6,6)				n. e.	
Gewichtsreduktion							
BR + Ibrutinib	287	13 (4,5)	0,754 (0,359; 1,582); 0,4545	0,765 (0,378; 1,545); 0,5744	-0,0139 (-0,0503; 0,0225); 0,4529	n. e.	0,734 (0,356; 1,512); 0,4015
BR + Placebo	287	17 (5,9)				n. e.	
Influenza							
BR + Ibrutinib	287	12 (4,2)	0,791 (0,364; 1,722); 0,5550	0,800 (0,381; 1,679); 0,6941	-0,0105 (-0,0451; 0,0242); 0,5541	n. e.	0,733 (0,341; 1,575); 0,4261
BR + Placebo	287	15 (5,2)				n. e.	

Arm	Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (*Safety*-Population)	Unerwünschtes Ereignis					
		n (%)	OR (95 %-KI); p-Wert[a]	RR (95 %-KI); p-Wert[a]	RD (95 %-KI); p-Wert[a]	Wochen, Median	HR (95 %-KI); p-Wert[a]
Produktiver Husten							
BR + Ibrutinib	287	10 (3,5)	0,540 (0,245; 1,190); 0,1263	0,556 (0,261; 1,183); 0,1740	-0,0279 (-0,0630; 0,0073); 0,1203	n. e.	0,518 (0,239; 1,124); 0,0963
BR + Placebo	287	18 (6,3)				n. e.	
Herpes zoster							
BR + Ibrutinib	287	7 (2,4)	0,397 (0,162; 0,973); 0,0433	0,412 (0,173; 0,978); 0,0584	-0,0348 (-0,0675; -0,0022); 0,0363	n. e.	0,349 (0,144; 0,846); 0,0198
BR + Placebo	287	17 (5,9)				n. e.	
CLL3001, Gesamtpopulation, zweiter Datenschnitt							
Neutropenie							
BR + Ibrutinib	287	167 (58,2)	1,136 (0,817; 1,581); 0,4485	1,057 (0,916; 1,220); 0,5005	0,0314 (-0,0497; 0,1124); 0,4482	18,86	1,071 (0,860; 1,335); 0,5382
BR + Placebo	287	158 (55,1)				20,29	
Diarrhö							
BR + Ibrutinib	287	107 (37,3)	1,914 (1,332; 2,750); 0,0004	1,574 (1,218; 2,033); 0,0006	0,1359 (0,0614; 0,2104); 0,0003	n. e.	1,641 (1,209; 2,228); 0,0015
BR + Placebo	287	68 (23,7)				n. e.	
Übelkeit							
BR + Ibrutinib	287	106 (36,9)	1,078 (0,767; 1,516); 0,6639	1,050 (0,844; 1,305); 0,7281	0,0174 (-0,0611; 0,0960); 0,6638	n. e.	1,047 (0,794; 1,381); 0,7449
BR + Placebo	287	101 (35,2)				n. e.	

Arm	Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (*Safety*-Population)	Unerwünschtes Ereignis					
		n (%)	OR (95 %-KI); p-Wert[a]	RR (95 %-KI); p-Wert[a]	RD (95 %-KI); p-Wert[a]	Wochen, Median	HR (95 %-KI); p-Wert[a]
Thrombozytopenie							
BR + Ibrutinib	287	89 (31,0)	1,420 (0,982; 2,053); 0,0622	1,290 (0,986; 1,687); 0,0756	0,0697 (-0,0032; 0,1425) 0,0608	n. e.	1,320 (0,960; 1,815); 0,0875
BR + Placebo	287	69 (24,0)				n. e.	
Pyrexie							
BR + Ibrutinib	287	73 (25,4)	1,213 (0,825; 1,784); 0,3266	1,159 (0,863; 1,556); 0,3770	0,0348 (-0,0347; 0,1044); 0,3259	n. e.	1,100 (0,783; 1,545); 0,5810
BR + Placebo	287	63 (22,0)				n. e.	
Anämie							
BR + Ibrutinib	287	66 (23,0)	0,734 (0,504; 1,068); 0,1061	0,795 (0,602; 1,051); 0,1275	-0,0592 (-0,1308; 0,0123); 0,1048	n. e.	0,780 (0,564; 1,080); 0,1344
BR + Placebo	287	83 (28,9)				n. e.	
Fatigue							
BR + Ibrutinib	287	65 (22,6)	0,980 (0,664; 1,448); 0,9208	0,985 (0,729; 1,331); 1,0000	-0,0035 (-0,0722; 0,0652); 0,9208	n. e.	0,906 (0,641; 1,280); 0,5756
BR + Placebo	287	66 (23,0)				n. e.	
Husten							
BR + Ibrutinib	287	62 (21,6)	0,793 (0,539; 1,167); 0,2393	0,838 (0,624; 1,125); 0,2802	-0,0418 (-0,1113; 0,0277); 0,2382	n. e.	0,659 (0,466; 0,930); 0,0178
BR + Placebo	287	74 (25,8)				n. e.	
Obstipation							
BR + Ibrutinib	287	55 (19,2)	1,124 (0,736; 1,716); 0,5894	1,100 (0,778; 1,555); 0,6660	0,0174 (-0,0458; 0,0807); 0,5892	n. e.	1,060 (0,721; 1,560); 0,7658
BR + Placebo	287	50 (17,4)				n. e.	

Arm	Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (*Safety*-Population)	Unerwünschtes Ereignis					
		n (%)	OR (95 %-KI); p-Wert[a]	RR (95 %-KI); p-Wert[a]	RD (95 %-KI); p-Wert[a]	Wochen, Median	HR (95 %-KI); p-Wert[a]
Infektion der oberen Atemwege							
BR + Ibrutinib	287	55 (19,2)	1,047 (0,689; 1,591); 0,8309	1,038 (0,739; 1,458); 0,9150	0,0070 (-0,0570; 0,0709); 0,8309	n. e.	0,840 (0,572; 1,232); 0,3722
BR + Placebo	287	53 (18,5)				n. e.	
Hautausschlag							
BR + Ibrutinib	287	55 (19,2)	1,764 (1,110; 2,803); 0,0163	1,618 (1,090; 2,401); 0,0207	0,0732 (0,0143; 0,1321); 0,0149	n. e.	1,454 (0,944; 2,239); 0,0891
BR + Placebo	287	34 (11,8)				n. e.	
Infusionsbedingte Reaktion							
BR + Ibrutinib	287	48 (16,7)	0,714 (0,470; 1,084); 0,1138	0,762 (0,543; 1,068); 0,1388	-0,0523 (-0,1167; 0,0122); 0,1121	n. e.	0,721 (0,480; 1,082); 0,1145
BR + Placebo	287	63 (22,0)				n. e.	
Bronchitis							
BR + Ibrutinib	287	44 (15,3)	1,443 (0,886; 2,351); 0,1409	1,375 (0,899; 2,103); 0,1752	0,0418 (-0,0135; 0,0972); 0,1387	n. e.	1,125 (0,707; 1,791); 0,6192
BR + Placebo	287	32 (11,1)				131,6	
Kopfschmerzen							
BR + Ibrutinib	287	43 (15,0)	0,900 (0,574; 1,412); 0,6462	0,915 (0,626; 1,338); 0,7307	-0,0139 (-0,0734; 0,0455); 0,6461	n. e.	0,851 (0,560; 1,291); 0,4474
BR + Placebo	287	47 (16,4)				n. e.	
Erbrechen							
BR + Ibrutinib	287	41 (14,3)	0,873 (0,553; 1,379); 0,5608	0,891 (0,605; 1,314); 0,6417	-0,0174 (-0,0761; 0,0412); 0,5605	n. e.	0,856 (0,561; 1,308); 0,4732
BR + Placebo	287	46 (16,0)				n. e.	

Arm	Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (*Safety*-Population)	Unerwünschtes Ereignis					
		n (%)	OR (95 %-KI); p-Wert[a]	RR (95 %-KI); p-Wert[a]	RD (95 %-KI); p-Wert[a]	Wochen, Median	HR (95 %-KI); p-Wert[a]
Pneumonie							
BR + Ibrutinib	287	40 (13,9)	1,061 (0,658; 1,711); 0,8075	1,053 (0,697; 1,590); 0,9031	0,0070 (-0,0491; 0,0630); 0,8075	n. e.	0,924 (0,591; 1,446); 0,7298
BR + Placebo	287	38 (13,2)				n. e.	
Appetitlosigkeit							
BR + Ibrutinib	287	38 (13,2)	0,890 (0,555; 1,429); 0,6299	0,905 (0,602; 1,359); 0,7179	-0,0139 (-0,0706; 0,0427); 0,6297	n. e.	0,836 (0,537; 1,302); 0,4286
BR + Placebo	287	42 (14,6)				n. e.	
Peripheres Ödem							
BR + Ibrutinib	287	37 (12,9)	1,101 (0,670; 1,811); 0,7038	1,088 (0,704; 1,683); 0,8000	0,0105 (-0,0434; 0,0643); 0,7037	n. e.	1,035 (0,649; 1,651); 0,8863
BR + Placebo	287	34 (11,8)				n. e.	
Muskelspasmen							
BR + Ibrutinib	287	37 (12,9)	2,886 (1,524; 5,465); 0,0011	2,643 (1,461; 4,781); 0,0011	0,0801 (0,0341; 0,1262); 0,0007	n. e.	2,497 (1,347; 4,629); 0,0037
BR + Placebo	287	14 (4,9)				n. e.	
Febrile Neutropenie							
BR + Ibrutinib	287	35 (12,2)	1,522 (0,880; 2,631); 0,1327	1,458 (0,891; 2,388); 0,1689	0,0383 (-0,0113; 0,0879); 0,1298	n. e.	1,403 (0,833; 2,363); 0,2027
BR + Placebo	287	24 (8,4)				n. e.	
Abdominale Schmerzen							
BR + Ibrutinib	287	35 (12,2)	1,522 (0,880; 2,631); 0,1327	1,458 (0,891; 2,388); 0,1689	0,0383 (-0,0113; 0,0879); 0,1298	n. e.	1,373 (0,813; 2,316); 0,2354
BR + Placebo	287	24 (8,4)				n. e.	

Arm	Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (*Safety*-Population)	Unerwünschtes Ereignis					
		n (%)	OR (95 %-KI); p-Wert[a]	RR (95 %-KI); p-Wert[a]	RD (95 %-KI); p-Wert[a]	Wochen, Median	HR (95 %-KI); p-Wert[a]
Arthralgie							
BR + Ibrutinib	287	35 (12,2)	1,285 (0,759; 2,175); 0,3508	1,250 (0,782; 1,998); 0,4232	0,0244 (-0,0267; 0,0755); 0,3496	n. e.	1,082 (0,654; 1,790); 0,7593
BR + Placebo	287	28 (9,8)				n. e.	
Nasopharyngitis							
BR + Ibrutinib	287	34 (11,8)	1,349 (0,787; 2,313); 0,2764	1,308 (0,806; 2,121); 0,3396	0,0279 (-0,0221; 0,0779); 0,2746	n. e.	1,085 (0,648; 1,819); 0,7559
BR + Placebo	287	26 (9,1)				n. e.	
Hyperurikämie							
BR + Ibrutinib	287	33 (11,5)	1,646 (0,927; 2,920); 0,0887	1,571 (0,932; 2,649); 0,1151	0,0418 (-0,0058; 0,0895); 0,0854	n. e.	1,324 (0,752; 2,333); 0,3306
BR + Placebo	287	21 (7,3)				131,1	
Rückenschmerzen							
BR + Ibrutinib	287	33 (11,5)	1,565 (0,888; 2,757); 0,1212	1,500 (0,897; 2,508); 0,1557	0,0383 (-0,0097; 0,0864); 0,1180	n. e.	1,353 (0,783; 2,337); 0,2780
BR + Placebo	287	22 (7,7)				n. e.	
Frösteln							
BR + Ibrutinib	287	32 (11,1)	1,000 (0,595; 1,682); 1,0000	1,000 (0,630; 1,587); 1,0000	0,0000 (-0,0515; 0,0515); 1,0000	n. e.	0,968 (0,589; 1,593); 0,8996
BR + Placebo	287	32 (11,1)				n. e.	
Pruritus							
BR + Ibrutinib	287	32 (11,1)	0,966 (0,576; 1,619); 0,8952	0,970 (0,613; 1,533); 1,0000	-0,0035 (-0,0553; 0,0484); 0,8952	n. e.	0,885 (0,542; 1,444); 0,6243
BR + Placebo	287	33 (11,5)				n. e.	

Arm	Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (*Safety*-Population)	Unerwünschtes Ereignis					
		n (%)	OR (95 %-KI); p-Wert[a]	RR (95 %-KI); p-Wert[a]	RD (95 %-KI); p-Wert[a]	Wochen, Median	HR (95 %-KI); p-Wert[a]
Hypertension							
BR + Ibrutinib	287	31 (10,8)	2,361 (1,228; 4,540); 0,0100	2,214 (1,204; 4,073); 0,0122	0,0592 (0,0155; 0,1029); 0,0079	n. e.	1,761 (0,924; 3,355); 0,0855
BR + Placebo	287	14 (4,9)				n. e.	
Sinusitis							
BR + Ibrutinib	287	29 (10,1)	1,128 (0,647; 1,969); 0,6707	1,115 (0,674; 1,845); 0,7770	0,0105 (-0,0377; 0,0586); 0,6705	n. e.	0,935 (0,547; 1,597); 0,8051
BR + Placebo	287	26 (9,1)				n. e.	
Myalgie							
BR + Ibrutinib	287	26 (9,1)	1,806 (0,936; 3,487); 0,0781	1,733 (0,938; 3,203); 0,1041	0,0383 (-0,0037; 0,0803); 0,0738	n. e.	1,593 (0,840; 3,022); 0,1539
BR + Placebo	287	15 (5,2)				n. e.	
Insomnie							
BR + Ibrutinib	287	26 (9,1)	1,330 (0,724; 2,441); 0,3576	1,300 (0,743; 2,275); 0,4424	0,0209 (-0,0235; 0,0653); 0,3560	n. e.	1,162 (0,645; 2,092); 0,6173
BR + Placebo	287	20 (7,0)				n. e.	
Kontusion							
BR + Ibrutinib	287	25 (8,7)	2,947 (1,351; 6,432); 0,0066	2,778 (1,320; 5,846); 0,0072	0,0557 (0,0174; 0,0941); 0,0044	n. e.	2,410 (1,115; 5,212); 0,0253
BR + Placebo	287	9 (3,1)				n. e.	
Hämatome							
BR + Ibrutinib	287	25 (8,7)	9,031 (2,695; 30,260); 0,0004	8,333 (2,545; 27,292); <0,0001	0,0767 (0,0420; 0,1113); <0,0001	n. e.	7,976 (2,404; 26,460); 0,0007
BR + Placebo	287	3 (1,0)				n. e.	

Arm	Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (*Safety*-Population)	Unerwünschtes Ereignis					
		n (%)	OR (95 %-KI); p-Wert[a]	RR (95 %-KI); p-Wert[a]	RD (95 %-KI); p-Wert[a]	Wochen, Median	HR (95 %-KI); p-Wert[a]
Vorhofflimmern							
BR + Ibrutinib	287	24 (8,4)	3,649 (1,546; 8,610); 0,0031	3,429 (1,501; 7,830); 0,0026	0,0592 (0,0226; 0,0959); 0,0015	n. e.	2,835 (1,207; 6,657); 0,0168
BR + Placebo	287	7 (2,4)				n. e.	
Asthenie							
BR + Ibrutinib	287	24 (8,4)	1,000 (0,554; 1,806); 1,0000	1,000 (0,582; 1,719); 1,0000	0,0000 (-0,0453; 0,0453); 1,0000	n. e.	0,875 (0,492; 1,555); 0,6479
BR + Placebo	287	24 (8,4)				n. e.	
Trockene Haut							
BR + Ibrutinib	287	24 (8,4)	1,449 (0,761; 2,760); 0,2588	1,412 (0,775; 2,571); 0,3309	0,0244 (-0,0177; 0,0665); 0,2561	n. e.	1,274 (0,681; 2,384); 0,4486
BR + Placebo	287	17 (5,9)				n. e.	
Dyspepsie							
BR + Ibrutinib	287	23 (8,0)	1,049 (0,571; 1,929); 0,8766	1,045 (0,597; 1,832); 1,0000	0,0035 (-0,0405; 0,0475); 0,8766	n. e.	1,035 (0,577; 1,859); 0,9073
BR + Placebo	287	22 (7,7)				n. e.	
Infektion der Harnwege							
BR + Ibrutinib	287	23 (8,0)	1,476 (0,763; 2,855); 0,2481	1,438 (0,776; 2,663); 0,3197	0,0244 (-0,0167; 0,0655); 0,2451	n. e.	1,224 (0,640; 2,344); 0,5415
BR + Placebo	287	16 (5,6)				n. e.	
Oropharyngeale Schmerzen							
BR + Ibrutinib	287	23 (8,0)	1,163 (0,624; 2,168); 0,6346	1,150 (0,646; 2,047); 0,7515	0,0105 (-0,0326; 0,0535); 0,6343	n. e.	1,025 (0,559; 1,879); 0,9369
BR + Placebo	287	20 (7,0)				n. e.	

Arm	Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (*Safety*-Population)	Unerwünschtes Ereignis					
		n (%)	OR (95 %-KI); p-Wert[a]	RR (95 %-KI); p-Wert[a]	RD (95 %-KI); p-Wert[a]	Wochen, Median	HR (95 %-KI); p-Wert[a]
Verminderte Neutropilenzahl							
BR + Ibrutinib	287	21 (7,3)	1,337 (0,683; 2,618); 0,3968	1,312 (0,699; 2,463); 0,4971	0,0174 (-0,0227; 0,0576); 0,3951	n. e.	1,241 (0,645; 2,385); 0,5177
BR + Placebo	287	16 (5,6)				n. e.	
Hyperkaliämie							
BR + Ibrutinib	287	21 (7,3)	1,809 (0,873; 3,751); 0,1109	1,750 (0,878; 3,489); 0,1505	0,0314 (-0,0066; 0,0694); 0,1058	n. e.	1,734 (0,853; 3,526); 0,1281
BR + Placebo	287	12 (4,2)				n. e.	
Angststörung							
BR + Ibrutinib	287	21 (7,3)	1,981 (0,937; 4,188); 0,0735	1,909 (0,938; 3,887); 0,1002	0,0348 (-0,0026; 0,0723); 0,0681	n. e.	1,780 (0,852; 3,716); 0,1250
BR + Placebo	287	11 (3,8)				n. e.	
Hautläsionen							
BR + Ibrutinib	287	20 (7,0)	4,225 (1,563; 11,417); 0,0045	4,000 (1,522; 10,512); 0,0033	0,0523 (0,0191; 0,0854); 0,0020	n. e.	3,108 (1,152; 8,385); 0,0251
BR + Placebo	287	5 (1,7)				n. e.	
Schmerzen im Oberbauch							
BR + Ibrutinib	287	19 (6,6)	1,201 (0,605; 2,385); 0,6012	1,188 (0,623; 2,262); 0,7277	0,0105 (-0,0287; 0,0496); 0,6007	n. e.	1,177 (0,605; 2,291); 0,6305
BR + Placebo	287	16 (5,6)				n. e.	
Epistaxis							
BR + Ibrutinib	287	19 (6,6)	1,964 (0,897; 4,301); 0,0915	1,900 (0,899; 4,014); 0,1261	0,0314 (-0,0044; 0,0671) 0,0855	n. e.	1,838 (0,854; 3,955); 0,1195
BR + Placebo	287	10 (3,5)				n. e.	

Arm	Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (*Safety*-Population)	Unerwünschtes Ereignis					
		n (%)	OR (95 %-KI); p-Wert[a]	RR (95 %-KI); p-Wert[a]	RD (95 %-KI); p-Wert[a]	Wochen, Median	HR (95 %-KI); p-Wert[a]
Schmerzen in den Extremitäten							
BR + Ibrutinib	287	18 (6,3)	1,213 (0,599; 2,457); 0,5911	1,200 (0,617; 2,334); 0,7204	0,0105 (-0,0276; 0,0485); 0,5905	n. e.	1,023 (0,510; 2,055); 0,9480
BR + Placebo	287	15 (5,2)				n. e.	
Verschwommene Sicht							
BR + Ibrutinib	287	17 (5,9)	0,888 (0,452; 1,746); 0,7307	0,895 (0,475; 1,686); 0,8636	-0,0070 (-0,0466; 0,0327); 0,7306	n. e.	0,799 (0,412; 1,549); 0,5074
BR + Placebo	287	19 (6,6)				n. e.	
Konjunktivitis							
BR + Ibrutinib	287	17 (5,9)	1,066 (0,528; 2,154); 0,8577	1,062 (0,548; 2,061); 1,0000	0,0035 (-0,0346; 0,0416); 0,8577	n. e.	0,904 (0,451; 1,811); 0,7759
BR + Placebo	287	16 (5,6)				n. e.	
Dyspnoe							
BR + Ibrutinib	287	16 (5,6)	0,470 (0,252; 0,878); 0,0179	0,500 (0,281; 0,891); 0,0229	-0,0557 (-0,1008; -0,0107); 0,0153	n. e.	0,452 (0,246; 0,831); 0,0106
BR + Placebo	287	32 (11,1)				n. e.	
Leukopenie							
BR + Ibrutinib	287	15 (5,2)	0,824 (0,407; 1,669); 0,5911	0,833 (0,428; 1,621); 0,7204	-0,0105 (-0,0485; 0,0276); 0,5905	n. e.	0,800 (0,403; 1,587); 0,5225
BR + Placebo	287	18 (6,3)				n. e.	
Influenza							
BR + Ibrutinib	287	14 (4,9)	0,869 (0,416; 1,815); 0,7078	0,875 (0,435; 1,759); 0,8516	-0,0070 (-0,0434; 0,0294); 0,7076	n. e.	0,757 (0,366; 1,563); 0,4511
BR + Placebo	287	16 (5,6)				n. e.	

Arm	Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (*Safety*-Population)	Unerwünschtes Ereignis					
		n (%)	OR (95 %-KI); p-Wert[a]	RR (95 %-KI); p-Wert[a]	RD (95 %-KI); p-Wert[a]	Wochen, Median	HR (95 %-KI); p-Wert[a]
Gewichtsreduktion							
BR + Ibrutinib	287	14 (4,9)	0,766 (0,374; 1,572); 0,4679	0,778 (0,394; 1,534); 0,5859	-0,0139 (-0,0515; 0,0236); 0,4666	n. e.	0,720 (0,357; 1,452); 0,3585
BR + Placebo	287	18 (6,3)				n. e.	
Herpes oral							
BR + Ibrutinib	287	13 (4,5)	0,709 (0,341; 1,476); 0,3579	0,722 (0,361; 1,446); 0,4607	-0,0174 (-0,0544; 0,0195); 0,3555	n. e.	0,673 (0,329; 1,376); 0,2780
BR + Placebo	287	18 (6,3)				n. e.	
Produktiver Husten							
BR + Ibrutinib	287	11 (3,8)	0,596 (0,276; 1,285); 0,1864	0,611 (0,294; 1,271); 0,2525	-0,0244 (-0,0602; 0,0114); 0,1815	n. e.	0,559 (0,264; 1,187); 0,1300
BR + Placebo	287	18 (6,3)				n. e.	
Herpes zoster							
BR + Ibrutinib	287	10 (3,5)	0,540 (0,245; 1,190); 0,1263	0,556 (0,261; 1,183); 0,1740	-0,0279 (-0,0630; 0,0073); 0,1203	n. e.	0,341 (0,150; 0,774); 0,0101
BR + Placebo	287	18 (6,3)				n. e.	
CLL3001, BR-Population, erster Datenschnitt							
Neutropenie							
BR + Ibrutinib	52	34 (65,4)	0,746 (0,326; 1,704); 0,4865	0,912 (0,703; 1,183); 0,5328	-0,0631 (-0,2404; 0,1141); 0,4852	12,00	0,824 (0,515; 1,320); 0,4217
BR + Placebo	53	38 (71,7)				11,43	

Arm	Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (*Safety*-Population)	Unerwünschtes Ereignis					
		n (%)	OR (95 %-KI); p-Wert[a]	RR (95 %-KI); p-Wert[a]	RD (95 %-KI); p-Wert[a]	Wochen, Median	HR (95 %-KI); p-Wert[a]
Thrombozytopenie							
BR + Ibrutinib	52	22 (42,3)	1,117 (0,513; 2,433); 0,7797	1,068 (0,674; 1,691); 0,8439	0,0269 (-0,1612; 0,2149); 0,7796	n. e.	0,996 (0,543; 1,826); 0,9888
BR + Placebo	53	21 (39,6)				n. e.	
Übelkeit							
BR + Ibrutinib	52	20 (38,5)	1,445 (0,643; 3,249); 0,3728	1,274 (0,746; 2,175); 0,4152	0,0827 (-0,0983; 0,2637); 0,3703	n. e.	1,376 (0,708; 2,673); 0,3461
BR + Placebo	53	16 (30,2)				n. e.	
Diarrhö							
BR + Ibrutinib	52	17 (32,7)	1,854 (0,768; 4,475); 0,1696	1,575 (0,818; 3,032); 0,1907	0,1194 (-0,0485; 0,2872); 0,1634	n. e.	1,511 (0,705; 3,240); 0,2888
BR + Placebo	53	11 (20,8)				n. e.	
Pyrexie							
BR + Ibrutinib	52	16 (30,8)	1,911 (0,773; 4,727); 0,1610	1,631 (0,817; 3,255); 0,1805	0,1190 (-0,0448; 0,2828); 0,1544	n. e.	1,584 (0,718; 3,496); 0,2545
BR + Placebo	53	10 (18,9)				n. e.	
Bronchitis							
BR + Ibrutinib	52	13 (25,0)	4,083 (1,233; 13,513); 0,0212	3,313 (1,155; 9,498); 0,0181	0,1745 (0,0370; 0,3120); 0,0129	n. e.	2,893 (0,939; 8,916); 0,0643
BR + Placebo	53	4 (7,5)				n. e.	
Anämie							
BR + Ibrutinib	52	11 (21,2)	0,350 (0,148; 0,826) 0,0166	0,487 (0,265; 0,896) 0,0214	-0,2224 (-0,3960; -0,0489) 0,0120	n. e.	0,430 (0,209; 0,888) 0,0225
BR + Placebo	53	23 (43,4)				n. e.	

Arm	Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (*Safety*-Population)	Unerwünschtes Ereignis					
		n (%)	OR (95 %-KI); p-Wert[a]	RR (95 %-KI); p-Wert[a]	RD (95 %-KI); p-Wert[a]	Wochen, Median	HR (95 %-KI); p-Wert[a]
Pneumonie							
BR + Ibrutinib	52	11 (21,2)	1,509 (0,553; 4,119); 0,4219	1,401 (0,613; 3,203); 0,4571	0,0606 (-0,0864; 0,2076); 0,4192	n. e.	0,984 (0,389; 2,490); 0,9735
BR + Placebo	53	8 (15,1)				n. e.	
Kopfschmerzen							
BR + Ibrutinib	52	11 (21,2)	2,102 (0,714; 6,184); 0,1774	1,869 (0,746; 4,680); 0,1950	0,0983 (-0,0417; 0,2383); 0,1686	n. e.	1,760 (0,649; 4,773); 0,2671
BR + Placebo	53	6 (11,3)				n. e.	
Husten							
BR + Ibrutinib	52	9 (17,3)	1,023 (0,371; 2,824); 0,9646	1,019 (0,440; 2,363); 1,0000	0,0033 (-0,1409; 0,1475); 0,9646	n. e.	0,716 (0,280; 1,830); 0,4855
BR + Placebo	53	9 (17,0)				n. e.	
Obstipation							
BR + Ibrutinib	52	8 (15,4)	0,782 (0,282; 2,169); 0,6363	0,815 (0,349; 1,903); 0,7965	-0,0348 (-0,1787; 0,1091); 0,6352	n. e.	0,779 (0,307; 1,979); 0,5997
BR + Placebo	53	10 (18,9)				n. e.	
Erbrechen							
BR + Ibrutinib	52	8 (15,4)	1,424 (0,458; 4,433); 0,5416	1,359 (0,507; 3,646); 0,5786	0,0406 (-0,0893; 0,1706); 0,5400	n. e.	1,304 (0,450; 3,781); 0,6253
BR + Placebo	53	6 (11,3)				n. e.	
Fatigue							
BR + Ibrutinib	52	8 (15,4)	0,559 (0,210; 1,490); 0,2451	0,627 (0,284; 1,387); 0,3299	-0,0914 (-0,2432; 0,0603); 0,2377	n. e.	0,520 (0,215; 1,260); 0,1478
BR + Placebo	53	13 (24,5)				n. e.	

Arm	Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (*Safety*-Population)	Unerwünschtes Ereignis					
		n (%)	OR (95 %-KI); p-Wert[a]	RR (95 %-KI); p-Wert[a]	RD (95 %-KI); p-Wert[a]	Wochen, Median	HR (95 %-KI); p-Wert[a]
Sinusitis							
BR + Ibrutinib	52	8 (15,4)	4,636 (0,935; 22,989); 0,0604	4,077 (0,908; 18,299); 0,0519	0,1161 (0,0054; 0,2268); 0,0398	n. e.	2,641 (0,553; 12,610); 0,2234
BR + Placebo	53	2 (3,8)				n. e.	
Peripheres Ödem							
BR + Ibrutinib	52	7 (13,5)	0,669 (0,234; 1,916); 0,4540	0,713 (0,294; 1,732); 0,5976	-0,00541 (-0,1944; 0,0863); 0,4503	n. e.	0,572 (0,214; 1,523); 0,2634
BR + Placebo	53	10 (18,9)				n. e.	
Infektion der oberen Atemwege							
BR + Ibrutinib	52	7 (13,5)	1,493 (0,442; 5,045); 0,5186	1,427 (0,484; 4,210); 0,5553	0,0403 (-0,0814; 0,1619); 0,5164	n. e.	1,171 (0,368; 3,724); 0,7891
BR + Placebo	53	5 (9,4)				n. e.	
Infusionsbedingte Reaktion							
BR + Ibrutinib	52	7 (13,5)	0,669 (0,234; 1,916); 0,4540	0,713 (0,294; 1,732); 0,5976	-0,00541 (-0,1944; 0,0863); 0,4503	n. e.	0,671 (0,236; 1,914); 0,4561
BR + Placebo	53	10 (18,9)				n. e.	
Pruritus							
BR + Ibrutinib	52	7 (13,5)	1,906 (0,523; 6,946); 0,3285	1,784 (0,555; 5,732); 0,3585	0,0591 (-0,0577; 0,1760); 0,3213	n. e.	1,506 (0,440; 5,156); 0,5146
BR + Placebo	53	4 (7,5)				n. e.	
Hämatome							
BR + Ibrutinib	52	7 (13,5)	n. b. (0,000; n. b.) n. b.	n. b. (n. b.; n. b.); n. b.	0,1346 (0,0418; 0,2274); 0,0045	n. e.	n. b. (n. b.; n. b.); n. b.
BR + Placebo	53	0 (0,0)				n. e.	

Arm	Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (*Safety*-Population)	Unerwünschtes Ereignis					
		n (%)	OR (95 %-KI); p-Wert[a]	RR (95 %-KI); p-Wert[a]	RD (95 %-KI); p-Wert[a]	Wochen, Median	HR (95 %-KI); p-Wert[a]
Hypertension							
BR + Ibrutinib	52	7 (13,5)	8,088 (0,958; 68,260); 0,0547	7,135 (0,909; 55,982); 0,0313	0,1157 (0,0160; 0,2155); 0,0229	n. e.	5,406 (0,661; 44,192); 0,1154
BR + Placebo	53	1 (1,9)				n. e.	
Febrile Neutropenie							
BR + Ibrutinib	52	6 (11,5)	1,022 (0,307; 3,400); 0,9720	1,019 (0,351; 2,956); 1,0000	0,0022 (-0,1195; 0,1239); 0,9720	n. e.	0,922 (0,296; 2,870); 0,8882
BR + Placebo	53	6 (11,3)				n. e.	
Frösteln							
BR + Ibrutinib	52	6 (11,5)	2,174 (0,514; 9,199); 0,2914	2,038 (0,538; 7,723); 0,3194	0,0588 (-0,0480; 0,1656); 0,2808	n. e.	1,920 (0,478; 7,722); 0,3581
BR + Placebo	53	3 (5,7)				n. e.	
Kontusion							
BR + Ibrutinib	52	6 (11,5)	n. b. (0,000; n. b.); n. b.	n. b. (n. b.; n. b.); n. b.	0,1154 (0,0285; 0,2022); 0,0092	n. e.	n. b. (0,000; n. b.); n. b.
BR + Placebo	53	0 (0,0)				n. e.	
Hyperurikämie							
BR + Ibrutinib	52	6 (11,5)	2,174 (0,514; 9,199); 0,2914	2,038 (0,538; 7,723); 0,3194	0,0588 (-0,0480; 0,1656); 0,2808	n. e.	1,871 (0,462; 7,586); 0,3802
BR + Placebo	53	3 (5,7)				n. e.	
Arthralgie							
BR + Ibrutinib	52	6 (11,5)	2,174 (0,514; 9,199); 0,2914	2,038 (0,538; 7,723); 0,3194	0,0588 (-0,0480; 0,1656); 0,2808	n. e.	1,487 (0,367; 6,029); 0,5789
BR + Placebo	53	3 (5,7)				n. e.	

Arm	Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (*Safety*-Population)	Unerwünschtes Ereignis					
		n (%)	OR (95 %-KI); p-Wert[a]	RR (95 %-KI); p-Wert[a]	RD (95 %-KI); p-Wert[a]	Wochen, Median	HR (95 %-KI); p-Wert[a]
Schlaflosigkeit							
BR + Ibrutinib	52	6 (11,5)	n. b. (0,000; n. b.); n. b.	n. b. (n. b.; n. b.); n. b.	0,1154 (0,0285; 0,2022); 0,0092	n. e.	n. b. (0,000; n. b.); n. b.
BR + Placebo	53	0 (0,0)				n. e.	
Oropharyngeale Schmerzen							
BR + Ibrutinib	52	6 (11,5)	1,022 (0,307; 3,400); 0,9720	1,019 (0,351; 2,956); 1,0000	0,0022 (-0,1195; 0,1239); 0,9720	n. e.	0,806 (0,257; 2,524); 0,7106
BR + Placebo	53	6 (11,3)				n. e.	
Hautausschlag							
BR + Ibrutinib	52	6 (11,5)	2,174 (0,514; 9,199); 0,2914	2,038 (0,538; 7,723); 0,3194	0,0588 (-0,0480; 0,1656); 0,2808	n. e.	1,450 (0,357; 5,898); 0,6035
BR + Placebo	53	3 (5,7)				n. e.	
Abdominale Schmerzen							
BR + Ibrutinib	52	5 (9,6)	0,833 (0,238; 2,920); 0,7756	0,849 (0,276; 2,612); 1,0000	-0,0171 (-0,1341; 0,1000); 0,7752	n. e.	0,789 (0,240; 2,595); 0,6969
BR + Placebo	53	6 (11,3)				n. e.	
Dyspepsie							
BR + Ibrutinib	52	5 (9,6)	2,713 (0,502; 14,658); 0,2463	2,548 (0,517; 12,552); 0,2699	0,0584 (-0,0367; 0,1536); 0,2288	n. e.	2,201 (0,418; 11,586); 0,3518
BR + Placebo	53	2 (3,8)				n. e.	
Nasopharyngitis							
BR + Ibrutinib	52	5 (9,6)	n. b. (n. b.; n. b.); n. b.	n. b. (n. b.; n. b.); n. b.	0,0962 (0,0160; 0,1763); 0,0187	n. e.	n. b. (n. b.; n. b.); n. b.
BR + Placebo	53	0 (0,0)				n. e.	

Arm	Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (*Safety*-Population)	Unerwünschtes Ereignis					
		n (%)	OR (95 %-KI); p-Wert[a]	RR (95 %-KI); p-Wert[a]	RD (95 %-KI); p-Wert[a]	Wochen, Median	HR (95 %-KI); p-Wert[a]
Appetitlosigkeit							
BR + Ibrutinib	52	5 (9,6)	0,598 (0,182; 1,967); 0,3976	0,637 (0,223; 1,820); 0,5553	-0,0548 (-0,1801; 0,0705); 0,3916	n. e.	0,538 (0,174; 1,668); 0,2829
BR + Placebo	53	8 (15,1)				n. e.	
Leukopenie							
BR + Ibrutinib	52	4 (7,7)	1,389 (0,295; 6,533); 0,6776	1,359 (0,320; 5,777); 0,7157	0,0203 (-0,0752; 0,1158); 0,6766	n. e.	1,231 (0,274; 5,533); 0,7867
BR + Placebo	53	3 (5,7)				n. e.	
Verminderte Sehschärfe							
BR + Ibrutinib	52	4 (7,7)	4,333 (0,468; 40,144); 0,1967	4,077 (0,471; 35,269); 0,2052	0,0581 (-0,0231; 0,1392); 0,1609	n. e.	3,789 (0,423; 33,926); 0,2337
BR + Placebo	53	1 (1,9)				n. e.	
Asthenie							
BR + Ibrutinib	52	4 (7,7)	1,021 (0,241; 4,317); 0,9776	1,019 (0,269; 3,862); 1,0000	0,0015 (-0,1001; 0,1030); 0,9776	n. e.	0,856 (0,212; 3,447); 0,8266
BR + Placebo	53	4 (7,5)				n. e.	
Bronchopneumonie							
BR + Ibrutinib	52	4 (7,7)	2,125 (0,372; 12,138); 0,3965	2,038 (0,390; 10,654); 0,4370	0,0392 (-0,0496; 0,1279); 0,3868	n. e.	1,394 (0,249; 7,787); 0,7054
BR + Placebo	53	2 (3,8)				n. e.	
Influenza							
BR + Ibrutinib	52	4 (7,7)	0,548 (0,150; 1,996); 0,3615	0,582 (0,181; 1,872); 0,5260	-0,0552 (-0,1716; 0,0613); 0,3532	n. e.	0,457 (0,133; 1,573); 0,2146
BR + Placebo	53	7 (13,2)				n. e.	

Arm	Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (*Safety*-Population)	Unerwünschtes Ereignis					
		n (%)	OR (95 %-KI); p-Wert[a]	RR (95 %-KI); p-Wert[a]	RD (95 %-KI); p-Wert[a]	Wochen, Median	HR (95 %-KI); p-Wert[a]
Alanin-Aminotransferase reduziert							
BR + Ibrutinib	52	4 (7,7)	1,389 (0,295; 6,533); 0,6776	1,359 (0,320; 5,777); 0,7157	0,0203 (-0,0752; 0,1158); 0,6766	n. e.	1,023 (0,225; 4,650); 0,9768
BR + Placebo	53	3 (5,7)				n. e.	
Aspartat-Aminotransferase reduziert							
BR + Ibrutinib	52	4 (7,7)	1,389 (0,295; 6,533); 0,6776	1,359 (0,320; 5,777); 0,7157	0,0203 (-0,0752; 0,1158); 0,6766	n. e.	1,060 (0,232; 4,836); 0,9402
BR + Placebo	53	3 (5,7)				n. e.	
Rückenschmerzen							
BR + Ibrutinib	52	4 (7,7)	4,333 (0,468; 40,144); 0,1967	4,077 (0,471; 35,269); 0,2052	0,0581 (-0,0231; 0,1392); 0,1609	n. e.	2,940 (0,322; 26,845); 0,3391
BR + Placebo	53	1 (1,9)				n. e.	
Muskelspasmen							
BR + Ibrutinib	52	4 (7,7)	4,333 (0,468; 40,144); 0,1967	4,077 (0,471; 35,269); 0,2052	0,0581 (-0,0231; 0,1392); 0,1609	n. e.	3,632 (0,404; 32,657); 0,2497
BR + Placebo	53	1 (1,9)				n. e.	
Myalgie							
BR + Ibrutinib	52	4 (7,7)	4,333 (0,468; 40,144); 0,1967	4,077 (0,471; 35,269); 0,2052	0,0581 (-0,0231; 0,1392); 0,1609	n. e.	3,389 (0,377; 30,502); 0,2762
BR + Placebo	53	1 (1,9)				n. e.	
Epistaxis							
BR + Ibrutinib	52	4 (7,7)	n. b. (0,0; n. b.); 0,946	n. b. (n. b.; n. b.); 0,0566	0,0769 (0,0045; 0,1493); 0,0374	n. e.	n. b. (0,0; n. b.); 0,9953
BR + Placebo	53	0 (0,0)				n. e.	

Arm	Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (*Safety*-Population)	Unerwünschtes Ereignis					
		n (%)	OR (95 %-KI); p-Wert[a]	RR (95 %-KI); p-Wert[a]	RD (95 %-KI); p-Wert[a]	Wochen, Median	HR (95 %-KI); p-Wert[a]
Vertigo							
BR + Ibrutinib	52	3 (5,8)	3,183 (0,320; 31,637); 0,3230	3,058 (0,329; 28,453); 0,3629	0,0388 (-0,0344; 0,1120); 0,2985	n. e.	2,987 (0,309; 28,877); 0,3444
BR + Placebo	53	1 (1,9)				n. e.	
Verschwommene Sicht							
BR + Ibrutinib	52	3 (5,8)	1,561 (0,250; 9,749); 0,6336	1,529 (0,266; 8,779); 0,6783	0,0200 (-0,0616; 0,1015); 0,631	n. e.	1,411 (0,235; 8,459); 0,7061
BR + Placebo	53	2 (3,8)				n. e.	
Stomatitis aphthosa							
BR + Ibrutinib	52	3 (5,8)	n. b. (0,0; n. b.); n. b.	n. b. (0,0; n. b.); n. b.	0,0577 (-0,0057; 0,1211); 0,0744	n. e.	n. b. (0,0; n. b.); n. b.
BR + Placebo	53	0 (0,0)				n. e.	
Stomatitis							
BR + Ibrutinib	52	3 (5,8)	1,561 (0,250; 9,749); 0,6336	1,529 (0,266; 8,779); 0,6783	0,0200 (-0,0616; 0,1015); 0,631	n. e.	1,332 (0,222; 7,997); 0,7536
BR + Placebo	53	2 (3,8)				n. e.	
Mukosale Inflammation							
BR + Ibrutinib	52	3 (5,8)	1,561 (0,250; 9,749); 0,6336	1,529 (0,266; 8,779); 0,6783	0,0200 (-0,0616; 0,1015); 0,631	n. e.	1,279 (0,212; 7,726); 0,7887
BR + Placebo	53	2 (3,8)				n. e.	
Nicht-kardiale Brustschmerzen							
BR + Ibrutinib	52	3 (5,8)	3,183 (0,320; 31,637); 0,3230	3,058 (0,329; 28,453); 0,3629	0,0388 (-0,0344; 0,1120); 0,2985	n. e.	2,875 (0,297; 27,834); 0,3618
BR + Placebo	53	1 (1,9)				n. e.	

Arm	Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (*Safety*-Population)	Unerwünschtes Ereignis					
		n (%)	OR (95 %-KI); p-Wert[a]	RR (95 %-KI); p-Wert[a]	RD (95 %-KI); p-Wert[a]	Wochen, Median	HR (95 %-KI); p-Wert[a]
Hyperbilirubinaemie							
BR + Ibrutinib	52	3 (5,8)	3,183 (0,320; 31,637); 0,3230	3,058 (0,329; 28,453); 0,3629	0,0388 (-0,0344; 0,1120); 0,2985	n. e.	2,774 (0,287; 26,837); 0,3781
BR + Placebo	53	1 (1,9)				n. e.	
Konjunktivitis							
BR + Ibrutinib	52	3 (5,8)	3,183 (0,320; 31,637); 0,3230	3,058 (0,329; 28,453); 0,3629	0,0388 (-0,0344; 0,1120); 0,2985	n. e.	2,361 (0,240; 23,171); 0,4611
BR + Placebo	53	1 (1,9)				n. e.	
Lungeninfektion							
BR + Ibrutinib	52	3 (5,8)	3,183 (0,320; 31,637); 0,3230	3,058 (0,329; 28,453); 0,3629	0,0388 (-0,0344; 0,1120); 0,2985	n. e.	2,731 (0,283; 26,324); 0,3848
BR + Placebo	53	1 (1,9)				n. e.	
Exkoriation							
BR + Ibrutinib	52	3 (5,8)	n. b. (0,0; n. b.); n. b.	n. b. (n. b.; n. b.); n. b.	0,0577 (-0,0057; 0,1211); 0,0744	n. e.	n. b. (0,0; n. b.); n. b.
BR + Placebo	53	0 (0,0)				n. e.	
Verminderte Neutrophilenzahl							
BR + Ibrutinib	52	3 (5,8)	1,561 (0,250; 9,749); 0,6336	1,529 (0,266; 8,779); 0,6783	0,0200 (-0,0616; 0,1015); 0,6314	n. e.	1,272 (0,212; 7,644); 0,7924
BR + Placebo	53	2 (3,8)				n. e.	
Gewichtsreduktion							
BR + Ibrutinib	52	3 (5,8)	0,402 (0,098; 1,650); 0,2060	0,437 (0,119; 1,598); 0,3194	-0,0744 (-0,1854; 0,0366); 0,1891	n. e.	0,312 (0,079; 1,226); 0,0953
BR + Placebo	53	7 (13,2)				n. e.	

Arm	Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (*Safety*-Population)	Unerwünschtes Ereignis					
		n (%)	OR (95 %-KI); p-Wert[a]	RR (95 %-KI); p-Wert[a]	RD (95 %-KI); p-Wert[a]	Wochen, Median	HR (95 %-KI); p-Wert[a]
Hypokaliämia							
BR + Ibrutinib	52	3 (5,8)	0,588 (0,133; 2,597); 0,4832	0,612 (0,154; 2,429); 0,7157	-0,0366 (-0,1377; 0,0644); 0,4772	n. e.	0,548 (0,131; 2,299); 0,4113
BR + Placebo	53	5 (9,4)				n. e.	
Schmerzen in den Extremitäten							
BR + Ibrutinib	52	3 (5,8)	1,020 (0,196; 5,303); 0,9808	1,019 (0,215; 4,821); 1,0000	0,0011 (-0,0877; 0,0899); 0,9808	n. e.	0,703 (0,138; 3,586); 0,6720
BR + Placebo	53	3 (5,7)				n. e.	
Basalzellkarzinom							
BR + Ibrutinib	52	3 (5,8)	3,183 (0,320; 31,637); 0,3230	3,058 (0,329; 28,453); 0,3629	0,0388 (-0,0344; 0,1120); 0,2985	n. e.	2,230 (0,232; 21,461); 0,4875
BR + Placebo	53	1 (1,9)				n. e.	
Schwindel							
BR + Ibrutinib	52	3 (5,8)	3,183 (0,320; 31,637); 0,3230	3,058 (0,329; 28,453); 0,3629	0,0388 (-0,0344; 0,1120); 0,2985	n. e.	2,329 (0,240; 22,613); 0,4659
BR + Placebo	53	1 (1,9)				n. e.	
Dysgeusie							
BR + Ibrutinib	52	3 (5,8)	3,183 (0,320; 31,637); 0,3230	3,058 (0,329; 28,453); 0,3629	0,0388 (-0,0344; 0,1120); 0,2985	n. e.	3,044 (0,317; 29,262); 0,3351
BR + Placebo	53	1 (1,9)				n. e.	
Angststörungen							
BR + Ibrutinib	52	3 (5,8)	3,183 (0,320; 31,637); 0,3230	3,058 (0,329; 28,453); 0,3629	0,0388 (-0,0344; 0,1120); 0,2985	n. e.	2,753 (0,286; 26,530); 0,3810
BR + Placebo	53	1 (1,9)				n. e.	

Arm	Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (*Safety*-Population)	Unerwünschtes Ereignis					
		n (%)	OR (95 %-KI); p-Wert[a]	RR (95 %-KI); p-Wert[a]	RD (95 %-KI); p-Wert[a]	Wochen, Median	HR (95 %-KI); p-Wert[a]
Dyspnoe							
BR + Ibrutinib	52	3 (5,8)	0,588 (0,133; 2,597); 0,4832	0,612 (0,154; 2,429); 0,7157	-0,0366 (-0,1377; 0,0644); 0,4772	n. e.	0,544 (0,129; 2,287); 0,4063
BR + Placebo	53	5 (9,4)				n. e.	
Trockene Haut							
BR + Ibrutinib	52	3 (5,8)	1,561 (0,250; 9,749); 0,6336	1,529 (0,266; 8,779); 0,6783	0,0200 (-0,0616; 0,1015); 0,6314	n. e.	1,380 (0,230; 8,288); 0,7250
BR + Placebo	53	2 (3,8)				n. e.	
Hautläsionen							
BR + Ibrutinib	52	3 (5,8)	n. b. (0,0; n. b.); n. b.	n. b. (n. b.; n. b.); n. b.	0,0577 (-0,0057; 0,1211); 0,0744	n. e.	n. b. (n. b.; n. b.); n. b.
BR + Placebo	53	0 (0,0)				n. e.	
Schmerzen im Oberbauch							
BR + Ibrutinib	52	2 (3,8)	0,490 (0,086; 2,799); 0,4223	0,510 (0,098; 2,663); 0,6783	-0,0370 (-0,1253; 0,0512); 0,4111	n. e.	0,426 (0,077; 2,346); 0,3270
BR + Placebo	53	4 (7,5)				n. e.	
Hypogammaglobulinämie							
BR + Ibrutinib	52	2 (3,8)	0,667 (0,107; 4,163); 0,6644	0,679 (0,118; 3,902); 1,0000	-0,0181 (-0,0994; 0,0631); 0,6617	n. e.	0,533 (0,088; 3,244); 0,4947
BR + Placebo	53	3 (5,7)				n. e.	
Cellulitis							
BR + Ibrutinib	52	2 (3,8)	0,490 (0,086; 2,799); 0,4223	0,510 (0,098; 2,663); 0,6783	-0,0370 (-0,1253; 0,0512); 0,4111	n. e.	0,416 (0,076; 2,275); 0,3117
BR + Placebo	53	4 (7,5)				n. e.	

Arm	Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (*Safety*-Population)	Unerwünschtes Ereignis					
		n (%)	OR (95 %-KI); p-Wert[a]	RR (95 %-KI); p-Wert[a]	RD (95 %-KI); p-Wert[a]	Wochen, Median	HR (95 %-KI); p-Wert[a]
Infektion der Harnwege							
BR + Ibrutinib	52	2 (3,8)	0,313 (0,060; 1,630); 0,1678	0,340 (0,072; 1,607); 0,2699	-0,0747 (-0,1748; 0,0253); 0,1431	n. e.	0,270 (0,054; 1,354); 0,1114
BR + Placebo	53	6 (11,3)				n. e.	
Hypokalzämie							
BR + Ibrutinib	52	2 (3,8)	0,490 (0,086; 2,799); 0,4223	0,510 (0,098; 2,663); 0,6783	-0,0370 (-0,1253; 0,0512); 0,4111	n. e.	0,485 (0,089; 2,653); 0,4042
BR + Placebo	53	4 (7,5)				n. e.	
Produktiver Husten							
BR + Ibrutinib	52	2 (3,8)	0,490 (0,086; 2,799); 0,4223	0,510 (0,098; 2,663); 0,6783	-0,0370 (-0,1253; 0,0512); 0,4111	n. e.	0,465 (0,085; 2,541); 0,3766
BR + Placebo	53	4 (7,5)				n. e.	
Abdominale Distension							
BR + Ibrutinib	52	1 (1,9)	0,327 (0,033; 3,248); 0,3399	0,340 (0,037; 3,161); 0,6178	-0,0374 (-0,1099; 0,0352); 0,3127	n. e.	0,292 (0,030; 2,812); 0,2865
BR + Placebo	53	3 (5,7)				n. e.	
Orale Candidiasis							
BR + Ibrutinib	52	1 (1,9)	0,240 (0,026; 2,225); 0,2092	0,255 (0,029; 2,204); 0,3629	-0,0562 (-0,1366; 0,0241); 0,1699	n. e.	0,198 (0,022; 1,806); 0,1510
BR + Placebo	53	4 (7,5)				n. e.	
Blut-Kreatinin erhöht							
BR + Ibrutinib	52	1 (1,9)	0,327 (0,033; 3,248); 0,3399	0,340 (0,037; 3,161); 0,6178	-0,0374 (-0,1099; 0,0352); 0,3127	n. e.	0,228 (0,023; 2,226); 0,2036
BR + Placebo	53	3 (5,7)				n. e.	

Arm	Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (*Safety*-Population)	Unerwünschtes Ereignis					
		n (%)	OR (95 %-KI); p-Wert[a]	RR (95 %-KI); p-Wert[a]	RD (95 %-KI); p-Wert[a]	Wochen, Median	HR (95 %-KI); p-Wert[a]
Posturaler Schwindel							
BR + Ibrutinib	52	1 (1,9)	0,188 (0,021; 1,670); 0,1337	0,204 (0,025; 1,686); 0,2052	-0,0751 (-0,1622; 0,0120); 0,0910	n. e.	0,168 (0,019; 1,447); 0,1043
BR + Placebo	53	5 (9,4)				n. e.	
Multi-Organversagen							
BR + Ibrutinib	52	0 (0,0)	0,0 (0,0; n. b.); n. b.	n. b. (n. b.; n. b.); n. b.	-0,0566 (-0,1188; 0,0056); 0,0745	n. e.	0,0 (0,0; n. b.); n. b.
BR + Placebo	53	3 (5,7)				n. e.	
Hypophosphatämie							
BR + Ibrutinib	52	0 (0,0)	0,0 (0,0; n. b.); n. b.	n. b. (n. b.; n. b.); n. b.	-0,0566 (-0,1188; 0,0056); 0,0745	n. e.	0,0 (0,0; n. b.); n. b.
BR + Placebo	53	3 (5,7)				n. e.	
CLL3001, BR-Population, zweiter Datenschnitt							
Neutropenie							
BR + Ibrutinib	52	34 (65,4)	0,746 (0,326; 1,704); 0,4865	0,912 (0,703; 1,183); 0,5328	-0,0631 (-0,2404; 0,1141); 0,4852	12,00	0,820 (0,512; 1,314); 0,4098
BR + Placebo	53	38 (71,7)				11,43	
Thrombozytopenie							
BR + Ibrutinib	52	22 (42,3)	1,117 (0,513; 2,433); 0,7797	1,068 (0,674; 1,691); 0,8439	0,0269 (-0,1612; 0,2149); 0,7796	n. e.	0,976 (0,531; 1,795) 0,9386
BR + Placebo	53	21 (39,6)				73,14	

Arm	Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (*Safety*-Population)	Unerwünschtes Ereignis					
		n (%)	OR (95 %-KI); p-Wert[a]	RR (95 %-KI); p-Wert[a]	RD (95 %-KI); p-Wert[a]	Wochen, Median	HR (95 %-KI); p-Wert[a]
Übelkeit							
BR + Ibrutinib	52	20 (38,5)	1,445 (0,643; 3,249); 0,3728	1,274 (0,746; 2,175); 0,4152	0,0827 (-0,0983; 0,2637); 0,3703	n. e.	1,376 (0,708; 2,673); 0,3461
BR + Placebo	53	16 (30,2)				n. e.	
Diarrhö							
BR + Ibrutinib	52	17 (32,7)	1,854 (0,768; 4,475); 0,1696	1,575 (0,818; 3,032); 0,1907	0,1194 (-0,0485; 0,2872); 0,1634	n. e.	1,507 (0,703; 3,233); 0,2918
BR + Placebo	53	11 (20,8)				n. e.	
Pyrexie							
BR + Ibrutinib	52	17 (32,7)	2,089 (0,850; 5,135); 0,1086	1,733 (0,877; 3,424); 0,1222	0,1382 (-0,0271; 0,3036); 0,1013	n. e.	1,584 (0,718; 3,496); 0,2545
BR + Placebo	53	10 (18,9)				n. e.	
Bronchitis							
BR + Ibrutinib	52	15 (28,8)	4,966 (1,522; 16,205) 0,0079	3,822 (1,358; 10,754); 0,0053	0,2130 (0,0708; 0,3552) 0,0033	n. e.	3,022 (0,989; 9,231) 0,0523
BR + Placebo	53	4 (7,5)				n. e.	
Pneumonie							
BR + Ibrutinib	52	12 (23,1)	1,687 (0,626; 4,544); 0,3007	1,529 (0,681; 3,432); 0,3299	0,0798 (-0,0698; 0,2295); 0,2959	n. e.	1,006 (0,401; 2,521); 0,9904
BR + Placebo	53	8 (15,1)				n. e.	
Kopfschmerzen							
BR + Ibrutinib	52	12 (23,1)	2,350 (0,809; 6,829); 0,1165	2,038 (0,827; 5,025); 0,1272	0,1176 (-0,0252; 0,2604); 0,1066	n. e.	1,773 (0,655; 4,797); 0,2596
BR + Placebo	53	6 (11,3)				n. e.	

Arm	Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (*Safety*-Population)	Unerwünschtes Ereignis					
		n (%)	OR (95 %-KI); p-Wert[a]	RR (95 %-KI); p-Wert[a]	RD (95 %-KI); p-Wert[a]	Wochen, Median	HR (95 %-KI); p-Wert[a]
Anämie							
BR + Ibrutinib	52	11 (21,2)	0,350 (0,148; 0,826); 0,0166	0,487 (0,265; 0,896); 0,0214	-0,2224 (-0,3960; -0,0489); 0,0120	n. e.	0,431 (0,209; 0,889); 0,0228
BR + Placebo	53	23 (43,4)				n. e.	
Husten							
BR + Ibrutinib	52	11 (21,2)	1,312 (0,493; 3,489); 0,5868	1,246 (0,563; 2,755); 0,6268	0,0417 (-0,1084; 0,1919); 0,5859	n. e.	0,754 (0,301; 1,886); 0,5463
BR + Placebo	53	9 (17,0)				n. e.	
Fatigue							
BR + Ibrutinib	52	10 (19,2)	0,733 (0,289; 1,859); 0,5125	0,784 (0,378; 1,627); 0,6381	-0,0530 (-0,2107; 0,1048); 0,5105	n. e.	0,567 (0,242; 1,329); 0,1921
BR + Placebo	53	13 (24,5)				n. e.	
Obstipation							
BR + Ibrutinib	52	9 (17,3)	0,900 (0,333; 2,434); 0,8356	0,917 (0,406; 2,073); 1,0000	-0,0156 (-0,1628; 0,1316); 0,8354	n. e.	0,792 (0,314; 1,996); 0,6205
BR + Placebo	53	10 (18,9)				n. e.	
Erbrechen							
BR + Ibrutinib	52	8 (15,4)	1,424 (0,458; 4,433); 0,5416	1,359 (0,507; 3,646); 0,5786	0,0406 (-0,0893; 0,1706); 0,5400	n. e.	1,304 (0,450; 3,781); 0,6253
BR + Placebo	53	6 (11,3)				n. e.	
Sinusitis							
BR + Ibrutinib	52	8 (15,4)	3,030 (0,757; 12,134); 0,1173	2,718 (0,763; 9,684); 0,1227	0,0972 (-0,0189; 0,2134); 0,1008	n. e.	1,618 (0,420; 6,231); 0,4845
BR + Placebo	53	3 (5,7)				n. e.	

Arm	Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (*Safety*-Population)	Unerwünschtes Ereignis					
		n (%)	OR (95 %-KI); p-Wert[a]	RR (95 %-KI); p-Wert[a]	RD (95 %-KI); p-Wert[a]	Wochen, Median	HR (95 %-KI); p-Wert[a]
Arthralgie							
BR + Ibrutinib	52	8 (15,4)	4,636 (0,935; 22,989); 0,0604	4,077 (0,908; 18,299); 0,0519	0,1161 (0,0054; 0,2268); 0,0398	n. e.	2,544 (0,522; 12,396); 0,2479
BR + Placebo	53	2 (3,8)				n. e.	
Hypertension							
BR + Ibrutinib	52	8 (15,4)	9,453 (1,138; 78,528); 0,0376	8,154 (1,057; 62,919); 0,0160	0,1350 (0,0303; 0,2397); 0,0115	n. e.	5,267 (0,642; 43,211); 0,1218
BR + Placebo	53	1 (1,9)				n. e.	
Peripheres Ödem							
BR + Ibrutinib	52	7 (13,5)	0,669 (0,234; 1,916); 0,4540	0,713 (0,294; 1,732) 0,5976	-0,0541 (-0,1944; 0,0863); 0,4503	n. e.	0,562 (0,210; 1,503); 0,2510
BR + Placebo	53	10 (18,9)				n. e.	
Infektion der oberen Atemwege							
BR + Ibrutinib	52	7 (13,5)	1,219 (0,380; 3,905); 0,7394	1,189 (0,428; 3,301) 0,7752	0,0214 (-0,1046; 0,1474); 0,7392	n. e.	0,888 (0,292; 2,697); 0,8342
BR + Placebo	53	6 (11,3)				n. e.	
Infusionsbedingte Reaktion							
BR + Ibrutinib	52	7 (13,5)	0,669 (0,234; 1,916); 0,4540	0,713 (0,294; 1,732) 0,5976	-0,0541 (-0,1944; 0,0863); 0,4503	n. e.	0,671 (0,236; 1,914); 0,4561
BR + Placebo	53	10 (18,9)				n. e.	
Oropharyngeale Schmerzen							
BR + Ibrutinib	52	7 (13,5)	1,219 (0,380; 3,905); 0,7394	1,189 (0,428; 3,301) 0,7752	0,0214 (-0,1046; 0,1474); 0,7392	n. e.	0,830 (0,270; 2,551); 0,7443
BR + Placebo	53	6 (11,3)				n. e.	

Arm	Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (*Safety*-Population)	Unerwünschtes Ereignis					
		n (%)	OR (95 %-KI); p-Wert[a]	RR (95 %-KI); p-Wert[a]	RD (95 %-KI); p-Wert[a]	Wochen, Median	HR (95 %-KI); p-Wert[a]
Pruritus							
BR + Ibrutinib	52	7 (13,5)	1,906 (0,523; 6,946); 0,3285	1,784 (0,555; 5,732); 0,3585	0,0591 (-0,0577; 0,1760); 0,3213	n. e.	1,506 (0,440; 5,156); 0,5146
BR + Placebo	53	4 (7,5)				n. e.	
Hautausschlag							
BR + Ibrutinib	52	7 (13,5)	2,593 (0,632; 10,632); 0,1858	2,378 (0,650; 8,703); 0,2013	0,0780 (-0,0337; 0,1897); 0,1710	n. e.	1,402 (0,344; 5,712); 0,6373
BR + Placebo	53	3 (5,7)				n. e.	
Hämatome							
BR + Ibrutinib	52	7 (13,5)	n. b. (0,000; n. b.) n. b.	n. b. (n. b.; n. b.); n. b.	0,1346 (0,0418; 0,2274); 0,0045	n. e.	n. b. (n. b.; n. b.); n. b.
BR + Placebo	53	0 (0,0)				n. e.	
Febrile Neutropenie							
BR + Ibrutinib	52	6 (11,5)	1,022 (0,307; 3,400); 0,9720	1,019 (0,351; 2,956); 1,0000	0,0022 (-0,1195; 0,1239); 0,9720	n. e.	0,922 (0,296; 2,870); 0,8882
BR + Placebo	53	6 (11,3)				n. e.	
Frösteln							
BR + Ibrutinib	52	6 (11,5)	2,174 (0,514; 9,199); 0,2914	2,038 (0,538; 7,723); 0,3194	0,0588 (-0,0480; 0,1656); 0,2808	n. e.	1,920 (0,478; 7,722); 0,3581
BR + Placebo	53	3 (5,7)				n. e.	
Kontusion							
BR + Ibrutinib	52	6 (11,5)	n. b. (0,000; n. b.); n. b.	n. b. (n. b.; n. b.); n. b.	0,1154 (0,0285; 0,2022); 0,0092	n. e.	n. b. (0,000; n. b.); n. b.
BR + Placebo	53	0 (0,0)				n. e.	

Arm	Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (*Safety*-Population)	Unerwünschtes Ereignis					
		n (%)	OR (95 %-KI); p-Wert[a]	RR (95 %-KI); p-Wert[a]	RD (95 %-KI); p-Wert[a]	Wochen, Median	HR (95 %-KI); p-Wert[a]
Appetitlosigkeit							
BR + Ibrutinib	52	6 (11,5)	0,734 (0,236; 2,284) 0,5930	0,764 (0,285; 2,051); 0,7752	-0,0356 (-0,1653; 0,0942); 0,5911	n. e.	0,537 (0,173; 1,665); 0,2814
BR + Placebo	53	8 (15,1)				n. e.	
Hyperurikämie							
BR + Ibrutinib	52	6 (11,5)	2,174 (0,514; 9,199); 0,2914	2,038 (0,538; 7,723); 0,3194	0,0588 (-0,0480; 0,1656); 0,2808	n. e.	1,871 (0,462; 7,586); 0,3802
BR + Placebo	53	3 (5,7)				n. e.	
Rückenschmerzen							
BR + Ibrutinib	52	6 (11,5)	6,782 (0,787; 58,450); 0,0815	6,115 (0,762; 49,056); p=0,0601	0,0965 (0,0023; 0,1908); 0,0447	n. e.	3,081 (0,345; 27,491); 0,3136
BR + Placebo	53	1 (1,9)				n. e.	
Myalgie							
BR + Ibrutinib	52	6 (11,5)	n. b. (n. b.; n. b.); n. b.	n. b. (n. b.; n. b.); n. b.	0,1154 (0,0285; 0,2022); 0,0092	n. e.	n. b. (n. b.; n. b.); n. b.
BR + Placebo	53	0 (0,0)				n. e.	
Insomnie							
BR + Ibrutinib	52	6 (11,5)	n. b. (n. b.; n. b.); n. b.	n. b. (n. b.; n. b.); n. b.	0,1154 (0,0285; 0,2022); 0,0092	n. e.	n. b. (n. b.; n. b.); n. b.
BR + Placebo	53	0 (0,0)				n. e.	
Abdominale Schmerzen							
BR + Ibrutinib	52	5 (9,6)	0,833 (0,238; 2,920); 0,7756	0,849 (0,276; 2,612); 1,0000	-0,0171 (-0,1341; 0,1000); 0,7752	n. e.	0,789 (0,240; 2,595); 0,6969
BR + Placebo	53	6 (11,3)				n. e.	

Arm	Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (*Safety*-Population)	Unerwünschtes Ereignis					
		n (%)	OR (95 %-KI); p-Wert[a]	RR (95 %-KI); p-Wert[a]	RD (95 %-KI); p-Wert[a]	Wochen, Median	HR (95 %-KI); p-Wert[a]
Dyspepsie							
BR + Ibrutinib	52	5 (9,6)	2,713 (0,502; 14,658); 0,2463	2,548 (0,517; 12,552); 0,2699	0,0584 (-0,0367; 0,1536); 0,2288	n. e.	2,184 (0,414; 11,520); 0,3573
BR + Placebo	53	2 (3,8)				n. e.	
Nasopharyngitis							
BR + Ibrutinib	52	5 (9,6)	n. b. (n. b.; n. b.); n. b.	n. b. (n. b.; n. b.); n. b.	0,0962 (0,0160; 0,1763); 0,0187	n. e.	n. b. (n. b.; n. b.); n. b.
BR + Placebo	53	0 (0,0)				n. e.	
Appetitlosigkeit							
BR + Ibrutinib	52	5 (9,6)	0,598 (0,182; 1,967); 0,3976	0,637 (0,223; 1,820); 0,5553	-0,0548 (-0,1801; 0,0705); 0,3916	n. e.	0,538 (0,174; 1,668); 0,2829
BR + Placebo	53	8 (15,1)				n. e.	
Muskelspasmen							
BR + Ibrutinib	52	5 (9,6)	5,532 (0,623; 49,082); 0,1246	5,096 (0,616; 42,147); 0,1125	0,0773 (-0,0108; 0,1654); 0,0856	n. e.	3,923 (0,448; 34,324); 0,2168
BR + Placebo	53	1 (1,9)				n. e.	
Leukopenie							
BR + Ibrutinib	52	4 (7,7)	1,389 (0,295; 6,533); 0,6776	1,359 (0,320; 5,777); 0,7157	0,0203 (-0,0752; 0,1158); 0,6766	n. e.	1,231 (0,274; 5,533); 0,7867
BR + Placebo	53	3 (5,7)				n. e.	
Verminderte Sehschärfe							
BR + Ibrutinib	52	4 (7,7)	4,333 (0,468; 40,144); 0,1967	4,077 (0,471; 35,269); 0,2052	0,0581 (-0,0231; 0,1392); 0,1609	n. e.	3,789 (0,423; 33,926); 0,2337
BR + Placebo	53	1 (1,9)				n. e.	

Arm	Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (*Safety*-Population)	Unerwünschtes Ereignis					
		n (%)	OR (95 %-KI); p-Wert[a]	RR (95 %-KI); p-Wert[a]	RD (95 %-KI); p-Wert[a]	Wochen, Median	HR (95 %-KI); p-Wert[a]
Asthenie							
BR + Ibrutinib	52	4 (7,7)	1,021 (0,241; 4,317); 0,9776	1,019 (0,269; 3,862); 1,0000	0,0015 (-0,1001; 0,1030); 0,9776	n. e.	0,856 (0,212; 3,447); 0,8266
BR + Placebo	53	4 (7,5)				n. e.	
Bronchopneumonie							
BR + Ibrutinib	52	4 (7,7)	2,125 (0,372; 12,138); 0,3965	2,038 (0,390; 10,654); 0,4370	0,0392 (-0,0496; 0,1279); 0,3868	n. e.	1,394 (0,249; 7,787); 0,7054
BR + Placebo	53	2 (3,8)				n. e.	
Influenza							
BR + Ibrutinib	52	4 (7,7)	0,548 (0,150; 1,996); 0,3615	0,582 (0,181; 1,872); 0,5260	-0,0552 (-0,1716; 0,0613); 0,3532	n. e.	0,457 (0,133; 1,573); 0,2146
BR + Placebo	53	7 (13,2)				n. e.	
Alanin-Aminotransferase reduziert							
BR + Ibrutinib	52	4 (7,7)	1,389 (0,295; 6,533); 0,6776	1,359 (0,320; 5,777); 0,7157	0,0203 (-0,0752; 0,1158); 0,6766	n. e.	1,023 (0,225; 4,650); 0,9768
BR + Placebo	53	3 (5,7)				n. e.	
Aspartat-Aminotransferase reduziert							
BR + Ibrutinib	52	4 (7,7)	1,389 (0,295; 6,533); 0,6776	1,359 (0,320; 5,777); 0,7157	0,0203 (-0,0752; 0,1158); 0,6766	n. e.	1,060 (0,232; 4,836); 0,9402
BR + Placebo	53	3 (5,7)				n. e.	
Epistaxis							
BR + Ibrutinib	52	4 (7,7)	n. b. (0,0; n. b.); n. b.	n. b. (n. b.; n. b.); n. b.	0,0769 (0,0045; 0,1493); 0,0374	n. e.	n. b. (0,0; n. b.); n. b.
BR + Placebo	53	0 (0,0)				n. e.	

Arm	Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (*Safety*-Population)	Unerwünschtes Ereignis					
		n (%)	OR (95 %-KI); p-Wert[a]	RR (95 %-KI); p-Wert[a]	RD (95 %-KI); p-Wert[a]	Wochen, Median	HR (95 %-KI); p-Wert[a]
Hautläsionen							
BR + Ibrutinib	52	4 (7,7)	n. b. (0,0; n. b.); n. b.	n. b. (n. b.; n. b.); n. b.	0,0769 (0,0045; 0,1493); 0,0374	n. e.	n. b. (n. b.; n. b.); n. b.
BR + Placebo	53	0 (0,0)				n. e.	
Vertigo							
BR + Ibrutinib	52	3 (5,8)	3,183 (0,320; 31,637); 0,3230	3,058 (0,329; 28,453); 0,3629	0,0388 (-0,0344; 0,1120); 0,2985	n. e.	2,987 (0,309; 28,877); 0,3444
BR + Placebo	53	1 (1,9)				n. e.	
Verschwommene Sicht							
BR + Ibrutinib	52	3 (5,8)	1,561 (0,250; 9,749); 0,6336	1,529 (0,266; 8,779); 0,6783	0,0200 (-0,0616; 0,1015); 0,631	n. e.	1,411 (0,235; 8,459); 0,7061
BR + Placebo	53	2 (3,8)				n. e.	
Schmerzen im Oberbauch							
BR + Ibrutinib	52	3 (5,8)	0,750 (0,159; 3,528); 0,7158	0,764 (0,180; 3,250); 1,0000	-0,0178 (-0,1130; 0,0775); 0,7145	n. e.	0,557 (0,121; 2,561); 0,4522
BR + Placebo	53	4 (7,5)				n. e.	
Stomatitis aphthosa							
BR + Ibrutinib	52	3 (5,8)	n. b. (0,0; n. b.); n. b.	n. b. (0,0; n. b.); n. b.	0,0577 (-0,0057; 0,1211); 0,0744	n. e.	n. b. (0,0; n. b.); n. b.
BR + Placebo	53	0 (0,0)				n. e.	
Stomatitis							
BR + Ibrutinib	52	3 (5,8)	1,561 (0,250; 9,749); 0,6336	1,529 (0,266; 8,779); 0,6783	0,0200 (-0,0616; 0,1015); 0,631	n. e.	1,332 (0,222; 7,997); 0,7536
BR + Placebo	53	2 (3,8)				n. e.	

Arm	Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (*Safety*-Population)	Unerwünschtes Ereignis					
		n (%)	OR (95 %-KI); p-Wert[a]	RR (95 %-KI); p-Wert[a]	RD (95 %-KI); p-Wert[a]	Wochen, Median	HR (95 %-KI); p-Wert[a]
Mukosale Inflammation							
BR + Ibrutinib	52	3 (5,8)	1,561 (0,250; 9,749); 0,6336	1,529 (0,266; 8,779); 0,6783	0,0200 (-0,0616; 0,1015); 0,631	n. e.	1,279 (0,212; 7,726); 0,7887
BR + Placebo	53	2 (3,8)				n. e.	
Nicht-kardiale Brustschmerzen							
BR + Ibrutinib	52	3 (5,8)	3,183 (0,320; 31,637); 0,3230	3,058 (0,329; 28,453); 0,3629	0,0388 (-0,0344; 0,1120); 0,2985	n. e.	2,875 (0,297; 27,834); 0,3618
BR + Placebo	53	1 (1,9)				n. e.	
Hyperbilirubinaemie							
BR + Ibrutinib	52	3 (5,8)	3,183 (0,320; 31,637); 0,3230	3,058 (0,329; 28,453); 0,3629	0,0388 (-0,0344; 0,1120); 0,2985	n. e.	2,774 (0,287; 26,837); 0,3781
BR + Placebo	53	1 (1,9)				n. e.	
Konjunktivitis							
BR + Ibrutinib	52	3 (5,8)	3,183 (0,320; 31,637); 0,3230	3,058 (0,329; 28,453); 0,3629	0,0388 (-0,0344; 0,1120); 0,2985	n. e.	2,361 (0,240; 23,171); 0,4611
BR + Placebo	53	1 (1,9)				n. e.	
Lungeninfektion							
BR + Ibrutinib	52	3 (5,8)	3,183 (0,320; 31,637); 0,3230	3,058 (0,329; 28,453); 0,3629	0,0388 (-0,0344; 0,1120); 0,2985	n. e.	2,731 (0,283; 26,324); 0,3848
BR + Placebo	53	1 (1,9)				n. e.	
Infektion der Harnwege							
BR + Ibrutinib	52	3 (5,8)	0,480 (0,113; 2,029); 0,3181	0,510 (0,135; 1,931); 0,4882	-0,0555 (-0,1618; 0,0508); 0,3059	n. e.	0,270 (0,054; 1,354); 0,1114
BR + Placebo	53	6 (11,3)				n. e.	

Arm	Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (*Safety*-Population)	Unerwünschtes Ereignis					
		n (%)	OR (95 %-KI); p-Wert[a]	RR (95 %-KI); p-Wert[a]	RD (95 %-KI); p-Wert[a]	Wochen, Median	HR (95 %-KI); p-Wert[a]
Exkoriation							
BR + Ibrutinib	52	3 (5,8)	n. b. (0,0; n. b.); n. b.	n. b. (n. b.; n. b.); n. b.	0,0577 (-0,0057; 0,1211); 0,0744	n. e.	n. b. (0,0; n. b.); n. b.
BR + Placebo	53	0 (0,0)				n. e.	
Verminderte Neutrophilenzahl							
BR + Ibrutinib	52	3 (5,8)	1,561 (0,250; 9,749); 0,6336	1,529 (0,266; 8,779); 0,6783	0,0200 (-0,0616; 0,1015); 0,6314	n. e.	1,272 (0,212; 7,644); 0,7924
BR + Placebo	53	2 (3,8)				n. e.	
Gewichtsreduktion							
BR + Ibrutinib	52	3 (5,8)	0,402 (0,098; 1,650); 0,2060	0,437 (0,119; 1,598); 0,3194	-0,0744 (-0,1854; 0,0366); 0,1891	n. e.	0,312 (0,079; 1,226); 0,0953
BR + Placebo	53	7 (13,2)				n. e.	
Hypokaliämia							
BR + Ibrutinib	52	3 (5,8)	0,588 (0,133; 2,597); 0,4832	0,612 (0,154; 2,429); 0,7157	-0,0366 (-0,1377; 0,0644); 0,4772	n. e.	0,548 (0,131; 2,299); 0,4113
BR + Placebo	53	5 (9,4)				n. e.	
Schmerzen in den Extremitäten							
BR + Ibrutinib	52	3 (5,8)	1,020 (0,196; 5,303); 0,9808	1,019 (0,215; 4,821); 1,0000	0,0011 (-0,0877; 0,0899); 0,9808	n. e.	0,703 (0,138; 3,586); 0,6720
BR + Placebo	53	3 (5,7)				n. e.	
Basalzellkarzinom							
BR + Ibrutinib	52	3 (5,8)	3,183 (0,320; 31,637); 0,3230	3,058 (0,329; 28,453); 0,3629	0,0388 (-0,0344; 0,1120); 0,2985	n. e.	2,230 (0,232; 21,461); 0,4875
BR + Placebo	53	1 (1,9)				n. e.	

Arm	Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (*Safety*-Population)	Unerwünschtes Ereignis					
		n (%)	OR (95 %-KI); p-Wert[a]	RR (95 %-KI); p-Wert[a]	RD (95 %-KI); p-Wert[a]	Wochen, Median	HR (95 %-KI); p-Wert[a]
Schwindel							
BR + Ibrutinib	52	3 (5,8)	3,183 (0,320; 31,637); 0,3230	3,058 (0,329; 28,453); 0,3629	0,0388 (-0,0344; 0,1120); 0,2985	n. e.	2,329 (0,240; 22,613); 0,4659
BR + Placebo	53	1 (1,9)				n. e.	
Dysgeusie							
BR + Ibrutinib	52	3 (5,8)	3,183 (0,320; 31,637); 0,3230	3,058 (0,329; 28,453); 0,3629	0,0388 (-0,0344; 0,1120); 0,2985	n. e.	3,044 (0,317; 29,262); 0,3351
BR + Placebo	53	1 (1,9)				n. e.	
Angststörungen							
BR + Ibrutinib	52	3 (5,8)	3,183 (0,320; 31,637); 0,3230	3,058 (0,329; 28,453); 0,3629	0,0388 (-0,0344; 0,1120); 0,2985	n. e.	2,753 (0,286; 26,530); 0,3810
BR + Placebo	53	1 (1,9)				n. e.	
Dyspnoe							
BR + Ibrutinib	52	3 (5,8)	0,588 (0,133; 2,597); 0,4832	0,612 (0,154; 2,429); 0,7157	-0,0366 (-0,1377; 0,0644); 0,4772	n. e.	0,544 (0,129; 2,287); 0,4063
BR + Placebo	53	5 (9,4)				n. e.	
Trockene Haut							
BR + Ibrutinib	52	3 (5,8)	1,561 (0,250; 9,749); 0,6336	1,529 (0,266; 8,779); 0,6783	0,0200 (-0,0616; 0,1015); 0,6314	n. e.	1,380 (0,230; 8,288); 0,7250
BR + Placebo	53	2 (3,8)				n. e.	
Hypogammaglobulinämie							
BR + Ibrutinib	52	2 (3,8)	0,667 (0,107; 4,163); 0,6644	0,679 (0,118; 3,902); 1,0000	-0,0181 (-0,0994; 0,0631); 0,6617	n. e.	0,533 (0,088; 3,244); 0,4947
BR + Placebo	53	3 (5,7)				n. e.	

Arm	Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (*Safety*-Population)	Unerwünschtes Ereignis					
		n (%)	OR (95 %-KI); p-Wert[a]	RR (95 %-KI); p-Wert[a]	RD (95 %-KI); p-Wert[a]	Wochen, Median	HR (95 %-KI); p-Wert[a]
Cellulitis							
BR + Ibrutinib	52	2 (3,8)	0,490 (0,086; 2,799); 0,4223	0,510 (0,098; 2,663); 0,6783	-0,0370 (-0,1253; 0,0512); 0,4111	n. e.	0,416 (0,076; 2,275); 0,3117
BR + Placebo	53	4 (7,5)				n. e.	
Hypokalzämie							
BR + Ibrutinib	52	2 (3,8)	0,490 (0,086; 2,799); 0,4223	0,510 (0,098; 2,663); 0,6783	-0,0370 (-0,1253; 0,0512); 0,4111	n. e.	0,485 (0,089; 2,653); 0,4042
BR + Placebo	53	4 (7,5)				n. e.	
Produktiver Husten							
BR + Ibrutinib	52	2 (3,8)	0,490 (0,086; 2,799); 0,4223	0,510 (0,098; 2,663); 0,6783	-0,0370 (-0,1253; 0,0512); 0,4111	n. e.	0,465 (0,085; 2,541); 0,3766
BR + Placebo	53	4 (7,5)				n. e.	
Abdominale Distension							
BR + Ibrutinib	52	1 (1,9)	0,327 (0,033; 3,248); 0,3399	0,340 (0,037; 3,161); 0,6178	-0,0374 (-0,1099; 0,0352); 0,3127	n. e.	0,292 (0,030; 2,812); 0,2865
BR + Placebo	53	3 (5,7)				n. e.	
Orale Candidiasis							
BR + Ibrutinib	52	1 (1,9)	0,240 (0,026; 2,225); 0,2092	0,255 (0,029; 2,204); 0,3629	-0,0562 (-0,1366; 0,0241); 0,1699	n. e.	0,198 (0,022; 1,806); 0,1510
BR + Placebo	53	4 (7,5)				n. e.	
Blut-Kreatinin erhöht							
BR + Ibrutinib	52	1 (1,9)	0,327 (0,033; 3,248); 0,3399	0,340 (0,037; 3,161); 0,6178	-0,0374 (-0,1099; 0,0352); 0,3127	n. e.	0,228 (0,023; 2,226); 0,2036
BR + Placebo	53	3 (5,7)				n. e.	

Arm	Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (*Safety*-Population)	Unerwünschtes Ereignis					
		n (%)	OR (95 %-KI); p-Wert[a]	RR (95 %-KI); p-Wert[a]	RD (95 %-KI); p-Wert[a]	Wochen, Median	HR (95 %-KI); p-Wert[a]
Posturaler Schwindel							
BR + Ibrutinib	52	1 (1,9)	0,188 (0,021; 1,670); 0,1337	0,204 (0,025; 1,686); 0,2052	-0,0751 (-0,1622; 0,0120); 0,0910	n. e.	0,168 (0,019; 1,447); 0,1043
BR + Placebo	53	5 (9,4)				n. e.	
Multi-Organversagen							
BR + Ibrutinib	52	0 (0,0)	0,0 (0,0; n. b.); n. b.	n. b. (n. b.; n. b.); n. b.	-0,0566 (-0,1188; 0,0056); 0,0745	n. e.	0,0 (0,0; n. b.); n. b.
BR + Placebo	53	3 (5,7)				n. e.	
Hypophosphatämie							
BR + Ibrutinib	52	0 (0,0)	0,0 (0,0; n. b.); n. b.	n. b. (n. b.; n. b.); n. b.	-0,0566 (-0,1188; 0,0056); 0,0745	n. e.	0,0 (0,0; n. b.); n. b.
BR + Placebo	53	3 (5,7)				n. e.	

a: HR beruht auf einem *Cox Proportional Hazard*-Modell mit dem Behandlungsarm als einziger Kovariablen. Das OR wurde mittels logistischer Regression ermittelt. Der p-Wert des RR basiert auf einem *Chi-squared* Test. Der p-Wert für RD basiert auf einem Wald-Test für *Proportion Differences*.

BR: Bendamustin/Rituximab; CTC: *Common Terminology Criteria*; KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Risk Ratio; HR: Hazard Ratio; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

Quelle: [42]

Tabelle 4-70: Detaildarstellung der unerwünschten Ereignisse ≥ CTC-Grad 3 nach der Klassifikation *Preferred Term* (PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Arm	Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (*Safety*-Population)	Unerwünschtes Ereignis					
		n (%)	OR (95 %-KI); p-Wert[a]	RR (95 %-KI); p-Wert[a]	RD (95 %-KI); p-Wert[a]	Wochen, Median	HR (95 %-KI); p-Wert[a]
CLL3001, Gesamtpopulation, erster Datenschnitt							
Neutropenie							
BR + Ibrutinib	287	154 (53,7)	1,134 (0,817; 1,574); 0,4523	1,062 (0,908; 1,234); 0,5039	0,0314 (-0,0503; 0,1131); 0,4519	26,286	1,063 (0,845; 1,336); 0,6030
BR + Placebo	287	145 (50,5)				29,429	
Thrombozytopenie							
BR + Ibrutinib	287	43 (15,0)	1,000 (0,632; 1,582); 1,000	1,000 (0,677; 1,477); 1,000	0,000 (-0,0584; 0,0584); 1,000	n. e.	0,990 (0,647; 1,513); 0,9613
BR + Placebo	287	43 (15,0)				n. e.	
Febrile Neutropenie							
BR + Ibrutinib	287	34 (11,8)	1,473 (0,849; 2,553); 0,1681	1,417 (0,862; 2,237); 0,2123	0,0348 (-0,0144; 0,0841); 0,1654	n. e.	1,390 (0,824; 2,346); 0,2168
BR + Placebo	287	24 (8,4)				n. e.	
Pneumonie							
BR + Ibrutinib	287	22 (7,7)	1,052 (0,565; 1,958); 0,8740	1,048 (0,589; 1,862); 1,000	0,0035 (-0,0396; 0,0466); 0,8740	n. e.	0,994 (0,546; 1,809); 0,9849
BR + Placebo	287	21 (7,3)				n. e.	
Verminderte Neutrophilenzahl							
BR + Ibrutinib	287	15 (5,2)	1,264 (0,581; 2,750); 0,5550	1,250 (0,596; 2,623); 0,6941	0,0150 (-0,0242; 0,0451); 0,5541	n. e.	1,224 (0,573; 2,616); 0,6016
BR + Placebo	287	12 (4,2)				n. e.	

Arm	Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (*Safety*-Population)	Unerwünschtes Ereignis					
		n (%)	OR (95 %-KI); p-Wert[a]	RR (95 %-KI); p-Wert[a]	RD (95 %-KI); p-Wert[a]	Wochen, Median	HR (95 %-KI); p-Wert[a]
Anämie							
BR + Ibrutinib	287	10 (3,5)	0,414 (0,194; 0,887); 0,0233	0,435 (0,211; 0,897); 0,0300	-0,0453 (-0,0832; -0,0074); 0,0192	n. e.	0,426 (0,203; 0,895); 0,0243
BR + Placebo	287	23 (8,0)				n. e.	
Hypertension							
BR + Ibrutinib	287	10 (3,5)	2,554 (0,792; 8,240); 0,1166	2,500 (0,793; 7,879); 0,1742	0,0209 (-0,0043; 0,0461); 0,1037	n. e.	2,202 (0,687; 7,063); 0,1842
BR + Placebo	287	4 (1,4)				n. e.	
Leukopenie							
BR + Ibrutinib	287	10 (3,5)	0,827 (0,352; 1,947); 0,6641	0,833 (0,366; 1,898); 0,8285	-0,0070 (-0,0384; 0,0244); 0,6636	n. e.	0,794 (0,343; 1,840); 0,5912
BR + Placebo	287	12 (4,2)				n. e.	
Pyrexie							
BR + Ibrutinib	287	10 (3,5)	2,036 (0,687; 6,033); 0,1995	2,000 (0,692; 5,778); 0,2953	0,0174 (-0,0086; 0,0435); 0,1901	n. e.	1,922 (0,656; 5,632); 0,2335
BR + Placebo	287	5 (1,7)				n. e.	
Tumorlysesyndrom							
BR + Ibrutinib	287	10 (3,5)	1,000 (0,410; 2,441); 1,000	1,000 (0,423; 2,366); 1,000	0,000 (-0,0300; 0,0300); 1,000	n. e.	0,998 (0,414; 2,405); 0,9966
BR + Placebo	287	10 (3,5)				n. e.	
Fatigue							
BR + Ibrutinib	287	9 (3,1)	0,897 (0,359; 2,241); 0,8156	0,900 (0,371; 2,182); 1,000	-0,0035 (-0,0328; 0,0258); 0,8155	n. e.	0,850 (0,345; 2,094); 0,7237
BR + Placebo	287	10 (3,5)				n. e.	

Arm	Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (*Safety*-Population)	Unerwünschtes Ereignis					
		n (%)	OR (95 %-KI); p-Wert[a]	RR (95 %-KI); p-Wert[a]	RD (95 %-KI); p-Wert[a]	Wochen, Median	HR (95 %-KI); p-Wert[a]
Verminderte Leukozytenzahl							
BR + Ibrutinib	287	9 (3,1)	n. b. (0,0; n. b.) n. b.	n. b. (n. b.; n. b.) n. b.	0,0314 (0,0112; 0,0515); 0,0023	n. e.	n. b. (0,0; n. b.) n. b.
BR + Placebo	287	0 (0,0)				n. e.	
Vorhofflimmern							
BR + Ibrutinib	287	8 (2,8)	4,086 (0,860; 19,411); 0,0767	4,000 (0,857; 18,674); 0,1063	0,0209 (-0,0004; 0,0422); 0,0548	n. e.	3,787 (0,801; 17,904); 0,0930
BR + Placebo	287	2 (0,7)				n. e.	
Bronchitis							
BR + Ibrutinib	287	7 (2,4)	0,693 (0,260; 1,845); 0,4625	0,700 (0,270; 1,813); 0,6238	-0,0105 (-0,0382; 0,0173); 0,4599	n. e.	0,690 (0,262; 1,812); 0,4509
BR + Placebo	287	10 (3,5)				n. e.	
Hyperurikämie							
BR + Ibrutinib	287	7 (2,4)	n. b. (0,0; n. b.) n. b.	n. b. (n. b.; n. b.) n. b.	0,0244 (0,0065; 0,0422); 0,0074	n. e.	n. b. (0,0; n. b.) n. b.
BR + Placebo	287	0 (0,0)				n. e.	
Lymphopenie							
BR + Ibrutinib	287	7 (2,4)	7,149 (0,874; 58,482); 0,0666	7,000 (0,867; 56,532); 0,0684	0,0209 (0,0018; 0,0400); 0,0320	n. e.	6,869 (0,845; 55,829); 0,0715
BR + Placebo	287	1 (0,3)				n. e.	
Verringerte Thrombozytenzahl							
BR + Ibrutinib	287	7 (2,4)	1,410 (0,442; 4,495); 0,5614	1,400 (0,450; 4,3609; 0,7720	0,0070 (-0,0164; 0,0304); 0,5595	n. e.	1,369 (0,434; 4,317); 0,5921
BR + Placebo	287	5 (1,7)				n. e.	

Arm	Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (*Safety*-Population)	Unerwünschtes Ereignis					
		n (%)	OR (95 %-KI); p-Wert[a]	RR (95 %-KI); p-Wert[a]	RD (95 %-KI); p-Wert[a]	Wochen, Median	HR (95 %-KI); p-Wert[a]
Sepsis							
BR + Ibrutinib	287	7 (2,4)	1,769 (0,512; 6,109); 0,3672	1,750 (0,518; 5,913); 0,5448	0,0150 (-0,0120; 0,0329); 0,3607	n. e.	1,678 (0,491; 5,736); 0,4094
BR + Placebo	287	4 (1,4)				n. e.	
Bronchopneumonia							
BR + Ibrutinib	287	6 (2,1)	2,021 (0,501; 8,162); 0,3230	2,000 (0,505; 7,920); 0,5043	0,0105 (-0,0099; 0,0308); 0,3131	n. e.	1,826 (0,456; 7,311); 0,3952
BR + Placebo	287	3 (1,0)				n. e.	
Diarrhö							
BR + Ibrutinib	287	6 (2,1)	1,511 (0,422; 5,410); 0,5263	1,500 (0,428; 5,259); 0,7517	0,0070 (-0,0144; 0,0284); 0,5233	n. e.	1,440 (0,406; 5,108); 0,5722
BR + Placebo	287	4 (1,4)				n. e.	
Infektion der oberen Atemwege							
BR + Ibrutinib	287	6 (2,1)	n. b. (0,0; n. b.) n. b.	n. b. (n. b.; n. b.) n. b.	0,0209 (0,0044; 0,0375); 0,0133	n. e.	n. b. (0,0; n. b.) n. b.
BR + Placebo	287	0 (0,0)				n. e.	
CLL3001, Gesamtpopulation, zweiter Datenschnitt							
Neutropenie							
BR + Ibrutinib	287	154 (53,7)	1,118 (0,806; 1,552); 0,5040	1,055 (0,902; 1,233); 0,5586	0,0279 (-0,0538; 0,1096); 0,5036	26,286	1,054 (0,839; 1,324); 0,6509
BR + Placebo	287	146 (50,9)				29,429	

Arm	Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (*Safety*-Population)	Unerwünschtes Ereignis					
		n (%)	OR (95 %-KI); p-Wert[a]	RR (95 %-KI); p-Wert[a]	RD (95 %-KI); p-Wert[a]	Wochen, Median	HR (95 %-KI); p-Wert[a]
Thrombozytopenie							
BR + Ibrutinib	287	43 (15,0)	1,000 (0,632; 1,582); 1,000	1,000 (0,677; 1,477); 1,000	0,000 (-0,0584; 0,0584); 1,000	n. e.	0,986 (0,645; 1,508); 0,9495
BR + Placebo	287	43 (15,0)				n. e.	
Febrile Neutropenie							
BR + Ibrutinib	287	35 (12,2)	1,522 80,880; 2,631); 0,1327	1,458 (0,891; 2,388); 0,1689	0,0383 (-0,0113; 0,0879); 0,1298	n. e.	1,403 (0,833; 2,363); 0,2027
BR + Placebo	287	24 (8,4)				n. e.	
Pneumonie							
BR + Ibrutinib	287	23 (8,0)	1,000 (0,547; 1,827); 1,000	1,000 80,574; 1,741); 1,000	0,000 (-0,0444; 0,0444); 1,000	n. e.	0,897 (0,501; 1,606); 0,7138
BR + Placebo	287	23 (8,0)				n. e.	
Verminderte Neutrophilenzahl							
BR + Ibrutinib	287	15 (5,2)	1,264 (0,581; 2,750); 0,5550	1,250 (0,596; 2,623); 0,6941	0,0150 (-0,0242; 0,0451); 0,5541	n. e.	1,224 (0,573; 2,616); 0,6016
BR + Placebo	287	12 (4,2)				n. e.	
Anämie							
BR + Ibrutinib	287	10 (3,5)	0,414 (0,194; 0,887); 0,0233	0,435 (0,211; 0,897); 0,0300	-0,0453 (-0,0832; -0,0074); 0,0192	n. e.	0,426 (0,203; 0,895); 0,0243
BR + Placebo	287	23 (8,0)				n. e.	
Hypertension							
BR + Ibrutinib	287	12 (4,2)	2,461 (0,856; 7,078); 0,0947	2,400 (0,857; 6,725); 0,1375	0,0244 (-0,0033; 0,0521); 0,0840	n. e.	1,632 (0,556; 4,794); 0,3730
BR + Placebo	287	5 (1,7)				n. e.	

Arm	Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (*Safety*-Population)	Unerwünschtes Ereignis					
		n (%)	OR (95 %-KI); p-Wert[a]	RR (95 %-KI); p-Wert[a]	RD (95 %-KI); p-Wert[a]	Wochen, Median	HR (95 %-KI); p-Wert[a]
Leukopenie							
BR + Ibrutinib	287	10 (3,5)	0,827 (0,352; 1,947); 0,6641	0,833 (0,366; 1,898); 0,8285	-0,0070 (-0,0384; 0,0244); 0,6636	n. e.	0,794 (0,343; 1,840); 0,5912
BR + Placebo	287	12 (4,2)				n. e.	
Pyrexie							
BR + Ibrutinib	287	10 (3,5)	2,036 (0,687; 6,033); 0,1995	2,000 (0,692; 5,778); 0,2953	0,0174 (-0,0086; 0,0435); 0,1901	n. e.	1,922 (0,656; 5,633); 0,2334
BR + Placebo	287	5 (1,7)				n. e.	
Tumorlysesyndrom							
BR + Ibrutinib	287	10 (3,5)	1,000 (0,410; 2,441); 1,000	1,000 (0,423; 2,366); 1,000	0,000 (-0,0300; 0,0300); 1,000	n. e.	0,998 (0,414; 2,405); 0,9966
BR + Placebo	287	10 (3,5)				n. e.	
Fatigue							
BR + Ibrutinib	287	9 (3,1)	0,897 (0,359; 2,241); 0,8156	0,900 (0,371; 2,182); 1,000	-0,0035 (-0,0328; 0,0258); 0,8155	n. e.	0,849 (0,345; 2,094); 0,7237
BR + Placebo	287	10 (3,5)				n. e.	
Verminderte Leukozytenzahl							
BR + Ibrutinib	287	9 (3,1)	n. b. (0,0; n. b.) n. b.	n. b. (n. b.; n. b.) n. b.	0,0314 (0,0112; 0,0515); 0,0023	n. e.	n. b. (0,0; n. b.) n. b.
BR + Placebo	287	0 (0,0)				n. e.	
Vorhofflimmern							
BR + Ibrutinib	287	9 (3,1)	4,613 (0,988; 21,542); 0,0518	4,500 (0,981; 20,645); 0,0629	0,0244 (0,0020; 0,0467); 0,0324	n. e.	4,142 (0,891; 19,263); 0,0699
BR + Placebo	287	2 (0,7)				n. e.	

Arm	Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (*Safety*-Population)	Unerwünschtes Ereignis					
		n (%)	OR (95 %-KI); p-Wert[a]	RR (95 %-KI); p-Wert[a]	RD (95 %-KI); p-Wert[a]	Wochen, Median	HR (95 %-KI); p-Wert[a]
Bronchitis							
BR + Ibrutinib	287	9 (3,1)	0,897 (0,359; 2,241); 0,8156	0,900 (0,371; 2,182); 1,000	-0,0035 (-0,0328; 0,0258); 0,8155	n. e.	0,757 (0,300; 1,909); 0,5548
BR + Placebo	287	10 (3,5)				n. e.	
Hyperurikämie							
BR + Ibrutinib	287	7 (2,4)	n. b. (0,0; n. b.) n. b.	n. b. (n. b.; n. b.) n. b.	0,0244 (0,0065; 0,0422); 0,0074	n. e.	n. b. (0,0; n. b.) n. b.
BR + Placebo	287	0 (0,0)				n. e.	
Lymphopenie							
BR + Ibrutinib	287	7 (2,4)	7,149 (0,874; 58,482); 0,0666	7,000 (0,867; 56,532); 0,0684	0,0209 (0,0018; 0,0400); 0,0320	n. e.	6,869 (0,845; 55,829); 0,0715
BR + Placebo	287	1 (0,3)				n. e.	
Verminderte Thrombozytenzahl							
BR + Ibrutinib	287	7 (2,4)	1,410 (0,442; 4,495); 0,5614	1,400 (0,450; 4,3609; 0,7720	0,0070 (-0,0164; 0,0304); 0,5595	n. e.	1,365 (0,433; 4,306); 0,5953
BR + Placebo	287	5 (1,7)				n. e.	
Sepsis							
BR + Ibrutinib	287	8 (2,8)	2,029 (0,604; 6,814); 0,2525	2,000 (0,609; 6,568); 0,3826	0,0139 (-0,0094; 0,0373); 0,2427	n. e.	1,784 (0,533; 5,974); 0,3477
BR + Placebo	287	4 (1,4)				n. e.	
Bronchopneumonia							
BR + Ibrutinib	287	6 (2,1)	2,021 (0,501; 8,162); 0,3230	2,000 (0,505; 7,920); 0,5043	0,0105 (-0,0099; 0,0308); 0,3131	n. e.	1,823 (0,455; 7,303); 0,3962
BR + Placebo	287	3 (1,0)				n. e.	

Arm	Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (*Safety*-Population)	Unerwünschtes Ereignis					
		n (%)	OR (95 %-KI); p-Wert[a]	RR (95 %-KI); p-Wert[a]	RD (95 %-KI); p-Wert[a]	Wochen, Median	HR (95 %-KI); p-Wert[a]
Diarrhö							
BR + Ibrutinib	287	6 (2,1)	1,511 (0,422; 5,410); 0,5263	1,500 (0,428; 5,259); 0,7517	0,0070 (-0,0144; 0,0284); 0,5233	n. e.	1,440 (0,406; 5,108); 0,5722
BR + Placebo	287	4 (1,4)				n. e.	
Infektion der oberen Atemwege							
BR + Ibrutinib	287	6 (2,1)	n. b. (0,0; n. b.) n. b.	n. b. (n. b.; n. b.) n. b.	0,0209 (0,0044, 0,0375); 0,0133	n. e.	n. b. (0,0; n. b.) n. b.
BR + Placebo	287	0 (0,0)				n. e.	
CLL3001, BR-Population, erster Datenschnitt							
Neutropenie							
BR + Ibrutinib	52	32 (61,5)	0,692 (0,308; 1,555); 0,3728	0,881 (0,667; 1,164); 0,4152	-0,827 (-0,2637; 0,0983); 0,3703	17,4286	0,737 (0,455; 1,192); 0,2132
BR + Placebo	53	37 (69,8)				11,4286	
Thrombozytopenie							
BR + Ibrutinib	52	10 (19,2)	0,603 (0,242; 1,502); 0,2776	0,679 (0,336; 1,372); 0,3603	-0,0907 (-0,2525; 0,0711); 0,2719	n. e.	0,596 (0,264; 1,344); 0,2120
BR + Placebo	53	15 (28,3)				n. e.	
Febrile Neutropenie							
BR + Ibrutinib	52	6 (11,5)	1,022 (0,307; 3,400); 0,9720	1,019 (0,351; 2,956); 1,000	0,0022 (-0,1195; 0,1239); 0,9720	n. e.	0,922 (0,296; 2,870); 0,8882
BR + Placebo	53	6 (11,3)				n. e.	

Arm	Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (*Safety*-Population)	Unerwünschtes Ereignis					
		n (%)	OR (95 %-KI); p-Wert[a]	RR (95 %-KI); p-Wert[a]	RD (95 %-KI); p-Wert[a]	Wochen, Median	HR (95 %-KI); p-Wert[a]
Pneumonie							
BR + Ibrutinib	52	6 (11,5)	1,252 (0,357; 4,387); 0,7252	1,223 (0,398; 3,762); 0,7605	0,0210 (-0,0961; 0,1382); 0,7249	n. e.	0,942 (0,284; 3,127); 0,9226
BR + Placebo	53	5 (9,4)				n. e.	
Verminderte Neutrophilenzahl							
BR + Ibrutinib	52	0 (0,0)	0,0 (0,0; n. b.) n. b.	n. b. (n. b.; n. b.) n. b.	-0,0189 (-0,0555; 0,0178); 0,3127	n. e.	0,0 (0,0; n. b.) n. b.
BR + Placebo	53	1 (1,9)				n. e.	
Anämie							
BR + Ibrutinib	52	1 (1,9)	0,154 (0,018; 1,324); 0,0882	0,170 (0,021; 1,636); 0,1125	-0,0940 (-0,1871; -0,0009); 0,0479	n. e.	0,157 (0,019; 1,304); 0,0864
BR + Placebo	53	6 (11,3)				n. e.	
Hypertension							
BR + Ibrutinib	52	2 (3,8)	n. b. (0,0; n. b.) n. b.	n. b. (n. b.; n. b.) n. b.	0,0192 (-0,0181; 0,0566) 0,3126	n. e.	n. b. (0,0; n. b.) n. b.
BR + Placebo	53	0 (0,0)				n. e.	
Leukopenie							
BR + Ibrutinib	52	2 (3,8)	1,020 (0,138; 7,524); 0,9845	1,019 (0,149; 6,968); 1,000	0,0007 (-0,0725; 0,0740); 0,9845	n. e.	0,936 (0,131; 6,693); 0,9471
BR + Placebo	53	2 (3,8)				n. e.	
Pyrexie							
BR + Ibrutinib	52	0 (0,0)	0,0 (0,0; n. b.) n. b.	n. b. (n. b.; n. b.) n. b.	-0,0377 (-0,0890; 0,0136); 0,1494	n. e.	0,0 (0,0; n. b.) n. b.
BR + Placebo	53	2 (3,8)				n. e.	

Arm	Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (*Safety*-Population)	Unerwünschtes Ereignis					
		n (%)	OR (95 %-KI); p-Wert[a]	RR (95 %-KI); p-Wert[a]	RD (95 %-KI); p-Wert[a]	Wochen, Median	HR (95 %-KI); p-Wert[a]
Tumorlysesyndrom							
BR + Ibrutinib	52	0 (0,0)	0,0 (0,0; n. b.) n. b.	n. b. (n. b.; n. b.) n. b.	-0,0189 (-0,0555; 0,0178); 0,3127	n. e.	0,0 (0,0; n. b.) n. b.
BR + Placebo	53	1 (1,9)				n. e.	
Fatigue							
BR + Ibrutinib	52	2 (3,8)	0,667 80,107; 4,163); 0,6644	0,679 (0,118; 3,902); 1,000	-0,0181 (-0,0994; 0,0631); 0,6617	n. e.	0,443 (0,071; 2,775); 0,3843
BR + Placebo	53	3 (5,7)				n. e.	
Vorhofflimmern							
BR + Ibrutinib	52	1 (1,9)	n. b. (0,0; n. b.) n. b.	n. b. (n. b.; n. b.) n. b.	0,0192 (-0,0181; 0,0566); 0,3126	n. e.	n. b. (0,0; n. b.) n. b.
BR + Placebo	53	0 (0,0)				n. e.	
Bronchitis							
BR + Ibrutinib	52	2 (3,8)	0,667 (0,107; 4,163); 0,6644	0,679 (0,118; 3,902); 1,000	-0,0181 (-0,0994; 0,0631); 0,6617	n. e.	0,350 (0,045; 2,736); 0,3173
BR + Placebo	53	3 (5,7)				n. e.	
Lymphopenie							
BR + Ibrutinib	52	2 (3,8)	n. b. (0,0; n. b.) n. b.	n. b. (n. b.; n. b.) n. b.	0,0385 (-0,0138; 0,0907); 0,1492	n. e.	n. b. (0,0; n. b.) n. b.
BR + Placebo	53	0 (0,0)				n. e.	
Verminderte Thrombozytenzahl							
BR + Ibrutinib	52	0 (0,0)	0,0 (0,0; n. b.) n. b.	n. b. (n. b.; n. b.) n. b.	-0,0189 (-0,0555; 0,0178); 0,3127	n. e.	0,0 (0,0; n. b.) n. b.
BR + Placebo	53	1 (1,9)				n. e.	

Arm	Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (*Safety*-Population)	Unerwünschtes Ereignis					
		n (%)	OR (95 %-KI); p-Wert[a]	RR (95 %-KI); p-Wert[a]	RD (95 %-KI); p-Wert[a]	Wochen, Median	HR (95 %-KI); p-Wert[a]
Sepsis							
BR + Ibrutinib	52	0 (0,0)	0,0 (0,0; n. b.) n. b.	n. b. (n. b.; n. b.) n. b.	-0,0377 (-0,0890; 0,0136); 0,1494	n. e.	0,0 (0,0; n. b.) n. b.
BR + Placebo	53	2 (3,8)				n. e.	
Bronchopneumonia							
BR + Ibrutinib	52	4 (7,7)	4,333 (0,468; 40,144); 0,1967	4,077 (0,471; 35,269); 0,2052	0,0581 (-0,0231; 0,1392); 0,1609	n. e.	2,631 (0,285; 23,869); 0,3961
BR + Placebo	53	1 (1,9)				n. e.	
Diarrhö							
BR + Ibrutinib	52	0 (0,0)	0,0 (0,0; n. b.) n. b.	n. b. (n. b.; n. b.) n. b.	-0,0189 (0,0555; 0,0178); 0,3127	n. e.	0,0 (0,0; n. b.) n. b.
BR + Placebo	53	1 (1,9)				n. e.	
Infektion der oberen Atemwege							
BR + Ibrutinib	52	1 (1,9)	n. b. (0,0; n. b.) n. b.	n. b. (n. b.; n. b.) n. b.	0,0192 (-0,0181; 0,0566); 0,3126	n. e.	n. b. (0,0; n. b.) n. b.
BR + Placebo	53	0 (0,0)				n. e.	
CLL3001, BR-Population, zweiter Datenschnitt							
Neutropenie							
BR + Ibrutinib	52	32 (61,5)	0,692 (0,308; 1,555); 0,3728	0,881 (0,667; 1,164); 0,4152	-0,827 (-0,2637; 0,0983); 0,3703	17,429	0,740 (0,457; 1,197); 0,2202
BR + Placebo	53	37 (69,8)				11,429	

Arm	Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (*Safety*-Population)	Unerwünschtes Ereignis					
		n (%)	OR (95 %-KI); p-Wert[a]	RR (95 %-KI); p-Wert[a]	RD (95 %-KI); p-Wert[a]	Wochen, Median	HR (95 %-KI); p-Wert[a]
Thrombozytopenie							
BR + Ibrutinib	52	10 (19,2)	0,603 (0,242; 1,502); 0,2776	0,679 (0,336; 1,372); 0,3603	-0,0907 (-0,2525; 0,0711); 0,2719	n. e.	0,604 (0,269; 1,358); 0,2224
BR + Placebo	53	15 (28,3)				n. e.	
Febrile Neutropenie							
BR + Ibrutinib	52	6 (11,5)	1,022 (0,307; 3,400); 0,9720	1,019 (0,351; 2,956); 1,000	0,0022 (-0,1195; 0,1239); 0,9720	n. e.	0,922 (0,296; 2,870); 0,8882
BR + Placebo	53	6 (11,3)				n. e.	
Pneumonie							
BR + Ibrutinib	52	6 (11,5)	1,252 (0,357; 4,387); 0,7252	1,223 (0,398; 3,762); 0,7605	0,0210 (-0,0961; 0,1382); 0,7249	n. e.	0,947 (0,286; 3,139); 0,9291
BR + Placebo	53	5 (9,4)				n. e.	
Verminderte Neutrophilenzahl							
BR + Ibrutinib	52	0 (0,0)	0,0 (0,0; n. b.) n. b.	n. b. (n. b.; n. b.) n. b.	-0,0189 (0,0555; 0,0178); 0,3127	n. e.	0,0 (0,0; n. b.) n. b.
BR + Placebo	53	1 (1,9)				n. e.	
Anämie							
BR + Ibrutinib	52	1 (1,9)	0,154 (0,018; 1,324); 0,0882	0,170 (0,021; 1,636); 0,1125	-0,0940 (-0,1871; -0,0009); 0,0479	n. e.	0,157 (0,019; 1,304); 0,0864
BR + Placebo	53	6 (11,3)				n. e.	
Hypertension							
BR + Ibrutinib	52	1 (1,9)	n. b. (0,0; n. b.) n. b.	n. b. (n. b.; n. b.) n. b.	0,0385 (-0,0138; 0,0907); 0,1492	n. e.	n. b. (0,0; n. b.) n. b.
BR + Placebo	53	0 (0,0)				n. e.	

Arm	Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (*Safety*-Population)	Unerwünschtes Ereignis					
		n (%)	OR (95 %-KI); p-Wert[a]	RR (95 %-KI); p-Wert[a]	RD (95 %-KI); p-Wert[a]	Wochen, Median	HR (95 %-KI); p-Wert[a]
Leukopenie							
BR + Ibrutinib	52	2 (3,8)	1,020 (0,138; 7,524); 0,9845	1,019 (0,149; 6,968); 1,000	0,0007 (-0,0725; 0,0740); 0,9845	n. e.	0,936 (0,131; 6,693); 0,9471
BR + Placebo	53	2 (3,8)				n. e.	
Pyrexie							
BR + Ibrutinib	52	0 (0,0)	0,0 (0,0; n. b.) n. b.	n. b. (n. b.; n. b.) n. b.	-0,0377 (-0,0890; 0,0136); 0,1494	n. e.	n. b. (0,0; n. b.) n. b.
BR + Placebo	53	2 (3,8)				n. e.	
Tumorlysesyndrom							
BR + Ibrutinib	52	0 (0,0)	0,0 (0,0; n. b.) n. b.	n. b. (n. b.; n. b.) n. b.	-0,0189 (0,0555; 0,0178); 0,3127	n. e.	n. b. (0,0; n. b.) n. b.
BR + Placebo	53	1 (1,9)				n. e.	
Fatigue							
BR + Ibrutinib	52	2 (3,8)	0,667 80,107; 4,163); 0,6644	0,679 (0,118; 3,902); 1,000	-0,0181 (-0,0994; 0,0631); 0,6617	n. e.	0,453 (0,073; 2,816); 0,3957
BR + Placebo	53	3 (5,7)				n. e.	
Vorhofflimmern							
BR + Ibrutinib	52	1 (1,9)	n. b. (0,0; n. b.) n. b.	n. b. (n. b.; n. b.) n. b.	0,0192 (-0,0181; 0,0566); 0,3126	n. e.	n. b. (0,0; n. b.) n. b.
BR + Placebo	53	0 (0,0)				n. e.	
Bronchitis							
BR + Ibrutinib	52	1 (1,9)	0,327 (0,033; 3,248); 0,3399	0,340 (0,037; 3,161); 0,6178	-0,0374 (-0,1099; 0,0352); 0,3127	n. e.	0,300 (0,031; 2,895); 0,2981
BR + Placebo	53	3 (5,7)				n. e.	

Arm	Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (*Safety*-Population)	Unerwünschtes Ereignis					
		n (%)	OR (95 %-KI); p-Wert[a]	RR (95 %-KI); p-Wert[a]	RD (95 %-KI); p-Wert[a]	Wochen, Median	HR (95 %-KI); p-Wert[a]
Lymphopenie							
BR + Ibrutinib	52	2 (3,8)	n. b. (0,0; n. b.) n. b.	n. b. (n. b.; n. b.) n. b.	0,0385 (-0,0138; 0,0907); 0,1492	n. e.	n. b. (0,0; n. b.) n. b.
BR + Placebo	53	0 (0,0)				n. e.	
Verminderte Thrombozytenzahl							
BR + Ibrutinib	52	0 (0,0)	0,0 (0,0; n. b.) n. b.	n. b. (n. b.; n. b.) n. b.	-0,0189 (0,0555; 0,0178); 0,3127	n. e.	n. b. (0,0; n. b.) n. b.
BR + Placebo	53	1 (1,9)				n. e.	
Sepsis							
BR + Ibrutinib	52	0 (0,0)	0,0 (0,0; n. b.) n. b.	n. b. (n. b.; n. b.) n. b.	-0,0377 (0,0890; 0,0136); 0,1494	n. e.	n. b. (0,0; n. b.) n. b.
BR + Placebo	53	2 (3,8)				n. e.	
Bronchopneumonia							
BR + Ibrutinib	52	4 (7,7)	4,333 (0,468; 40,144); 0,1967	4,077 (0,471; 35,269); 0,2052	0,0581 (-0,0231; 0,1392); 0,1609	n. e.	2,631 (0,288; 24,039); 0,3913
BR + Placebo	53	1 (1,9)				n. e.	
Diarrhö							
BR + Ibrutinib	52	0 (0,0)	0,0 (0,0; n. b.) n. b.	n. b. (n. b.; n. b.) n. b.	-0,0189 (0,0555; 0,0178); 0,3127	n. e.	n. b. (0,0; n. b.) n. b.
BR + Placebo	53	1 (1,9)				n. e.	
Infektion der oberen Atemwege							
BR + Ibrutinib	52	1 (1,9)	n. b. (0,0; n. b.) n. b.	n. b. (n. b.; n. b.) n. b.	0,0192 (-0,0181; 0,0566); 0,3126	n. e.	n. b. (0,0; n. b.) n. b.
BR + Placebo	53	0 (0,0)				n. e.	

Arm	Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (*Safety*-Population)	Unerwünschtes Ereignis					
		n (%)	OR (95 %-KI); p-Wert[a]	RR (95 %-KI); p-Wert[a]	RD (95 %-KI); p-Wert[a]	Wochen, Median	HR (95 %-KI); p-Wert[a]
a: HR beruht auf einem *Cox Proportional Hazard*-Modell mit dem Behandlungsarm als einziger Kovariablen. Das OR wurde mittels logistischer Regression ermittelt. Der p-Wert des RR basiert auf einem *Chi-squared* Test. Der p-Wert für RD basiert auf einem Wald-Test für *Proportion Differences*. BR: Bendamustin/Rituximab; CTC: *Common Terminology Criteria*; KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Risk Ratio; HR: Hazard Ratio; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: [42]							

Tabelle 4-71: Detaildarstellung der nach Häufigkeit (≥ 2%) ausgewählten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse nach der Klassifikation *Preferred Term* (PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Arm	Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (*Safety*-Population)	Unerwünschtes Ereignis					
		n (%)	OR (95 %-KI); p-Wert[a]	RR (95 %-KI); p-Wert[a]	RD (95 %-KI); p-Wert[a]	Wochen, Median	HR (95 %-KI); p-Wert[a]
CLL3001, Gesamtpopulation, erster Datenschnitt							
Febrile Neutropenie							
BR + Ibrutinib	287	27 (9,4)	1,251 (0,695; 2,253) 0,4559	1,227 (0,716; 2,103); 0,5506	0,0174 (-0,0283; 0,0631); 0,4549	n. e.	1,185 (0,675; 2,082); 0,5548
BR + Placebo	287	22 (7,7)				n. e.	
Pneumonie							
BR + Ibrutinib	287	21 (7,3)	1,000 (0,534; 1,874); 1,0000	1,000 (0,559; 1,790); 1,0000	0,0000 (-0,0426; 0,0426); 1,0000	n. e.	0,940 (0,513; 1,722); 0,8409
BR + Placebo	287	21 (7,3)				n. e.	
Pyrexie							
BR + Ibrutinib	287	9 (3,1)	1,295 (0,476; 3,526); 0,6130	1,286 (0,485; 3,406); 0,8008	0,0070 (-0,0200; 0,0339); 0,6120	n. e.	1,126 (0,417; 3,042); 0,8147
BR + Placebo	287	7 (2,4)				n. e.	
Vorhofflimmern							
BR + Ibrutinib	287	8 (2,8)	4,086 (0,860; 19,411); 0,0767	4,000 (0,857; 18,674); 0,1063	0,0209 (-0,0004; 0,0422); 0,0548	n. e.	3,601 (0,760; 17,057); 0,1064
BR + Placebo	287	2 (0,7)				n. e.	
Neutropenie							
BR + Ibrutinib	287	6 (2,1)	1,000 (0,319; 3,138); 1,0000	1,000 (0,326; 3,064); 1,0000	0,0000 (-0,0234; 0,0234); 1,0000	n. e.	0,963 (0,310; 2,989); 0,9482
BR + Placebo	287	6 (2,1)				n. e.	

Arm	Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (*Safety*-Population)	Unerwünschtes Ereignis					
		n (%)	OR (95 %-KI); p-Wert[a]	RR (95 %-KI); p-Wert[a]	RD (95 %-KI); p-Wert[a]	Wochen, Median	HR (95 %-KI); p-Wert[a]
Sepsis							
BR + Ibrutinib	287	6 (2,1)	1,511 (0,422; 5,410); 0,5263	1,500 (0,428; 5,259); 0,7517	0,0070 (-0,0144; 0,0284); 0,5233	n. e.	1,432 (0,404; 5,079); 0,5785
BR + Placebo	287	4 (1,4)				n. e.	
Tumorlyse-Syndrom							
BR + Ibrutinib	287	6 (2,1)	6,107 (0,731; 51,047); 0,0949	6,000 (0,727; 49,523); 0,1227	0,0174 (-0,0005; 0,0353); 0,0565	n. e.	6,047 (0,727; 50,289); 0,0959
BR + Placebo	287	1 (0,3)				n. e.	
Anämie							
BR + Ibrutinib	287	3 (1,0)	0,423 (0,108; 1,650); 0,2153	0,429 (0,112; 1,641); 0,3394	-0,0139 (-0,0353; 0,0074); 0,2013	n. e.	0,419 (0,108; 1,619); 0,2070
BR + Placebo	287	7 (2,4)				n. e.	
CLL3001, Gesamtpopulation, zweiter Datenschnitt							
Febrile Neutropenie							
BR + Ibrutinib	287	27 (9,4)	1,251 (0,695; 2,253); 0,4559	1,227 (0,716; 2,103); 0,5506	0,0174 (-0,0283; 0,0631); 0,4549	n. e.	1,185 (0,674; 2,082); 0,5550
BR + Placebo	287	22 (7,7)				n. e.	
Pneumonie							
BR + Ibrutinib	287	22 (7,7)	0,953 (0,518; 1,752); 0,8766	0,957 (0,546; 1,676); 1,0000	-0,0035 (-0,0475; 0,0405); 0,8766	n. e.	0,848 (0,470; 1,529); 0,5832
BR + Placebo	287	23 (8,0)				n. e.	

Arm	Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (*Safety*-Population)	Unerwünschtes Ereignis					
		n (%)	OR (95 %-KI); p-Wert[a]	RR (95 %-KI); p-Wert[a]	RD (95 %-KI); p-Wert[a]	Wochen, Median	HR (95 %-KI); p-Wert[a]
Vorhofflimmern							
BR + Ibrutinib	287	10 (3,5)	5,144 (1,117; 23,690); 0,0355	5,000 (1,105; 22,619); 0,0366	0,0279 (0,0046; 0,0512); 0,0190	n. e.	3,995 (0,861; 18,541); 0,0770
BR + Placebo	287	2 (0,7)				n. e.	
Pyrexie							
BR + Ibrutinib	287	10 (3,5)	1,444 (0,542; 3,847); 0,4625	1,429 (0,551; 3,701); p=0,6238	0,0105 (-0,0173; 0,0382); 0,4599	n. e.	1,145 (0,427; 3,066); 0,7879
BR + Placebo	287	7 (2,4)				n. e.	
Sepsis							
BR + Ibrutinib	287	7 (2,4)	1,769 (0,512; 6,109); 0,3672	1,750 (0,518; 5,913); 0,5448	0,0105 (-0,0120; 0,0329); 0,3607	n. e.	1,541 (0,447; 5,318); 0,4936
BR + Placebo	287	4 (1,4)				n. e.	
Neutropenie							
BR + Ibrutinib	287	6 (2,1)	1,000 (0,319; 3,138); 1,0000	1,000 (0,326; 3,064); 1,0000	0,0000 (-0,0234; 0,0234); 1,0000	n. e.	0,962 (0,310; 2,986); 0,9466
BR + Placebo	287	6 (2,1)				n. e.	
Tumorlyse-Syndrom							
BR + Ibrutinib	287	6 (2,1)	6,107 (0,731; 51,047); 0,0949	6,000 (0,727; 49,523); 0,1227	0,0174 (-0,0005; 0,0353); 0,0565	n. e.	6,047 (0,727; 50,289); 0,0959
BR + Placebo	287	1 (0,3)				n. e.	
Anämie							
BR + Ibrutinib	287	3 (1,0)	0,423 (0,108; 1,650); 0,2153	0,429 (0,112; 1,641); 0,3394	-0,0139 (-0,0353; 0,0074); 0,2013	n. e.	0,419 (0,108; 1,619); 0,2070
BR + Placebo	287	7 (2,4)				n. e.	

Arm	Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (*Safety*-Population)	Unerwünschtes Ereignis					
		n (%)	OR (95 %-KI); p-Wert[a]	RR (95 %-KI); p-Wert[a]	RD (95 %-KI); p-Wert[a]	Wochen, Median	HR (95 %-KI); p-Wert[a]
CLL3001, BR-Population, erster Datenschnitt							
Pneumonie							
BR + Ibrutinib	287	8 (15,4)	1,745 (0,531; 5,737); 0,3589	1,631 (0,571; 4,659); 0,3903	0,0595 (-0,0662; 0,1852); 0,3536	n. e.	1,227 (0,397; 3,791); 0,7220
BR + Placebo	287	5 (9,4)				n. e.	
Febrile Neutropenie							
BR + Ibrutinib	287	4 (7,7)	0,800 (0,202; 3,162); 0,7503	0,815 (0,232; 2,869); 1,0000	-0,0174 (-0,1244; 0,0895); 0,7496	n. e.	0,724 (0,194; 2,711); 0,6319
BR + Placebo	287	5 (9,4)				n. e.	
Neutropenie							
BR + Ibrutinib	287	4 (7,7)	4,333 (0,468; 40,144); 0,1967	4,077 (0,471; 35,269); 0,2052	0,0581 (-0,0231; 0,1392); 0,1609	n. e.	3,213 (0,353; 29,202); 0,3000
BR + Placebo	287	1 (1,9)				n. e.	
Bronchopneumonie							
BR + Ibrutinib	287	3 (5,8)	1,561 (0,250; 9,749); 0,6336	1,529 (0,266; 8,779); 0,6783	0,0200 (-0,0616; 0,1015); 0,6314	n. e.	1,160 (0,191; 7,048); 0,8717
BR + Placebo	287	2 (3,8)				n. e.	
Thrombocytopenie							
BR + Ibrutinib	287	3 (5,8)	3,183 (0,320; 31,637); 0,3230	3,058 (0,329; 28,453); 0,3629	0,0388 (-0,0344; 0,1120); 0,2985	n. e.	1,756 (0,174; 17,747); 0,6335
BR + Placebo	287	1 (1,9)				n. e.	

Arm	Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (*Safety*-Population)	Unerwünschtes Ereignis					
		n (%)	OR (95 %-KI); p-Wert[a]	RR (95 %-KI); p-Wert[a]	RD (95 %-KI); p-Wert[a]	Wochen, Median	HR (95 %-KI); p-Wert[a]
Basalzelllymphom							
BR + Ibrutinib	287	2 (3,8)	n. b. (0,000; n. b.); n. b.	n. b. (n. b.; n. b.); n. b.	0,0385 (-0,0138; 0,0907); 0,1492	n. e.	n. b. (0,000; n. b.); n. b.
BR + Placebo	287	0 (0,0)				n. e.	
***Pneumocystis jirovecii*-Pneumonie**							
BR + Ibrutinib	287	2 (3,8)	n. b. (0,000; n. b.); n. b.	n. b. (n. b.; n. b.); n. b.	0,0385 (-0,0138; 0,0907); 0,1492	n. e.	n. b. (0,000; n. b.); n. b.
BR + Placebo	287	0 (0,0)				n. e.	
Anämie							
BR + Ibrutinib	287	1 (1,9)	0,327 (0,033; 3,248); 0,3399	0,340 (0,037; 3,161); 0,6178	-0,0374 (-0,1099; 0,0352); 0,3127	n. e.	0,309 (0,032; 2,976); 0,3094
BR + Placebo	287	3 (5,7)				n. e.	
Bronchitis							
BR + Ibrutinib	287	1 (1,9)	0,500 (0,044; 5,689); 0,5764	0,510 (0,048; 5,450) 1,0000	-0,0185 (-0,0819; 0,0449); 0,5675	n. e.	0,436 (0,039; 4,824); 0,4985
BR + Placebo	287	2 (3,8)				n. e.	
Autoimmunhämolytische Anämie							
BR + Ibrutinib	287	0 (0,0)	0,000 (0,000; n. b.); n. b.	n. b. (n. b.; n. b.); n. b.	-0,0377 (-0,0890; 0,0136); 0,1494	n. e.	0,000 (0,000; n. b.); n. b.
BR + Placebo	287	2 (3,8)				n. e.	
Toxische Hepatitis							
BR + Ibrutinib	287	0 (0,0)	0,000 (0,000; n. b.); n. b.	n. b. (n. b.; n. b.); n. b.	-0,0377 (-0,0890; 0,0136); 0,1494	n. e.	0,000 (0,000; n. b.); n. b.
BR + Placebo	287	2 (3,8)				n. e.	

Arm	Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (*Safety*-Population)	Unerwünschtes Ereignis					
		n (%)	OR (95 %-KI); p-Wert[a]	RR (95 %-KI); p-Wert[a]	RD (95 %-KI); p-Wert[a]	Wochen, Median	HR (95 %-KI); p-Wert[a]
Multiorganversagen							
BR + Ibrutinib	287	0 (0,0)	0,000 (0,000; n. b.); n. b.	n. b. (n. b.; n. b.); n. b.	-0,0566 (-0,1188; 0,0056); 0,0745	n. e.	0,000 (0,000; n. b.); n. b.
BR + Placebo	287	3 (5,7)				n. e.	
Candidiasis im Mund							
BR + Ibrutinib	287	0 (0,0)	0,000 (0,000; n. b.); n. b.	n. b. (n. b.; n. b.); n. b.	-0,0377 (-0,0890; 0,0136); 0,1494	n. e.	0,000 (0,000; n. b.); 0,9964
BR + Placebo	287	2 (3,8)				n. e.	
Sepsis							
BR + Ibrutinib	287	0 (0,0)	0,000 (0,000; n. b.); n. b.	n. b. (n. b.; n. b.); n. b.	-0,0377 (-0,0890; 0,0136); 0,1494	n. e.	0,000 (0,000; n. b.); n. b.
BR + Placebo	287	2 (3,8)				n. e.	
CLL3001, BR-Population, zweiter Datenschnitt							
Pneumonie							
BR + Ibrutinib	287	8 (15,4)	1,745 (0,531; 5,737); 0,3589	1,631 (0,571; 4,659); 0,3903	0,0595 (-0,0662; 0,1852); 0,3536	n. e.	1,227 (0,397; 3,791); 0,7220
BR + Placebo	287	5 (9,4)				n. e.	
Febrile Neutropenie							
BR + Ibrutinib	287	4 (7,7)	0,800 (0,202; 3,162); 0,7503	0,815 (0,232; 2,869); 1,0000	-0,0174 (-0,1244; 0,0895); 0,7496	n. e.	0,724 (0,194; 2,711); 0,6319
BR + Placebo	287	5 (9,4)				n. e.	

Arm	Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (*Safety*-Population)	Unerwünschtes Ereignis					
		n (%)	OR (95 %-KI); p-Wert[a]	RR (95 %-KI); p-Wert[a]	RD (95 %-KI); p-Wert[a]	Wochen, Median	HR (95 %-KI); p-Wert[a]
Neutropenie							
BR + Ibrutinib	287	4 (7,7)	4,333 (0,468; 40,144); 0,1967	4,077 (0,471; 35,269); 0,2052	0,0581 (-0,0231; 0,1392); 0,1609	n. e.	3,213 (0,353; 29,202); 0,3000
BR + Placebo	287	1 (1,9)				n. e.	
Bronchopneumonie							
BR + Ibrutinib	287	3 (5,8)	1,561 (0,250; 9,749); 0,6336	1,529 (0,266; 8,779); 0,6783	0,0200 (-0,0616; 0,1015); 0,6314	n. e.	1,160 (0,191; 7,048); 0,8717
BR + Placebo	287	2 (3,8)				n. e.	
Thrombocytopenie							
BR + Ibrutinib	287	3 (5,8)	3,183 (0,320; 31,637); 0,3230	3,058 (0,329; 28,453); 0,3629	0,0388 (-0,0344; 0,1120); 0,2985	n. e.	1,665 (0,162, 17,125) 0,6681
BR + Placebo	287	1 (1,9)				n. e.	
Basalzelllymphom							
BR + Ibrutinib	287	2 (3,8)	n. b. (0,000; n. b.); n. b.	n. b. (n. b.; n. b.); n. b.	0,0385 (-0,0138; 0,0907); 0,1492	n. e.	n. b. (0,000; n. b.); n. b.
BR + Placebo	287	0 (0,0)				n. e.	
Bronchitis							
BR + Ibrutinib	287	2 (3,8)	1,020 (0,138; 7,524); 0,9845	1,019 (0,149; 6,968); 1,0000	0,0007 (-0,0725; 0,0740); 0,9845	n. e.	0,496 (0,053; 4,621); 0,5381
BR + Placebo	287	2 (3,8)				n. e.	
Cellulitis							
BR + Ibrutinib	287	2 (3,8)	2,080 (0,183; 23,665); 0,5550	2,038 (0,191; 21,801); 0,6178	0,0196 (-0,0442; 0,0834); 0,5474	n. e.	0,872 (0,061; 12,439); 0,9198
BR + Placebo	287	1 (1,9)				n. e.	

Arm	Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (*Safety*-Population)	Unerwünschtes Ereignis					
		n (%)	OR (95 %-KI); p-Wert[a]	RR (95 %-KI); p-Wert[a]	RD (95 %-KI); p-Wert[a]	Wochen, Median	HR (95 %-KI); p-Wert[a]
***Pneumocystis jirovecii*-Pneumonie**							
BR + Ibrutinib	287	2 (3,8)	n. b. (0,0; n. b.); n. b.	n. b. (n. b.; n. b.); n. b.	0,0385 (-0,0138; 0,0907); 0,1492	n. e.	n. b. (0,000; n. b.); n. b.
BR + Placebo	287	0 (0,0)				n. e.	
Anämie							
BR + Ibrutinib	287	1 (1,9)	0,327 (0,033; 3,248); 0,3399	0,340 (0,037; 3,161); 0,6178	-0,0374 (-0,1099; 0,0352); 0,3127	n. e.	0,309 (0,032; 2,976); 0,3094
BR + Placebo	287	3 (5,7)				n. e.	
Autoimmunhämolytische Anämie							
BR + Ibrutinib	287	0 (0,0)	0,000 (0,0; n. b.); n. b.	n. b. (n. b.; n. b.); n. b.	-0,0377 (-0,0890; 0,0136); 0,1494	n. e.	0,000 (0,000; n. b.); n. b.
BR + Placebo	287	2 (3,8)				n. e.	
Toxische Hepatitis							
BR + Ibrutinib	287	0 (0,0)	0,000 (0,0; n. b.); n. b.	n. b. (n. b.; n. b.); n. b.4952	-0,0377 (-0,0890; 0,0136); 0,1494	n. e.	0,000 (0,000; n. b.); n. b.
BR + Placebo	287	2 (3,8)				n. e.	
Multiorganversagen							
BR + Ibrutinib	287	0 (0,0)	0,000 (0,0; n. b.); n. b.	n. b. (n. b.; n. b.); n. b.	-0,0566 (-0,1188; 0,0056); 0,0745	n. e.	0,000 (0,000; n. b.); n. b.
BR + Placebo	287	3 (5,7)				n. e.	
Candidiasis im Mund							
BR + Ibrutinib	287	0 (0,0)	0,000 (0,0; n. b.); n. b.	n. b. (n. b.; n. b.); n. b.	-0,0377 (-0,0890; 0,0136); 0,1494	n. e.	0,000 (0,000; n. b.); n. b.
BR + Placebo	287	2 (3,8)				n. e.	

Arm	Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (*Safety*-Population)	Unerwünschtes Ereignis					
		n (%)	OR (95 %-KI); p-Wert[a]	RR (95 %-KI); p-Wert[a]	RD (95 %-KI); p-Wert[a]	Wochen, Median	HR (95 %-KI); p-Wert[a]
Sepsis							
BR + Ibrutinib	287	0 (0,0)	0,000 (0,000; n. b.); n. b.	n. b. (n. b.; n. b.); n. b.	-0,0377 (-0,0890; 0,0136); 0,1494	n. e.	0,000 (0,000; n. b.); n. b.
BR + Placebo	287	2 (3,8)				n. e.	

a: HR beruht auf einem *Cox Proportional Hazard*-Modell mit dem Behandlungsarm als einziger Kovariablen. Das OR wurde mittels logistischer Regression ermittelt. Der p-Wert des RR basiert auf einem *Chi-squared* Test. Der p-Wert für RD basiert auf einem Wald-Test für *Proportion Differences*.

BR: Bendamustin/Rituximab; CTC: *Common Terminology Criteria*; KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Risk Ratio; HR: Hazard Ratio; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

Quelle: [42]

Gesamtpopulation

In der Studie CLL3001 wurde für beinahe jeden Studienteilnehmer ein unerwünschtes Ereignis berichtet (erster Datenschnitt: 96,9 vs. 97,2 %; zweiter Datenschnitt: 97,9 vs. 97,2 %). Studienteilnehmer, die BR + Ibrutinib erhielten, hatten statistisch signifikant häufiger ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis als Teilnehmer, die BR + Placebo erhalten hatten [erster Datenschnitt: OR (95 %-KI): 1,419 (1,021; 1,971); p = 0,037; zweiter Datenschnitt: OR (95 %-KI): 1,565 (1,126; 2,175); p = 0,0077)]. Bis zum zweiten Datenschnitt wurde bei Studienteilnehmer, die BR + Ibrutinib erhielten, ein unerwünschtes Ereignis mit einem CTC-Grad von mindestens drei statistisch signifikant häufiger als bei Teilnehmer, die BR + Placebo erhalten hatten, beobachtet [erster Datenschnitt: OR (95 %-KI): 1,298 (0,846; 1,993); p = 0,2322; zweiter Datenschnitt: OR (95 %-KI): 1,638 (1,042; 2,574); p = 0,0324] (Tabelle 4-68). Das Risiko, die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen abzubrechen, ein unerwünschtes Ereignis zu erleiden, welches zum Tod führt, oder ein unerwünschtes Ereignis mit einem Schweregrad von mindestens Grad drei zu erleiden, unterschied sich zwischen den Behandlungsarmen nicht signifikant. Auch der Zeitpunkt, zu dem Nebenwirkungen auftraten, war zwischen den Therapiearmen nicht wesentlich unterschiedlich.

Bei den häufigsten unerwünschten Ereignissen, die bei mehr als 5 % der Studienteilnehmer in mindestens einem Studienarm aufgetreten waren, wurde zum ersten Datenschnitt für die Studienteilnehmer der Gesamtpopulation unter BR + Ibrutinib-Behandlung ein statistisch signifikant höheres Risiko für das Auftreten der unerwünschten Ereignisse Diarrhö, Muskelspasmen, Hypertension, Hämatome, Kontusion, Vorhofflimmern, Hautausschlag und Hautläsionen beobachtet. Im Fall von Diarrhö, Muskelspasmen, Hypertension, Hämatome, Kontusion und Vorhofflimmern war außerdem ein statistisch signifikanter Unterschied bei der Zeit bis zum ersten Auftreten der unerwünschten Ereignisse zuungunsten von Ibrutinib feststellbar (Tabelle 4-69). Im Gegensatz dazu wurde für die Studienteilnehmer der Gesamtpopulation unter BR + Placebo-Behandlung ein statistisch signifikant höheres Risikos für das Auftreten von Dyspnoe, *Herpes Zoster* und Husten festgestellt. Die Zeit bis zum ersten Auftreten der unerwünschten Ereignisse Dyspnoe und *Herpes Zoster* war zudem bei Teilnehmern, die BR + Placebo erhielten, statistisch signifikant kürzer als bei Studienteilnehmer, die BR + Ibrutinib erhalten hatten (Tabelle 4-69). Bis zum zweiten Datenschnitt wurde für die Gesamtpopulation unter BR + Ibrutinib-Behandlung ein statistisch signifikant höheres Risiko für das Auftreten Diarrhö, Muskelspasmen, Kontusion, Hämatome, Vorhofflimmern, Hautläsionen, Hautausschlag und Hypertension festgestellt. Bei den unerwünschten Ereignissen Diarrhö, Muskelspasmen, Kontusion, Hämatome, Vorhof-flimmern, Hautläsionen, Hautausschlag, Hypertension, Hautausschlag und Hypertension war zudem die Zeit bis zum ersten Auftreten zuungunsten von Ibrutinib statistisch signifikant unterschiedlich (Tabelle 4-69). Für die Studienteilnehmer der Gesamtpopulation unter BR + Placebo-Behandlung lag ein statistisch signifikant höheres Risikos für das Auftreten von Dyspnoe vor und statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von BR + Ibrutinib bezüglich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses wurden bei Dyspnoe, Husten und *Herpes Zoster*-Infektionen vor (Tabelle 4-69).

Das Risiko das unerwünschte Ereignis Anämie mit einem CTC-Grad von mindestens drei zu erleiden, war im BR + Placebo-Arm (8,0 %) statistisch signifikant höher als im BR + Ibrutinib-Arm (3,5 %). Zudem war die Zeit bis zum ersten Auftreten einer Anämie unter BR + Placebo statistisch signifikant kürzer als unter BR + Ibrutinib [erster Datenschnitt: OR (95 %-KI): 0,414 (0,194; 0,887); p = 0,0233; HR (95 %-KI): 0,426 (0,203; 0,895); p = 0,0243; zweiter Datenschnitt: OR (95 %-KI): 0,414 (0,194; 0,887); p = 0,0233; HR (95 %-KI): 0,426 (0,203; 0,895); p = 0,0243]. Weitere unerwünschte Ereignisse mit einem CTC-Grad von mindestens drei unterschieden sich nicht signifikant zwischen den beiden Studienarmen der Gesamtpopulation (Tabelle 4-70).

Bei den häufigsten schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, die bei mehr als 2 % der Studienteilnehmer in mindestens einem Studienarm aufgetreten waren, wurde zum zweiten Datenschnitt für die Studienteilnehmer der Gesamtpopulation unter BR + Ibrutinib-Behandlung ein statistisch signifikant höheres Risiko für das Auftreten von Vorhofflimmern festgestellt [OR (95 %-KI): 5,144 (1,117; 23,690); p = 0,0355; (95 %-KI): 3,995 (0,861; 18,541); p = 0,0770]. Weitere signifikante Unterschiede in Bezug auf schwerwiegende unerwünschte Ereignisse lagen nicht vor (Tabelle 4-71).

BR-Population

In der BR-Population der Studie CLL3001 wurde für beinahe jeden Studienteilnehmer ein unerwünschtes Ereignis berichtet (erster Datenschnitt: 96,2 vs. 98,1 %; zweiter Datenschnitt: 98,1 vs. 98,1 %). Studienteilnehmer der BR-Population, die BR + Ibrutinib erhielten, hatten statistisch signifikant häufiger ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis als Teilnehmer, die BR + Placebo erhalten hatten [erster Datenschnitt: OR (95 %-KI): 2,306 (1,045; 5,088); p = 0,0386; zweiter Datenschnitt: OR (95 %-KI): 2,763 (1,233; 6,190); p = 0,0136] (Tabelle 4-68). Das Risiko, die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen abzubrechen, ein unerwünschtes Ereignis zu erleiden, welches zum Tod führt, oder ein unerwünschtes Ereignis mit einem Schweregrad von mindestens Grad drei zu erleiden, unterschied sich zwischen den Behandlungsarmen nicht signifikant. Auch der Zeitpunkt, zu dem Nebenwirkungen auftraten, war zwischen den Therapiearmen nicht wesentlich unterschiedlich.

Bei den häufigsten unerwünschten Ereignissen, die bei mehr als 5 % der Studienteilnehmer in mindestens einem Studienarm aufgetreten waren, wurde zum ersten Datenschnitt für die Studienteilnehmer der BR-Population unter BR + Ibrutinib-Behandlung ein statistisch signifikant höheres Risiko für das Auftreten der unerwünschten Ereignisse Bronchitis und Sinusitis beobachtet (Tabelle 4-69). Im Gegensatz dazu wurde für die Studienteilnehmer der BR-Population unter BR + Placebo-Behandlung ein statistisch signifikant höheres Risikos für das Auftreten einer Anämie festgestellt. Zudem war die Zeit bis zum ersten Auftreten einer Anämie bei Teilnehmern, die BR + Placebo erhielten, statistisch signifikant kürzer als bei Studienteilnehmer, die BR + Ibrutinib erhalten hatten (Tabelle 4-69).

Bis zum zweiten Datenschnitt wurde für die BR-Population unter BR + Ibrutinib-Behandlung ein statistisch signifikant höheres Risiko für das Auftreten einer Bronchitis und Hypertension (Tabelle 4-69). Für die Studienteilnehmer der BR-Population unter BR + Placebo-Behandlung lag ein statistisch signifikant höheres Risikos für das Auftreten einer Anämie sowie ein statistisch signifikant Unterschiede zugunsten von Ibrutinib bezüglich der Zeit bis zum ersten Auftreten einer Anämie vor (Tabelle 4-69).

Unerwünschte Ereignisse mit einem CTC-Grad von mindestens drei unterschieden sich weder zum ersten noch zum zweiten Datenschnitt zwischen den beiden Studienarmen der BR-Population signifikant (Tabelle 4-70). Ferner wurde bei den häufigsten schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, die bei mehr als 2 % der Studienteilnehmer in mindestens einem Studienarm aufgetreten waren, keine Unterschiede zwischen den Studienarmen festgestellt (Tabelle 4-71)

Übersicht über unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Tabelle 4-72: Übersicht über unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Arm	Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (*Safety*-Population)	Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse					
		n (%)	OR (95 %-KI); p-Wert[a]	RR (95 %-KI); p-Wert[a]	RD (95 %-KI); p-Wert[a]	Wochen, Median	HR (95 %-KI); p-Wert[a]
CLL3001, Gesamtpopulation, erster Datenschnitt							
Schwere Blutung							
BR + Ibrutinib	287	11 (3,8)	2,248 (0,771; 6,554); 0,1379	2,20 (0,774; 6,252); 0,2037	0,0209 (-0,006; 0,0478); 0,1274	n. e	2,093 (0,727; 6,028); 0,1709
BR + Placebo	287	5 (1,7)				n. e	
Intrakranielle Blutung							
BR + Ibrutinib	287	1 (0,3)	n. b. (0,000; n. b.); n. b.	n. b. (n. b.; n. b.); n. b.	0,0035 (-0,0033; 0,0103); 0,3165	n. e	n. b. (n. b.; n. b.); n. b.
BR + Placebo	287	0 (0,0)				n. e	
CLL3001, Gesamtpopulation, zweiter Datenschnitt							
Schwere Blutung							
BR + Ibrutinib	287	11 (3,8)	2,248 (0,771; 6,554); 0,1379	2,20 (0,774; 6,252); 0,2037	0,0209 (-0,006; 0,0478); 0,1274	n. e	2,093 (0,727; 6,027); 0,171
BR + Placebo	287	5 (1,7)				n. e	
Intrakranielle Blutung							
BR + Ibrutinib	287	1 (0,3)	n. b. (0,000; n. b.); n. b.	n. b. (n. b.; n. b.); n. b.	0,0035 (-0,0033; 0,0103); 0,3165	n. e	n. b. (n. b.; n. b.); n. b.
BR + Placebo	287	0 (0,0)				n. e	

Arm	Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (*Safety*-Population)	Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse					
		n (%)	OR (95 %-KI); p-Wert[a]	RR (95 %-KI); p-Wert[a]	RD (95 %-KI); p-Wert[a]	Wochen, Median	HR (95 %-KI); p-Wert[a]
CLL3001, BR-Population, erster Datenschnitt							
Schwere Blutung							
BR + Ibrutinib	52	1 (1,9)	0,500 (0,044; 5,689); 0,5764	0,510 (0,048; 5,450); 1,0000	-0,0185 (-0,0819; 0,0449); 0,5675	n. e	0,455 (0,041; 5,042); 0,5212
BR + Placebo	53	2 (3,8)				n. e	
Intrakranielle Blutung							
BR + Ibrutinib	52	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.	n. e	n. b.
BR + Placebo	53	0 (0,0)				n. e	
CLL3001, BR-Population, zweiter Datenschnitt							
Schwere Blutung							
BR + Ibrutinib	52	1 (1,9)	0,500 (0,044; 5,689); 0,5764	0,510 (0,048; 5,450); 1,0000	-0,0185 (-0,0819; 0,0449); 0,5675	n. e	0,455 (0,041; 5,042); 0,5212
BR + Placebo	53	2 (3,8)				n. e	
Intrakranielle Blutung							
BR + Ibrutinib	52	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.	n. e	n. b.
BR + Placebo	53	0 (0,0)				n. e	

a: HR beruht auf einem Cox Proportional Hazard Modell mit dem Behandlungsarm als einziger Kovariablen. Das OR wurde mittels logistischer Regression ermittelt. Der p-Wert des RR basiert auf einem *Chi-squared* Test. Der p-Wert für RD basiert auf einem Wald-Test für *Proportion Differences*.

BR: Bendamustin/Rituximab; CTC: *Common Terminology Criteria*; KI: Konfidenzintervall n. b.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Risk Ratio; HR: Hazard Ratio; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

Quelle: [42]

Gesamtpopulation

In der Studie CLL3001 trat unabhängig von dem Datenschnitt bei 3,8 % der Studienteilnehmer des BR + Ibrutinib-Arms sowie bei 1,7 % der Studienteilnehmer des BR + Placebo-Arms eine schwere Blutung auf. Sowohl die Häufigkeit als auch die Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses unterschied sich nicht statistisch signifikant zwischen den Studienarmen. Eine intrakranielle Blutung trat bei einem Studienteilnehmer des BR + Ibrutinib-Arms und bei keinem Teilnehmer des BR + Placebo-Arms auf (Tabelle 4-72).

BR-Population

In der BR-Population wurden schwere Blutungen bei 1,9 % der Studienteilnehmer unter BR + Ibrutinib und 3,8 % der Studienteilnehmer unter BR + Placebo unabhängig vom Datenschnitt festgestellt. Sowohl die Häufigkeit als auch die Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses unterschied sich nicht statistisch signifikant zwischen den Studienarmen. Eine intrakranielle Blutung trat bei keinem Studienteilnehmer der BR-Population auf (Tabelle 4-72).

Expositions-adjustierte Inzidenzraten der unerwünschten Ereignisse

Tabelle 4-73: Expositionsadjustierte Inzidenzraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Übersicht der Nebenwirkungen

Arm	Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (*Safety*-Population)	Anzahl Studienteil-nehmer mit Ereignis (%)	expositionsadjustierte Inzidenzrate, EAIR[a]	Differenz (95 %-KI); p-Wert[b]
CLL3001, Gesamtpopulation, erster Datenschnitt				
jegliches UE				
BR + Ibrutinib	287	278	89,342	-10,18 (-25,883; 5,528); 0,2040
BR + Placebo	287	279	99,520	
jegliches SUE				
BR + Ibrutinib	287	150	5,183	0,559 (-0,60; 1,719); 0,3445
BR + Placebo	287	125	4,623	
UE, die zum Therapieabbruch führten				
BR + Ibrutinib	287	41	0,998	0,057 (-0,386; 0,500); 0,8001
BR + Placebo	287	33	0,940	
UE, die zum Tod führten				
BR + Ibrutinib	287	19	0,456	-0,054 (-0,366; 0,258); 0,7354
BR + Placebo	287	18	0,510	

Arm	Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (*Safety*-Population)	Anzahl Studienteil-nehmer mit Ereignis (%)	expositionsadjustierte Inzidenzrate, EAIR[a]	Differenz (95 %-KI); p-Wert[b]
jegliches UE ≥ CTC-Grad 3				
BR + Ibrutinib	287	241	18,789	0,459 (-2,893; 3,812); 0,7882
BR + Placebo	287	230	18,330	
CLL3001, Gesamtpopulation, zweiter Datenschnitt				
jegliches UE				
BR + Ibrutinib	287	281	77,213	-18,81 (-33,245; -4,369); 0,0107
BR + Placebo	287	279	96,021	
jegliches SUE				
BR + Ibrutinib	287	159	4,153	-0,166 (-1,156; 0,825); 0,7427
BR + Placebo	287	127	4,319	
UE, die zum Therapieabbruch führten				
BR + Ibrutinib	287	44	0,611	-0,082 (-0,449; 0,286); 0,6628
BR + Placebo	287	33	0,848	
UE, die zum Tod führten				
BR + Ibrutinib	287	24	0,413	-0,073 (-0,346; 0,201); 0,6035
BR + Placebo	287	19	0,485	
jegliches UE ≥ CTC-Grad 3				
BR + Ibrutinib	287	250	16,081	-1,350 (-4,355; 1,654); 0,3784
BR + Placebo	287	231	17,431	
CLL3001, BR-Population, erster Datenschnitt				
jegliches UE				
BR + Ibrutinib	52	50	96,811	-33,78 (-78,275; 10,718); 0,1368
BR + Placebo	53	52	130,59	
jegliches SUE				
BR + Ibrutinib	52	35	6,474	-0,349 (-3,777; 3,079); 0,8418
BR + Placebo	53	25	6,823	
UE, die zum Therapieabbruch führten				
BR + Ibrutinib	52	7	0,919	-1,450 (-2,953; 0,053); 0,0587
BR + Placebo	53	12	2,368	

Arm	Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (*Safety*-Population)	Anzahl Studienteil-nehmer mit Ereignis (%)	expositionsadjustierte Inzidenzrate, EAIR[a]	Differenz (95 %-KI); p-Wert[b]
UE, die zum Tod führten				
BR + Ibrutinib	52	7	0,908	-0,838 (-2,162; 0,486); 0,2148
BR + Placebo	53	9	1,745	
jegliches UE ≥ CTC-Grad 3				
BR + Ibrutinib	52	44	17,753	-18,51 (-30,031; -6,988); 0,0016
BR + Placebo	53	48	36,262	
CLL3001, BR-Population, zweiter Datenschnitt				
jegliches UE				
BR + Ibrutinib	52	51	76,431	-54,16 (-95,388; -12,930); 0,0100
BR + Placebo	53	52	130,59	
jegliches SUE				
BR + Ibrutinib	52	37	5,584	-1,110 (-4,291; 2,072); 0,4941
BR + Placebo	53	25	6,694	
UE, die zum Therapieabbruch führten				
BR + Ibrutinib	52	7	0,678	-1,633 (-3,033; -0,232); 0,0223
BR + Placebo	53	12	2,310	
UE, die zum Tod führten				
BR + Ibrutinib	52	7	0,671	-1,032 (-2,251; 0,187); 0,0971
BR + Placebo	53	9	1,703	
jegliches UE ≥ CTC-Grad 3				
BR + Ibrutinib	52	46	15,214	-19,97 (-30,846; -9,086); 0,0003
BR + Placebo	53	48	35,179	

a: EAIR repräsentiert die Anzahl an Studienteilnehmern mit Ereignis dividiert durch 100 Patientenmonate unter Risiko für das jeweilige Ereignis. Falls ein Ereignis bei einem Studienteilnehmer mehrfach auftrat, wurde dieser Teilnehmer nur einmal gezählt.
b: Differenz = EAIR (Intervention) – EAIR (Kontrolle): negative Werte sind zu Gunsten von Ibrutinib, Konfidenzintervall und p-Wert basieren auf der Wald-Methode (*normal approximation*),

BR: Bendamustin/Rituximab; CTC: *Common Terminology Criteria*; EAIR: Expositionsadjustierte Inzidenzrate; KI: Konfidenzintervall; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

Quelle: [42]

Tabelle 4-74: Expositionsadjustierte Inzidenzraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, UE von besonderem Interesse

Arm	Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (*Safety*-Population)	Anzahl Studienteil-nehmer mit Ereignis (%)	expositionsadjustierte Inzidenzrate, EAIR[a]	Differenz (95 %-KI); p-Wert[b]
CLL3001, Gesamtpopulation, erster Datenschnitt				
UE von besonderem Interesse: schwere Blutung				
BR + Ibrutinib	287	11	0,271	0,128 (-0,075; 0,331) 0,2176
BR + Placebo	287	5	0,143	
UE von besonderem Interesse: intrakranielle Blutung				
BR + Ibrutinib	287	2	0,048	0,048 (-0,019; 0,115); 0,1573
BR + Placebo	287	0	0,0	
CLL3001, Gesamtpopulation, zweiter Datenschnitt				
UE von besonderem Interesse: schwere Blutung				
BR + Ibrutinib	287	11	0,194	0,065 (-0,096; 0,226); 0,4269
BR + Placebo	287	5	0,129	
UE von besonderem Interesse: intrakranielle Blutung				
BR + Ibrutinib	287	2	0,035	0,035 (-0,013; 0,083); 0,1573
BR + Placebo	287	0	0,0	
CLL3001, BR-Population, erster Datenschnitt				
UE von besonderem Interesse: schwere Blutung				
BR + Ibrutinib	52	1	0,131	-0,270 (-0,883; 0,343); 0,3874
BR + Placebo	53	2	0,401	
UE von besonderem Interesse: intrakranielle Blutung				
BR + Ibrutinib	52	0	0,0	n. b.
BR + Placebo	53	0	0,0	
CLL3001, BR-Population, zweiter Datenschnitt				
UE von besonderem Interesse: schwere Blutung				
BR + Ibrutinib	52	1	0,097	-0,295 (-0,869; 0,280); 0,3149
BR + Placebo	53	2	0,391	

Arm	Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (*Safety*-Population)	Anzahl Studienteil-nehmer mit Ereignis (%)	expositionsadjustierte Inzidenzrate, EAIR[a]	Differenz (95 %-KI); p-Wert[b]
UE von besonderem Interesse: intrakranielle Blutung				
BR + Ibrutinib	52	0	0,0	n. b.
BR + Placebo	53	0	0,0	

a: EAIR repräsentiert die Anzahl an Studienteilnehmern mit Ereignis dividiert durch 100 Patientenmonate unter Risiko für das jeweilige Ereignis. Falls ein Ereignis bei einem Studienteilnehmer mehrfach auftrat, wurde dieser Teilnehmer nur einmal gezählt.
b: Differenz = EAIR (Intervention) – EAIR (Kontrolle): negative Werte sind zu Gunsten von Ibrutinib, Konfidenzintervall und p-Wert basieren auf der Wald-Methode (*normal approximation*).

BR: Bendamustin/Rituximab; CTC: *Common Terminology Criteria*; EAIR: Expositionsadjustierte Inzidenzrate; KI: Konfidenzintervall; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

Quelle: [42]

Gesamtpopulation

Die Betrachtung der expositionsadjustierten Inzidenzraten zeigte zum ersten Datenschnitt keine Unterschiede bei den unerwünschten Ereignissen, die durch die Hinzunahme von Ibrutinib zur Hintergrundtherapie mit BR verursacht wurden. Es ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Studienteilnehmern der Gesamtpopulation, die BR + Ibrutinib und Teilnehmern, die BR + Placebo erhalten hatten. Bis zum zweiten Datenschnitt wurde allerdings ein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich jeglicher unerwünschter Ereignisse zugunsten von Ibrutinib festgestellt [Differenz EAIR (95 %-KI): -18,81 (-33,245; -4,369); p = 0,0107]. Da die expositionsadjustierte Inzidenzrate für diese Ereignisse im BR + Ibrutinib-Arm statistisch signifikant unter der Rate für den BR + Placebo-Arm lag, sind die signifikanten Nachteile der Studienteilnehmer, die BR + Ibrutinib erhalten hatten, die in Tabelle 4-68 und Tabelle 4-69 gezeigt wurden, durch den längeren Beobachtungszeitraum entstanden.Es zeigten sich keine weiteren statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Studienteilnehmern, die BR + Ibrutinib und Teilnehmern, die BR + Placebo erhalten hatten (Tabelle 4-73).

Bei den unerwünschten Ereignissen von besonderen Interesse wurden in beiden Studienarmen der Gesamtpopulation vergleichbare Inzidenzraten festgestellt (Tabelle 4-74).

BR-Population

In der BR-Population der Studie CLL3001 lieferten die expositionsadjustierten Inzidenzraten zum ersten Datenschnitt statistisch signifikante Unterschiede bei den unerwünschten Ereignisse mit einem CTC-Grad von mindestens drei zugunsten von Studienteilnehmern, die BR + Ibrutinib erhielten [Differenz EAIR (95 %-KI): -18,51 (-30,031; -6,988); p = 0,0016].

Beim zweiten Datenschnitt wurden statistisch signifikant geringere Inzidenzraten bei den Kategorien jegliche unerwünschte Ereignisse [Differenz EAIR (95 %-KI): -54,16 (-95,388; -12,930); p = 0,0100], unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten [Differenz EAIR (95 %-KI): -1,633 (-3,033; -0,232); p = 0,0223] und unerwünschte Ereignisse mit einem CTC-Grad von mindestens drei [Differenz EAIR (95 %-KI): -19,97 (-30,846; -9,086); p = 0,0003] festgestellt (Tabelle 4-73). Da die expositionsadjustierte Inzidenzrate für diese Ereignisse im BR + Ibrutinib-Arm statistisch signifikant unter der Rate für den BR + Placebo-Arm lag, sind die signifikanten Nachteile der Studienteilnehmer, die BR + Ibrutinib erhalten hatten, die in Tabelle 4-68, Tabelle 4-69 und Tabelle 4-70 gezeigt wurden, durch den längeren Beobachtungszeitraum entstanden.

Bei den unerwünschten Ereignissen von besonderen Interesse wurden in beiden Studienarmen der BR-Population vergleichbare Inzidenzraten festgestellt (Tabelle 4-74).

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 der Studienergebnisse 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.

CLL3001 –Subgruppenanalysen

Für die Endpunkte *Gesamtüberleben*, *progressionsfreies Überleben*, *Ansprechen*, *Lebensqualität* und *Nebenwirkungen* wurden Analysen der folgenden Subgruppen durchgeführt: Die oben genannten Endpunkte wurden getrennt nach Alter, Geschlecht, Ethnizität, Region, RAI-Stadium bei *Screening*, *ECOG Performance*-Status bei Randomisierung, Anzahl an Vortherapien, *Bulky Disease* (Tumormasse), refraktäre Erkrankung (zu Purinanaloga-Therapie), 11q-Deletion, β_2-Mikroglobulin zur *Baseline*, Zytopenie zur *Baseline*, Erhöhter LDH-Wert zur *Baseline*, IgVH-Status, ZAP-70-Wert, CD38-Status, komplex aberranter Karyotyp, Herkunft und Diagnose dargestellt. Als Interaktionstests wurden abhängig vom jeweiligen Endpunkt Interaktionsterme zwischen der Therapievariablen und der entsprechenden Subgruppenvariable im statistischen Modell berücksichtigt und entsprechende p-Werte basierend auf einem *type III sum of squares* Test berechnet. In den folgenden Tabellen werden die p-Werte der Interaktionsterme berichtet.

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen sind unter den Gesichtspunkten zu beurteilen, dass die Studie nicht auf Subgruppenanalysen gepowert war und dass aufgrund der Vielzahl der durchgeführten Interaktionstests das Auftreten signifikanter Werte zufällig erfolgen kann. Bei der Interpretation der Resultate sind zudem die kleinen Fallzahlen innerhalb der Subgruppen zu berücksichtigen.

Die Subgruppenanalysen der Studie CLL3001 beruhen auf Nachberechnungen [42].

Gesamtpopulation – RCT CLL3001

Mortalität und Morbidität

Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben, Gesamtansprechen

Tabelle 4-75: Ergebnisse der Interaktionstests der Endpunkte Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben, Gesamtansprechen, Studie CLL3001, Gesamtpopulation

Endpunkt / Subgruppe	Gesamtüberleben				Progressionsfreies Überleben			Gesamtansprechen	
	ITT		RPSFT		IRC	INV		IRC	INV
	1. DS	2. DS	1. DS	2. DS	1. DS	1. DS	2. DS	1. DS	2. DS
Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,2221	**0,0553**	0,4298	**0,1129**	0,2486	0,2972	0,2614	0,7829	0,8967
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	**0,1137**	0,8718	**0,1137**	0,352	0,6953	0,7608	0,9499	0,4798	0,2488
Ethnizität (weiß vs. nicht weiß)	0,9919	0,9384	0,9587	0,9837	0,5427	0,8426	0,9518	0,7800	0,5857
Region (Nordamerika vs. Lateinamerika vs. Europa vs. Asien)	0,6221	0,4331	0,4948	0,3468[a]	0,8782	0,5996	0,2463	0,8975	0,7448
RAI-Stadium bei *Screening* (Stadium 0-I vs. II vs. III vs. IV)	0,2089	**0,1449**	**0,1411**	**0,1939**	**0,0080**	**0,1152**	**0,1399**	**0,1310**	**0,1123**

Endpunkt / Subgruppe	Gesamtüberleben				Progressionsfreies Überleben			Gesamtansprechen	
	ITT		RPSFT		IRC	INV		IRC	INV
	1. DS	2. DS	1. DS	2. DS	1. DS	1. DS	2. DS	1. DS	2. DS
ECOG *Performance*-Status bei Randomisierung (0 vs. 1)	0,5504	0,8412	0,6531	0,7504	0,2555	**0,0539**	**0,0396**	**0,1415**	**0,0611**
Anzahl Vortherapien (< 3 vs. ≥ 3)	0,5181	**0,1641**	k. A.	**0,0902**	0,7716	0,5448	0,2705	**0,0525**	0,3300
Anzahl Vortherapien (1 vs. > 1)	0,6422	0,2776	0,4226	0,2482	0,8388	0,9269	0,2549	**0,0286**	**0,0976**
Tumormasse (*Bulky Disease*) (< 5 cm vs. ≥ 5 cm)	0,5952	0,2826	0,2974	**0,0801**	0,5080	0,5044	0,2669	0,4920	0,2509
Refraktäre Erkrankung (ja vs. nein)	0,3864	0,3792	0,4226	**0,1187**	0,8295	0,7828	0,8468	0,2144	0,6576
del11q (ja vs. nein)	**0,0973**	**0,0476**	**0,0887**	**0,0101**	**0,0028**	**0,0263**	**0,0075**	**0,0218**	**0,1565**
β_2-Mikroglobulin zur *Baseline* (≤ 3,5 mg/L vs. > 3,5 mg/L)	0,8675	0,5356	0,9162	0,9084	**0,1411**	**0,0571**	**0,2000**	0,7881	0,2028
Zytopenie zur *Baseline* (ja vs. nein)	0,3046	0,2711	0,4706	0,5762	**0,1434**	**0,1720**	**0,1623**	0,7729	0,9977

Endpunkt / Subgruppe	Gesamtüberleben				Progressionsfreies Überleben			Gesamtansprechen	
	ITT		RPSFT		IRC	INV		IRC	INV
	1. DS	2. DS	1. DS	2. DS	1. DS	1. DS	2. DS	1. DS	2. DS
Erhöhter LDH-Wert zur *Baseline* (erhöht vs. nicht erhöht)	0,9374	0,2099	0,7772	0,4408	0,5372	0,9776	0,4869	0,7323	0,7735
IgVH-Status (mutiert vs. nicht mutiert vs. unbekannt)	**0,1839**	**0,0325**	0,9872	**0,0785**	**0,0140**	**0,0217**	**0,0104**	0,9047	0,8726
ZAP-70-Wert (erhöht vs. nicht erhöht)	0,4052	0,3677	0,4472	0,4027	**0,0197**	**0,0074**	**0,0016**	0,4763	**0,1316**
CD38-Status (positiv vs. negativ vs. unbekannt)	0,9372	0,9519	0,5968	0,9593	**0,1561**	**0,1996**	**0,1884**	0,9684	0,5787
Komplex aberranter Karyotyp (ja vs. nein)	0,3056	0,2460	0,267	**0,1403**	**0,0366**	**0,1314**	**0,0530**	0,4993	0,6554
Herkunft (nicht hispanisch vs. andere)	0,4121	0,3967	k. A.	0,4412	**0,1598**	**0,1541**	0,5175	0,6808	0,4834
Diagnose (CLL vs. SLL)	0,4307	0,6976	0,3712	0,9161	**0,0728**	**0,0496**	**0,1288**	**0,0660**	**0,1317**

Im Folgenden werden für alle Subgruppen, für die mindestens ein Hinweis auf eine Effektmodifikation vorliegt (p-Wert der Interaktionstest $\leq 0,2$), die detaillierten Ergebnisse berichtet.

Alter

Für die Subgruppenanalyse nach Alter zeigte sich bei dem Endpunkt Gesamtüberleben (zweiter Datenschnitt: ITT: p = 0,0553; RPSFT: p = 0,1129) ein Hinweis auf eine Effektmodifikation.

Geschlecht

Für die Subgruppenanalyse nach Geschlecht ergab sich bei dem Endpunkt Gesamtüberleben (erster Datenschnitt: ITT p = 0,1137; RPSFT: p = 0,1137) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

RAI-Stadium bei *Screening*

Für die Subgruppenanalyse nach RAI-Stadium bei *Screening* zeigte sich bei den Endpunkten Gesamtüberleben (erster Datenschnitt RPSFT-Analyse: p = 0,1411; zweiter Datenschnitt ITT: p = 0,1449; RPSFT: p = 0,1939) und Gesamtansprechen (erster Datenschnitt IRC: p = 0,1310; zweiter Datenschnitt INV: p = 0,1123) ein Hinweis auf Effektmodifikation. Des Weiteren ergab sich für den Endpunkt progressionsfreies Überleben nach Auswertung durch das IRC (erster Datenschnitt IRC: p = 0,0080) ein Beleg, nach der Auswertung durch den Prüfarzt ein Hinweis (erster Datenschnitt INV: p = 0,1152; zweiter Datenschnitt INV: 0,1399) auf eine Effektmodifikation.

ECOG *Performance*-Status bei Randomisierung

Für die Subgruppenanalyse nach ECOG *Performance*-Status bei Randomisierung zeigte sich beim Endpunkt Gesamtansprechen (erster Datenschnitt IRC: p = 0,1415; zweiter Datenschnitt INV: p = 0,0611) ein Hinweis auf eine Effektmodifikation. Für den Endpunkt progressionsfreies Überleben zeigte sich nach Auswertung des Prüfarztes ein Hinweis zum ersten Datenschnitt (erster Datenschnitt INV: p = 0,0539) ein Beleg zum zweiten Datenschnitt (zweiter Datenschnitt INV: p = 0,0396) auf Effektmodifikation.

Anzahl Vortherapien (< 3 vs. ≥ 3)

Für die Subgruppenanalyse nach Anzahl Vortherapien (< 3 vs. ≥ 3) zeigte sich beim Endpunkt Gesamtansprechen (p = 0,0525) sowie beim Endpunkt Gesamtüberleben (zweiter Datenschnitt ITT: p = 0,1641; RPSFT: p = 0,0902) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Anzahl Vortherapien (1 vs. > 1)

Für die Subgruppenanalyse nach Anzahl Vortherapien (1 vs. > 1) zeigte sich beim Endpunkt Gesamtansprechen ein Hinweis (zweiter Datenschnitt INV: p = 0,0976) sowie ein Beleg (erster Datenschnitt IRC: p = 0,0286) auf Effektmodifikation.

Tumormasse *(Bulky Disease)*

Für die Subgruppenanalyse nach Tumormasse *(Bulky Disease)* zeigte sich beim Endpunkt Gesamtüberleben (zweiter Datenschnitt RPSFT: p = 0,0801) ein Hinweis auf eine Effektmodifikation.

Refraktäre Erkrankung

Für die Subgruppenanalyse nach refraktärer Erkrankung zeigte sich beim Endpunkt Gesamtüberleben (zweiter Datenschnitt RPSFT: p = 0,1187) ein Hinweis auf eine Effektmodifikation.

del11q

Für die Subgruppenanalyse nach del11q zeigte sich beim Endpunkt Gesamtüberleben für den ersten Datenschnitt (erster Datenschnitt ITT: p = 0,0973; RPSFT: p = 0,0887) ein Hinweis und für den zweiten Datenschnitt (zweiter Datenschnitt ITT: p = 0,0476; RPSFT: p = 0,0101) ein Beleg auf Effektmodifikation. Für den Endpunkt Gesamtansprechen (zweiter Datenschnitt INV: p = 0,1565) lag ein Hinweis für eine Effektmodifikation vor. Des Weiteren ergab sich für die Endpunkte progressionsfreies Überleben (erster Datenschnitt IRC: p = 0,0028; zweiter Datenschnitt IRC: p = 0,0263 und INV: p = 0,0075) und Gesamtansprechen (erster Datenschnitt IRC: p = 0,0218) ein Beleg für eine Effektmodifikation.

β_2-Mikroglobulin zur *Baseline*

Für die Subgruppenanalyse nach β_2-Mikroglobulin zur *Baseline* zeigte sich beim Endpunkt progressionsfreies Überleben (erster Datenschnitt IRC: p = 0,1411; INV: p = 0,0571; zweiter Datenschnitt: p = 0,2000) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Zytopenie zur *Baseline*

Für die Subgruppenanalyse nach Zytopenie zur *Baseline* zeigte sich beim Endpunkt progressionsfreies Überleben (erster Datenschnitt IRC: p = 0,1434; INV: p = 0,1720; zweiter Datenschnitt: p = 0,1623) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

IgVH-Status

Für die Subgruppenanalyse nach IgVH-Status zeigte sich beim Endpunkt Gesamtüberleben für den ersten Datenschnitt in der ITT-Population (p = 0,1839) ein Hinweis und für den zweiten Datenschnitt in der ITT-Population (p = 0,0325) ein Beleg auf Effektmodifikation. Zudem zeigte sich für den zweiten Datenschnitt gemäß RPSFT-Auswertung (p = 0,0785) ein Hinweis auf Effektmodifikation. Außerdem ergab sich für den Endpunkt progressionsfreies Überleben (erster Datenschnitt IRC: p = 0,0140; INV: p = 0,0217; zweiter Datenschnitt INV: p = 0,0104) ein Beleg für eine Effektmodifikation.

ZAP-70-Wert

Für die Subgruppenanalyse nach ZAP-70-Wert zeigte sich beim Endpunkt progressionsfreies Überleben (erster Datenschnitt IRC: p = 0,0197; INV: p = 0,0074; zweiter Datenschnitt: p = 0,0016) ein Beleg auf Effektmodifikation. Des Weiteren ergab sich für den Endpunkt Gesamtansprechen (zweiter Datenschnitt INV: p = 0,1316) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

CD38-Status

Für die Subgruppenanalyse nach CD38-Status zeigte sich beim Endpunkt progressionsfreies Überleben (erster Datenschnitt IRC: p = 0,1561; INV: p = 0,1996; zweiter Datenschnitt: p = 0,1884) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Komplex aberranter Karyotyp

Für die Subgruppenanalyse nach Komplex aberranter Karyotyp zeigte sich beim Endpunkt Gesamtüberleben (zweiter Datenschnitt RPSFT: p = 0,1403) ein Hinweis auf Effekt-modifikation. Für den Endpunkt progressionsfreies Überleben zeigte sich für den ersten Datenschnitt nach IRC (p = 0,0366) ein Hinweis für die Auswertungen nach Prüfarzt (erster Datenschnitt INV: p = 0,1314; zweiter Datenschnitt: p = 0,0530) ein Beleg für eine Effekt-modifikation.

Herkunft

Für die Subgruppenanalyse nach Herkunft zeigte sich beim Endpunkt progressionsfreies Überleben zum ersten Datenschnitt gemäß IRC- (p = 0,1598) und gemäß Prüfarzt-Auswertung (p = 0,1541) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Diagnose

Für die Subgruppenanalyse nach Diagnose zeigte sich bei dem Endpunkt progressionsfreies Überleben für den ersten Datenschnitt gemäß IRC-Auswertung (p = 0,0728) und für den zweiten Datenschnitt gemäß Prüfarzt-Auswertung (p = 0,1288) ein Hinweis und für den ersten Datenschnitt gemäß Prüfarzt-Auswertung (p = 0,0496) ein Beleg auf Effektmodifikation. Des Weiteren ergab sich für den Endpunkt Gesamtansprechen (erster Datenschnitt IRC: p = 0,0660; zweiter Datenschnitt INV: p = 0,1317) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Tabelle 4-76: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $0,05 < p \leq 0,20$, Endpunkte Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben, Studie CLL3001, Gesamtpopulation

Studie	Subgruppe	BR + Ibrutinib		BR + Placebo		HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teilnehmer	Monate, median	Anzahl Studien-teilnehmer	Monate, median	
Erster Datenschnitt						
Gesamtüberleben (ITT)						
CLL 3001	Geschlecht					
	männlich	193	n. e.	189	n. e.	0,845 (0,477; 1,500); 0,5657
	weiblich	96	n. e.	100	n. e.	0,330 (0,120; 0,908); 0,0317
	del11q					
	nein	202	n. e.	224	n. e.	0,835 (0,474; 1,470); 0,5320
	ja	87	n. e.	65	n. e.	0,326 (0,122; 0,870); 0,0253
	IgVH-Status					
	mutiert	49	n. a.	52	n. e.	2,218 (0,201; 24,458); 0,5155
	nicht mutiert	210	n. e.	208	n. e.	0,528 (0,309; 0,902); 0,0194
	unbekannt	30	n. e.	29	n. e.	1,964 (0,359; 10,754); 0,4364
Gesamtüberleben (RPSFT)						
CLL 3001	Geschlecht					
	männlich	193	n. e.	189	n. e.	0,77 (0,39; 1,54); 0,4632
	weiblich	96	n. e.	100	n. e.	0,25 (0,08; 0,81); 0,0136

Studie	Subgruppe	BR + Ibrutinib		BR + Placebo		HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teilnehmer	Monate, median	Anzahl Studien-teilnehmer	Monate, median	
CLL 3001	RAI-Stadium					
	0-II	6	n. e.	11	n. e.	0,31 (0,11; 0,88); 0,0211
	III-IV	15	n. e.	15	n. e.	0,69 (0,31; 1,54); 0,3652
	del11q					
	nein	202	n. e.	224	n. e.	0,70 (0,35; 1,39); 0,3051
	ja	87	n. e.	65	n. e.	0,30 (0,10; 0,91); 0,0251
Progressionsfreies Überleben (IRC)						
CLL 3001	β_2-Mikroglobulin zur *Baseline*					
	≤ 3,5 mg/L	100	n. e.	110	13,902	0,125 (0,066; 0,239); <0,0001
	> 3,5 mg/L	189	n. e.	179	11,344	0,248 (0,175; 0,352); <0,0001
	Zytopenie zur *Baseline*					
	nein	167	n. e.	134	13,770	0,168 (0,107; 0,262); <0,0001
	ja	122	24,852	155	11,344	0,283 (0,187; 0,428); <0,0001
	Herkunft					
	nicht hispanisch	256	n. e.	253	13,311	0,227 (0,166; 0,310); <0,0001
	andere	33	n. e.	36	16,590	0,081 (0,019; 0,350); 0,0007
	Diagnose					
	CLL	257	n. e.	257	13,115	0,193 (0,138; 0,269); <0,0001

Studie	Subgruppe	BR + Ibrutinib		BR + Placebo		HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teilnehmer	Monate, median	Anzahl Studien-teilnehmer	Monate, median	
	SLL	32	n. e.	32	13,836	0,399 (0,187; 0,853); 0,0178
	CD38-Status					
	positiv	166	24,852	147	11,541	0,185 (0,123; 0,279); <0,0001
	negativ	105	n. e.	129	13,803	0,208 (0,123; 0,349); <0,0001
	unbekannt	18	19,082	13	13,115	n. b.
Progressionsfreies Überleben (INV)						
CLL 3001	RAI-Stadium bei *Screening*					
	0-I	59	n. e.	64	14,361	0,129 (0,054; 0,306); < 0,0001
	II	98	n. e.	75	14,131	0,138 (0,069; 0,276); < 0,0001
	III	33	n. e.	43	13,836	0,299 (0,133; 0,675); 0,0036
	IV	66	n. e.	76	11,639	0,262 (0,145; 0,472); < 0,0001
	unbekannt	33	n. e.	31	16,820	0,532 (0,237; 1,197); 0,1274
	ECOG *Performance*-Status bei Randomisierung					
	0	125	n. e.	126	13,836	0,127 (0,072; 0,227); < 0,0001
	1	164	n. e.	163	14,000	0,276 (0,186; 0,410); < 0,0001
	β_2-Mikroglobulin zur *Baseline*					
	≤ 3,5 mg/L	100	n. e.	110	14,820	0,109 (0,052; 0,231); < 0,0001

Studie	Subgruppe	BR + Ibrutinib		BR + Placebo		HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teilnehmer	Monate, median	Anzahl Studien-teilnehmer	Monate, median	
	> 3,5 mg/L	189	n. e.	179	13,803	0,254 (0,177; 0,366); < 0,0001
	Zytopenie zur *Baseline*					
	ja	122	n. e.	155	13,803	0,274 (0,179; 0,420); < 0,0001
	nein	167	n. e.	134	15,770	0,167 (0,102; 0,274); < 0,0001
	CD38-Status					
	positiv	166	n. e.	146	13,86	0,199 (0,129; 0,306); < 0,0001
	negativ	105	n. e.	130	14,32	0,174 (0,097; 0,309); < 0,0001
	unbekannt	18	19,12	13	13,86	0,431 (0,151; 1,225); 0,1142
	Komplex aberranter Karyotyp					
	ja	18	n. e.	19	9,836	0,078 (0,018; 0,348); < 0,0001
	nein	271	n. e.	270	13,869	0,224 (0,160; 0,311); < 0,0001
	Herkunft					
	nicht hispanisch	256	n. e.	253	13,869	0,226 (0,162; 0,315); < 0,0001
	andere	33	n. e.	36	14,164	0,086 (0,020; 0,368); < 0,0001

Studie	Subgruppe	BR + Ibrutinib		BR + Placebo		HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teilnehmer	Monate, median	Anzahl Studien-teilnehmer	Monate, median	
Zweiter Datenschnitt						
Gesamtüberleben (ITT)						
CLL 3001	Alter					
	< 65 Jahre	145	n. e.	160	34,492	0,449 (0,235; 0,857); 0,0127
	≥ 65 Jahre	144	n. e.	129	n. e.	0,991 (0,559; 1,758); 0,9762
	RAI-Stadium bei *Screening*					
	0-I	59	n. e.	64	n. e.	0,196 (0,043; 0,897); 0,0193
	II	98	n. e.	75	n. e.	0,517 (0,221; 1,211); 0,1218
	III	33	n. e.	43	n. e.	1,650 (0,555; 4,911); 0,3630
	IV	66	n. e.	76	n. e.	0,832 (0,417; 1,662); 0,6023
	unbekannt	33	n. e.	31	n. e.	1,161 (0,354; 3,805); 0,8053
	Anzahl Vortherapien (< 3 vs. ≥ 3)					
	< 3	212	n. e.	217	n. e.	0,849 (0,506; 1,426); 0,5359
	≥ 3	77	n. e.	72	n. e.	0,464 (0,228; 0,943); 0,0296
Gesamtüberleben (RPSFT)						
CLL 3001	Alter					
	< 65 Jahre	145	n. e.	160	34,492	0,50 (0,25; 1,02); 0,0527
	≥ 65 Jahre	144	n. e.	129	n. e.	1,01 (0,53; 1,95); 0,9669

Studie	Subgruppe	BR + Ibrutinib		BR + Placebo		HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teilnehmer	Monate, median	Anzahl Studien-teilnehmer	Monate, median	
	RAI-Stadium bei *Screening*					
	0-I	59	n. e.	64	n. e.	0,22 (0,04; 1,04); 0,0362
	II	98	n. e.	75	n. e.	0,66 (0,25; 1,76); 0,4028
	III	33	n. e.	43	n. e.	1,58 (0,49; 5,14); 0,4430
	IV	66	n. e.	76	n. e.	0,83 (0,37; 1,86); 0,6596
	unbekannt	33	n. e.	31	n. e.	k. A.
	Anzahl Vortherapien (< 3 vs. ≥ 3)					
	< 3	212	n. e.	217	n. e.	0,97 (0,53; 1,76); 0,9189
	≥ 3	77	n. e.	72	n. e.	0,43 (0,19; 0,93); 0,0288
	Tumormasse (*Bulky Disease*)					
	< 5 cm	121	n. e.	133	n. e.	1,20 (0,47; 3,05); 0,7018
	≥ 5 cm	168	n. e.	156	34,492	0,59 (0,34; 1,02); 0,0543
	Refraktäre Erkrankung					
	ja	75	n. e.	74	34,492	1,05 (0,55; 2,01); 0,8866
	nein	214	n. e.	215	n. e.	0,49 (0,25; 0,98); 0,0388
	IgVH-Status					
	mutiert	49	n. e.	52	n. e.	4,55 (0,53; 39,18); 0,1319

Studie	Subgruppe	BR + Ibrutinib		BR + Placebo		HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teilnehmer	Monate, median	Anzahl Studien-teilnehmer	Monate, median	
	nicht mutiert	210	n. e.	208	n. e.	0,60 (0,36; 1,01); 0,0517
	unbekannt	30	n. e.	29	n. e.	1,04 (0,17; 6,35); 0,9624
	Komplex aberranter Karyotyp					
	ja	18	n. e.	19	n. e.	0,32 (0,07; 1,61); 0,1457
	nein	271	n. e.	270	n. e.	0,82 (0,50; 1,34); 0,4241
Progressionsfreies Überleben (INV)						
CLL 3001	RAI-Stadium bei *Screening*					
	0-I	59	n. e.	64	15,770	0,137 (0,069; 0,274); < 0,0001
	II	98	n. e.	75	15,934	0,146 (0,085; 0,250); < 0,0001
	III	33	n. e.	43	13,934	0,293 (0,141; 0,611); 0,0005
	IV	66	n. e.	76	11,705	0,295 (0,178; 0,489); < 0,0001
	unbekannt	33	n. e.	31	16,836	0,384 (0,187; 0,790); 0,0069
	β_2-Mikroglobulin zur *Baseline*					
	≤ 3,5 mg/L	100	n. e.	110	16,590	0,149 (0,087; 0,254); < 0,0001
	> 3,5 mg/L	189	n. e.	179	13,869	0,242 (0,176; 0,333); < 0,0001
	Zytopenie zur *Baseline*					
	ja	122	n. e.	155	13,836	0,272 (0,187; 0,396); < 0,0001

Studie	Subgruppe	BR + Ibrutinib		BR + Placebo		HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teilnehmer	Monate, median	Anzahl Studien-teilnehmer	Monate, median	
	nein	167	n. e.	134	16,557	0,172 (0,116; 0,257); < 0,0001
	CD38-Status					
	positiv	166	n. e.	146	13,934	0,192 (0,133; 0,276), < 0,0001
	negativ	105	n. e.	130	16,557	0,195 (0,122; 0,313); < 0,0001
	unbekannt	18	27,541	13	13,836	0,443 (0,166; 1,179); 0,1032
	Komplex aberranter Karyotyp					
	ja	18	n. e.	19	9,836	0,075 (0,020; 0,276); < 0,0001
	nein	271	n. e.	270	14,459	0,225 (0,170; 0,298); < 0,0001
	Diagnose					
	CLL	257	n. e.	157	14,295	0,197 (0,147; 0,265); < 0,0001
	SLL	32	n. e.	32	14,000	0,366 (0,179; 0,745); 0,0039

Tabelle 4-77: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit p < 0,05, Endpunkte Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben, Studie CLL3001, Gesamtpopulation

Studie	Subgruppe	BR + Ibrutinib		BR + Placebo		HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teilnehmer	Monate, median	Anzahl Studien-teilnehmer	Monate, median	
Erster Datenschnitt						
Progressionsfreies Überleben (IRC)						
CLL 3001	RAI-Stadium bei *Screening*					
	0-I	59	n. e.	64	11,508	0,044 (0,013; 0,142); <0,0001
	II	98	n. e.	75	13,344	0,199 (0,116; 0,342); <0,0001
	III	33	n. e.	43	13,869	0,487 (0,224; 1,061); 0,0703
	IV	66	24,852	76	11,148	0,224 (0,123; 0,409); <0,0001
	del11q					
	nein	202	24,852	224	13,836	0,274 (0,194; 0,385); <0,0001
	ja	87	n. e.	65	10,984	0,083 (0,043; 0,163); <0,0001
	ZAP-70-Wert					
	nicht erhöht	85	n. e.	99	14,098	0,373 (0,221; 0,630); 0,0002
	erhöht	204	n. e.	190	11,344	0,158 (0,108; 0,2309; <0,0001
	IgVH-Status					
	mutiert	49	n. e.	52	22,000	0,425 (0,187; 0,966); 0,0410
	nicht mutiert	210	n. e.	208	11,279	0,157 (0,109; 0,226); <0,0001

Studie	Subgruppe	BR + Ibrutinib		BR + Placebo		HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teilnehmer	Monate, median	Anzahl Studien-teilnehmer	Monate, median	
	unbekannt	30	n. e.	29	13,836	0,422 (0,189; 0,944); 0,0357
	komplex aberranter Karyotyp					
	nein	271	n. e.	270	13,770	0,231 (0,169; 0,315); <0,0001
	ja	18	n. e.	19	8,475	0,057 (0,012; 0,260); 0,0002
Progressionsfreies Überleben (INV)						
	del11q					
	ja	87	n. e.	65	11,639	0,117 (0,061; 0,224); < 0,0001
	nein	202	n. e.	224	14,164	0,251 (0,173; 0,364); < 0,0001
	IgVH-Status					
	mutiert	49	n. e.	52	22,00	0,508 (0,209; 1,239); 0,1366
	nicht mutiert	210	n. e.	208	12,459	0,159 (0,108; 0,233); < 0,0001
	unbekannt	30	n. e.	29	14,361	0,319 (0,132; 0,770); 0,0076
	ZAP-70-Wert					
	erhöht	204	n. e.	190	13,836	0,152 (0,101; 0,228); < 0,0001
	nicht erhöht	85	n. e.	99	14,787	0,402 (0,234; 0,690); 0,0009
	Diagnose					
	CLL	257	n. e.	257	13,869	0,187 (0,131; 0,267); < 0,0001

Studie	Subgruppe	BR + Ibrutinib		BR + Placebo		HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teilnehmer	Monate, median	Anzahl Studien-teilnehmer	Monate, median	
	SLL	32	n. e.	32	13,836	0,478 (0,216; 1,059); 0,0627
Zweiter Datenschnitt						
Gesamtüberleben (ITT)						
CLL 3001	del11q					
	ja	87	n. e.	65	n. e.	0,306 (0,116; 0,806); 0,0111
	nein	202	n. e.	224	n. e.	0,898 (0,564; 1,429); 0,6478
	IgVH-Status					
	mutiert	49	n. e.	52	n. e.	6,803 (0,819; 56,493); 0,0394
	nicht mutiert	210	n. e.	208	n. e.	0,527 (0,331; 0,839); 0,0060
	unbekannt	30	n. e.	29	n. e.	1,479 (0,331; 6,610); 0,6062
Gesamtüberleben (RPSFT)						
CLL 3001	del11q					
	ja	87	n. e.	65	n. e.	0,30 (0,11; 0,81); 0,0118
	nein	202	n. e.	224	n. e.	1,00 (0,58; 1,72); 0,9991
Progressionsfreies Überleben (INV)						
CLL 3001	ECOG *Performance*-Status bei Randomisierung					
	0	125	n. e.	126	14,098	0,139 (0,087; 0,223); < 0,0001
	1	164	n. e.	163	14,164	0,272 (0,194; 0,382); < 0,0001

Studie	Subgruppe	BR + Ibrutinib		BR + Placebo		HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teilnehmer	Monate, median	Anzahl Studien-teilnehmer	Monate, median	
CLL 3001	del11q					
	ja	87	n. e.	65	11,639	0,113 (0,063; 0,202); < 0,0001
	nein	202	n. e.	224	15,869	0,256 (0,178; 0,349); < 0,0001
	IgVH-Status					
	mutiert	49	n. e.	52	24,590	0,449 (0,220; 0,917); 0,0236
	nicht mutiert	210	n. e.	208	13,803	0,159 (0,115; 0,220); < 0,0001
	unbekannt	30	n. e.	29	16,492	0,372 (0,173; 0,801); 0,0115
	ZAP-70-Wert					
	erhöht	204	n. e.	190	13,869	0,154 (0,109; 0,216); < 0,0001
	nicht erhöht	85	n. e.	99	16,590	0,399 (0,525; 0,630); < 0,0001

Tabelle 4-78: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit 0,05 < p ≤ 0,20, Endpunkt Gesamtansprechen, Studie CLL3001, Gesamtpopulation

Studie	Subgruppe	BR + Ibrutinib			BR +Placebo			OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teil-nehmer	ORR		Anzahl Studien-teil-nehmer	ORR				
			An-zahl	%		An-zahl	%			
Erster Datenschnitt										
Gesamtansprechen (IRC)										
CLL 3001	RAI-Stadium bei *Screening*									
	0-I	59	53	89,8	64	44	68,8	4,015 (1,483; 10,870); 0,0062	1,307 (1,085; 1,574); 0,0042	0,2108 (0,0735; 0,3481); 0,0026
	II	98	83	84,7	75	53	70,7	2,297 (1,094; 4,820); 0,0279	1,198 (1,013; 1,418); 0,0258	0,1403 (0,0150; 0,2656); 0,0282
	III	33	26	78,8	43	30	69,8	1,609 (0,559; 4,637); 0,3782	1,129 (0,867; 1,471); 0,3761	0,0902 (-0,1055; 0,2859); 0,3663
	IV	66	55	83,3	76	47	61,8	3,085 (1,392; 6,837); 0,0055	1,348 (1,096; 1,657); 0,0045	0,2149 (0,0735; 0,3564); 0,0029
	ECOG *Performance*-Status bei Randomisierung									
	0	125	109	87,2	126	85	67,5	3,286 (1,726; 6,254); 0,0003	1,293 (1,125; 1,485); 0,0002	0,1974 (0,0968; 0,2980); 0,0001
	1	164	130	79,3	163	111	68,1	1,791 (1,085; 2,956); 0,0226	1,164 (1,021; 1,327); 0,0218	0,1117 (0,0170; 0,2064); 0,0208

Studie	Subgruppe	BR + Ibrutinib			BR +Placebo			OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teil-nehmer	ORR		Anzahl Studien-teil-nehmer	ORR				
			An-zahl	%		An-zahl	%			
CLL 3001	Anzahl Vortherapien (< 3 vs. ≥ 3)									
	< 3	212	179	84,4	217	163	75,1	1,797 (1,109; 2,911); 0,0172	1,124 (1,021; 1,237); 0,0164	0,0932 (0,0178; 0,1686); 0,0155
	≥ 3	77	60	77,9	72	33	45,8	4,171 (2,050; 8,489); <0,0001	1,700 (1,288; 2,245); <0,0001	0,3209 (0,1731; 0,4686); <0,0001
	Diagnose									
	CLL	257	216	84,0	257	172	66,9	2,604 (1,705; 3,975); <0,0001	1,256 (1,135; 1,389); <0,0001	0,1712 (0,0983; 0,2441); <0,0001
	SLL	32	23	71,9	32	24	75,0	0,852 (0,280; 2,587); 0,7773	0,958 (0,714; 1,287); 0,7772	-0,0313 (-0,2475; 0,1850); 0,7770
Zweiter Datenschnitt										
Gesamtansprechen (INV)										
CLL 3001	RAI-Stadium bei *Screening*									
	0-I	59	57	96,6	64	45	70,3	12,031 (2,662; 54,372); 0,0012	1,374 (1,164; 1,622); 0,0001	0,2630 (0,1419; 0,3841); <0,0001
	II	98	89	90,8	75	54	72,0	3,846 (1,642; 9,005); 0,0019	1,261 (1,081; 1,472); 0,0012	0,1882 (0,0716; 0,3048); 0,0016

Studie	Subgruppe	BR + Ibrutinib			BR +Placebo			OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teil-nehmer	ORR		Anzahl Studien-teil-nehmer	ORR				
			An-zahl	%		An-zahl	%			
CLL 3001	III	33	24	72,7	43	28	65,1	1,429 (0,531; 3,845); 0,4801	1,117 (0,825; 1,511); 0,4793	0,0761 (-0,1322; 0,2844); 0,4739
	IV	66	56	78,8	31	23	74,2	4,780 (2,126; 10,746); 0,0002	1,573 (1,248; 1,982); <0,0001	0,3090 (0,1674; 0,4506); <0,0001
	ECOG *Performance*-Status bei Randomisierung									
	0	125	116	92,8	126	85	67,5	6,217 (2,868; 13,479); <0,0001	1,376 (1,207; 1,568); <0,0001	0,2534 (0,1599; 0,3469); <0,0001
	1	164	136	82,9	163	106	65,0	2,612 (1,555; 4,388); 0,0003	1,275 (1,117; 1,456); 0,0002	0,1790 (0,0858; 0,2721); 0,0002
	Anzahl Vortherapien (1 vs. > 1)									
	1	141	126	89,4	140	110	78,6	2,291 (1,172; 4,479); 0,0154	1,137 (1,025; 1,261); 0,0137	0,1079 (0,0230; 0,1928); 0,0127
	> 1	148	126	85,1	149	81	54,4	4,808 (2,758; 8,383); <0,0001	1,566 (1,332; 1,841); <0,0001	0,3077 (0,2093; 0,4061); <0,0001

Studie	Subgruppe	BR + Ibrutinib			BR +Placebo			OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teil-nehmer	ORR		Anzahl Studien-teil-nehmer	ORR				
			An-zahl	%		An-zahl	%			
CLL 3001	del11q									
	ja	87	74	85,1	65	32	49,2	5,870 (2,734; 12,603); <0,0001	1,728 (1,329; 2,245); =<0,0001	0,3583 (0,2155; 0,5010); <0,0001
	nein	202	178	88,1	224	159	71,0	3,032 (1,812; 5,073); <0,0001	1,241 (1,126; 1,369); <0,0001	0,1714 (0,0970; 0,2457); <0,0001
	ZAP-70-Wert									
	erhöht	204	182	89,2	190	124	65,3	4,403 (2,582; 7,508); <0,0001	1,367 (1,220; 1,532); <0,0001	0,2395 (0,1596; 0,3195); <0,0001
	nicht erhöht	85	70	82,4	99	67	67,7	2,229 (1,108; 4,483); 0,0246	1,217 (1,029; 1,439); 0,0229	0,1468 (0,0241; 0,2695); 0,0191
	Diagnose									
	CLL	257	226	87,9	257	167	65,0	3,929 (2,494; 6,189); <0,0001	1,353 (1,224; 1,496); <0,0001	0,2296 (0,1590; 0,3002); <0,0001
	SLL	32	26	81,3	32	24	75,0	1,444 (0,437; 4,772); 0,5465	1,083 (0,835; 1,405); 0,5453	0,0625 (-0,1395; 0,2645); 0,5442

Tabelle 4-79: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit p < 0,05, Endpunkt Gesamtansprechen, Studie CLL3001, Gesamtpopulation

Studie	Sub-gruppe	BR + Ibrutinib			BR +Placebo			OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teilnehmer	ORR		Anzahl Studien-teilnehmer	ORR				
			Anzahl	%		Anzahl	%			
Erster Datenschnitt										
Gesamtansprechen (IRC)										
CLL 3001	Anzahl Vortherapie (1 vs. > 1)									
	1	141	121	85,8	140	115	82,1	1,315 (0,693; 2,497); 0,4021	1,045 (0,943; 1,157); 0,4013	0,0367 (-0,0490; 0,1224); 0,4008
	> 1	148	118	79,7	149	81	54,4	3,302 (1,974; 5,523); <0,0001	1,467 (1,240; 1,735); <0,0001	0,2537 (0,1508; 0,3566); <0,0001
	del11q									
	nein	202	165	81,7	224	161	71,9	1,745 (1,101; 2,765); 0,0178	1,136 (1,023; 1,262); 0,0171	0,0981 (0,0186; 0,1775); 0,0155
	ja	87	74	85,1	65	35	53,8	4,879 (2,270; 10,485); <0,0001	1,580 (1,240; 2,012); <0,0001	0,3121 (0,1696; 0,4546); <0,0001

Krankheitsbezogene Symptome, Verbesserung um ≥1 Grad

Tabelle 4-80: Ergebnisse der Interaktionstests des Endpunkts krankheitsbezogene Symptome, Verbesserung um ≥ 1 Grad, Studie CLL3001, Gesamtpopulation, erster Datenschnitt

Endpunkt / **Subgruppe**	**Fatigue**	**Nacht-schweiß**	**Fieber**	**Gewichts-verlust**	**Abdominale Schmerzen**	**Anorexie**
Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,8522	0,5687	0,4176	0,3314	**0,1756**	0,7909
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,8893	0,5276	**0,0153**	0,8468	0,6643	**0,0875**
Ethnizität (weiß vs. nicht weiß)	0,7480	0,6828	1,0000	0,4042	0,5524	0,8109
Region (Nordamerika vs. Lateinamerika vs. Europa vs. Asien)	0,9017	0,6938	0,8147	0,4689	0,6669	0,8899
RAI-Stadium bei *Screening* (Stadium 0-I vs. II vs. III vs. IV vs. unbekannt)	0,4524	0,2345	0,3512	0,3208	**0,0480**	0,9663
***ECOG Performance*-Status bei Randomisierung** (0 vs. 1)	0,7169	**0,1449**	0,4180	0,2638	0,8302	0,9508
Anzahl Vortherapien (< 3 vs. ≥ 3)	0,4103	0,4627	**0,0794**	0,7866	0,6403	0,2896
Anzahl Vortherapien (1 vs. > 1)	0,8701	0,5685	0,6969	0,3523	0,6409	0,5880
Tumormasse (*Bulky Disease*) (< 5 cm vs. ≥ 5 cm)	**0,0368**	0,3536	0,3004	0,8638	0,8376	0,8686
Refraktäre Erkrankung (ja vs. nein)	0,6719	0,6340	**0,0327**	0,3725	0,2599	0,7595
del11q (ja vs. nein)	**0,1302**	0,6547	**0,1811**	0,7863	0,4975	0,3671

Endpunkt / Subgruppe	Fatigue	Nacht-schweiß	Fieber	Gewichts-verlust	Abdominale Schmerzen	Anorexie
β_2-Mikroglobulin zur *Baseline* (≤ 3,5 mg/L vs. > 3,5 mg/L)	**0,1068**	0,4841	0,7363	0,3178	0,8050	0,7629
Zytopenie zur *Baseline* (ja vs. nein)	0,8850	0,5172	**0,1642**	0,2160	0,3347	0,4385
Erhöhter LDH-Wert zur *Baseline* (erhöht vs. nicht erhöht)	0,9733	0,7438	0,4048	0,3968	**0,0456**	0,6268
IgVH-Status (mutiert vs. nicht mutiert vs. unbekannt)	0,5781	0,6743	0,9099	0,3839	0,5867	0,5262
ZAP-70-Wert (erhöht vs. nicht erhöht)	0,7651	0,6813	0,4890	0,3518	0,6334	**0,1449**
CD38-Status (positiv vs. negativ vs. unbekannt)	0,2666	**0,0578**	0,3268	0,9361	0,9813	0,2504
Komplex aberranter Karyotyp (ja vs. nein)	0,2329	**0,0988**	0,5659	**0,1866**	0,9645	**0,1449**
Herkunft (nicht hispanisch vs. andere)	0,7129	0,2039	0,9679	0,3311	0,6310	0,9759
Diagnose (CLL vs. SLL)	**0,0371**	0,8765	0,2905	0,3022	0,2686	0,4535

Im Folgenden werden für alle Subgruppen, für die mindestens ein Hinweis auf eine Effektmodifikation vorliegt (p-Wert der Interaktionstest ≤ 0,2), die detaillierten Ergebnisse berichtet.

Alter

Für die Subgruppenanalyse nach Alter zeigte sich beim Endpunkt abdominale Schmerzen (p = 0,1756) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Geschlecht

Für die Subgruppenanalyse nach Geschlecht zeigte sich beim Endpunkt Anorexie (p = 0,0875) ein Hinweis auf Effektmodifikation. Darüber hinaus lieferte die Analyse für den Endpunkt Fieber (p = 0,0153) einen Beleg für eine Effektmodifikation.

RAI-Stadium bei *Screening*

Für die Subgruppenanalyse nach RAI-Stadium bei *Screening* zeigte sich beim Endpunkt abdominale Schmerzen (p = 0,0480) ein Beleg für eine Effektmodifikation.

ECOG *Performance*-Status zur Randomisierung

Für die Subgruppenanalyse nach ECOG *Performance*-Status bei Randomisierung zeigte sich beim Endpunkt Nachtschweiß (p = 0,1449) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Anzahl Vortherapien (< 3 vs. ≥ 3)

Für die Subgruppenanalyse nach Anzahl Vortherapien (< 3 vs. ≥ 3) zeigte sich beim Endpunkt Fieber (p = 0,0794) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Tumormasse (*Bulky Disease*)

Für die Subgruppenanalyse nach Tumormasse (*Bulky Disease*) zeigte sich beim Endpunkt *Fatigue* (p = 0,0368) ein Beleg für eine Effektmodifikation.

Refraktäre Erkrankung

Für die Subgruppenanalyse nach refraktärer Erkrankung zeigte sich beim Endpunkt Fieber (p = 0,0327) ein Beleg für eine Effektmodifikation.

del11q

Für die Subgruppenanalyse nach del11q zeigte sich bei den Endpunkten *Fatigue* (p = 0,1302) und Fieber (p = 0,1811) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

β_2-Mikroglobulin zur *Baseline*

Für die Subgruppenanalyse nach β_2-Mikroglobulin zur *Baseline* zeigte sich beim Endpunkt *Fatigue* (p = 0,1068) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Zytopenie zur *Baseline*

Für die Subgruppenanalyse nach Zytopenie zur *Baseline* zeigte sich beim Endpunkt Fieber (p = 0,1642) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Erhöhter LDH-Wert zur *Baseline*

Für die Subgruppenanalyse nach erhöhtem LDH-Wert zur *Baseline* zeigte sich beim Endpunkt abdominale Schmerzen (p = 0,0456) ein Beleg für eine Effektmodifikation.

ZAP-70-Wert

Für die Subgruppenanalyse nach ZAP-70-Wert zeigte sich beim Endpunkt Anorexie (p = 0,1449) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

CD38-Status

Für die Subgruppenanalyse nach CD38-Status zeigte sich beim Endpunkt Nachtschweiß (p = 0,0578) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Komplex aberranter Karyotyp

Für die Subgruppenanalyse nach Komplex aberranter Karyotyp zeigte sich bei den Endpunkten Nachtschweiß (p = 0,0988), Gewichtsverlust (p = 0,1866) und Anorexie (p = 0,1449) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Diagnose

Für die Subgruppenanalyse nach Diagnose zeigte sich beim Endpunkt *Fatigue* (p = 0,0371) ein Beleg für eine Effektmodifikation.

Tabelle 4-81: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Hinweis auf Effektmodifikation (0,05 < p ≤ 0,20), Endpunkt krankheitsbezogene Symptome (Verbesserung um ≥ 1 Grad), Studie CLL3001, Gesamtpopulation, erster Datenschnitt

Studie	Subgruppe	BR + Ibrutinib			BR + Placebo			OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teil-nehmer	UE		Anzahl Studien-teil-nehmer	UE					
			An-zahl	%		An-zahl	%				
Fatigue											
CLL 3001	del11q										
	nein	202	106	52,5	224	108	48,2	1,186 (0,810; 1,735); 0,3802	1,088 (0,901; 1,315); 0,3845	0,043 (-0,0524; 0,1376); 0,3793	0,936 (0,702; 1,247); 0,6506
	ja	87	38	43,7	65	35	53,8	0,665 (0,348; 1,268); 0,2153	0,811 (0,584; 1,126); 0,2519	-0,102 (-0,2615; 0,0582); 0,2125	0,996 (0,594; 1,672); 0,9889
	β_2-Mikroglobulin zur *Baseline*										
	≤ 3,5 mg/L	100	47	47,0	110	61	55,5	0,712 (0,414; 1,227); 0,2214	0,848 (0,649; 1,107); 0,2689	-0,085 (-0,2194; 0,0503); 0,2193	0,819 (0,548; 1,226); 0,3327
	> 3,5 mg/L	189	97	51,3	179	82	45,8	1,247 (0,828; 1,879); 0,2905	1,120 (0,907; 1,384); 0,2987	0,055 (-0,0469; 0,1571); 0,2895	1,009 (0,729; 1,395); 0,9584

Studie	Subgruppe	BR + Ibrutinib			BR + Placebo			OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teil-nehmer	UE		Anzahl Studien-teil-nehmer	UE					
			An-zahl	%		An-zahl	%				
Nachtschweiß											
CLL 3001	ECOG *Performance*-Status bei Randomisierung										
	0	125	34	27,2	126	42	33,3	0,747 (0,435; 1,283); 0,2910	0,816 (0,559; 1,191); 0,3367	-0,061 (-0,1747; 0,0521); 0,2891	1,458 (0,855; 1,487); 0,1665
	1	164	98	59,8	163	86	52,8	1,329 (0,858; 2,060); 0,2027	1,133 (0,935; 1,372); 0,2209	0,070 (-0,0373; 0,1772); 0,2012	1,077 (0,781; 1,487); 0,6505
	CD38-Status										
	positiv	166	81	48,8	147	65	44,2	1,202 (0,770; 1,877); 0,4180	1,104 (0,869; 1,402); 0,4291	0,046 (-0,0648; 0,1564); 0,4172	1,532 (1,057; 2,220); 0,0243
	negativ	105	37	35,2	129	57	44,2	0,687 (0,404; 1,168); 0,1657	0,797 (0,577; 1,102); 0,1816	-0,089 (-0,2148; 0,0358); 0,1615	0,991 (0,616; 1,595); 0,9710
	unbekannt	18	14	77,8	13	6	46,2	4,083 (0,861; 19,371); 0,0765	1,685 (0,891; 3,186); 0,1277	0,316 (-0,0159; 0,6484); 0,0620	0,381 (0,117; 1,244); 0,1100
	Komplex aberranter Karyotyp										
	nein	271	127	46,9	270	118	43,7	1,136 (0,810; 1,594); 0,4605	1,072 (0,891; 1,291); 0,4900	0,032 (-0,0522; 0,1154); 0,4601	1,202 (0,906; 1,596); 0,2027
	ja	18	5	27,8	19	10	52,6	0,346 (0,088; 1,361); 0,1289	0,528 (0,224; 1,245); 0,1837	-0,249 (-0,5539; 0,0568); 0,1106	1,085 (0,319; 3,690); 0,8966

Studie	Subgruppe	BR + Ibrutinib			BR + Placebo			OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teil-nehmer	UE		Anzahl Studien-teil-nehmer	UE					
			An-zahl	%		An-zahl	%				
Fieber											
CLL 3001	dell11q										
	nein	202	14	6,9	224	12	5,4	1,316 (0,594; 2,915); 0,4992	1,294 (0,613; 2,731); 0,5471	0,016 (-0,0300; 0,0615); 0,5006	0,201 (0,045; 0,888); 0,0343
	ja	87	2	2,3	65	4	6,2	0,359 (0,064; 2,022); 0,2453	0,374 (0,071; 1,978); 0,4026	-0,039 (-0,1049; 0,0278); 0,2549	0,000 (0,000; n. b.); 0,9990
	Anzahl Vortherapien (< 3 vs. ≥ 3)										
	< 3	212	8	3,8	217	13	6,0	0,615 (0,250; 1,516); 0,2914	0,630 (0,267; 1,489); 0,3719	-0,022 (-0,0629; 0,0185); 0,2854	0,453 (0,099; 2,077); 0,3079
	≥ 3	77	8	10,4	72	3	4,2	2,667 (0,679; 10,475); 0,1600	2,494 (0,688; 9,035); 0,2118	0,062 (-0,0201; 0,1445); 0,1384	0,000 (0,000; n. b.); 0,9966
	Zytopenie zur *Baseline*										
	nein	167	5	3,0	134	7	5,2	0,560 (0,174; 1,806); 0,3317	0,573 (0,186; 1,765); 0,3822	-0,022 (-0,0680; 0,0234); 0,3388	0,000 (0,000; n. b.); 0,9973
	ja	122	11	9,0	155	9	5,8	1,608 (0,644; 4,013); 0,3091	1,553 (0,665; 3,627); 0,3537	0,032 (-0,0307; 0,0949); 0,3161	0,234 (0,041; 1,335); 0,1020

Studie	Subgruppe	BR + Ibrutinib			BR + Placebo			OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teil-nehmer	UE		Anzahl Studien-teil-nehmer	UE					
			An-zahl	%		An-zahl	%				
Gewichtsverlust											
CLL 3001	Komplex aberranter Karyotyp										
	nein	271	26	9,6	270	32	11,9	0,789 (0,457; 1,364); 0,3968	0,810 (0,496; 1,320); 0,4082	-0,023 (-0,0747; 0,0295); 0,3958	0,420 (0,202; 0,873); 0,0202
	ja	18	1	5,6	19	5	26,3	0,165 (0,017; 1,579); 0,1179	0,211 (0,027; 1,637); 0,1797	-0,208 (-0,4321; 0,0169); 0,0699	0,601 (0,059; 6,132); 0,6676
Abdominale Schmerzen											
CLL 3001	Alter										
	< 65 Jahre	145	19	13,1	160	24	15,0	0,854 (0,447; 1,635); 0,6348	0,874 (0,500; 1,527); 0,7422	-0,019 (-0,0969; 0,0590); 0,6335	0,718 (0,376; 1,371); 0,3155
	≥ 65 Jahre	144	17	11,8	129	9	7,0	1,785 (0,766; 4,157); 0,1794	1,692 (0,782; 3,663); 0,2168	0,048 (-0,0203; 0,1169); 0,1679	2,436 (0,947; 6,266); 0,0647
Anorexie											
CLL 3001	Geschlecht										
	männlich	193	15	7,8	189	12	6,3	1,243 (0,566; 2,731); 0,5881	1,224 (0,589; 2,545); 0,6909	0,014 (-0,0371; 0,0656); 0,5870	0,326 (0,110; 0,964); 0,0428
	weiblich	96	6	6,3	100	14	14,0	0,410 (0,151; 1,114); 0,0805	0,446 (0,179; 1,114); 0,0982	-0,078 (-0,1610; 0,0060); 0,0688	0,758 (0,247; 2,324); 0,6276

Studie	Subgruppe	BR + Ibrutinib			BR + Placebo			OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teil-nehmer	UE		Anzahl Studien-teil-nehmer	UE					
			An-zahl	%		An-zahl	%				
CLL 3001	ZAP-70-Wert										
	nicht erhöht	85	9	10,6	99	7	7,1	1,556 (0,554; 4,374); 0,4014	1,497 (0,582; 3,850); 0,4403	0,035 (-0,0475; 0,1178); 0,4041	0,595 (0,146; 2,429); 0,4694
	erhöht	204	12	5,9	190	19	10,0	0,563 (0,265; 1,193); 0,1335	0,588 (0,294; 1,179); 0,1385	-0,041 (-0,0947; 0,0123); 0,1314	0,693 (0,288; 1,665); 0,4125
	Komplex aberranter Karyotyp										
	nein	271	20	7,4	270	21	7,8	0,945 (0,500; 1,786); 0,8613	0,949 (0,527; 1,710); 0,8726	-0,004 (-0,0486; 0,0406); 0,8613	0,626 (0,295; 1,328); 0,2221
	ja	18	1	5,6	19	5	26,3	0,165 (0,017; 1,579); 0,1179	0,211 (0,027; 1,637); 0,1797	-0,208 (-0,4321; 0,0169); 0,0699	0,000 (0,000; n. b.) 0,9983

Tabelle 4-82: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Beleg für Effektmodifikation (p < 0,05), Endpunkt krankheitsbezogene Symptome (Verbesserung um ≥ 1 Grad), Studie CLL3001, Gesamtpopulation, erster Datenschnitt

Studie	Sub-gruppe	BR +Ibrutinib			BR + Placebo			OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teilnehmer	UE		Anzahl Studien-teil-nehmer	UE					
			Anzahl	%		Anzahl	%				
Fatigue											
CLL 3001	Tumormasse *(Bulky Disease)*										
	< 5 cm	121	55	45,5	133	73	54,9	0,685 (0,418; 1,123); 0,1338	0,828 (0,646; 1,062); 0,1669	-0,094 (-0,2169; 0,0282); 0,1315	0,919 (0,633; 1,333); 0,6566
	≥ 5 cm	168	89	53,0	156	70	44,9	1,384 (0,894; 2,144); 0,1453	1,181 (0,943; 1,478); 0,1501	0,081 (-0,0275; 0,1896); 0,1435	0,976 (0,695; 1,370); 0,8862
	Diagnose										
	CLL	257	126	49,0	257	133	51,8	0,897 (0,635; 1,267); 0,5370	0,947 (0,798; 1,125); 0,5966	-0,027 (-0,1137; 0,0592); 0,5367	0,928 (0,714; 1,206); 0,5760
	SLL	32	18	56,3	32	10	31,3	2,828 (1,017; 7,867); 0,0464	1,800 (0,990; 3,273); 0,0769	0,250 (0,0148; 0,4852); 0,0372	1,332 (0,575; 3,087); 0,5040

Studie	Sub-gruppe	BR +Ibrutinib			BR + Placebo			OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teilnehmer	UE		Anzahl Studien-teil-nehmer	UE					
			Anzahl	%		Anzahl	%				
Fieber											
CLL 3001	Geschlecht										
	männlich	193	14	7,3	189	7	3,7	2,034 (0,802; 5,156); 0,1349	1,959 (0,808; 4,745); 0,1774	0,036 (-0,0099; 0,0809); 0,1256	0,185 (0,038; 0,896); 0,0360
	weiblich	96	2	2,1	100	9	9,0	0,215 (0,045; 1,023); 0,0534	0,231 (0,051; 1,044); 0,0587	-0,069 (-0,1321; -0,0062); 0,0313	1,080 (0,041; 28,269); 0,9631
	Refraktäre Erkrankung										
	nein	214	6	2,8	215	12	5,6	0,488 (0,180; 1,325); 0,1592	0,502 (0,192; 1,314); 0,2278	-0,028 (-0,0656; 0,0100); 0,1501	0,159 (0,021; 1,192); 0,0736
	ja	75	10	13,3	74	4	5,4	2,692 (0,805; 9,007); 0,1080	2,467 (0,810; 7,516); 0,1587	0,079 (-0,0133; 0,1719); 0,0933	0,000 (0,000; n. b.); 0,9958
Abdominale Schmerzen											
CLL 3001	RAI-Stadium bei Screening										
	0-I	59	3	5,1	64	1	1,6	3,374 (0,341; 33,370); 0,2982	3,254 (0,348; 30,426); 0,3493	0,035 (-0,0285; 0,0990); 0,2789	3,344 (0,341; 32,839); 0,3003
	II	98	16	16,3	75	12	16,0	1,024 (0,452; 2,320); 0,9540	1,020 (0,514; 2,025); 1,0000	0,003 (-0,1074; 0,1139); 0,9539	1,096 (0,501; 2,396); 0,8190

Studie	Sub-gruppe	BR +Ibrutinib			BR + Placebo			OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teilnehmer	UE		Anzahl Studien-teil-nehmer	UE					
			Anzahl	%		Anzahl	%				
CLL 3001	III	33	1	22,7	43	8	18,6	0,137 (0,016; 1,154); 0,0675	0,163 (0,021; 1,239); 0,0691	-0,156 (-0,2859; -0,0256); 0,0190	0,166 (0,020; 1,387); 0,0974
	IV	66	15	22,7	76	8	10,5	2,500 (0,985; 6,347); 0,0539	2,159 (0,978; 4,768); 0,0671	0,122 (-0,0004; 0,2444); 0,0507	1,702 (0,676; 4,288); 0,2591
	un-bekannt	33	1	3,0	31	4	12,9	0,211 (0,022; 2,002); 0,1753	0,235 (0,028; 1,988); 0,1896	-0,099 (-0,2304; 0,0330); 0,1418	0,291 (0,030; 2,819); 0,2868
	Erhöhter LDH-Wert zur *Baseline*										
	nicht erhöht	207	24	11,6	203	14	6,9	1,770 (0,888; 3,529); 0,1045	1,681 (0,895; 3,157); 0,1252	0,047 (-0,0089; 0,1028); 0,0991	1,830 (0,902; 3,715); 0,0942
	erhöht	82	12	14,6	86	19	22,1	0,605 (0,273; 1,341); 0,2156	0,662 (0,344; 1,277); 0,2374	-0,075 (-0,1910; 0,0418); 0,2090	0,545 (0,243; 1,223); 0,1410

Krankheitsbezogene Symptome, Verschlechterung um ≥1 Grad

Aufgrund der geringen Fallzahl werden zum Endpunkt krankheitsbezogene Symptome (Verschlechterung um ≥ 1 Grad) keine Subgruppenanalysen dargestellt.

EORTC QLQ-C30 Symptomskalen, MCID-Anstieg (10 Punkte)

Tabelle 4-83: Ergebnisse der Interaktionstests für MCID-Anstieg (Verschlechterung) (10 Punkte) EORTC QLQ-C30, Symptome, Studie CLL3001, Gesamtpopulation, erster Datenschnitt

Endpunkt / Subgruppe	Fatigue	Übelkeit und Erbrechen	Schmerz	Dyspnoe	Insomnie	Appetit-losigkeit	Obstipation	Diarrhoe	Finanzielle Schwierig-keiten
Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	**0,1566**	0,2728	0,8499	0,9190	0,6806	0,3927	0,6927	0,8861	0,9148
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,6745	**0,0511**	**0,0053**	0,3256	0,2832	0,9460	**0,0329**	0,5687	0,9602
Ethnizität (weiß vs. nicht weiß)	0,6342	**0,1997**	0,7281	0,2137	0,4250	0,9225	0,7244	**0,1103**	0,2542
Region (Nordamerika vs. Lateinamerika vs. Europa vs. Asien)	0,2812	**0,1523**	0,5305	0,6481	0,4097	0,7034	0,4807	0,3531	0,8898
RAI-Stadium bei *Screening* (Stadium 0-I vs. II vs. III vs. IV)	0,5860	0,5205	0,2233	**0,1156**	0,6759	0,7807	0,9102	**0,1233**	0,2309
ECOG *Performance*-Status bei Randomisierung (0 vs. 1)	0,5625	0,8209	0,9453	0,4494	0,8817	0,2809	0,3532	0,3815	**0,1903**
Anzahl Vortherapien (< 3 vs. ≥ 3)	**0,1459**	**0,0837**	0,8192	0,9056	0,8037	0,7422	0,8996	0,9676	0,3310

Endpunkt / Subgruppe	Fatigue	Übelkeit und Erbrechen	Schmerz	Dyspnoe	Insomnie	Appetit-losigkeit	Obstipation	Diarrhoe	Finanzielle Schwierig-keiten
Anzahl Vortherapien (1 vs. > 1)	0,4905	0,9289	0,2725	0,7204	0,5593	**0,1007**	0,6490	0,5283	0,2111
Tumormasse (*Bulky Disease*) (< 5 cm vs. ≥ 5 cm)	0,2594	0,6984	0,5376	**0,0972**	0,7589	**0,1823**	**0,0449**	0,2461	**0,0793**
Refraktäre Erkrankung (ja vs. nein)	0,4825	0,6380	0,8527	0,9873	0,4884	0,8592	0,8934	0,2086	**0,0054**
del11q (ja vs. nein)	0,8161	0,4262	0,4491	0,7936	0,7006	0,2851	0,6748	**0,1519**	**0,1952**
β_2-Mikroglobulin zur *Baseline* (≤ 3,5 mg/L vs. > 3,5 mg/L)	**0,0345**	0,2094	**0,0405**	**0,0052**	**0,1801**	0,7974	0,3306	**0,0026**	**0,1415**
Zytopenie zur *Baseline* (ja vs. nein)	0,2033	0,7853	0,7534	0,4544	**0,1445**	0,8184	0,8721	**0,1526**	0,6025
Erhöhter LDH-Wert zur *Baseline* (erhöht vs. nicht erhöht)	**0,1480**	0,7137	0,6229	0,2665	0,6362	0,4231	0,6503	0,4430	0,3924
IgVH-Status (mutiert vs. nicht mutiert vs. unbekannt)	0,8370	**0,1037**	0,2806	0,4847	0,4973	0,6501	0,6988	0,4571	0,6467

Endpunkt / Subgruppe	Fatigue	Übelkeit und Erbrechen	Schmerz	Dyspnoe	Insomnie	Appetit-losigkeit	Obstipation	Diarrhoe	Finanzielle Schwierig-keiten
ZAP-70-Wert (erhöht vs. nicht erhöht)	0,3292	0,5146	0,6903	0,5338	0,9081	0,7453	0,2986	**0,1374**	0,3663
CD38-Status (positiv vs. negativ vs. unbekannt)	0,3724	0,5660	0,7812	0,2348	0,3888	0,7326	0,2115	0,5514	0,5234
Komplex aberranter Karyotyp (ja vs. nein)	0,9986	0,3341	0,8046	0,2850	0,9895	0,4963	0,7520	0,9439	0,3231
Herkunft (nicht hispanisch vs. andere)	0,9493	**0,0366**	**0,0513**	0,2463	**0,1221**	0,3201	0,7799	0,7593	**0,1942**
Diagnose (CLL vs. SLL)	0,8370	**0,1082**	**0,1237**	0,4467	0,5228	0,6364	0,2726	**0,0909**	0,9553

Im Folgenden werden für alle Subgruppen, für die mindestens ein Hinweis auf eine Effektmodifikation vorliegt (p-Wert der Interaktionstests $\leq 0,2$), die detaillierten Ergebnisse berichtet.

Alter

Für die Subgruppenanalyse nach Alter zeigte sich beim Endpunkt Fatigue (p = 0,1566) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Geschlecht

Für die Subgruppenanalyse nach Geschlecht zeigte sich beim Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (p = 0,0511) ein Hinweis auf Effektmodifikation. Des Weiteren ergab sich für die Endpunkte Schmerz (p = 0,0053) und Obstipation (p = 0,0329) der genannten Subgruppenanalyse ein Beleg für eine Effektmodifikation.

Ethnizität

Für die Subgruppenanalyse nach Ethnizität zeigte sich bei den Endpunkten Übelkeit und Erbrechen (p = 0,1997) und Diarrhoe (p = 0,1103) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Region

Für die Subgruppenanalyse nach Region zeigte sich beim Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (p = 0,1523) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

RAI-Stadium bei *Screening*

Für die Subgruppenanalyse nach RAI-Stadium bei *Screening* zeigte sich bei den Endpunkten Dyspnoe (p = 0,1156) und Diarrhoe (p = 0,1233) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

ECOG *Performance*-Status bei Randomisierung

Für die Subgruppenanalyse nach ECOG *Performance*-Status bei Randomisierung zeigte sich beim Endpunkt finanzielle Schwierigkeiten (p = 0,1903) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Anzahl Vortherapien (< 3 vs. ≥ 3)

Für die Subgruppenanalyse nach Anzahl Vortherapien (< 3 vs. ≥ 3) zeigte sich bei den Endpunkten Fatigue (p = 0,1459) und Übelkeit und Erbrechen (p = 0,0837) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Anzahl Vortherapien (1 vs. > 1)

Für die Subgruppenanalyse nach Anzahl Vortherapien (1 vs. > 1) zeigte sich beim Endpunkt Appetitlosigkeit (p = 0,1007) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Tumormasse (*Bulky Disease*)

Für die Subgruppenanalyse nach Tumormasse (*Bulky Disease*) zeigte sich bei den Endpunkten Dyspnoe (p = 0,0972), Appetitlosigkeit (p = 0,1823) und finanzielle Schwierigkeiten (p = 0,0793) ein Hinweis auf Effektmodifikation. Des Weiteren ergab sich für den Endpunkt Obstipation (p = 0,0449) der genannten Subgruppenanalyse ein Beleg für eine Effektmodifikation.

Refraktäre Erkrankung

Für die Subgruppenanalyse nach refraktärer Erkrankung zeigte sich beim Endpunkt finanzielle Schwierigkeiten (p = 0,0054) ein Beleg für eine Effektmodifikation.

del11q

Für die Subgruppenanalyse nach del11q zeigte sich bei den Endpunkten Diarrhoe (p = 0,1519) und finanzielle Schwierigkeiten (p = 0,1952) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

β_2-Mikroglobulin zur *Baseline*

Für die Subgruppenanalyse nach β_2-Mikroglobulin zur *Baseline* zeigte sich bei den Endpunkten Insomnie (p = 0,1801) und finanzielle Schwierigkeiten (p = 0,1415) ein Hinweis auf Effektmodifikation. Des Weiteren ergab sich für die Endpunkte *Fatigue* (p = 0,0345), Schmerz (p = 0,0405) Dyspnoe (p = 0,0052) und Diarrhoe (p = 0,0026) der genannten Subgruppenanalyse ein Beleg für eine Effektmodifikation.

Zytopenie zur *Baseline*

Für die Subgruppenanalyse nach Zytopenie zur *Baseline* zeigte sich bei den Endpunkten Insomnie (p = 0,1445) und Diarrhoe (p = 0,1526) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Erhöhter LDH-Wert zur *Baseline*

Für die Subgruppenanalyse erhöhtem LDH-Wert zur *Baseline* zeigte sich beim Endpunkt *Fatigue* (p = 0,1480) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

IgVH-Status

Für die Subgruppenanalyse nach IgVH-Status zeigte sich beim Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (p = 0,1037) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

ZAP-70-Wert

Für die Subgruppenanalyse nach ZAP-70-Wert zeigte sich beim Endpunkt Diarrhoe (p = 0,1374) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Herkunft

Für die Subgruppenanalyse nach Herkunft zeigte sich bei den Endpunkten Schmerz (p = 0,0513), Insomnie (p = 0,1221) und finanzielle Schwierigkeiten (p = 0,1942) ein Hinweis auf Effektmodifikation. Des Weiteren ergab sich für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (p = 0,0366) der genannten Subgruppenanalyse ein Beleg für eine Effektmodifikation.

Diagnose

Für die Subgruppenanalyse nach Diagnose zeigte sich bei den Endpunkten Übelkeit und Erbrechen (p = 0,1082), Schmerz (p = 0,1237) und Diarrhoe (p = 0,0909) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Tabelle 4-84: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit 0,05 < p ≤ 0,20 MCID Anstieg (Verschlechterung) (10 Punkte) EORTC, Symptome, Studie CLL3001, Gesamtpopulation, erster Datenschnitt

Studie	Subgruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teil-nehmer	Anstieg			Anzahl Studien-teil-nehmer	Anstieg						
			An-zahl	%	Median		An-zahl	%	Median				
Fatigue													
CLL 3001	Alter												
	< 65 Jahre	145	45	44,8	n. e.	160	77	48,1	22,9	0,876 (0,558; 1,375); 0,5646	0,931 (0,731; 1,186); 0,5681	0,033 (0,145; 0,079); 0,5639	0,915 (0,654; 1,280); 0,6045
	≥ 65 Jahre	144	77	53,5	11,1	129	58	45,0	17,8	1,407 (0,873; 2,267); 0,1608	1,189 (0,932; 1,518); 0,1828	0,085 (0,033; 0,204); 0,1587	1,356 (0,961; 1,912); 0,0829
	Anzahl Vortherapien (< 3 vs. ≥ 3)												
	< 3	212	96	45,3	n. e.	217	101	46,5	22,9	0,950 (0,650; 1,390); 0,7934	0,973 (0,792; 1,195); 0,8464	0,013 (0,1069; 0,08); 0,7933	1,033 (0,778; 1,372); 0,8210
	≥ 3	77	46	59,7	5,7	73	34	47,2	n. e.	1,658 (0,866; 3,174); 0,1267	1,265 (0,932; 1,717); 0,1413	0,125 (0,0339; 0,2842); 0,1229	1,424 (0,907; 2,236); 0,1241
	Erhöhter LDH Wert zur *Baseline*												
	nicht erhöht	207	98	47,3	n. e.	203	99	48,8	17,6	0,944 (0,641; 1,392); 0,7727	0,971 (0,794; 1,187); 0,8433	0,014 (0,111; 0,083); 0,7727	0,994 (0,749; 1,320); 0,9685

Studie	Subgruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teil-nehmer	Anstieg			Anzahl Studien-teil-nehmer	Anstieg						
			An-zahl	%	Median		An-zahl	%	Median				
	erhöht	82	44	53,7	8,4	86	36	41,9	n. e.	1,608 (0,874; 2,959); 0,1268	1,282 (0,931; 1,766); 0,1642	0,118 (0,0321; 0,268); 0,1233	1,493 (0,951; 2,344); 0,0813
Übelkeit und Erbrechen													
CLL 3001	Geschlecht												
	männlich	193	87	45,1	n. e.	189	62	32,8	n. e.	1,681 (1,110; 2,547); 0,0143	1,374 (1,063; 1,776); 0,0159	0,123 (0,0257; 0,2197); 0,0131	1,535 (1,102; 2,138); 0,0112
	weiblich	96	39	40,6	n. e.	100	45	45,0	n. e.	0,836 (0,475; 1,474); 0,5362	0,903 (0,652; 1,249); 0,5658	0,044 (0,1822; 0,0947); 0,5356	0,869 (0,562; 1,345); 0,5295
	Ethnizität												
	nicht weiß	25	16	64,0	3,9	25	10	40,0	n. e.	2,667 (0,850; 8,365); 0,0927	1,600 (0,911; 2,809); 0,1564	0,240 (0,0289; 0,5089); 0,0802	2,014 (0,883; 4,597); 0,0962
	weiß	264	110	41,7	n. e.	264	97	36,7	n. e.	1,230 (0,867; 1,745); 0,2468	1,134 (0,916; 1,4039 0,2847	0,049 (0,0339; 0,1324 0,2459	1,181 (0,896; 1,557); 0,2376

Studie	Subgruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teil-nehmer	Anstieg			Anzahl Studien-teil-nehmer	Anstieg						
			An-zahl	%	Median		An-zahl	%	Median				
CLL 3001	Region												
	Nordamerika	65	30	46,2	n. e.	61	21	34,4	n. e.	1,633 (0,796; 3,350); 0,1814	1,341 (0,868; 2,070); 0,2064	0,117 (0,0527; 0,2873); 0,1764	1,510 (0,852; 2,676); 0,1577
	Lateinamerika	14	9	64,3	3,9	18	5	27,8	n. e.	4,680 (1,041; 21,037); 0,0442	2,314 (0,998; 5,366); 0,0720	0,365 (0,0398; 0,6904); 0,0278	2,435 (0,774; 7,666); 0,1282
	Europa	210	87	41,4	n. e.	209	80	38,3	n. e.	1,141 (0,771; 1,687); 0,5102	1,082 (0,855; 1,370); 0,5498	0,032 (0,0622; 0,1252); 0,5099	1,105 (0,812; 1,505); 0,5236
	Asien	n. b.	n. b.	n. b.	n. e.	1	1	100,0	2,8	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
	Anzahl Vortherapien (< 3 vs. ≥ 3)												
	< 3	212	86	40,6	n. e.	217	83	38,2	n. e.	1,102 (0,748; 1,623); 0,6234	1,061 (0,839; 1,341); 0,6927	0,023 (0,0693; 0,1156); 0,6233	1,105 (0,812; 1,504); 0,5253
	≥ 3	77	40	51,39	13,9	72	24	33,3	n. e.	2,162 (1,114; 4,197); 0,0227	1,558 (1,054; 2,304); 0,0310	0,186 (0,0302; 0,3421); 0,0193	1,758 (1,051; 2,941); 0,0316

Studie	Subgruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teil-nehmer	Anstieg			Anzahl Studien-teil-nehmer	Anstieg						
			An-zahl	%	Median		An-zahl	%	Median				
CLL 3001	IgVH-Status												
	mutiert	49	22	44,9	n. e.	52	21	40,4	n. e.	1,203 (0,546; 2,650); 0,6467	1,112 (0,707; 1,749); 0,6905	0,045 (0,1477; 0,2380); 0,6464	1,119 (0,605; 2,068); 0,7204
	nicht mutiert	210	86	41,0	n. e.	208	78	37,5	n. e.	1,156 (0,780; 1,712); 0,4699	1,092 (0,860; 1,387); 0,4846	0,035 (0,0590; 0,281); 0,4695	1,104 (0,809; 1,507); 0,5328
	unbekannt	30	18	60,0	3,8	29	8	27,6	n. e.	3,937 (1,319; 11,757); 0,0141	2,175 (1,126; 4,200); 0,0182	0,324 (0,0850; 0,5633); 0,0079	2,733 (1,175; 6,361); 0,0196
	Diagnose												
	CLL	257	109	42,4	n. e.	257	98	38,1	n. e.	1,195 (0,840; 1,701); 0,3227	1,112 (0,901; 1,374); 0,3685	0,043 (0,0419; 0,1275); 0,3221	1,140 (0,864; 1,503); 0,3539
	SLL	32	17	53,1	10,0	32	9	28,1	n. e.	2,896 (1,027; 8,172); 0,0445	1,889 (0,994; 3,591); 0,0739	0,250 (0,0173; 0,4827); 0,0353	2,294 (0,987; 5,331); 0,0537

Studie	Subgruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teil-nehmer	Anstieg			Anzahl Studien-teil-nehmer	Anstieg						
			An-zahl	%	Median		An-zahl	%	Median				
Schmerz													
CLL 3001	Herkunft												
	nicht hispanisch	256	111	43,4	n. e.	253	115	45,5	n. e.	0,919 (0,647; 1,303); 0,6344	0,954 (0,785; 1,159); 0,6562	0,021 (0,1073; 0,0654); 0,6342	0,946 (0,727; 1,230); 0,6761
	andere	33	23	69,7	5,6	36	17	47,2	n. e.	2,570 (0,955; 6,914); 0,0615	1,476 (0,977; 2,229); 0,0873	0,225 (0,0015; 0,4510); 0,0515	1,705 (0,893; 3,255); 0,1057
	Diagnose												
	CLL	257	114	44,4	22,4	257	118	45,9	22,9	0,939 (0,663; 1,329); 0,7230	0,966 (0,798; 1,169); 0,7903	0,016 (0,1016; 0,0705); 0,7229	0,955 (0,737; 1,238); 0,7299
	SLL	32	20	62,5	10,0	32	14	43,8	n. e.	2,143 (0,788; 5,825); 0,1352	1,429 (0,888; 2,299); 0,2101	0,188 (0,0527; 0,42779 0,1260	1,801 (0,883; 3,675); 0,1057
Dyspnoe													
CLL 3001	RAI-Stadium bei Randomisierung												
	0-I	59	20	33,9	n. e.	64	25	39,1	n. e.	0,800 (0,383; 1,671); 0,5527	0,868 (0,543, 1,388); 0,5790	n. e.0,052 (0,2216; 0,1183); 0,5514	0,824 (0,451; 1,5069 0,5297

Studie	Subgruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teil-nehmer	Anstieg			Anzahl Studien-teil-nehmer	Anstieg						
			An-zahl	%	Median		An-zahl	%	Median				
CLL 3001	II	98	42	42,9	n. e.	75	17	22,7	n. e.	2,559 (1,306; 5,013); 0,0062	1,891 (1,174, 3,045); 0,0061	0,202 (0,0656; 0,3382); 0,0037	2,266 (1,272; 4,035); 0,0055
	III	33	6	18,2	n. e.	43	11	25,6	n. e.	0,647 (0,211; 1,979); 0,4448	0,711 (0,293; 1,723); 0,5809	0,074 (0,2593; 0,1113); 0,4337	0,456 (0,161, 1,29); 0,1390
	IV	66	16	24,2	n. e.	76	15	19,7	n. e.	1,301 (0,586; 2,889); 0,5174	1,228 (0,659; 2,289); 0,5467	0,045 (0,0917, 0,1818); 0,5184	1,268 (0,624; 2,579); 0,5116
	Tumormasse (*Bulky Disease*)												
	< 5 cm	212	43	35,5	n. e.	133	29	21,8	n. e.	1,977 (1,135; 3,443); 0,0161	1,630 (1,091; 2,435); 0,0179	0,137 (0,0269; 0,24789 0,0148	1,708 (1,062; 2,748); 0,0272
	≥ 5 cm	168	53	31,5	n. e.	156	47	30,1	n. e.	1,069 (0,667; 1,714); 0,7823	1,047 (0,755; 1,452); 0,8106	0,014 (0,0864; 0,1148); 0,7821	1,056 0,711; 1,569); 0,7874

Studie	Subgruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teil-nehmer	Anstieg			Anzahl Studien-teil-nehmer	Anstieg						
			An-zahl	%	Median		An-zahl	%	Median				
Insomnie													
CLL 3001	β_2-Mikroglobulin zur *Baseline*												
	≤ 3,5 mg/L	100	30	30,0	n. e.	110	24	21,8	n. e.	1,536 (0,824; 2,862); 0,1769	1,375 (0,865; 2,1869 0,2068	0,082 (0,0366, 0,20029 0,1757	1,515 (0,880, 2,609); 0,1340
	> 3,5 mg/L	189	67	35,4	n. e.	179	67	37,4	n. e.	0,918 (0,600; 1,404); 0,6931	0,947 (0,723; 1,241); 0,7453	0,020 (0,1182; 0,0786); 0,6932	0,967 (0,686; 1,362); 0,8466
	Zytopenie zur *Baseline*												
	ja	122	35	28,7	n. e.	155	51	32,9	n. e.	0,820 (0,490; 1,374); 0,4519	0,872 (0,609; 1,248); 0,5136	-0,042 (-0,1513; 0,0670); 0,4491	0,857 (0,555; 1,322); 0,4849
	nein	167	62	37,1	n. e.	134	40	29,9	n. e.	1,388 (0,854; 2,254); 0,1858	1,244 (0,898; 1,723); 0,2206	0,073 (-0,0339; 0,1794); 0,1812	1,393 (0,934; 2,078); 0,1045
	Herkunft												
	nicht hispanisch	256	88	34,4	n. e.	253	76	30,0	n. e.	1,220 (0,841; 1,771); 0,2956	1,144 (0,889; 1,474); 0,2988	0,043 (0,0377; 0,1244); 0,2947	1,218 (0,895; 1,657); 0,2100

Studie	Subgruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teil-nehmer	Anstieg			Anzahl Studien-teil-nehmer	Anstieg						
			An-zahl	%	Median		An-zahl	%	Median				
	andere	33	9	27,3	n. e.	36	15	41,7	n. e.	0,525 (0,191; 1,446); 0,2125	0,655 (0,332; 1,290); 0,3116	0,144 (0,3654; 0,0775); 0,2026	0,636 (0,276; 1,466); 0,2883
Appetitlosigkeit													
CLL 3001	Tumormasse (*Bulky Disease*)												
	< 5 cm	121	52	43,0	n. e.	133	40	30,1	n. e.	1,752 (1,045; 2,937); 0,0334	1,429 (1,027; 1,989); 0,0369	0,129 (0,0113; 0,2467); 0,0317	1,620 (1,068; 2,456); 0,0232
	≥ 5 cm	168	56	33,3	n. e.	156	49	31,4	n. e.	1,092 (0,685; 1,740); 0,7118	1,061 (0,774; 1,455); 0,7232	0,019 (0,0827; 0,1211); 0,7115	1,058 (0,718; 1,558); 0,7760
	Anzahl Vortherapien (1 vs. > 1)												
	1	141	49	34,8	n. e.	140	31	22,1	n. e.	1,872 (1,104; 3,176); 0,0200	1,569 (1,069; 2,305); 0,0244	0,126 (0,0216; 0,2305); 0,0180	1,772 (1,128; 2,785); 0,0131
	> 1	148	59	39,9	n. e.	149	58	38,9	n. e.	1,040 (0,653; 1,657); 0,8685	1,024 (0,772; 1,358); 0,9057	0,009 (-0,1018; 0,1205); 0,8685	1,013 (0,704; 1,458); 0,9462

Studie	Subgruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teil-nehmer	Anstieg			Anzahl Studien-teil-nehmer	Anstieg						
			An-zahl	%	Median		An-zahl	%	Median				
Diarrhoe													
CLL 3001	Ethnizität												
	nicht weiß	25	14	56,0	10,3	25	7	28,0	n. e.	3,273 (1,008; 10,621); 0,0484	2,000 (0,975; 4,102); 0,0845	0,280 (0,0176; 0,5424); 0,0365	2,407 (0,935, 6,197); 0,0688
	weiß	264	98	37,1	n. e.	264	86	32,6	n. e.	1,222 (0,854; 1,749); 0,2733	1,140 (0,902; 1,440); 0,3151	0,045 (0,0357; 0,1266); 0,2725	1,219 (0,911; 1,631); 0,1835

Studie	Subgruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teil-nehmer	Anstieg			Anzahl Studien-teil-nehmer	Anstieg						
			An-zahl	%	Median		An-zahl	%	Median				
	RAI-Stadium zur *Baseline*												
	0-I	59	28	47,5	n. e.	64	24	37,5	n. e.	1,505 (0,733; 3,090); 0,2650	1,266 (0,836; 1,916); 0,2792	0,100 (0,0745; 0,2737); 0,2622	1,446 (0,826; 2,533); 0,1971
	II	98	46	46,9	16,7	75	24	32,0	n. e.	1,880 (1,004; 3,518); 0,0484	1,467 (0,992; 2,169); 0,0606	0,149 (0,0048; 0,2940); 0,0429	1,734 (1,042; 2,885); 0,0341
	III	33	13	39,4	n. e.	43	10	23,3	n. e.	2,145 (0,794; 5,795); 0,1324	1,694 (0,851; 3,372); 0,1410	0,161 (0,0478; 0,3705); 0,1304	1,456 (0,626; 3,390); 0,3834
	IV	66	16	24,2	n. e.	76	22	28,9	n. e.	0,785 (0,371; 1,663); 0,5280	0,837 (0,482; 1,456); 0,5724	0,047 (0,1923; 0,0982); 0,5254	0,861 (0,451; 1,645); 0,6507
	del11q												
	nein	202	80	39,6	n. e.	224	67	29,9	n. e.	1,537 (1,028; 2,296); 0,0361	1,324 (1,018; 1,722); 0,0412	0,097 (0,0067; 0,1872); 0,0353	1,487 (1,072; 2,062); 0,0175
	ja	87	32	36,8	n. e.	65	26	40,0	n. e.	0,873 (0,451; 1,689); 0,6862	0,920 (0,613; 1,380); 0,7371	0,032 (0,1886; 0,1242); 0,6867	0,868 (0,510; 1,478); 0,6030
	ZAP-70-Wert												

Studie	Subgruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teil-nehmer	Anstieg			Anzahl Studien-teil-nehmer	Anstieg						
			An-zahl	%	Median		An-zahl	%	Median				
	nicht erhöht	85	37	43,5	n. e.	99	28	28,3	n. e.	1,955 (1,059; 3,606); 0,0320	1,539 (1,036; 2,287); 0,0439	0,152 (0,0147; 0,2902); 0,0301	1,773 (1,082; 2,906); 0,0230
	erhöht	204	75	36,8	n. e.	190	65	34,2	n. e.	1,118 (0,740; 1,690); 0,5967	1,075 (0,823; 1,404); 0,6005	0,026 (0,0689; 0,1200); 0,5962	1,110 (0,794; 1,552); 0,5398
	Zytopenie zur *Baseline*												
	nein	167	75	44,9	n. e.	134	45	33,6	n. e.	1,612 (1,007; 2,581); 0,0467	1,337 (0,999; 1,790); 0,0579	0,113 (0,0033; 0,2232); 0,0434	1,457 (1,003; 2,117); 0,0482
	ja	122	37	30,3	n. e.	155	48	31,0	n. e.	0,970 (0,580; 1,624); 0,9088	0,979 (0,685; 1,400); 1,0000	0,006 (0,1157; 0,1029); 0,9087	1,009 (0,656; 1,554); 0,9661
	Diagnose												
	CLL	257	102	39,7	n. e.	257	79	30,7	n. e.	1,483 (1,030; 2,134); 0,0340	1,291 (1,018; 1,637); 0,0420	0,089 (0,0073; 0,1717); 0,0329	1,407 (1,046; 1,891); 0,0238
	SLL	32	10	31,3	n. e.	32	14	43,8	n. e.	0,584 (0,210; 1,626); 0,3035	0,714 (0,374; 1,364); 0,4390	0,125 (0,3602; 0,1102); 0,2976	0,597 (0,261; 1,364); 0,2212

Studie	Subgruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teil-nehmer	Anstieg			Anzahl Studien-teil-nehmer	Anstieg						
			An-zahl	%	Median		An-zahl	%	Median				
Finanzielle Schwierigkeiten													
CLL 3001	ECOG *Performance*-Status bei Randomisierung												
	0	125	40	32,0	n. e.	126	22	17,5	n. e.	2,225 (1,228; 4,029); 0,0083	1,833 (1,160; 2,896); 0,0085	0,145 (0,0401; 0,2507); 0,0068	2,006 (1,187; 3,390); 0,0093
	1	164	52	31,7	n. e.	163	42	25,8	n. e.	1,338 (0,827; 2,164); 0,2360	1,231 (0,872; 1,736); 0,2717	0,059 (0,0385; 0,1573); 0,2342	1,318 (0,875; 1,986); 0,1870
	Tumormasse (*Bulky Disease*)												
	< 5 cm	121	42	34,7	n. e.	133	24	18,0	n. e.	2,415 (1,353; 4,309); 0,0029	1,924 (1,243; 2,978); 0,0027	0,167 (0,0596; 0,2737); 0,0023	2,137 (1,285; 3,553); 0,0034
	≥ 5 cm	168	50	29,8	n. e.	156	40	25,6	n. e.	1,229 (0,754; 2,003); 0,4083	1,161 (0,815; 1,654); 0,4570	0,041 (0,0561; 0,1385); 0,4067	1,272 (0,837; 1,933); 0,2594

Studie	Subgruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teil-nehmer	Anstieg			Anzahl Studien-teil-nehmer	Anstieg						
			An-zahl	%	Median		An-zahl	%	Median				
CLL 3001	del11q												
	nein	202	65	32,2	n. e.	224	45	20,1	n. e.	1,887 (1,215; 2,931); 0,0047	1,602 (1,153; 2,226); 0,0055	0,121 (0,0378; 0,2040); 0,0043	1,766 (1,204; 2,590); 0,0036
	ja	87	27	31,0	n. e.	65	19	29,2	n. e.	1,089 (0,540; 2,197); 0,8108	1,062 (0,650; 1,735); 0,8596	0,018 (0,1292; 0,1653); 0,8102	1,095 (0,603; 1,988); 0,7649
	β_2-Mikroglobulin zur *Baseline*												
	≤ 3,5 mg/L	100	36	36,0	n. e.	110	21	19,1	n. e.	2,384 (1,274; 4,462); 0,0066	1,886 (1,184; 3,002); 0,0080	0,169 (0,0947; 0,2884); 0,0055	2,321 (1,343; 4,013); 0,0026
	> 3,5 mg/L	189	56	29,6	n. e.	179	43	24,0	n. e.	1,332 (0,838; 2,117); 0,2260	1,233 (0,877; 1,734); 0,2411	0,056 (0,0342; 0,1464); 0,2236	1,327 (0,889; 1,979); 0,1660
	Herkunft												
	nicht hispanisch	256	79	30,9	n. e.	253	58	22,9	n. e.	1,501 (1,011; 2,228); 0,0442	1,346 (1,006; 1,801); 0,0461	0,079 (0,0026; 0,1561); 0,0426	1,443 (1,026; 2,028); 0,0349
	andere	33	13	39,4	n. e.	36	6	16,7	n. e.	3,250 (1,060; 9,967); 0,0393	2,364 (1,016; 5,498); 0,0577	0,227 (0,0208; 0,4337); 0,0309	2,598 (0,974; 6,934); 0,0566

Tabelle 4-85: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit p < 0,05, MCID Anstieg (Verschlechterung) (10 Punkte) EORTC, Symptome, Studie CLL3001, Gesamtpopulation, erster Datenschnitt

Studie	Sub-gruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teil-nehmer	Anstieg			Anzahl Studien-teil-nehmer	Anstieg						
			An-zahl	%	Me-dian		An-zahl	%	Me-dian				
Fatigue													
CLL 3001	β_2-Mikroglobulin zur *Baseline*												
	≤ 3,5 mg/L	100	53	53,0	11,1	110	43	39,1	n. e.	1,757 (1,015; 3,041); 0,0440	1,356 (1,007; 1,826); 0,0523	0,139 (0,0054; 0,2728); 0,0415	1,487 (0,986; 2,241); 0,0582
	> 3,5 mg/L	189	89	47,1	n. e.	179	92	51,4	14,0	0,842 (0,559; 1,267); 0,4092	0,916 (0,744; 1,128); 0,4654	-0,043 (-0,1452; 0,0590); 0,4084	0,955 (0,709; 1,285); 0,7597
Übelkeit und Erbrechen													
CLL 3001	Herkunft												
	nicht hispa-nisch	256	106	41,4	n. e.	253	96	37,9	n. e.	1,156 (0,810; 1,649); 0,4249	1,091 (0,880; 1,352); 0,4687	0,035 (-0,0503; 0,1196); 0,4245	1,132 (0,856; 1,497); 0,3847
	andere	33	20	60,6	4,0	36	11	30,6	n. e.	3,497 (1,292; 9,459); 0,0137	1,983 (1,128; 3,487); 0,0161	0,301 (0,0759; 0,5251); 0,0087	2,438 (1,145; 5,189); 0,0208

Studie	Sub-gruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teil-nehmer	Anstieg			Anzahl Studien-teil-nehmer	Anstieg						
			An-zahl	%	Me-dian		An-zahl	%	Me-dian				
Schmerz													
CLL 3001	Geschlecht												
	männ-lich	193	95	49,2	16,7	189	76	40,2	n. e.	1,441 (0,961; 2,161); 0,0770	1,224 (0,977; 1,533); 0,0811	0,090 (-0,0092; 0,1894); 0,0753	0,609 (0,402; 0,924); 0,0197
	weib-lich	96	39	40,6	n. e.	100	56	56,0	11,1	0,538 (0,305; 0,948); 0,0320	0,725 (0,539; 0,977); 0,0333	-0,154 (-0,2920; -0,0155); 0,0293	0,609 (0,402; 0,924); 0,0197
	β_2-Mikroglobulin zur *Baseline*												
	≤ 3,5 mg/L	100	49	49,0	19,4	110	41	37,3	n. e.	1,617 (0,932; 2,804); 0,0871	1,315 (0,960; 1,800); 0,0953	0,117 (-0,0160; 0,2506); 0,0846	1,427 (0,936; 2,176); 0,0984
	> 3,5 mg/L	189	85	45,0	21,9	179	91	50,8	14,0	0,790 (0,525; 1,191); 0,2606	0,885 (0,715; 1,095); 0,2966	-0,059 (-0,1606; 0,0433); 0,2596	0,858 (0,636; 1,157); 0,3151

Studie	Subgruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studienteilnehmer	Anstieg			Anzahl Studienteilnehmer	Anstieg						
			Anzahl	%	Median		Anzahl	%	Median				
Dyspnoe													
CLL 3001	β_2-Mikroglobulin zur *Baseline*												
	≤ 3,5 mg/L	100	35	35,0	n. e.	110	17	15,5	n. e.	2,946 (1,522; 5,702); 0,0013	2,265 (1,357; 3,780); 0,0013	0,195 (0,0801; 0,3108); 0,0009	2,477 (1,382; 4,438); 0,0023
	> 3,5 mg/L	189	61	32,3	n. e.	179	59	33,0	n. e.	0,969 (0,627; 1,499); 0,8884	0,979 (0,730; 1,314); 0,9117	-0,007 (-0,1027; 0,0890); 0,8885	0,972 (0,676; 1,398); 0,8769
Obstipation													
CLL 3001	Geschlecht												
	männlich	193	70	36,3	n. e.	189	42	22,2	n. e.	1,991 (1,268; 3,127); 0,0028	1,632 (1,178; 2,261); 0,0034	0,140 (0,0504; 0,2305); 0,0022	1,769 (1,203; 2,603); 0,0038
	weiblich	96	28	29,2	n. e.	100	32	32,0	n. e.	0,875 (0,476; 1,608); 0,6671	0,911 (0,597; 1,391); 0,7569	-0,028 (-0,1573; 0,1006); 0,6667	0,865 (0,517; 1,447); 0,5804
	Tumormasse (*Bulky Disease*)												
	< 5 cm	121	42	34,7	n. e.	133	45	33,8	n. e.	1,040 (0,619; 1,747); 0,8831	1,026 (0,730; 1,443); 0,8954	0,009 (-0,1081; 0,1256); 0,8832	1,014 (0,661; 1,558); 0,9484
	≥ 5 cm	168	56	33,3	n. e.	156	29	18,6	n. e.	2,190 (1,308; 3,666); 0,0029	1,793 (1,212; 2,653); 0,0035	0,147 (0,0536; 0,2413); 0,0021	1,906 (1,214; 2,994); 0,0051

Studie	Sub-gruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teil-nehmer	Anstieg			Anzahl Studien-teil-nehmer	Anstieg						
			An-zahl	%	Me-dian		An-zahl	%	Me-dian				
Diarrhoe													
CLL 3001	β_2-Mikroglobulin zur *Baseline*												
	≤ 3,5 mg/L	100	48	48,0	19,1	110	28	25,5	n. e.	2,703 (1,512; 4,835); 0,0008	1,886 (1,290; 2,756); 0,0009	0,225 (0,0981; 0,3528); 0,0005	2,307 (1,437; 3,706); 0,0005
	> 3,5 mg/L	189	64	33,9	n. e.	179	65	36,3	n. e.	0,898 (0,585; 1,378); 0,6225	0,933 (0,706; 1,231); 0,6625	-0,025 (-0,1220; 0,0730); 0,6225	0,914 (0,645; 1,297); 0,6154
Finanzielle Schwierigkeiten													
CLL 3001	Refraktäre Erkrankung												
	nein	214	71	33,2	n. e.	215	38	17,7	n. e.	2,313 (1,473; 3,632); 0,0003	1,877 (1,329; 2,652); 0,0002	0,155 (0,0739; 0,2361); 0,0002	2,138 (1,440; 3,175); 0,0002
	ja	75	21	28,0	n. e.	74	26	35,1	n. e.	0,718 (0,359; 1,437); 0,3495	0,797 (0,495; 1,284); 0,3816	-0,071 (-0,2202; 0,0755); 0,3475	0,761 (0,427; 1,354); 0,3523

EORTC QLQ-C30 Symptomskalen, MCID-Abnahme(10 Punkte)

Tabelle 4-86: Ergebnisse der Interaktionstests für MCID-Abnahme (Verbesserung) (10 Punkte) EORTC QLQ-C30, Symptome, Studie CLL3001, Gesamtpopulation, erster Datenschnitt

Endpunkt / **Subgruppe**	**Fatigue**	**Übelkeit und Erbrechen**	**Schmerz**	**Dyspnoe**	**Insomnie**	**Appetit-losigkeit**	**Obstipation**	**Diarrhoe**	**Finanzielle Schwierig-keiten**
Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,2900	0,4190	0,3044	0,2175	0,2966	0,9032	0,4182	0,6774	0,2509
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,6391	0,2042	0,2859	**0,0700**	0,9435	0,6010	0,6688	0,5987	0,2513
Ethnizität (weiß vs. weiß nicht)	0,8197	0,5110	0,3322	0,6663	0,4395	0,8444	0,4457	0,9636	0,7715
Region (Nordamerika vs. Lateinamerika vs. Europa vs. Asien)	0,6001	0,2433	0,7008	0,6418	0,2143	0,7912	0,8985	0,7993	0,5956
RAI-Stadium bei *Screening* (Stadium 0-I vs. II vs. III vs. IV vs. unbekannt)	0,9870	0,7434	0,8944	0,8468	0,4013	0,5876	0,9460	**0,0043**	0,2884
ECOG *Performance*-Status bei Randomisierung (0 vs. 1)	0,3864	0,4320	0,8107	0,2335	0,7110	0,7404	**0,0118**	**0,1396**	**0,1454**

Endpunkt / Subgruppe	Fatigue	Übelkeit und Erbrechen	Schmerz	Dyspnoe	Insomnie	Appetit-losigkeit	Obstipation	Diarrhoe	Finanzielle Schwierig-keiten
Anzahl Vortherapien (< 3 vs. ≥ 3)	0,7186	0,6593	0,2077	0,7632	**0,0815**	0,8511	0,4160	0,3196	**0,0112**
Anzahl Vortherapien (1 vs. > 1)	0,7554	0,9772	0,6773	0,5184	0,7291	0,3084	0,6246	0,2018	**0,0180**
Tumormasse *(Bulky Disease)* (< 5 cm vs. ≥ 5 cm)	0,3342	0,8364	**0,0916**	**0,0258**	0,5883	0,9348	0,3795	**0,1655**	0,7977
Refraktäre Erkrankung (ja vs. nein)	0,9596	**0,0085**	0,5958	0,4493	0,5177	0,5075	**0,0738**	0,2936	0,3362
del11q (ja vs. nein)	0,8026	0,4448	0,6260	0,9278	0,3871	0,5749	**0,1981**	0,2311	**0,1905**
β_2-Mikroglobulin zur *Baseline* (≤ 3,5 mg/L vs. > 3,5 mg/L)	0,4810	0,6075	0,6951	0,8126	0,9323	**0,1741**	0,5174	**0,1001**	0,6777
Zytopenie zur *Baseline* (ja vs. nein)	0,9108	0,3598	0,3350	0,7961	0,3125	**0,1153**	0,8319	0,2259	0,3134
Erhöhter LDH-Wert zur *Baseline* (erhöht vs. nicht erhöht)	0,2066	0,9425	0,6079	0,2055	0,9514	0,4153	0,6357	0,6434	0,3247

Endpunkt / Subgruppe	Fatigue	Übelkeit und Erbrechen	Schmerz	Dyspnoe	Insomnie	Appetit-losigkeit	Obstipation	Diarrhoe	Finanzielle Schwierig-keiten
IgVH-Status (mutiert vs. nicht mutiert vs. unbekannt)	0,9107	**0,0092**	0,5486	**0,0687**	0,8307	0,6403	0,3102	**0,1054**	0,5914
ZAP-70-Wert (erhöht vs. nicht erhöht)	0,6919	**0,0969**	0,4637	0,2613	0,2042	0,3418	0,9971	0,7868	0,3907
CD38-Status (positiv vs. negativ vs. unbekannt)	**0,0270**	0,4266	**0,0697**	0,2874	0,8279	0,7391	0,6842	0,5283	0,9757
Komplex aberranter Karyotyp (ja vs. nein)	**0,1427**	**0,1592**	0,7943	0,8321	0,4181	0,8349	0,4847	0,2653	0,5891
Herkunft (nicht hispanisch vs.andere)	0,8436	0,5441	0,8041	0,3468	0,4208	0,7411	**0,0908**	**0,0212**	0,6125
Diagnose (CLL vs. SLL)	0,7191	0,6702	0,7814	0,6555	0,5853	0,6534	0,8567	0,2657	0,8564

Im Folgenden werden für alle Subgruppen, für die mindestens ein Hinweis auf eine Effektmodifikation vorliegt (p-Wert der Interaktionstests $\leq 0,2$), die detaillierten Ergebnisse berichtet.

Geschlecht

Für die Subgruppenanalyse nach Geschlecht zeigte sich beim Endpunkt Dyspnoe (p = 0,0700) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

RAI-Stadium bei *Screening*

Für die Subgruppenanalyse nach RAI-Stadium bei *Screening* zeigte sich beim Endpunkt Diarrhoe (p = 0,0043) ein Beleg für eine Effektmodifikation.

ECOG *Performance*-Status bei Randomisierung

Für die Subgruppenanalyse nach ECOG *Performance*-Status bei Randomisierung zeigte sich bei den Endpunkten Diarrhoe (p = 0,1396) und finanzielle Schwierigkeiten (p = 0,1454) ein Hinweis auf Effektmodifikation. Des Weiteren ergab sich für den Endpunkt Obstipation (p = 0,0118) der genannten Subgruppenanalyse ein Beleg für eine Effektmodifikation.

Anzahl Vortherapien (< 3 vs. ≥ 3)

Für die Subgruppenanalyse nach Anzahl Vortherapien (< 3 vs. ≥ 3) zeigte sich beim Endpunkt Insomnie (p = 0,0815) ein Hinweis auf Effektmodifikation. Des Weiteren ergab sich für den Endpunkt finanzielle Schwierigkeiten (p = 0,0112) der genannten Subgruppenanalyse ein Beleg für eine Effektmodifikation.

Anzahl Vortherapien (1 vs. >1)

Für die Subgruppenanalyse nach Anzahl Vortherapien (1 vs. > 1) zeigte sich beim Endpunkt finanzielle Schwierigkeiten (p = 0,0180) ein Beleg auf Effektmodifikation.

Tumormasse (*Bulky Disease*)

Für die Subgruppenanalyse nach Tumormasse (*Bulky Disease*) zeigte sich bei den Endpunkten Schmerz (p = 0,0916) und Diarrhoe (p = 0,1655) ein Hinweis auf Effektmodifikation. Des Weiteren ergab sich für den Endpunkt Dyspnoe (p = 0,0258) der genannten Subgruppenanalyse ein Beleg für eine Effektmodifikation.

Refraktäre Erkrankung

Für die Subgruppenanalyse nach refraktärer Erkrankung zeigte sich beim Endpunkt Obstipation (p = 0,0738) ein Hinweis auf Effektmodifikation. Des Weiteren ergab sich für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (p = 0,0085) der genannten Subgruppenanalyse ein Beleg für eine Effektmodifikation.

del11q

Für die Subgruppenanalyse nach del11q zeigte sich bei den Endpunkten Obstipation (p = 0,1981) und finanzielle Schwierigkeiten (p = 0,1905) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

β_2-Mikroglobulin zur *Baseline*

Für die Subgruppenanalyse nach β_2-Mikroglobulin zur *Baseline* zeigte sich bei den Endpunkten Appetitlosigkeit (p = 0,1741) und Diarrhoe (p = 0,1001) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Zytopenie zur *Baseline*

Für die Subgruppenanalyse nach Zytopenie zur *Baseline* zeigte sich beim Endpunkt Appetitlosigkeit (p = 0,1153) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

IgVH-Status

Für die Subgruppenanalyse nach IgVH-Status zeigte sich bei den Endpunkten Dyspnoe (p = 0,0687) und Diarrhoe (p = 0,1054) ein Hinweis auf Effektmodifikation. Des Weiteren ergab sich für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (p = 0,0092) der genannten Subgruppenanalyse ein Beleg für eine Effektmodifikation.

ZAP-70-Wert

Für die Subgruppenanalyse nach ZAP-70-Wert zeigte sich beim Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (p = 0,0969) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

CD38-Status

Für die Subgruppenanalyse nach CD38-Status zeigte sich beim Endpunkt Schmerz (p = 0,0697) ein Hinweis auf Effektmodifikation. Des Weiteren ergab sich für den Endpunkt *Fatigue* (p = 0,0270) der genannten Subgruppenanalyse ein Beleg für eine Effektmodifikation.

Komplex aberranter Karyotyp

Für die Subgruppenanalyse nach Komplex aberranter Karyotyp zeigte sich bei den Endpunkten *Fatigue* (p = 0,1427) und Übelkeit und Erbrechen (p = 0,1592) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Herkunft

Für die Subgruppenanalyse nach Herkunft zeigte sich beim Endpunkt Obstipation ($p = 0,0908$) ein Hinweis auf Effektmodifikation. Des Weiteren ergab sich für den Endpunkt Diarrhoe ($p = 0,0212$) der genannten Subgruppenanalyse ein Beleg für eine Effektmodifikation.

Tabelle 4-87: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit 0,05 < p ≤ 0,20 MCID Abnahme (Verbesserung) (10 Punkte) EORTC, Symptome, Studie CLL3001, Gesamtpopulation, erster Datenschnitt

Studie	Sub-gruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien teil-nehmer	Abnahme			Anzahl Studien-teil-nehmer	Abnahme						
			An-zahl	%	Me-dian		An-zahl	%	Me-dian				
Fatigue													
CLL 3001	Komplex aberranter Karyotyp												
	nein	271	160	59,0	6,3	270	158	58,5	6,0	1,022 (0,726; 1,439); 0,9018	1,009 (0,876; 1,162); 0,9305	0,005 (-0,0777; 0,0882); 0,9018	1,053 (0,841; 1,318); 0,6545
	ja	18	7	38,9	n. e.	19	12	63,2	3,9	0,371 (0,098; 1,403); 0,1440	0,616 (0,314; 1,207); 0,1939	-0,243 (-0,5554; 0,0700); 0,1282	0,554 (0,201; 1,527); 0,2538
Übelkeit und Erbrechen													
CLL 3001	Komplex aberranter Karyotyp												
	nein	271	43	15,9	n. e.	270	42	15,6	n. e.	1,024 (0,644; 1,627); 0,9207	1,020 (0,690; 1,507); 1,0000	0,003 (-0,0582; 0,0644); 0,9207	1,035 (0,675; 1,588); 0,8732
	ja	18	1	5,6	n. e.	19	4	21,1	n. e.	0,221 (0,022; 2,197); 0,1975	0,264 (0,032; 2,143); 0,3398	-0,155 (-0,3666; 0,0567); 0,1513	0,321 (0,032; 3,229); 0,3344
	ZAP-70-Werte												
	erhöht	204	32	15,7	n. e.	190	24	12,6	n. e.	1,287 (0,727; 2,277); 0,3864	1,242 (0,760; 2,029); 0,3915	0,031 (-0,0382; 0,0993); 0,3836	1,269 (0,745; 2,163); 0,3805

Studie	Sub-gruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien teil-nehmer	Abnahme			Anzahl Studien-teil-nehmer	Abnahme						
			An-zahl	%	Me-dian		An-zahl	%	Me-dian				
	Nicht erhöht	85	12	14,1	n. e.	99	22	22,2	n. e.	0,575 (0,266; 1,246); 0,1609	0,635 (0,335; 1,206); 0,1848	-0,081 (-0,1914; 0,0293); 0,1502	0,629 (0,310; 1,274); 0,1976
Schmerz													
CLL 3001	Tumormasse (*Bulky Disease*)												
	< 5 cm	121	31	25,6	n. e.	133	44	33,1	n. e.	0,697 (0,404; 1,202); 0,1938	0,774 (0,525; 1,142); 0,2164	-0,075 (-0,1862; 0,0369); 0,1898	0,704 (0,441; 1,125); 0,1426
	≥ 5 cm	168	60	35,7	n. e.	156	47	30,1	n. e.	1,288 (0,809; 2,052); 0,2858	1,185 (0,866; 1,622); 0,2905	0,056 (-0,0463; 0,1580); 0,2838	1,277 (0,867; 1,880); 0,2162
	CD38-Status												
	positiv	166	55	33,1	n. e.	147	39	26,5	n. e.	1,372 (0,842; 2,236); 0,2042	1,249 (0,884; 1,763); 0,2184	0,066 (-0,0351; 0,1671); 0,2006	1,281 (0,844; 1,943); 0,2445
	negativ	105	29	27,6	n. e.	129	49	38,0	n. e.	0,623 (0,357; 1,087); 0,0955	0,727 (0,497; 1,063); 0,1249	-0,104 (-0,2234; 0,0160); 0,0897	0,663 (0,415; 1,058); 0,0847
	unbekannt	18	7	38,9	n. e.	13	3	23,1	n. e.	2,121 (0,428; 10,515); 0,3572	1,685 (0,534; 5,317); 0,4521	0,158 (-0,1631; 0,4793); 0,3346	1,650 (0,417; 6,524); 0,4750

Studie	Sub-gruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien teil-nehmer	Abnahme			Anzahl Studien-teil-nehmer	Abnahme						
			An-zahl	%	Me-dian		An-zahl	%	Me-dian				
Dyspnoe													
CLL 3001	Geschlecht												
	männlich	193	66	34,2	n. e.	189	58	30,7	n. e.	1,174 (0,764; 1,803); 0,4641	1,114 (0,834; 1,490); 0,5123	0,035 (-0,0587; 0,1289); 0,4635	1,164 (0,815; 1,663); 0,4038
	weiblich	96	23	24,0	n. e.	100	35	35,0	n. e.	0,585 (0,314; 1,091); 0,0920	0,685 (0,439; 1,069); 0,1173	-0,110 (-0,2370; 0,0162); 0,0874	0,631 (0,368; 1,081); 0,0935
	IgVH-Status												
	mutiert	49	12	24,5	n. e.	52	17	32,7	n. e.	0,668 (0,279; 1,596); 0,3638	0,749 (0,400; 1,403); 0,3877	-0,082 (-0,2574; 0,0933); 0,3593	0,732 (0,343; 1,561); 0,4195
	nicht mutiert	210	70	33,3	n. e.	208	62	29,8	n. e.	1,177 (0,779; 1,780); 0,4383	1,118 (0,843; 1,484); 0,4624	0,035 (-0,0538; 0,1243); 0,4377	1,165 (0,8224; 1,645); 0,3872
	unbekannt	30	7	23,3	n. e.	29	14	48,3	n. e.	0,326 (0,107; 0,996); 0,0491	0,483 (0,228; 1,023); 0,0596	-0,249 (-0,4860; -0,0128); 0,0388	0,443 (0,177; 1,113); 0,0832

Studie	Sub-gruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien teil-nehmer	Abnahme			Anzahl Studien-teil-nehmer	Abnahme						
			An-zahl	%	Me-dian		An-zahl	%	Me-dian				
Insomnie													
CLL 3001	Anzahl Vortherapien (< 3 vs. ≥ 3)												
	< 3	212	84	39,6	n. e.	217	82	37,8	n. e.	1,080 (0,732; 1,594); 0,6965	1,049 (0,826; 1,331); 0,7662	0,018 (-0,0738; 0,1105); 0,6965	1,098 (0,806; 1,495); 0,5543
	≥ 3	77	42	54,5	5,8	72	26	36,1	n. e.	2,123 (1,100; 4,098); 0,0248	1,510 (1,045; 2,184); 0,0322	0,184 (0,0272; 0,3414); 0,0215	1,715 (1,039; 2,830); 0,0349
Appetitlosigkeit													
CLL 3001	β_2-Mikroglobulin zur *Baseline*												
	≤ 3,5 mg/L	100	23	23,0	n. e.	110	20	18,2	n. e.	1,344 (0,686; 2,632); 0,3884	1,265 (0,741; 2,159); 0,3981	0,048 (-0,0614; 0,1577); 0,3886	1,277 (0,694; 2,349); 0,4325
	> 3,5 mg/L	189	45	23,8	n. e.	179	52	29,1	n. e.	0,763 (0,479; 1,215); 0,2547	0,820 (0,582; 1,155); 0,2872	-0,052 (-0,1425; 0,0377); 0,2540	0,831 (0,554; 1,245); 0,3699
	Zytopenie zur *Baseline*												
	nein	167	42	25,1	n. e.	134	28	20,9	n. e.	1,272 (0,739; 2,191); 0,3858	1,204 (0,790; 1,833); 0,4126	0,043 (-0,0527; 0,1378); 0,3813	1,258 (0,775; 2,041); 0,3531
	ja	122	26	21,3	n. e.	155	44	28,4	n. e.	0,683 (0,392; 1,192); 0,1798	0,751 (0,492; 1,146); 0,2105	-0,071 (-0,1723; 0,0308); 0,1722	0,742 (0,454; 1,211); 0,2323

Studie	Sub-gruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien teil-nehmer	Abnahme			Anzahl Studien-teil-nehmer	Abnahme						
			An-zahl	%	Me-dian		An-zahl	%	Me-dian				
Obstipation													
CLL 3001	Refraktäre Erkrankung												
	nein	214	43	20,1	n. e.	215	28	13,0	n. e.	1,679 (0,999; 2,822); 0,0504	1,543 (0,997; 2,388); 0,0522	0,071 (0,0007; 0,1407); 0,0479	1,594 (0,988; 2,574); 0,0562
	ja	75	13	17,3	n. e.	74	17	23,0	n. e.	0,703 (0,314; 1,575); 0,3920	0,755 (0,395; 1,441); 0,4202	-0,056 (-0,1849; 0,0722); 0,3899	0,743 (0,358; 1,541); 0,4247
	del11q												
	nein	202	40	19,8	n. e.	224	31	13,8	n. e.	1,537 (0,920; 2,569); 0,1007	1,431 (0,932; 2,197); 0,1181	0,060 (-0,0115; 0,1308); 0,1006	1,515 (0,943; 2,432); 0,0856
	ja	87	16	18,4	n. e.	65	14	21,5	n. e.	0,821 (0,368; 1,831); 0,6298	0,854 (0,450; 1,621); 0,6829	-0,031 (-0,1604; 0,0974); 0,6322	0,803 (0,388; 1,662); 0,5537
	Herkunft												
	nicht hispanisch	256	49	19,1	n. e.	253	43	17,0	n. e.	1,156 (0,735; 1,817); 0,5298	1,126 (0,777; 1,632); 0,5656	0,021 (-0,0454; 0,0883); 0,5293	1,139 (0,754; 1,722); 0,5360
	andere	33	7	21,2	n. e.	36	2	5,6	n. e.	4,577 (0,877; 23,888); 0,0712	3,818 (0,853; 17,091); 0,0763	0,157 (-0,0017; 0,3148); 0,0525	3,926 (0,801; 19,425); 0,0917

Studie	Sub-gruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien teil-nehmer	Abnahme			Anzahl Studien-teil-nehmer	Abnahme						
			An-zahl	%	Me-dian		An-zahl	%	Me-dian				
Diarrhoe													
CLL 3001	ECOG *Performance*-Status bei Randomisierung												
	0	125	24	19,2	n. e.	126	14	11,1	n. e.	1,901 (0,933; 3,874); 0,0770	1,728 (0,938; 3,183); 0,0806	0,081 (-0,0073; 0,1691); 0,0722	1,831 (0,945; 3,550); 0,0732
	1	164	25	15,2	n. e.	163	26	16,0	n. e.	0,948 (0,521; 1,723); 0,8602	0,956 (0,577; 1,583); 0,8800	-0,007 (-0,0857; 0,0716); 0,8601	0,955 (0,550; 1,660); 0,8706
	Tumormasse (*Bulky Disease*)												
	< 5 cm	121	23	19,0	n. e.	133	26	19,5	n. e.	0,966 (0,517; 1,803); 0,9132	0,972 (0,587; 1,610); 1,0000	-0,005 (-0,1025; 0,0917); 0,9131	0,954 (0,541; 1,683); 0,8709
	≥ 5 cm	168	26	15,5	n. e.	156	14	9,0	n. e.	1,857 (0,931; 3,703); 0,0787	1,724 (0,935; 3,180); 0,0912	0,065 (-0,0057; 0,1357); 0,0716	1,736 (0,904; 3,336); 0,0978
	β_2-Mikroglobulin zur *Baseline*												
	≤ 3,5 mg/l	100	23	23,0	n. e.	110	14	12,7	n. e.	2,048 (0,988; 4,246); 0,0539	1,807 (0,985; 3,315); 0,0691	0,103 (-0,0006; 0,2061); 0,0514	1,939 (0,990; 3,801); 0,0536
	> 3,5 mg/L	189	26	13,8	n. e.	179	26	14,5	n. e.	0,939 (0,522; 1,688); 0,8325	0,947 (0,572; 1,567); 0,8816	-0,008 (-0,0789; 0,0636); 0,8326	0,926 (0,536; 1,599); 0,7822

Studie	Sub-gruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien teil-nehmer	Abnahme			Anzahl Studien-teil-nehmer	Abnahme						
			An-zahl	%	Me-dian		An-zahl	%	Me-dian				
CLL 3001	IgVH-Status												
	mutiert	49	8	16,3	n. e.	52	12	23,1	n. e.	0,650 (0,240; 1,759); 0,3969	0,707 (0,316; 1,582); 0,4594	-0,068 (-0,2219; 0,0868); 0,3913	0,617 (0,250; 1,520); 0,2937
	nicht-mutiert	210	37	17,6	n. e.	208	22	10,6	n. e.	1,808 (1,026; 3,187); 0,0405	1,666 (1,019; 2,723); 0,0487	0,070 (0,0041; 0,1368); 0,0375	1,688 (0,994; 2,867); 0,0527
	unbekannt	30	4	13,3	n. e.	29	6	20,7	n. e.	0,590 (0,148; 2,354); 0,4546	0,644 (0,203; 2,051); 0,5062	-0,074 (-0,2647; 0,1176); 0,4506	0,603 (0,167; 2,173); 0,4393
Finanzielle Schwierigkeiten													
CLL 3001	ECOG *Performance*-Status bei Randomisierung												
	0	125	16	12,8	n. e.	126	31	24,6	n. e.	0,450 (0,232; 0,873); 0,0182	0,520 (0,300; 0,902); 0,0229	-0,118 (-0,2134; -0,0277); 0,0152	0,502 (0,273; 0,924); 0,0267
	1	164	42	25,6	n. e.	163	48	29,4	n. e.	0,825 (0,507; 1,341); 0,4375	0,870 (0,611; 1,238); 0,4594	-0,038 (-0,1351; 0,0584); 0,4368	0,881 (0,578; 1,342); 0,5546

Studie	Sub-gruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien teil-nehmer	Abnahme			Anzahl Studien-teil-nehmer	Abnahme						
			An-zahl	%	Me-dian		An-zahl	%	Me-dian				
CLL 3001	del11q												
	nein	202	44	21,8	n. e.	224	70	31,3	n. e.	0,613 (0,396; 0,949); 0,0282	0,697 (0,503; 0,965); 0,0289	-0,095 (-0,1779; -0,0115); 0,0257	0,666 (0,455; 0,976); 0,0371
	ja	87	14	16,1	n. e.	65	9	13,8	n. e.	1,193 (0,482; 2,955); 0,7025	1,162 (0,536; 2,518); 0,8204	0,022 (-0,0196; 0,1365); 0,6996	1,108 (0,472; 2,599); 0,8135

Tabelle 4-88: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit p < 0,05, MCID Abnahme (Verbesserung) (10 Punkte) EORTC, Symptome, Studie CLL3001, Gesamtpopulation, erster Datenschnitt

Studie	Subgruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teil-nehmer	Abnahme			Anzahl Studien-teil-nehmer	Abnahme						
			An-zahl	%	Me-dian		An-zahl	%	Me-dian				
Fatigue													
CLL 3001	CD38-Status												
	positiv	166	95	57,2	8,3	147	84	57,1	5,5	1,004 (0,641; 1,572); 0,9877	1,002 (0,826; 1,214); 1,0000	0,001 (-0,1090; 0,1107); 0,9877	1,033 (0,764; 1,396); 0,8322
	negativ	105	60	57,1	8,3	129	83	64,3	5,6	0,739 (0,436; 1,253); 0,2618	0,888 (0,720; 1,095); 0,2827	-0,072 (-0,1976; 0,0537); 0,2616	0,824 (0,584; 1,162); 0,2700
	unbekannt	18	12	66,7	4,8	13	3	23,1	n. e.	6,667 (1,319; 33,693); 0,0217	2,889 (1,016; 8,213); 0,0290	0,436 (0,1199; 0,7519); 0,0069	3,719 (1,031; 13,418); 0,0448
Übelkeit und Erbrechen													
CLL 3001	Refraktäre Erkrankung												
	nein	214	25	11,7	n. e.	215	37	17,2	n. e.	0,636 (0,368; 1,100); 0,1055	0,679 (0,424; 1,087); 0,1305	-0,055 (-0,1216; 0,0110); 0,1024	0,664 (0,399; 1,105); 0,1148
	ja	75	19	25,3	n. e.	74	9	12,2	n. e.	2,450 (1,027; 5,848); 0,0435	2,083 (1,009; 4,302); 0,0580	0,132 (0,0083; 0,2551); 0,0365	2,288 (1,028; 5,090); 0,0426

Studie	Subgruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teil-nehmer	Abnahme			Anzahl Studien-teil-nehmer	Abnahme						
			An-zahl	%	Me-dian		An-zahl	%	Me-dian				
CLL 3001	IgVH-Status												
	mutiert	49	5	10,2	n. e.	52	11	21,2	n. e.	0,424 (0,136; 1,324); 0,1395	0,482 (0,181; 1,288); 0,1753	-0,109 (-0,2492; 0,0302); 0,1244	0,495 (0,169; 1,444); 0,1979
	nicht mutiert	210	35	16,7	n. e.	208	24	11,5	n. e.	1,533 (0,877; 2,682); 0,1341	1,444 (0,891; 2,341); 0,1600	0,051 (-0,0152; 0,1178); 0,1308	1,479 (0,878; 2,493); 0,1417
	unbekannt	30	4	13,3	n. e.	29	11	37,9	n. e.	0,252 (0,069; 0,917); 0,0365	0,352 (0,126; 0,979); 0,0391	-0,246 (-0,4604; -0,0315); 0,0246	0,322 (0,101; 1,025); 0,0551
Dyspnoe													
CLL 3001	Tumormasse (*Bulky Disease*)												
	< 5 cm	121	34	28,1	n. e.	133	52	39,1	n. e.	0,609 (0,359; 1,032); 0,0653	0,719 (0,504; 1,025); 0,0841	-0,110 (-0,2253; 0,0053); 0,0615	0,691 (0,445; 1,073); 0,0994
	≥ 5 cm	168	55	32,7	n. e.	156	41	26,3	n. e.	1,365 (0,844; 2,207); 0,2042	1,246 (0,886; 1,751); 0,2244	0,065 (-0,0345; 0,1636); 0,2013	1,342 (0,891; 2,020); 0,1592

Studie	Subgruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teil-nehmer	Abnahme			Anzahl Studien-teil-nehmer	Abnahme						
			An-zahl	%	Me-dian		An-zahl	%	Me-dian				
Obstipation													
CLL 3001	ECOG *Performance*-Status bei Randomisierung												
	0	125	26	20,8	n. e.	126	11	8,7	n. e.	2,746 (1,291; 5,838); 0,0087	2,383 (1,231; 4,610); 0,0077	0,121 (0,0341; 0,2073); 0,0063	2,550 (1,253; 5,188); 0,0098
	1	164	30	18,3	n. e.	163	34	20,9	n. e.	0,849 (0,491; 1,468); 0,5589	0,877 (0,565; 1,362); 0,5798	-0,026 (-0,1116; 0,0603); 0,5585	0,890 (0,541; 1,462); 0,6445
Diarrhoe													
CLL 3001	RAI-Stadium bei *Screening*												
	0-I	59	15	25,4	n. e.	64	11	17,2	n. e.	1,642 (0,685; 3,939); 0,2662	1,479 (0,740; 2,958); 0,2790	0,082 (-0,0622; 0,2269); 0,2640	1,617 (0,735; 3,557); 0,2322
	II	98	9	9,2	n. e.	75	12	16,0	n. e.	0,531 (0,211; 1,336); 0,1786	0,574 (0,255; 1,291); 0,2399	-0,068 (-0,1689; 0,0326); 0,1849	0,543 (0,226; 1,305); 0,1721
	III	33	4	12,1	n. e.	43	11	25,6	n. e.	0,401 (0,115; 1,400); 0,1521	0,474 (0,166; 1,355); 0,1616	-0,135 (-0,3061; 0,0369); 0,1239	0,443 (0,138; 1,422); 0,1711
	IV	66	13	19,7	n. e.	76	4	5,3	n. e.	4,414 (1,363; 14,297); 0,0133	3,742 (1,282; 10,922); 0,0098	0,144 (0,0360; 0,2526); 0,0090	3,903 (1,271; 11,988); 0,0174

Studie	Subgruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teil-nehmer	Abnahme			Anzahl Studien-teil-nehmer	Abnahme						
			An-zahl	%	Me-dian		An-zahl	%	Me-dian				
	unbekannt	33	8	24,2	n. e.	31	2	6,5	n. e.	4,640 (0,901; 23,901); 0,0665	3,758 (0,864; 16,341); 0,0833	0,178 (0,0080; 0,3478); 0,0401	4,103 (0,832; 20,241); 0,0829
	Herkunft												
	nicht hispanisch	256	42	16,4	n. e.	253	39	15,4	n. e.	1,077 (0,670; 1,732); 0,7599	1,064 (0,714; 1,587); 0,8090	0,010 (-0,0536; 0,0735); 0,7598	1,052 (0,679; 1,630); 0,8214
	andere	33	7	21,2	n. e.	36	1	2,8	n. e.	9,422 (1,091; 81,361); 0,0414	7,636 (0,992; 58,808); 0,0237	0,184 (0,0349; 0,3338); 0,0156	10,294 (1,254; 84,513); 0,0300
Finanzielle Schwierigkeiten													
	Anzahl Vortherapien												
	1	141	19	13,5	n. e.	140	40	28,6	n. e.	0,389 (0,212; 0,714); 0,0023	0,472 (0,288; 0,773); 0,0021	-0,151 (-0,2446; -0,0573); 0,0016	0,429 (0,248; 0,744); 0,0026
	> 1	148	39	26,4	n. e.	149	39	26,2	n. e.	1,009 (0,602; 1,692); 0,9724	1,007 (0,688; 1,474); 1,0000	0,002 (-0,0983; 0,1019); 0,9724	1,019 (0,651; 1,597); 0,9337

EQ-5D-5L MCID-Veränderung

Tabelle 4-89: Ergebnisse der Interaktionstests für die Endpunkte EQ-5D-5L VAS und *Utility Score* (7 Punkte), Studie CLL3001, Gesamtpopulation, erster Datenschnitt

Endpunkt / **Subgruppe**	**EQ-5D-5L**			
	Anstieg (Verbesserung)		**Abnahme (Verschlechterung)**	
	VAS	***Utility Score***	**VAS**	***Utility Score***
Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,3618	0,7250	0,2598	0,4548
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,3473	0,9757	0,7539	0,8612
Ethnizität (weiß vs. nicht weiß)	0,5435	0,2301	**0,1672**	**0,0807**
Region (Nordamerika vs. Lateinamerika vs. Europa vs. Asien)	0,9759	0,5828	**0,0328**	0,9394
RAI-Stadium bei *Screening* (Stadium 0-I vs. II vs. III vs. IV vs. unbekannt)	0,4836	0,6924	0,2943	**0,1195**
ECOG *Performance*-Status bei Randomisierung (0 vs. 1)	**0,0867**	0,9642	0,8257	0,3416
Anzahl Vortherapien (< 3 vs. ≥ 3)	0,5163	0,7738	0,9756	0,3680
Anzahl Vortherapien (1 vs. > 1)	0,7143	0,8279	0,4652	0,5851
Tumormasse (*Bulky Disease*) (< 5 cm vs. ≥ 5 cm)	**0,1595**	**0,1521**	0,4158	**0,0019**
Refraktäre Erkrankung (ja vs. nein)	0,9440	0,5027	0,3042	0,3131
del11q (ja vs. nein)	0,7277	0,8075	**0,0761**	**0,1824**

Endpunkt / Subgruppe	EQ-5D-5L			
	Anstieg (Verbesserung)		Abnahme (Verschlechterung)	
	VAS	*Utility Score*	VAS	*Utility Score*
β_2-Mikroglobulin zur *Baseline* (≤ 3,5 mg/L vs. > 3,5 mg/L)	0,7697	0,6656	**0,0936**	0,3131
Zytopenie zur *Baseline* (ja vs. nein)	0,5130	0,6518	0,4884	0,9975
Erhöhter LDH-Wert zur *Baseline* (erhöht vs. nicht erhöht)	0,8640	**0,1728**	0,6512	0,2026
IgVH-Status (mutiert vs. nicht mutiert vs. unbekannt)	**0,0028**	0,2971	0,8589	**0,1205**
ZAP-70-Wert (erhöht vs. nicht erhöht)	0,9544	0,5900	0,5200	0,7418
CD38-Status (positiv vs. negativ vs. unbekannt)	0,8249	0,2477	0,9787	**0,0199**
Komplex aberranter Karyotyp (ja vs. nein)	0,6426	0,2030	0,7350	0,6783
Herkunft (nicht hispanisch vs. andere)	0,7765	0,3099	0,5181	**0,1117**
Diagnose (CLL vs. SLL)	**0,1139**	0,7279	**0,0967**	0,8400

Im Folgenden werden für alle Subgruppen, für die mindestens ein Hinweis auf eine Effektmodifikation vorliegt (p-Wert der Interaktionstest ≤ 0,2), die detaillierten Ergebnisse berichtet.

EQ-5D-5L MCID-Verbesserung

ECOG *Performance*-Status bei Randomisierung

Für die Subgruppenanalyse nach ECOG *Performance*-Status bei Randomisierung zeigte sich beim Endpunkt EQ-5D-5L VAS (p = 0,0867) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Tumormasse (*Bulky Disease*)

Für die Subgruppenanalyse nach Tumormasse (*Bulky Disease*) zeigte sich bei den Endpunkten EQ-5D-5L VAS (p = 0,1595) und *Utility Score* (p = 0,1521) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Erhöhter LDH-Wert zur *Baseline*

Für die Subgruppenanalyse nach erhöhtem LDH-Wert zur *Baseline* zeigte sich beim Endpunkt EQ-5D-5L *Utility Score* (p = 0,1728) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

IgVH-Status

Für die Subgruppenanalyse nach IgVH-Status zeigte sich beim Endpunkt EQ-5D-5L VAS (p = 0,0028) ein Beleg für eine Effektmodifikation.

Diagnose

Für die Subgruppenanalyse nach Diagnose zeigte sich beim Endpunkt EQ-5D-5L VAS (p = 0,1139) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

EQ-5D-5L MCID-Verschlechterung

Ethnizität

Für die Subgruppenanalyse nach Ethnizität zeigte sich bei den Endpunkten EQ-5D-5L VAS (p = 0,1672) und *Utility Score* (p = 0,0807) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Region

Für die Subgruppenanalyse nach Region zeigte sich beim Endpunkt EQ-5D-5L VAS (p = 0,0328) ein Beleg für eine Effektmodifikation.

RAI-Stadium bei *Screening*

Für die Subgruppenanalyse nach RAI-Stadium bei *Screening* zeigte sich beim Endpunkt EQ-5D-5L *Utility Score* (p = 0,1195) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Tumormasse (*Bulky Disease*)

Für die Subgruppenanalyse nach Tumormasse (*Bulky Disease*) zeigte sich beim Endpunkt EQ-5D-5L *Utility Score* (p = 0,0019) ein Beleg für eine Effektmodifikation.

del11q

Für die Subgruppenanalyse nach del11q zeigte sich bei den Endpunkten EQ-5D-5L VAS (p = 0,0761) und *Utility Score* (p = 0,1824) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

β_2-Mikroglobulin zur *Baseline*

Für die Subgruppenanalyse nach β_2-Mikroglobulin zur *Baseline* zeigte sich beim Endpunkt EQ-5D-5L VAS (p = 0,0936) ein Hinweis für eine Effektmodifikation.

IgVH-Status

Für die Subgruppenanalyse nach IgVH-Status zeigte sich beim Endpunkt EQ-5D-5L *Utility Score* (p = 0,1205) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

CD38-Status

Für die Subgruppenanalyse nach CD38-Status zeigte sich beim Endpunkt EQ-5D-5L *Utility Score* (p = 0,0199) ein Beleg für eine Effektmodifikation.

Herkunft

Für die Subgruppenanalyse nach Herkunft zeigte sich beim Endpunkt EQ-5D-5L *Utility Score* (p = 0,1117) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Diagnose

Für die Subgruppenanalyse nach Diagnose zeigte sich beim Endpunkt EQ-5D-5L VAS (p = 0,0967) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Tabelle 4-90: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MCID-Anstieg (Verbesserung) (7 Punkte); 0,05 < p ≤ 0,20; Endpunkte EQ-5D-5L VAS und *Utility Score*, Studie CLL3001, Gesamtpopulation erster Datenschnitt

Studie	Sub-gruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teil-nehmer	Verbesserung			Anzahl Studien-teil-nehmer	Verbesserung						
			An-zahl	%	Me-dian		An-zahl	%	Me-dian				
EQ-5D-5L VAS													
CLL 3001	Diagnose												
	CLL	257	162	63,0	4,4	257	157	61,1	5,7	1,086 (0,761; 1,551); 0,6495	1,032 (0,901; 1,181); 0,7162	0,019 (-0,0644; 0,1033); 0,6494	1,122 (0,896; 1,405); 0,3162
	SLL	32	15	46,9	n. e.	32	21	65,6	5,0	0,462 (0,169; 1,265); 0,1331	0,714 (0,457; 1,116); 0,2074	-0,188 (-0,4262; 0,0512); 0,1237	0,759 (0,381; 1,514); 0,4339
	ECOG *Performance*-Status bei Randomisierung												
	0	125	67	53,6	11,3	126	78	61,9	8,4	0,711 (0,430; 1,175); 0,1835	0,866 (0,700; 1,071); 0,2024	-0,083 (-0,2048; 0,0387); 0,1814	0,881 (0,631; 1,230); 0,4563
	1	164	110	67,1	3,8	163	100	61,3	4,2	1,283 (0,816; 2,019); 0,2807	1,093 (0,929; 1,286); 0,3005	0,057 (-0,0465; 0,1610); 0,2795	1,212 (0,917; 1,603); 0,1772

Studie	Sub-gruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teil-nehmer	Verbesserung			Anzahl Studien-teil-nehmer	Verbesserung						
			An-zahl	%	Me-dian		An-zahl	%	Me-dian				
CLL 3001	Tumormasse (*Bulky Disease*)												
	< 5 cm	121	73	60,3	5,7	133	89	66,9	5,6	0,752 (0,450; 1,256); 0,2759	0,902 (0,747; 1,087); 0,2975	-0,066 (-0,1842; 0,0524); 0,2751	0,902 (0,656; 1,240); 0,5240
	≥ 5 cm	168	104	61,9	3,8	156	89	57,1	6,3	1,223 (0,784; 1,908); 0,3740	1,085 (0,906; 1,300); 0,4279	0,049 (-0,0584; 0,1554); 0,3735	1,237 (0,923; 1,658); 0,1548
EQ-5D-5L *Utility Score*													
CLL 3001	Tumormasse (*Bulky Disease*)												
	< 5 cm	121	57	47,1	n. e.	133	77	57,9	10,2	0,648 (0,394; 1,064); 0,0861	0,814 (0,641; 1,032); 0,1020	-0,108 (-0,2301; 0,0144); 0,0838	0,740 (0,521; 1,051); 0,0929
	≥ 5 cm	168	86	51,2	11,3	156	78	50,0	21,3	1,049 (0,678; 1,622); 0,8304	1,024 (0,825; 1,270); 0,9115	0,012 (-0,0970; 0,1209); 0,8304	1,104 (0,806; 1,513); 0,5378
	Erhöhter LDH-Wert zur *Baseline*												
	nicht erhöht	207	101	48,8	17,1	203	100	49,3	19,4	0,981 (0,666; 1,446); 0,9244	0,990 (0,813; 1,207); 1,0000	-0,005 (-0,1015; 0,0921); 0,9244	1,026 (0,774; 1,361); 0,8563
	erhöht	82	42	51,2	11,3	86	55	64,0	4,2	0,592 (0,319; 1,097); 0,0959	0,801 (0,615; 1,043); 0,1184	-0,127 (-0,2757; 0,0210); 0,0925	0,726 (0,480; 1,096); 0,1278

Tabelle 4-91: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MCID-Anstieg (Verbesserung) (7 Punkte); p < 0,05; Endpunkte EQ-5D-5L VAS und *Utility Score*, Studie CLL3001, Gesamtpopulation, erster Datenschnitt

Studie	Sub-gruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teil-nehmer	Verbesserung			Anzahl Studien-teil-nehmer	Verbesserung						
			An-zahl	%	Me-dian		An-zahl	%	Me-dian				
EQ-5D-5L VAS													
CLL 3001	IgVH-Status												
	mutiert	49	31	63,3	5,0	52	27	51,9	8,4	1,595 (0,720; 3,534); 0,2504	1,218 (0,869; 1,708); 0,3149	0,113 (-0,0780; 0,3049); 0,2456	1,372 (0,808; 2,331); 0,2418
	nicht mutiert	210	133	63,3	4,0	208	127	61,1	5,9	1,102 (0,742; 1,636); 0,6314	1,037 (0,893; 1,205); 0,6867	0,023 (-0,0702; 0,1157); 0,6313	1,154 (0,900; 1,481); 0,2588
	unbe-kannt	30	13	43,3	n. e.	29	24	82,8	3,8	0,159 (0,048; 0,531); 0,0028	0,524 (0,337; 0,814); 0,0028	-0,394 (-0,6186; -0,1699); 0,0006	0,351 (0,173; 0,712); 0,0037

Tabelle 4-92: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MCID-Abnahme (Verschlechterung) (7 Punkte); 0,05 < p ≤ 0,20; Endpunkte EQ-5D-5L VAS und *Utility Score*, Studie CLL3001, Gesamtpopulation, erster Datenschnitt

Studie	Sub-gruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teil-nehmer	Verschlechterung			Anzahl Studien-teil-nehmer	Verschlechterung						
			An-zahl	%	Me-dian		An-zahl	%	Me-dian				
EQ-5D-5L VAS													
CLL 3001	Ethnizität												
	nicht weiß	25	9	36,0	n. e.	25	13	52,0	7,1	0,519 (0,167; 1,611); 0,2567	0,692 (0,364; 1,318); 0,3931	-0,160 (-0,4316; 0,1116); 0,2482	0,649 (0,275; 1,528); 0,3221
	weiß	264	111	42,0	n. e.	264	100	37,9	n. e.	1,190 (0,840; 1,686); 0,3286	1,110 (0,900; 1,369); 0,3743	0,042 (-0,0418; 0,1252); 0,3280	1,163 (0,886; 1,526); 0,2772
	Diagnose												
	CLL	257	99	38,5	n. e.	257	99	38,5	n. e.	1,000 (0,701; 1,427); 1,0000	1,000 (0,804; 1,244); 1,0000	0,000 (-0,0841; 0,0841); 1,0000	0,992 (0,750; 1,314); 0,9575
	SLL	32	21	65,6	8,3	32	14	43,8	n. e.	2,454 (0,894; 6,738); 0,0814	1,500 (0,941; 2,391); 0,1313	0,219 (-0,0192; 0,4567); 0,0716	1,987 (0,984; 4,010); 0,0554

Studie	Sub-gruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teil-nehmer	Verschlechterung			Anzahl Studien-teil-nehmer	Verschlechterung						
			An-zahl	%	Me-dian		An-zahl	%	Me-dian				
CLL 3001	del11q												
	nein	202	92	45,5	n. e.	224	86	38,4	n. e.	1,342 (0,912; 1,975); 0,1354	1,186 (0,948; 1,484); 0,1412	0,072 (-0,0221; 0,1652); 0,1345	1,273 (0,947; 1,712); 0,1103
	ja	87	28	32,2	n. e.	65	27	41,5	n. e.	0,668 (0,343; 1,302); 0,2361	0,775 (0,509; 1,179); 0,3060	-0,094 (-0,2484; 0,0613); 0,2365	0,691 (0,401; 1,190); 0,1826
	β_2-Mikroglobulin zur *Baseline*												
	≤ 3,5 mg/L	100	47	47,0	18	110	39	35,5	n. e.	1,614 (0,928; 2,809); 0,0901	1,326 (0,956; 1,838); 0,0942	0,115 (-0,0171; 0,2480); 0,0877	1,434 (0,931; 2,209); 0,1021
	> 3,5 mg/L	189	73	38,6	n. e.	179	74	41,3	n. e.	0,893 (0,588; 1,356); 0,5949	0,934 (0,727; 1,200); 0,6703	-0,027 (-0,1273; 0,0729); 0,5949	0,930 (0,670; 1,290); 0,6633
EQ-5D-5L *Utility Score*													
CLL 3001	Ethnizität												
	nicht weiß	25	9	36,0	n. e.	25	6	24,0	n. e.	1,781 (0,521; 6,085); 0,3571	1,500 (0,627; 3,586); 0,5380	0,120 (-0,1319; 0,3719); 0,3504	1,583 (0,546; 4,595); 0,3978

Studie	Sub-gruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teil-nehmer	Verschlechterung			Anzahl Studien-teil-nehmer	Verschlechterung						
			An-zahl	%	Me-dian		An-zahl	%	Me-dian				
CLL 3001	weiß	264	135	51,1	14,5	264	125	47,3	20,9	1,164 (0,827; 1,637); 0,3844	1,080 (0,908; 1,285); 0,4334	0,038 (-0,0473; 0,1231); 0,3837	1,139 (0,891; 1,456); 0,2988
	RAI-Stadium bei *Screening*												
	0-I	59	26	44,1	n. e.	64	34	53,1	16,6	0,695 (0,342; 1,415); 0,3161	0,830 (0,574; 1,199); 0,3683	-0,091 (-0,2666; 0,0855); 0,3133	0,850 (0,505; 1,430); 0,5406
	II	98	55	56,1	13,9	75	27	36,0	n. e.	2,274 (1,226; 4,217); 0,0091	1,559 (1,100; 2,210); 0,0095	0,201 (0,0548; 0,3477); 0,0071	1,824 (1,131; 2,943); 0,0137
	III	33	14	42,4	n. e.	43	20	46,5	n. e.	0,847 (0,340; 2,114); 0,7225	0,912 (0,547; 1,520); 0,8174	-0,041 (-0,2659; 0,1842); 0,7219	0,665 (0,328; 1,348); 0,2577
	IV	66	28	42,2	n. e.	76	32	42,1	24,4	1,013 (0,520; 1,975); 0,9694	1,008 (0,685; 1,481); 1,0000	0,003 (-0,1597; 0,1661); 0,9694	1,067 (0,639; 1,781); 0,8047
	un-bekannt	33	21	63,6	11,3	31	18	58,1	13,1	1,264 0,462; 3,456); 0,6482	1,096 (0,738; 1,627); 0,7983	0,056 (-0,1833; 0,2947); 0,6477	1,141 (0,583; 2,232); 0,700

Studie	Sub-gruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teil-nehmer	Verschlechterung			Anzahl Studien-teil-nehmer	Verschlechterung						
			An-zahl	%	Me-dian		An-zahl	%	Me-dian				
	del11q												
	nein	202	106	52,5	13,9	224	99	44,2	21,9	1,394 (0,952; 2,042); 0,0881	1,187 (0,975; 1,446); 0,0990	0,083 (-0,0119; 0,1775); 0,0867	1,327 (1,005; 1,752); 0,0460
	ja	87	38	43,7	n. e.	65	32	49,2	15,3	0,800 (0,420; 1,524); 0,4971	0,887 (0,629; 1,251); 0,5150	-0,056 (-0,2156; 0,1046); 0,4967	0,792 (0,488; 1,285); 0,3451
	IgVH-Status												
	mutiert	49	30	61,2	8,3	52	24	46,2	20,7	1,842 (0,834; 4,068); 0,1307	1,327 (0,918; 1,918); 0,1634	0,151 (-0,0416; 0,3430); 0,1245	1,597 (0,914; 2,790); 0,1001
	nicht mutiert	210	96	45,7	19,4	208	92	44,2	21,9	1,062 (0,722, 1,561); 0,7605	1,034 (0,836; 1,278); 0,7689	0,015 (-0,0805; 0,1102); 0,7605	1,021 (0,765; 1,364); 0,8852
	un-bekannt	30	18	60,0	6,1	29	15	51,7	15,3	1,400 (0,499; 3,927); 0,5226	1,160 (0,734; 1,832); 0,6042	0,083 (-0,1698; 0,3354); 0,5208	1,383 (0,681; 2,807); 0,3699

Studie	Sub-gruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teil-nehmer	Verschlechterung			Anzahl Studien-teil-nehmer	Verschlechterung						
			An-zahl	%	Me-dian		An-zahl	%	Me-dian				
	Herkunft												
	nicht hispa-nisch	256	124	48,4	19,0	253	118	46,6	20,9	1,075 (0,759; 1,522); 0,6848	1,039 (0,865; 1,247); 0,7228	0,018 (-0,0688; 0,1047); 0,6847	1,080 (0,838; 1,393); 0,5527
	andere	33	20	60,6	13,8	36	13	36,1	n. e.	2,722 (1,027; 7,214); 0,0441	1,678 (1,004; 2,807); 0,0551	0,245 (0,0160; 0,4739); 0,0360	1,884 (0,928; 3,826); 0,0797

Tabelle 4-93: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MCID-Abnahme (Verschlechterung) (7 Punkte); p < 0,05; Endpunkte EQ-5D-5L VAS und *Utility Score*, Gesamtpopulation, erster Datenschnitt

Studie	Subgruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studienteilnehmer	Verschlechterung			Anzahl Studienteilnehmer	Verschlechterung						
			Anzahl	%	Median		Anzahl	%	Median				
EQ-5D-5L VAS													
CLL 3001	Region												
	Nordamerika	65	33	50,8	14,1	61	20	32,8	n. e.	2,114 (1,026; 4,354); 0,0423	1,548 (1,006; 2,385); 0,0482	0,180 (0,0106; 0,3491); 0,0373	1,689 (0,956; 2,984); 0,0713
	Lateinamerika	14	5	35,7	n. e.	18	12	66,7	6,6	0,278 (0,064; 1,206); 0,0873	0,536 (0,247; 1,163); 0,1527	-0,310 (-0,6418; 0,0228); 0,0679	0,533 (0,184; 1,539); 0,2446
	Europa	210	82	39,0	n. e.	209	80	38,3	n. e.	1,033 (0,697; 1,531); 0,8714	1,020 (0,801; 1,298); 0,9202	0,008 (-0,0856; 0,1010); 0,8714	1,032 (0,757; 1,408); 0,8407
	Asien	n. b.	n. b.	n. b.	n. e.	1	1	100	2,8	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
EQ-5D-5L (*Utility Score*)													
CLL 3001	Tumormasse (*Bulky Disease*)												
	< 5 cm	121	67	55,4	11,3	133	55	41,4	22,7	1,760 (1,070; 2,894); 0,0260	1,339 (1,035; 1,733); 0,0324	0,140 (0,0183; 0,2620); 0,0242	1,556 (1,082; 2,237); 0,0171

Studie	Sub-gruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teil-nehmer	Verschlechterung			Anzahl Studien-teil-nehmer	Verschlechterung						
			An-zahl	%	Me-dian		An-zahl	%	Me-dian				
	≥ 5 cm	168	77	45,8	19,4	156	76	48,7	20,9	0,891 (0,576; 1,378); 0,6034	0,941 (0,747; 1,184); 0,6563	-0,029 (-0,1376; 0,0799); 0,6032	0,925 (0,672; 1,274); 0,6343
	CD38-Status												
	positiv	166	81	48,8	16,9	147	65	44,2	22,7	1,202 (0,770; 1,877); 0,4180	1,104 (0,869; 1,402); 0,4291	0,046 (-0,0648; 0,1564); 0,4172	1,152 (0,827; 1,605); 0,4019
	negativ	105	56	53,3	13,9	129	58	45,0	20,9	1,399 (0,834; 2,346); 0,2031	1,186 (0,913; 1,541); 0,2370	0,084 (-0,0446; 0,2121); 0,2011	1,247 (0,859; 1,811); 0,2449
	un-bekannt	17	7	38,9	n. e.	13	8	61,5	11,2	0,398 (0,092; 1,721); 0,2174	0,632 (0,307; 1,300); 0,2852	-0,226 (-0,5739; 0,1209); 0,2013	0,665 (0,236; 1,873); 0,4399

Hämatologische Verbesserung

Tabelle 4-94: Ergebnisse der Interaktionstests des Endpunkts hämatologische Verbesserung; Studie CLL3001, Gesamtpopulation, erster Datenschnitt

Endpunkt / Subgruppe	Anhaltende hämatologische Verbesserung			Anwendung von Transfusionen
	jegliche Verbesserung	Hämoglobin	Thrombozyten	
Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,9346	0,9745	0,2055	0,2893
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,9270	0,8353	0,4447	0,6142
Ethnizität (weiß vs. nicht weiß)	0,2125	0,4318	0,3372	0,6230
Region (Nordamerika vs. Lateinamerika vs. Europa vs. Asien)	0,9321	0,3919	**0,1897**	**0,1405**
RAI-Stadium bei *Screening* (Stadium 0-I vs. II vs. III vs. IV vs. unbekannt)	0,5873	0,9278	0,9356	0,9891
ECOG *Performance*-Status bei Randomisierung (0 vs. 1)	0,7618	0,4139	0,9125	0,5425
Anzahl Vortherapien (< 3 vs. ≥ 3)	**0,1133**	0,3296	**0,0476**	0,2963
Anzahl Vortherapien (1 vs. > 1)	**0,1455**	0,3184	**0,0975**	**0,0104**
Tumormasse (*Bulky Disease*) (< 5 cm vs. ≥ 5 cm)	0,2792	0,4372	0,7687	0,2705
Refraktäre Erkrankung (ja vs. nein)	**0,0023**	**0,0064**	**0,0555**	0,5818
del11q (ja vs. nein)	0,3180	0,5006	**0,0928**	**0,0817**

Endpunkt / Subgruppe	Anhaltende hämatologische Verbesserung			Anwendung von Transfusionen
	jegliche Verbesserung	Hämoglobin	Thrombozyten	
β_2-Mikroglobulin zur *Baseline* (≤ 3,5 mg/L vs. > 3,5 mg/L)	0,5931	0,4688	0,8290	0,9607
Zytopenie zur *Baseline* (ja vs. nein)	0,3783	0,5435	0,3907	0,9702
Erhöhter LDH-Wert zur *Baseline* (erhöht vs. nicht erhöht)	0,3030	**0,1503**	0,6478	0,2748
IgVH-Status (mutiert vs. nicht mutiert vs. unbekannt)	0,6735	0,4388	0,3874	0,2238
ZAP-70-Wert (erhöht vs. nicht erhöht)	**0,1767**	0,7713	**0,0254**	0,3687
CD38-Status (positiv vs. negativ vs. unbekannt)	0,9657	0,3672	0,5534	0,9234
Komplex aberranter Karyotyp (ja vs. nein)	**0,0158**	**0,0740**	0,9813	0,5873
Herkunft (nicht hispanisch vs. andere)	0,5150	0,2153	0,3052	0,6768
Diagnose (CLL vs. SLL)	0,9834	0,8414	0,8198	0,9706

Im Folgenden werden für alle Subgruppen, für die mindestens ein Hinweis auf eine Effektmodifikation vorliegt (p-Wert der Interaktionstests ≤ 0,2), die detaillierten Ergebnisse berichtet.

Region

Die Subgruppenanalyse nach Region ergab bei den Endpunkten Thrombozyten (p = 0,1897) und Anwendung von Transfusionen (p = 0,1405) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Anzahl Vortherapien (< 3 vs. ≥ 3)

Für die Subgruppenanalyse nach Anzahl Vortherapien (< 3 vs. ≥ 3) zeigte sich beim Endpunkt jegliche Verbesserung (p = 0,1133) ein Hinweis auf Effektmodifikation. Des Weiteren ergab sich für den Endpunkt Thrombozyten (p = 0,0476) der genannten Subgruppenanalyse ein Beleg für eine Effektmodifikation.

Anzahl Vortherapien (1 vs. > 1)

Für die Subgruppenanalyse nach Anzahl Vortherapien (1 vs. > 1) zeigte sich bei den Endpunkten jegliche Verbesserung (p = 0,1455) und Thrombozyten (p = 0,0975) ein Hinweis auf Effektmodifikation. Des Weiteren ergab sich für den Endpunkt Anwendung von Transfusionen (p = 0,1405) der genannten Subgruppenanalyse ein Beleg für eine Effektmodifikation.

Refraktäre Erkrankung

Für die Subgruppenanalyse nach refraktärer Erkrankung zeigte sich beim Endpunkt Thrombozyten (p = 0,0555) ein Hinweis auf Effektmodifikation. Des Weiteren ergab sich für die Endpunkte jegliche Verbesserung (p = 0,0023) und Hämoglobin (p = 0,0064) ein Beleg für eine Effektmodifikation.

del11q

Die Subgruppenanalyse nach del11q ergab bei den Endpunkten Thrombozyten (p = 0,0928) und Anwendung von Transfusionen (p = 0,0817) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Erhöhter LDH-Wert zur *Baseline*

Für die Subgruppenanalyse nach erhöhtem LDH-Wert zur *Baseline* zeigte sich beim Endpunkt Hämoglobin (p = 0,1503) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

ZAP-70-Wert

Für die Subgruppenanalyse nach ZAP-70-Wert zeigte sich beim Endpunkt jegliche Verbesserung (p = 0,1767) ein Hinweis auf Effektmodifikation. Des Weiteren ergab sich für den Endpunkt Thrombozyten (p = 0,0254) ein Beleg für eine Effektmodifikation.

Komplex aberranter Karyotyp

Für die Subgruppenanalyse nach Komplex aberranter Karyotyp zeigte sich beim Endpunkt Hämoglobin (p = 0,0740) ein Hinweis auf Effektmodifikation. Des Weiteren ergab sich für den Endpunkt jegliche Verbesserung (p = 0,0158) ein Beleg für eine Effektmodifikation.

Tabelle 4-95: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Hinweis auf Effektmodifikation (0,05 < p ≤ 0,20); Endpunkt hämatologische Verbesserung; Studie CLL3001, Gesamtpopulation, erster Datenschnitt

Studie	Sub-gruppe	BR + Ibrutinib			BR + Placebo			OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teil-nehmer	Verbesserung		Anzahl Studien-teil-nehmer	Verbesserung					
			An-zahl	%		Anzahl	%				
Jegliche Verbesserung											
CLL 3001	Anzahl Vortherapien (< 3 vs. ≥ 3)										
	< 3	212	69	32,5	217	86	39,6	0,735 (0,495; 1,092) 0,1272	0,821 (0,637; 1,059); 0,1328	-0,0708 (-0,1615; 0,0198); 0,1255	0,793 (0,578; 1,090); 0,1526
	≥ 3	77	27	35,1	72	20	27,8	1,404 (0,700; 2,817); 0,3396	1,262 (0,781; 2,042); 0,3804	0,0729 (-0,0757; 0,2214); 0,3363	1,277 (0,716; 2,280); 0,4074
	Anzahl Vortherapien (1 vs. > 1)										
	1	141	46	32,6	141	59	42,1	0,665 (0,409; 1,081); 0,0998	0,774 (0,570; 1,052); 0,1098	-0,0952 (-0,2078; 0,0174); 0,0975	0,756 (0,514; 1,112); 0,1556
	> 1	148	50	33,8	149	47	31,5	1,107 (0,682; 1,799); 0,6807	1,071 (0,772; 1,485); 0,7116	0,0224 (-0,0842; 0,1290); 0,6806	1,045 (0,701; 1,557); 0,8299
	ZAP-70-Wert										
	nicht erhöht	85	33	38,8	99	34	34,3	1,213 (0,665; 2,215); 0,5291	1,130 (0,772; 1,655); 0,5427	0,0448 (-0,0948; 0,1844); 0,5293	1,212 (0,750; 1,958); 0,4326

Studie	Sub-gruppe	BR + Ibrutinib			BR + Placebo			OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teil-nehmer	Verbesserung		Anzahl Studien-teil-nehmer	Verbesserung					
			An-zahl	%		Anzahl	%				
	erhöht	204	63	30,9	190	72	37,9	0,732 (0,482; 1,111); 0,1433	0,815 (0,619; 1,072); 0,1673	-0,0701 (-0,1638; 0,0236); 0,1424	0,764 (0,544; 1,072); 0,1189
Hämoglobin											
CLL 3001	Erhöhter LDH-Wert zur *Baseline*										
	nicht erhöht	207	44	21,3	203	54	26,6	0,745 (0,472; 1,175); 0,2053	0,799 (0,564; 1,131); 0,2468	-0,0534 (-0,1359; 0,0290); 0,2040	0,753 (0,505; 1,121); 0,1627
	erhöht	82	27	32,9	86	23	26,7	1,345 (0,693; 2,611); 0,3816	1,231 (0,772; 1,963); 0,4031	0,0618 (-0,0764; 0,2000); 0,3806	1,345 (0,770; 2,347); 0,2974
	Komplex aberranter Karyotyp										
	nein	271	65	24,0	270	75	27,8	0,820 (0,558; 1,206); 0,3142	0,863 (0,649; 1,150); 0,3276	-0,0379 (-0,1117; 0,0358); 0,3135	0,842 (0,604; 1,174); 0,3104
	ja	18	6	33,3	19	2	10,5	4,250 (0,729; 24,766); 0,1077	3,167 (0,732; 13,700); 0,1245	0,2281 (-0,0297; 0,4859); 0,0829	3,335 (0,672; 16,547); 0,1406

Studie	Sub-gruppe	BR + Ibrutinib			BR + Placebo			OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teil-nehmer	Verbesserung		Anzahl Studien-teil-nehmer	Verbesserung					
			An-zahl	%		Anzahl	%				
Thrombozyten											
CLL 3001	Region										
	Nord-amerika	65	16	24,6	61	12	19,7	1,333 (0,572; 3,109); 0,5055	1,251 (0,645; 2,426); 0,5283	0,0494 (-0,0952; 0,1941); 0,5029	1,345 (0,636; 2,844); 0,4383
	Latein-amerika	14	2	14,3	18	5	27,8	0,433 (0,070; 2,669); 0,3673	0,514 (0,117; 2,267); 0,4264	-0,1349 (-0,4114; 0,1415); 0,3388	0,423 (0,082; 2,188); 0,3051
	Europa	210	30	14,3	209	43	20,6	0,643 (0,386; 1,073); 0,0913	0,694 (0,454; 1,062); 0,0955	-0,0629 (-0,1353; 0,0095); 0,0887	0,657 (0,412; 1,048); 0,0780
	Asien	n. b.	n. b.	n. b.	1	0	0,0	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
	Vortherapie (1 vs. > 1)										
	1	141	23	16,3	140	37	26,4	0,543 (0,303; 0,973); 0,0401	0,617 (0,388; 0,983); 0,0423	-0,1012 (-0,1963; -0,0060); 0,0372	0,602 (0,358; 1,014); 0,0564
	> 1	148	25	16,9	149	23	15,4	1,113 (0,600; 2,067); 0,7334	1,094 (0,651; 1,838); 0,7549	0,0146 (-0,0692; 0,0983); 0,7333	1,057 (0,600; 1,863); 0,8487

Studie	Sub-gruppe	BR + Ibrutinib			BR + Placebo			OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teil-nehmer	Verbesserung		Anzahl Studien-teil-nehmer	Verbesserung					
			An-zahl	%		Anzahl	%				
CLL 3001	Refraktäre Erkrankung										
	nein	214	32	15,4	215	50	23,3	0,602 (0,370; 0,980); 0,0412	0,663 (0,446; 0,986); 0,0501	-0,0784 (-0,1527; -0,0040); 0,0389	0,636 (0,409; 0,987); 0,0435
	ja	75	15	20,0	74	10	13,5	1,600 (0,667; 3,835); 0,2921	1,480 (0,711; 3,080); 0,3812	0,0649 (-0,0546; 0,1843); 0,2871	1,458 (0,654; 3,247); 0,3567
	del11q										
	nein	202	29	14,4	224	49	21,9	0,599 (0,361; 0,992); 0,0465	0,656 (0,432; 0,997); 0,0594	-0,0752 (-0,1478; -0,0026); 0,0423	0,634 (0,400; 1,004); 0,0520
	ja	87	19	21,8	65	11	16,9	1,372 (0,602; 3,127); 0,4523	1,290 (0,661; 2,521); 0,5386	0,0492 (-0,0767; 0,1750); 0,4440	1,210 (0,575; 2,547); 0,6158
Anwendung von Transfusionen											
CLL 3001	Region										
	Nord-amerika	65	15	23,1	60	21	35,0	0,557 (0,254; 1,220); 0,1436	0,659 (0,376; 1,157); 0,1685	-0,1192 (-0,2775; 0,0391); 0,1399	n. b.
	Latein-amerika	14	1	7,1	18	8	44,4	0,096 (0,010; 0,900); 0,0401	0,161 (0,023; 1,139); 0,0443	-0,3730 (-0,6393; -0,1068); 0,0060	n. b.

Studie	Sub-gruppe	BR + Ibrutinib			BR + Placebo			OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teil-nehmer	Verbesserung		Anzahl Studien-teil-nehmer	Verbesserung					
			An-zahl	%		Anzahl	%				
	Europa	208	51	24,5	208	53	25,5	0,950 (0,609; 1,481); 0,8209	0,962 (0,690; 1,342); 0,9099	-0,0096 (-0,0928; 0,0736); 0,8208	n. b.
	Asien	n. b.	n. b.	n. b.	1	0	0,0	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
	del11q										
	nein	200	40	24,5	223	58	26,0	0,923 (0,595; 1,433); 0,7215	0,942 (0,678; 1,309); 0,7381	-0,0151 (-0,0980; 0,0678); 0,7212	n. b.
	ja	87	18	20,7	64	24	37,5	0,435 (0,211; 0,897); 0,0243	0,552 (0,328; 0,927); 0,0278	-0,1681 (-0,3141; -0,0221); 0,0240	n. b.

Tabelle 4-96: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Beleg für Effektmodifikation (p < 0,05); Endpunkt hämatologische Verbesserung; Studie CLL3001, Gesamtpopulation, erster Datenschnitt

Studie	Sub-gruppe	BR + Ibrutinib			BR + Placebo			OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teil-nehmer	Verbesserung		Anzahl Studien-teil-nehmer	Verbesserung					
			An-zahl	%		An-zahl	%				
Jegliche Verbesserung											
CLL 3001	Refraktäre Erkrankung										
	nein	214	67	31,3	215	90	41,9	0,633 (0,426; 0,941); 0,0237	0,748 (0,581; 0,964); 0,0274	-0,1055 (-0,1961; -0,0149); 0,0225	0,696 (0,507; 0,956); 0,0252
	ja	75	29	38,7	74	16	21,6	2,285 (1,109; 4,708); 0,0250	1,788 (1,064; 3,005); 0,0319	0,1705 (0,0257; 0,3152); 0,0210	1,964 (1,066; 3,620); 0,0304
	Komplex aberranter Karyotyp										
	nein	271	88	32,5	270	104	38,5	0,768 (0,539; 1,093); 0,1420	0,843 (0,671; 1,059); 0,1511	-0,0605 (-0,1409; 0,0200); 0,1409	0,814 (0,612; 1,082); 0,1560
	ja	18	8	44,4	19	2	10,5	6,800 (1,199; 38,558); 0,0304	4,222 (1,032; 17,277); 0,0293	0,3392 (0,0713; 0,6070); 0,0131	4,734 (1,044; 22,317); 0,0494

Studie	Sub-gruppe	BR + Ibrutinib			BR + Placebo			OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teil-nehmer	Verbesserung		Anzahl Studien-teil-nehmer	Verbesserung					
			An-zahl	%		An-zahl	%				
Hämoglobin											
CLL 3001	Refraktäre Erkrankung										
	nein	214	50	23,4	215	67	31,2	0,673 (0,439; 1,034); 0,0705	0,750 (0,548; 1,026); 0,0827	-0,0780 (-0,1619; 0,0060); 0,0686	0,713 (0,494; 1,029); 0,0710
	ja	75	21	28,0	74	10	13,5	2,489 (1,079; 5,740); 0,0325	2,072 (1,049; 4,095); 0,0426	0,1449 (0,0168; 0,2729); 0,0266	2,225 (1,048; 4,727); 0,0375
Thrombozyten											
CLL 3001	Anzahl Vortherapien (< 3 vs. ≥ 3)										
	< 3	212	30	14,2	217	48	22,1	0,580 (0,351; 0,959); 0,0336	0,640 (0,422; 0,969); 0,0340	-0,0797 (-0,1522; -0,0072); 0,0311	0,620 (0,393; 0,979); 0,0402
	≥ 3	77	18	23,4	72	12	16,7	1,525 (0,676; 3,443); 0,3093	1,403 (0,728; 2,703); 0,4139	0,0671 (-0,0608; 0,1950); 0,3037	1,346 (0,647; 2,799); 0,4263

Studie	Sub-gruppe	BR + Ibrutinib			BR + Placebo			OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teil-nehmer	Verbesserung		Anzahl Studien-teil-nehmer	Verbesserung					
			An-zahl	%		An-zahl	%				
CLL 3001	ZAP-70-Wert										
	nicht erhöht	85	21	24,7	99	18	18,2	1,477 (0,726; 3,003); 0,2819	1,359 (0,777; 2,376); 0,3659	0,0652 (-0,0538; 0,1843); 0,2829	1,424 (0,758; 2,675); 0,2720
	erhöht	204	27	13,2	190	42	22,1	0,538 (0,316; 0,914); 0,0218	0,599 (0,385; 0,931); 0,0241	-0,0887 (-0,1638; -0,0136); 0,0207	0,560 (0,345; 0,908); 0,0188
Anwendung von Transfusionen											
CLL 3001	Vortherapie (1 vs. > 1)										
	1	141	34	24,1	140	27	19,3	1,330 (0,752; 2,352); 0,3272	1,250 (0,799; 1,957); 0,3856	0,0483 (-0,0479; 0,1445); 0,3254	n. b.
	> 1	146	33	22,6	147	55	37,4	0,488 (0,293; 0,815); 0,0061	0,604 (0,419; 0,871); 0,0073	-0,1481 (-0,2517; -0,0446); 0,0051	n. b.

Lebensqualität

FACIT-Fatigue

Tabelle 4-97: Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt FACIT-Fatigue; MCID-Verbesserung und Verschlechterung (3 Punkte), Studie CLL3001, Gesamtpopulation, erster Datenschnitt

Endpunkt / Subgruppe	FACIT-Fatigue	
	Anstieg (Verbesserung)	**Abnahme (Verschlechterung)**
Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,3087	0,5938
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,9876	**0,1957**
Ethnizität (weiß vs. nicht weiß)	0,7545	0,7408
Region (Nordamerika vs. Latein-amerika vs. Europa vs. Asien)	0,9730	**0,1947**
RAI-Stadium bei *Screening* (Stadium 0-I vs. II vs. III vs. IV vs. unbekannt)	0,5649	0,8230
ECOG *Performance*-Status bei Randomisierung (0 vs. 1)	0,6890	**0,0119**
Anzahl Vortherapien (< 3 vs. ≥ 3)	0,8664	0,7032
Anzahl Vortherapien (1 vs. > 1)	0,2144	0,4872
Tumormasse (*Bulky Disease*) (< 5 cm vs. ≥ 5 cm)	**0,0409**	0,2016
Refraktäre Erkrankung (ja vs. nein)	0,7270	0,2414
del11q (ja vs. nein)	0,8069	0,8752
β_2-Mikroglobulin zur *Baseline* (≤ 3,5 mg/L vs. > 3,5 mg/L)	0,7447	0,6707

Endpunkt / Subgruppe	FACIT-Fatigue	
	Anstieg (Verbesserung)	**Abnahme (Verschlechterung)**
Zytopenie zur *Baseline* (ja vs. nein)	0,6172	0,5488
Erhöhter LDH-Wert zur *Baseline* (nicht erhöht vs. erhöht)	0,4889	0,6673
IgVH-Status (mutiert vs. nicht mutiert vs. unbekannt)	0,2846	0,6541
ZAP-70-Wert (erhöht vs. nicht erhöht)	0,8480	0,9515
CD38-Status (positiv vs. negativ vs. unbekannt)	0,9908	0,3758
Komplex aberranter Karyotyp (ja vs. nein)	0,2144	**0,0663**
Herkunft (nicht hispanisch vs. andere)	0,9824	0,9792
Diagnose (CLL vs. SLL)	**0,1314**	0,6595

Im Folgenden werden für alle Subgruppen, für die mindestens ein Hinweis auf eine Effektmodifikation vorliegt (p-Wert der Interaktionstests $\leq 0,2$), die detaillierten Ergebnisse berichtet.

Alter

Für die Subgruppenanalyse nach Alter zeigte sich beim Endpunkt FACIT-Fatigue Mittelwertdifferenzen ($p = 0,1477$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Geschlecht

Für die Subgruppenanalyse nach Geschlecht zeigte sich beim Endpunkt FACIT-Fatigue Verschlechterung ($p = 0,1957$) ein Hinweis und bei dem Endpunkt FACIT-Fatigue Mittelwertdifferenzen ($p = 0,0437$) ein Beleg auf Effektmodifikation.

Region

Für die Subgruppenanalyse nach Region zeigte sich beim Endpunkt FACIT-Fatigue Verschlechterung (p = 0,1947) und bei dem Endpunkt FACIT-Fatigue Mittelwertdifferenzen (p = 0,0832) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

RAI-Stadium bei *Screening*

Für die Subgruppenanalyse nach RAI-Stadium bei *Screening* zeigte sich bei dem Endpunkt FACIT-Fatigue Mittelwertdifferenzen (p = 0,1532) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

ECOG *Performance*-Status bei Randomisierung

Für die Subgruppenanalyse nach ECOG *Performance*-Status bei Randomisierung zeigte sich beim Endpunkt FACIT-Fatigue Verschlechterung (p = 0,0119) und bei dem Endpunkt FACIT-Fatigue Mittelwertdifferenzen (p = 0,0096) ein Beleg für eine Effektmodifikation.

Anzahl Vortherapien (< 3 vs. ≥ 3)

Die Subgruppenanalyse nach Anzahl Vortherapien (< 3 vs. ≥ 3) zeigte bei dem Endpunkt FACIT-Fatigue Mittelwertdifferenzen (p = 0,0049) ein Beleg auf Effektmodifikation.

Tumormasse (*Bulky Disease*)

Die Subgruppenanalyse nach Tumormasse (*Bulky Disease*) zeigte bei den Endpunkten FACIT-Fatigue Verbesserung (p = 0,0409) FACIT-Fatigue Mittelwertdifferenzen (p = 0,0069) ein Beleg für eine Effektmodifikation.

del11q

Für die Subgruppenanalyse nach del11q zeigte sich bei dem Endpunkt FACIT-Fatigue Mittelwertdifferenzen (p = 0,1963) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Komplex aberranter Karyotyp

Für die Subgruppenanalyse nach Komplex aberranter Karyotyp zeigte sich beim Endpunkt FACIT-Fatigue Verschlechterung (p = 0,0663) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Diagnose

Für die Subgruppenanalyse nach Diagnose zeigte sich beim Endpunkt FACIT-Fatigue Verbesserung (p = 0,1314) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Tabelle 4-98: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MCID-Anstieg (Verbesserung) (3 Punkte); 0,05 < p ≤ 0,20; Endpunkt FACIT-Fatigue, Studie CLL3001, Gesamtpopulation, erster Datenschnitt

Studie	Sub-gruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teil-nehmer	Verbesserung			Anzahl Studien-teil-nehmer	Verbesserung						
			An-zahl	%	Me-dian		An-zahl	%	Me-dian				
FACIT-Fatigue													
CLL 3001	Diagnose												
	CLL	257	147	57,2	7,7	257	162	63,0	4,7	0,784 (0,550; 1,116); 0,1769	0,907 (0,788; 1,045); 0,2072	-0,058 (-0,1429; 0,0261); 0,1759	0,827 (0,658; 1,041); 0,1053
	SLL	32	26	81,3	3,3	32	22	68,8	1,1	1,970 (0,617; 6,286 0,2523	1,182 (0,887; 1,574); 0,3870	0,125 (-0,0850; 0,3350); 0,2432	0,958 (0,521; 1,762); 0,8912

Tabelle 4-99: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MCID-Anstieg (Verbesserung) (3 Punkte); p < 0,05; Endpunkt FACIT-Fatigue, Studie CLL3001, Gesamtpopulation, erster Datenschnitt

Studie	Sub-gruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teil-nehmer	Verbesserung			Anzahl Studien-teil-nehmer	Verbesserung						
			An-zahl	%	Me-dian		An-zahl	%	Me-dian				
FACIT-Fatigue													
CLL 3001	Tumormasse (*Bulky Disease*)												
	< 5 cm	121	69	57,0	8,4	133	93	69,9	3,2	0,571 (0,340; 0,957); 0,0334	0,816 (0,674; 0,987); 0,0369	-0,129 (-0,2467; -0,0113); 0,0317	0,661 (0,478; 0,913); 0,0119
	≥ 5 cm	168	104	61,9	6,5	156	91	58,3	5,2	1,161 (0,744; 1,812); 0,5118	1,061 (0,888; 1,268); 0,5703	0,036 (-0,0710; 0,1424); 0,5117	1,033 (0,773; 1,381); 0,8239

Tabelle 4-100: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MCID-Abnahme (Verschlechterung) (3 Punkte); $0,05 < p \leq 0,20$; Endpunkt FACIT-Fatigue, Studie CLL3001, Gesamtpopulation, erster Datenschnitt

Studie	Sub-gruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teil-nehmer	Verbesserung			Anzahl Studien-teil-nehmer	Verbesserung						
			An-zahl	%	Me-dian		An-zahl	%	Me-dian				
FACIT-Fatigue													
CLL 3001	Geschlecht												
	männlich	193	106	54,9	8,2	189	88	46,6	17,8	1,398 (0,935; 2,092); 0,1026	1,180 (0,967; 1,440); 0,1246	0,084 (-0,0163; 0,1835); 0,1010	1,350 (1,013; 1,798); 0,0406
	weiblich	96	48	50,0	20,8	100	53	53,0	10,2	0,887 (0,506; 1,553); 0,6745	0,943 (0,719; 1,239); 0,7750	-0,030 (-0,1699; 0,1099); 0,6743	0,952 (0,636; 1,423); 0,8096
	Region												
	Nord-amerika	65	39	60,0	3,3	61	25	41,0	n. e.	2,160 (1,060; 4,401); 0,0340	1,464 (1,021; 2,100); 0,0494	0,190 (0,0187; 0,3617); 0,0298	1,703 (1,008; 2,879); 0,0467
	Latein-amerika	14	9	64,3	3,4	18	12	66,7	6,3	0,900 (0,207; 3,907); 0,8881	0,964 (0,580; 1,604); 1,0000	-0,024 (-0,3561; 0,3085); 0,8883	1,065 (0,424; 2,678); 0,8932
	Europa	210	106	50,5	16,6	209	103	15,4	n. e.	1,049 (0,715; 1,538); 0,8069	1,024 (0,845; 1,241); 0,8453	0,012 (-0,0838; 0,1077); 0,8069	1,048 (0,797; 1,380); 0,7353
	Asien	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	1	1	100,0	1,4	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.

Studie	Sub-gruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teil-nehmer	Verbesserung			Anzahl Studien-teil-nehmer	Verbesserung						
			An-zahl	%	Me-dian		An-zahl	%	Me-dian				
CLL 3001	Komplex aberranter Karyotyp												
	ja	18	6	33,3	n. e.	19	11	57,9	7,8	0,364 (0,095; 1,386); 0,1384	0,576 (0,270; 1,228); 0,1914	-0,246 (-0,5566; 0,0654); 0,1216	0,381 (0,124; 1,168); 0,0915
	nein	271	148	54,6	8,3	270	130	48,1	17,8	1,296 (0,924; 1,817); 0,1328	1,134 (0,962; 1,337); 0,1440	0,065 (-0,0194; 0,1487); 0,1317	1,253 (0,986; 1,590); 0,0646

Tabelle 4-101: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MCID-Abnahme (Verschlechterung) (3 Punkte); p < 0,05; Endpunkt FACIT-Fatigue, Studie CLL3001, Gesamtpopulation, erster Datenschnitt

Studie	Sub-gruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teil-nehmer	Verbesserung			Anzahl Studien-teil-nehmer	Verbesserung						
			An-zahl	%	Me-dian		An-zahl	%	Me-dian				
FACIT-Fatigue													
CLL 3001	ECOG *Performance*-Status bei Randomisierung												
	0	125	79	63,2	4,8	126	59	46,8	17,3	1,950 (1,177; 3,230); 0,0095	1,350 (1,073; 1,697); 0,0111	0,164 (0,0423; 0,2851); 0,0082	1,574 (1,117; 2,218); 0,0095
	1	164	75	45,7	22,9	163	82	50,3	15,4	0,832 (0,539; 1,285); 0,4079	0,909 (0,725; 1,140); 0,4393	-0,046 (-0,1539; 0,0624); 0,4072	0,927 (0,675; 1,273); 0,6390

EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen, MCID-Anstieg (10 Punkte)

Tabelle 4-102: Ergebnisse der Interaktionstests für MCID-Anstieg (Verbesserung) (10 Punkte) EORTC QLQ-C30, Funktionen, Studie CLL3001, Gesamtpopulation, erster Datenschnitt

Endpunkt / Subgruppe	Allgemeiner Gesund-heitsstatus	Rollen-funktion	Emotio nales Befinden	Physische Funktion	Kognitive Funktion	Soziale Funktion
Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,8822	0,5353	0,6748	0,6603	0,8397	0,4036
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,7006	0,6178	0,4558	0,7711	0,7945	0,7618
Ethnizität (weiß vs. nicht weiß)	0,3949	0,9700	0,8289	**0,1973**	0,5443	1,0000
Region (Nordamerika vs. Lateinamerika vs. Europa vs. Asien)	0,8527	0,5921	0,5879	0,3265	0,2683	0,4226
RAI-Stadium bei *Screening* (Stadium 0-I vs. II vs. III vs. IV vs. unbekannt)	0,7700	0,8766	**0,1525**	0,5046	0,6625	0,9229
ECOG *Performance*-Status bei Randomisierung (0 vs. 1)	0,5060	0,5362	0,3051	0,8339	0,4990	**0,0597**
Anzahl Vortherapien (< 3 vs. ≥ 3)	0,7399	**0,0995**	0,5169	0,6120	0,3857	**0,1714**
Anzahl Vortherapien (1 vs. > 1)	0,9213	0,5822	0,6838	0,6269	0,7709	0,2076
Tumormasse (*Bulky Disease*) (< 5 cm vs. ≥ 5 cm)	**0,0680**	0,7913	0,6250	0,4373	0,7398	0,3656
Refraktäre Erkrankung (ja vs. nein)	**0,1735**	0,9864	0,4939	0,8194	0,4687	0,2810
del11q (ja vs. nein)	0,4399	0,3314	0,6505	0,9988	**0,1855**	0,3211

Endpunkt / Subgruppe	Allgemeiner Gesund-heitsstatus	Rollen-funktion	Emotio nales Befinden	Physische Funktion	Kognitive Funktion	Soziale Funktion
β_2-Mikroglobulin zur *Baseline* (≤ 3,5 mg/L vs. > 3,5 mg/L)	0,6484	**0,0961**	0,4734	0,5538	0,3201	0,8667
Zytopenie zur *Baseline* (ja vs. nein)	0,6091	**0,1946**	0,3824	**0,0292**	0,2934	0,8613
Erhöhter LDH-Wert zur *Baseline* (erhöht vs. nicht erhöht)	0,9421	0,2444	0,8864	0,8165	0,7515	0,6279
IgVH-Status (mutiert vs. nicht mutiert vs. unbekannt)	0,2800	0,6329	**0,0233**	**0,1442**	0,7844	0,8999
ZAP-70-Wert (erhöht vs. nicht erhöht)	0,7537	0,6415	0,8192	0,3052	0,8868	0,7892
CD38-Status (positiv vs. negativ vs. unbekannt)	0,6752	**0,1168**	0,9888	0,8725	0,7699	**0,0731**
Komplex aberranter Karyotyp (ja vs. nein)	**0,1490**	0,2814	0,2921	0,5578	0,5681	0,3676
Herkunft (nicht hispanisch vs. andere)	0,5185	0,6004	0,6328	0,7319	0,4149	0,9788
Diagnose (CLL vs. SLL)	0,4434	0,6225	0,7574	0,5321	1,0000	1,0000

Im Folgenden werden für alle Subgruppen, für die mindestens ein Hinweis auf eine Effektmodifikation vorliegt (p-Wert der Interaktionstest ≤ 0,2), die detaillierten Ergebnisse berichtet.

Ethnizität

Für die Subgruppenanalyse nach Ethnizität zeigte sich beim Endpunkt physische Funktion (p = 0,1973) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

RAI-Stadium bei *Screening*

Für die Subgruppenanalyse e nach RAI-Stadium bei *Screening* zeigte sich beim Endpunkt emotionale Funktion (p = 0,1525) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

ECOG *Performance*-Status bei Randomisierung

Für die Subgruppenanalyse nach ECOG *Performance*-Status bei Randomisierung zeigte sich beim Endpunkt soziale Funktion (p = 0,0597) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Anzahl Vortherapien (< 3 vs. ≥ 3)

Die Subgruppenanalyse nach Anzahl Vortherapien (< 3 vs. ≥ 3) ergab bei den Endpunkten Rollenfunktion (p = 0,995) und soziale Funktion (p = 0,1714) ein Hinweis auf Effekt-modifikation.

Tumormasse (*Bulky Disease*)

Für die Subgruppenanalyse nach Tumormasse (*Bulky Disease*) zeigte sich beim Endpunkt allgemeiner Gesundheitsstatus (p = 0,0680) einen Hinweis auf Effektmodifikation.

Refraktäre Erkrankung

Für die Subgruppenanalyse nach refraktärer Erkrankung zeigte sich beim Endpunkt allgemeiner Gesundheitsstatus (p = 0,1735) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

del11q

Für die Subgruppenanalyse nach del11q zeigte sich beim Endpunkt kognitive Funktion (p = 0,1855) einen Hinweis auf Effektmodifikation.

β_2-Mikroglobulin zur *Baseline*

Für die Subgruppenanalyse nach β_2-Mikroglobulin zur *Baseline* zeigte sich beim Endpunkt Rollenfunktion (p = 0,0961) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Zytopenie zur *Baseline*

Die Subgruppenanalyse nach Zytopenie zur *Baseline* zeigte beim Endpunkt Rollenfunktion (p = 0,1946) ein Hinweis für Effektmodifikation. Des Weiteren ergab sich für den Endpunkt physische Funktion (p = 0,0292) der genannten Subgruppenanalyse ein Beleg für eine Effektmodifikation.

IgVH-Status

Die Subgruppenanalyse nach IgVH-Status zeigte beim Endpunkt physische Funktion (p = 0,1442) einen Hinweis auf Effektmodifikation. Des Weiteren ergab sich für den Endpunkt emotionales Befinden (p = 0,0233) der genannten Subgruppenanalyse ein Beleg für eine Effektmodifikation.

CD38-Status

Für die Subgruppenanalyse nach CD38-Status zeigte sich bei den Endpunkten Rollenfunktion (p = 0,1168) und soziale Funktion (p = 0,0731) ein Hinweis für eine Effektmodifikation.

Komplex aberranter Karyotyp

Für die Subgruppenanalyse nach Komplex aberranter Karyotyp zeigte sich beim Endpunkt allgemeiner Gesundheitsstatus (p = 0,1490) ein Hinweis für eine Effektmodifikation.

Tabelle 4-103: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit 0,05 < p ≤ 0,20 MCID-Anstieg (Verbesserung) (10 Punkte) EORTC, Funktionen, Studie CLL3001, Gesamtpopulation, erster Datenschnitt

Studie	Sub-gruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teil-nehmer	Verbesserung			Anzahl Studien-teil-nehmer	Verbesserung						
			An-zahl	%	Me-dian		An-zahl	%	Me-dian				
Allgemeiner Gesundheitsstatus													
CLL 3001	Tumormasse (*Bulky Disease*)												
	< 5 cm	121	64	52,9	11,2	133	77	57,9	8,3	0,817 (0,497; 1,341); 0,4232	0,914 (0,732; 1,141); 0,4498	-0,050 (-0,1723; 0,0723); 0,4227	0,871 (0,619; 1,224); 0,4248
	≥ 5 cm	168	98	58,3	6,0	156	75	48,1	n. e.	1,512 (0,975; 2,345); 0,0649	1,213 (0,986; 1,493); 0,0747	0,103 (-0,0056; 0,2108); 0,0632	1,365 (1,004; 1,855); 0,0472
	Refraktäre Erkrankung												
	nein	214	123	57,5	8,3	215	109	50,7	11,8	1,314 (0,898; 1,923); 0,1592	1,134 (0,952; 1,351); 0,1753	0,068 (-0,0263; 0,1619); 0,1579	1,218 (0,938; 1,582); 0,1397
	ja	75	39	52,0	11,1	74	43	58,1	8,0	0,781 (0,409; 1,491); 0,4539	0,895 (0,669; 1,197); 0,5114	-0,061 (-0,2205; 0,0984); 0,4527	0,903 (0,580; 1,405); 0,6504
	Komplex aberranter Karyotyp												
	nein	271	156	57,6	8,3	270	142	52,6	11,1	1,223 (0,871; 1,717); 0,2452	1,095 (0,940; 1,275); 0,2617	0,050 (-0,0340; 0,1334); 0,2445	1,171 (0,930; 1,476); 0,1795
	ja	18	6	33,3	n. e.	19	10	52,6	4,4	0,450 (0,119; 1,703); 0,2397	0,633 (0,290; 1,382); 0,3245	-0,193 (-0,5058; 0,1198); 0,2266	0,719 (0,233; 2,217); 0,5663

Studie	Sub-gruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teil-nehmer	Verbesserung			Anzahl Studien-teil-nehmer	Verbesserung						
			An-zahl	%	Me-dian		An-zahl	%	Me-dian				
Rollenfunktion													
CLL 3001	Anzahl Vortherapien (< 3 vs. ≥ 3)												
	< 3	212	86	40,6	n. e.	217	89	41,0	n. e.	0,982 (0,668; 1,443); 0,9248	0,989 (0,787; 1,242); 1,0000	-0,004 (-0,0975; 0,0885); 0,9248	1,004 (0,742; 1,357); 0,9812
	≥ 3	77	36	46,8	n. e.	72	23	31,9	n. e.	1,871 (0,959; 3,647); 0,0660	1,464 (0,968; 2,212); 0,0684	0,148 (-0,0069; 0,3031); 0,0611	1,719 (1,008; 2,932); 0,0468
	β_2-Mikroglobulin zur *Baseline*												
	≤ 3,5 mg/L	100	45	45,0	n. e.	110	36	32,7	n. e.	1,682 (0,960; 2,945); 0,0689	1,375 (0,974; 1,941); 0,0883	0,123 (-0,0084; 0,2539); 0,0666	1,536 (0,978; 2,411); 0,0622
	> 3,5 mg/L	189	77	40,7	n. e.	179	76	42,5	n. e.	0,932 (0,615; 1,411); 0,7383	0,960 (0,753; 1,222); 0,7519	-0,017 (-0,1179; 0,0836); 0,7383	0,974 (0,705; 1,345); 0,8735
	Zytopenie zur *Baseline*												
	ja	122	52	42,6	n. e.	155	53	34,2	n. e.	1,430 (0,877; 2,331); 0,1518	1,247 (0,923; 1,683); 0,1707	0,084 (-0,0309; 0,1995); 0,1516	1,361 (0,922; 2,088); 0,1207
	nein	167	70	41,9	n. e.	134	59	44,0	n. e.	0,917 (0,580; 1,452); 0,7125	0,952 (0,733; 1,236); 0,7265	-0,021 (-0,1337; 0,0914); 0,7128	0,974 (0,684; 1,387); 0,8830

Studie	Sub-gruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teil-nehmer	Verbesserung			Anzahl Studien-teil-nehmer	Verbesserung						
			An-zahl	%	Me-dian		An-zahl	%	Me-dian				
CLL 3001	CD38-Status												
	positiv	166	72	43,4	n. e.	147	51	34,7	n. e.	1,442 (0,912; 2,279); 0,1172	1,250 (0,943; 1,657); 0,1322	0,087 (-0,0209; 0,1945); 0,1143	1,301 (0,903; 1,877); 0,1583
	negativ	105	39	37,1	n. e.	129	56	43,4	n. e.	0,770 (0,455; 1,305); 0,3319	0,856 (0,623; 1,175); 0,3514	-0,063 (-0,1886; 0,0632); 0,3293	0,860 (0566; 1,306); 0,4790
	un-bekannt	18	11	61,1	5,6	13	5	38,5	n. e.	2,514 (0,581; 10,881); 0,2174	1,589 (0,728; 3,467); 0,2852	0,226 (-0,1209; 0,5739); 0,2013	2,334 (0,777; 7,009); 0,1307
Emotionales Befinden													
CLL 3001	RAI-Stadium bei *Screening*												
	0-I	59	29	49,2	n. e.	64	25	39,1	n. e.	1,508 (0,737; 3,086); 0,2608	1,258 (0,842; 1,879); 0,2803	0,101 (-0,0739; 0,2757); 0,2579	1,408 (0,816; 2,432); 0,2191
	II	98	34	34,7	n. e.	75	36	48,0	n. e.	0,576 (0,311; 1,065); 0,783	0,723 (0,505; 1,036); 0,0871	-0,133 (-0,2803; 0,0141); 0,0764	0,724 (0,441; 1,189); 0,2017
	III	33	19	57,6	8,4	43	20	46,5	n. e.	1,561 (0,626; 3,893); 0,3399	1,238 (0,802; 1,911); 0,3642	0,111 (-0,1144; 0,3357); 0,3353	1,131 (0,588; 2,177); 0,7121
	IV	66	21	31,8	n. e.	76	18	23,7	n. e.	1,504 (0,717; 3,152); 0,2801	1,343 (0,786; 2,297); 0,3465	0,081 (-0,0662; 0,2289); 0,2798	1,334 (0,704; 2,528); 0,3762

Studie	Sub-gruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teil-nehmer	Verbesserung			Anzahl Studien-teil-nehmer	Verbesserung						
			An-zahl	%	Me-dian		An-zahl	%	Me-dian				
	un-bekannt	33	14	42,4	n. e.	31	10	32,3	n. e.	1,547 (0,557; 4,298); 0,4023	1,315 (0,689; 2,511); 0,4474	0,102 (-0,1339; 0,3373); 0,3977	1,274 (0,533; 3,043); 0,5861
Physische Funktion													
CLL 3001	Ethnizität												
	weiß	25	8	32,0	20,1	25	12	48,0	n. e.	0,510 (0,161; 1,610); 0,2508	0,667 (0,330; 1,345); 0,3868	-0,160 (-0,4279; 0,1079); 0,2418	0,439 (0,164; 1,179) 0,1025
	nicht weiß	264	109	41,3	n. e.	264	102	38,6	n. e.	1,117 (0,788; 1,582); 0,5340	1,069 (0,867; 1,317); 0,5940	0,027 (-0,0570; 0,1100); 0,5338	1,104 (0,839; 1,452); 0,4814
	IgVH-Status												
	mutiert	49	22	44,9	17,8	52	21	40,4	n. e.	1,203 (0,546; 2,650); 0,6467	1,112 (0,707; 1,749); 0,6905	0,045 (-0,1477; 0,2380); 0,6464	1,130 (0,608; 2,100); 0,6981
	nicht mutiert	210	89	42,4	n. e.	208	81	38,9	n. e.	1,153 (0,780; 1,704); 0,4743	1,088 (0,863; 1,372); 0,4873	0,034 (-0,0597; 0,1285); 0,4739	1,130 (0,832; 1,534); 0,4341
	un-bekannt	30	6	20,0	n. e.	29	12	41,4	n. e.	0,354 (0,111; 1,130); 0,0796	0,483 (0,209; 1,116); 0,0946	-0,214 (-0,4432; 0,0156); 0,0677	0,398 (0,145; 1,095); 0,0744

Studie	Sub-gruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teil-nehmer	Verbesserung			Anzahl Studien-teil-nehmer	Verbesserung						
			An-zahl	%	Me-dian		An-zahl	%	Me-dian				
Kognitive Funktion													
CLL 3001	del11q												
	nein	202	72	35,6	n. e.	224	73	32,6	n. e.	1,146 (0,767; 1,711); 0,5066	1,094 (0,840; 1,424); 0,5396	0,031 (-0,0596; 0,1207); 0,5067	1,131 (0,813; 1,573); 0,4640
	ja	87	27	31,0	n. e.	65	26	40,0	n. e.	0,675 (0,344; 1,323); 0,2522	0,776 (0,504; 1,195); 0,3027	-0,090 (-0,2434; 0,0641); 0,2530	0,658 (0,378; 1,146); 0,1390
Soziale Funktion													
CLL 3001	ECOG *Performance*-Status bei Randomisierung												
	0	125	32	25,6	n. e.	126	43	34,1	n. e.	0,664 (0,385; 1,145); 0,1411	0,750 (0,510; 1,102); 0,1680	-0,085 (-0,1980; 0,0275); 0,1382	0,695 (0,438; 1,105); 0,1239
	1	164	82	50,0	14,8	163	71	43,6	n. e.	1,296 (0,838; 2,003); 0,2434	1,148 (0,910; 1,448); 0,2684	0,064 (-0,0435; 0,1724); 0,2421	1,251 (0,903; 1,732); 0,1780
	Anzahl Vortherapien (< 3 vs. ≥ 3)												
	< 3	212	80	37,7	n. e.	217	89	41,0	n. e.	0,872 (0,592; 1,284); 0,4873	0,920 (0,727; 1,164); 0,4912	-0,033 (-0,1252; 0,0596); 0,4869	0,920 (0,677; 1,252); 0,5969
	≥ 3	77	34	44,2	n. e.	72	25	34,7	n. e.	1,487 (0,767; 2,881); 0,2402	1,272 (0,849; 1,905); 0,2470	0,094 (-0,0619; 0,2505); 0,2365	1,386 (0,821; 2,341); 0,2217

Studie	Sub-gruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teil-nehmer	Verbesserung			Anzahl Studien-teil-nehmer	Verbesserung						
			An-zahl	%	Me-dian		An-zahl	%	Me-dian				
CLL 3001	CD38-Status												
	positiv	166	62	37,3	n. e.	147	52	35,4	n. e.	1,089 (0,686; 1,728); 0,7171	1,056 (0,787; 1,417); 0,7257	0,020 (-0,0870; 0,1265); 0,7168	1,029 (0,708; 1,495); 0,8828
	negativ	105	40	38,1	n. e.	129	58	45,0	n. e.	0,753 (0,446; 1,273) 0,2901	0,847 (0,622; 1,155); 0,3512	-0,069 (-0,1951; 0,0578); 0,2873	0,835 (0,553; 1,260); 0,3901
	un-bekannt	18	12	66,7	3,7	13	4	30,8	n. e.	4,500 (0,972; 20,827); 0,0544	2,167 (0,900; 5,215); 0,0732	0,359 (0,0268; 0,6912); 0,0342	3,238 (1,013; 10,346); 0,0475

Tabelle 4-104: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit p < 0,05, MCID-Anstieg (Verbesserung) (10 Punkte) EORTC, Funktionen, Studie CLL3001, Gesamtpopulation, erster Datenschnitt

Studie	Sub-gruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teil-nehmer	Verbesserung			Anzahl Studien-teil-nehmer	Verbesserung						
			An-zahl	%	Me-dian		An-zahl	%	Me-dian				
Emotionales Befinden													
CLL 3001	IgVH-Status												
	mutiert	49	23	46,9	n. e.	52	15	18,8	n. e.	2,182 (0,960; 4,961); 0,0627	1,627 (0,967; 2,738); 0,0681	0,181 (-0,0053; 0,3672); 0,0569	1,675 (0,862; 3,253); 0,1281
	nicht mutiert	210	87	41,4	n. e.	208	80	38,5	n. e.	1,132 (0,765; 1,674); 0,5358	1,077 (0,851; 1,363); 0,5504	0,030 (-0,0642; 0,1235); 0,5355	1,118 (0,821; 1,523); 0,4771
	un-bekannt	30	7	23,3	n. e.	29	14	48,3	n. e.	0,326 (0,107; 0,996); 0,0491	0,483 (0,228; 1,023); 0,0596	-0,249 (-0,4860; -0,0128); 0,0388	0,441 (0,176; 1,104); 0,0803
Physische Funktion													
CLL 3001	Zytopenie zur *Baseline*												
	nein	167	61	36,5	n. e.	134	59	44,0	n. e.	0,732 (0,460; 1,164); 0,1869	0,830 (0,629; 1,094); 0,1947	-0,075 (-0,1864; 0,0363); 0,1866	0,802 (0,558; 1,153); 0,2336
	ja	122	56	45,9	n. e.	155	56	35,5	n. e.	1,543 (0,950; 2,505); 0,0797	1,294 (0,971; 1,723); 0,0850	0,104 (-0,0120; 0,2203); 0,0788	1,401 (0,960; 2,044); 0,0805

EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen, MCID-Abnahme

Tabelle 4-105: Ergebnisse der Interaktionstests für MCID-Abnahme (Verschlechterung) (10 Punkte), EORTC QLQ-C30, Funktionen, Studie CLL3001, Gesamtpopulation, erster Datenschnitt

Endpunkt / Subgruppe	Allgemeiner Gesundheitsstatus	Rollenfunktion	Emotionales Befinden	Physische Funktion	Kognitive Funktion	Soziale Funktion
Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,5378	0,5837	**0,1245**	0,3323	0,4347	0,7029
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	**0,1610**	0,5968	0,2517	0,8526	**0,1453**	**0,0557**
Ethnizität (weiß vs. nicht weiß)	0,5131	0,7656	**0,0430**	0,4794	0,2867	0,8313
Region (Nordamerika vs. Lateinamerika vs. Europa vs. Asien)	0,9273	0,6612	0,7649	0,6068	0,4883	0,3442
RAI-Stadium bei *Screening* (Stadium 0-I vs. II vs. III vs. IV vs. unbekannt)	0,5229	0,8984	0,8808	0,2965	0,5828	0,3267
ECOG *Performance*-Status bei Randomisierung (0 vs. 1)	**0,1061**	**0,0543**	0,4827	0,3006	0,3190	**0,0088**
Anzahl Vortherapien (< 3 vs. ≥ 3)	0,4592	0,4971	0,8752	0,8861	0,5445	0,9888
Anzahl Vortherapien (1 vs. > 1)	0,6526	0,8023	0,3879	**0,1728**	0,9554	**0,0445**
Tumormasse (*Bulky Disease*) (< 5 cm vs. ≥ 5 cm)	**0,0598**	0,8271	0,7966	0,2554	0,5419	0,4976
Refraktäre Erkrankung (ja vs. nein)	0,8186	0,7582	**0,1576**	**0,1997**	0,3374	**0,0014**
del11q (ja vs. nein)	0,4158	**0,1972**	0,4971	0,7034	0,4129	0,5977

Endpunkt / Subgruppe	Allgemeiner Gesundheitsstatus	Rollenfunktion	Emotionales Befinden	Physische Funktion	Kognitive Funktion	Soziale Funktion
β_2-Mikroglobulin zur *Baseline* (≤ 3,5 mg/L vs. > 3,5 mg/L)	0,9151	**0,1096**	0,6617	**0,0007**	0,8377	0,6680
Zytopenie zur *Baseline* (ja vs. nein)	0,5561	0,3902	**0,0686**	0,4051	0,4513	**0,0960**
Erhöhter LDH-Wert zur *Baseline* (erhöht vs. nicht erhöht)	0,7103	0,9821	0,7748	**0,1232**	0,4735	0,5822
IgVH-Status (mutiert vs. nicht mutiert vs. unbekannt)	0,7391	0,8637	0,4664	0,4282	**0,1512**	0,3536
ZAP-70-Wert (erhöht vs. nicht erhöht)	0,3663	0,7098	0,9447	0,3427	0,9927	0,6651
CD38-Status (positiv vs. negativ vs. unbekannt)	**0,0571**	0,3482	0,3842	0,7218	**0,0371**	0,4002
Komplex aberranter Karyotyp (ja vs. nein)	0,3786	0,7234	0,8070	**0,1033**	0,7510	0,6295
Herkunft (nicht hispanisch vs. andere)	**0,0896**	0,4739	**0,1954**	0,5410	0,7150	0,2544
Diagnose (CLL vs. SLL)	0,7403	0,3586	0,7933	0,5118	**0,1527**	0,8358

Im Folgenden werden für alle Subgruppen, für die mindestens ein Hinweis auf eine Effektmodifikation vorliegt (p-Wert der Interaktionstest ≤ 0,2), die detaillierten Ergebnisse berichtet.

Alter

Für die Subgruppenanalyse nach Alter zeigte sich beim Endpunkt emotionales Befinden (p = 0,1245) ein Hinweis auf eine Effektmodifikation.

Geschlecht

Für die Subgruppenanalyse nach Geschlecht zeigte sich bei den Endpunkten allgemeiner Gesundheitsstatus (p = 0,1610), kognitive Funktion (p = 0,1453) und soziale Funktion (p = 0,0557) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Ethnizität

Für die Subgruppenanalyse nach Ethnizität zeigte sich beim Endpunkt emotionales Befinden (p = 0,0430) ein Beleg für eine Effektmodifikation.

ECOG *Performance*-Status bei Randomisierung

Für die Subgruppenanalyse nach ECOG *Performance*-Status bei Randomisierung zeigte sich bei den Endpunkten allgemeiner Gesundheitsstatus (p = 0,1061) und Rollenfunktion (p = 0,0543) ein Hinweis auf Effektmodifikation. Des Weiteren ergab sich für den Endpunkt soziale Funktion (p = 0,0088) der genannten Subgruppenanalyse ein Beleg für eine Effektmodifikation.

Anzahl Vortherapien (1 vs. > 1)

Für die Subgruppenanalyse nach Anzahl Vortherapien (1 vs. > 1) zeigte sich beim Endpunkt physische Funktion (p = 0,1728) ein Hinweis auf Effektmodifikation. Des Weiteren ergab sich für den Endpunkt soziale Funktion (p = 0,0445) der genannten Subgruppenanalyse ein Beleg für eine Effektmodifikation

Tumormasse (*Bulky Disease*)

Für die Subgruppenanalyse nach Tumormasse (*Bulky Disease*) zeigte sich beim Endpunkt allgemeiner Gesundheitsstatus (p = 0,0598) einen Hinweis auf Effektmodifikation.

Refraktäre Erkrankung

Für die Subgruppenanalyse nach refraktärer Erkrankung zeigte sich bei den Endpunkten emotionales Befinden (p = 0,1576) und physische Funktion (p = 0,1997) ein Hinweis auf Effektmodifikation. Des Weiteren ergab sich für den Endpunkt soziale Funktion (p = 0,0014) der genannten Subgruppenanalyse ein Beleg für eine Effektmodifikation.

del11q

Für die Subgruppenanalyse nach del11q zeigte sich beim Endpunkt Rollenfunktion (p = 0,1972) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

β_2-Mikroglobulin zur *Baseline*

Für die Subgruppenanalyse nach β_2-Mikroglobulin zur *Baseline* zeigte sich beim Endpunkt Rollenfunktion (p = 0,1096) ein Hinweis auf Effektmodifikation. Des Weiteren ergab sich für den Endpunkt physische Funktion (p = 0,0007) der genannten Subgruppenanalyse ein Beleg für eine Effektmodifikation.

Zytopenie zur *Baseline*

Für die Subgruppenanalyse nach Zytopenie zur *Baseline* zeigte sich bei den Endpunkten emotionales Befinden (p = 0,0686) und soziale Funktion (p = 0,0960) ein Hinweis für Effektmodifikation.

IgVH-Status

Für die Subgruppenanalyse nach IgVH-Status zeigte sich beim Endpunkt kognitive Funktion (p = 0,1512) einen Hinweis auf Effektmodifikation.

CD38-Status

Für die Subgruppenanalyse nach CD38-Status zeigte sich bei den Endpunkten allgemeiner Gesundheitsstatus (p = 0,0571) und kognitive Funktion (p = 0,0371) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Komplex aberranter Karyotyp

Für die Subgruppenanalyse nach Komplex aberranter Karyotyp zeigte sich beim Endpunkt physische Funktion (p = 0,1033) ein Hinweis für eine Effektmodifikation.

Herkunft

Für die Subgruppenanalyse nach Herkunft zeigte sich bei den Endpunkten allgemeiner Gesundheitsstatus (p = 0,0896) und emotionales Befinden (p = 0,1954) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Diagnose

Für die Subgruppenanalyse nach Diagnose zeigte sich beim Endpunkt kognitive Funktion (p = 0,1527) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Tabelle 4-106: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit 0,05 < p ≤ 0,20 MCID-Abnahme (Verschlechterung) (10 Punkte) EORTC, Funktionen, Studie CLL3001, Gesamtpopulation, erster Datenschnitt

Studie	Subgruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studienteilnehmer	Verschlechterung			Anzahl Studienteilnehmer	Verschlechterung						
			Anzahl	%	Median		Anzahl	%	Median				
Allgemeiner Gesundheitsstatus													
CLL 3001	Geschlecht												
	männlich	193	67	34,7	n. e.	189	59	31,2	n. e.	1,172 (0,764; 1,796); 0,4673	1,112 (0,835; 1,481); 0,5141	0,035 (-0,0592; 0,1292); 0,4668	1,126 (0,791; 1,603); 0,5091
	weiblich	96	36	37,5	n. e.	100	46	46,0	n. e.	0,704 (0,398; 1,246); 0,2285	0,815 (0,584; 1,139); 0,2488	-0,085 (-0,2226; 0,0526); 0,2258	0,738 (0,473; 1,150); 0,1795
	ECOG *Performance*-Status bei Randomisierung												
	0	125	52	41,6	22,3	126	44	34,9	n. e.	1,328 (0,797; 2,212); 0,2768	1,191 (0,868; 1,634); 0,3003	0,067 (-0,0532; 0,1868); 0,2752	1,203 (0,802; 1,806); 0,3713
	1	164	51	31,1	n. e.	163	61	37,4	n. e.	0,755 (0,477; 1,193); 0,2286	0,831 (0,614; 1,124); 0,2452	-0,063 (-0,1659; 0,0394); 0,2271	0,850 (0,585; 1,237); 0,3962
	Tumormasse (*Bulky Disease)*												
	< 5 cm	121	39	32,2	n. e.	133	55	41,4	n. e.	0,675 (0,403; 1,128); 0,1334	0,779 (0,561; 1,082); 0,1529	-0,091 (-0,2093; 0,0268); 0,1299	0,749 (0,494; 1,135); 0,1733
	≥ 5 cm	168	64	38,1	22,3	156	50	32,1	n. e.	1,305 (0,825; 2,063); 0,2555	1,189 (0,881; 1,603); 0,2949	0,060 (-0,0443; 0,1641); 0,2534	1,236 (0,851; 1,796); 0,2660

Studie	Sub-gruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teil-nehmer	Verschlechterung			Anzahl Studien-teil-nehmer	Verschlechterung						
			An-zahl	%	Me-dian		An-zahl	%	Me-dian				
CLL 3001	Herkunft												
	nicht hispa-nisch	256	86	33,6	n. e.	253	93	36,8	n. e.	0,870 (0,605; 1,253); 0,4547	0,914 (0,722; 1,157); 0,4595	-0,032 (-0,1146; 0,0513); 0,4544	0,919 (0,684; 1,234); 0,5740
	andere	33	17	51,5	16,8	36	12	33,3	n. e.	2,125 (0,803; 6,621); 0,1288	1,545 (0,875; 2,728); 0,1489	0,182 (-0,0479; 0,4116); 0,1209	1,398 (0,655; 2,988); 0,3866
	CD38-Status												
	positiv	166	62	37,3	n. e.	147	43	29,3	n. e.	1,442 (0,897; 2,317); 0,1307	1,277 (0,928; 1,757); 0,1503	0,081 (-0,0231; 0,1850); 0,1271	1,388 (0,936; 2,059); 0,1029
	negativ	105	35	33,3	n. e.	129	55	42,6	n. e.	0,673 (0,3944; 1,149); 0,1466	0,782 (0,558; 1,095); 0,1768	-0,093 (-0,2172; 0,0311); 0,1420	0,710 (0,462; 1,091); 0,1182
	un-bekannt	18	6	33,3	n. e.	13	7	53,8	9,9	0,429 (0,099; 1,857); 0,2573	0,619 (0,271; 1,412); 0,2936	-0,205 (-0,5528; 0,1425); 0,2475	0,570 (0,189; 1,722); 0,3192
Rollenfunktion													
CLL 3001	ECOG *Performance*-Status bei Randomisierung												
	0	125	71	56,8	11,1	126	50	39,7	24,4	1,999 (1,209; 3,304); 0,0069	1,431 (1,099; 1,864); 0,0080	0,171 (0,0494; 0,2930); 0,0059	1,594 (1,102; 2,305); 0,0132
	1	164	71	43,3	21,9	163	69	42,3	n. e.	1,040 (0,671; 1,612); 0,8606	1,023 (0,796; 1,314); 0,9111	0,010 (-0,0976; 0,1169); 0,8605	1,024 (0,732; 1,431); 0,8912

Studie	Sub-gruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teil-nehmer	Verschlechterung			Anzahl Studien-teil-nehmer	Verschlechterung						
			An-zahl	%	Me-dian		An-zahl	%	Me-dian				
	del11q												
	ja	87	38	43,7	n. e.	65	29	44,6	n. e.	0,963 (0,504; 1,839); 0,9083	0,979 (0,682; 1,405); 1,0000	-0,009 (-0,1690; 0,1502); 0,9084	1,075 (0,655; 1,764); 0,7752
	nein	202	104	51,5	14,5	224	90	40,2	n. e.	1,580 (1,076; 2,320); 0,0196	1,281 (1,040; 1,578); 0,0198	0,113 (0,0189; 0,2073); 0,0186	1,339 (1,006; 1,782); 0,0451
	β_2-Mikroglobulin zur *Baseline*												
	≤ 3,5 mg/L	100	53	53,0	11,7	110	40	36,4	n. e.	1,973 (1,136; 3,429); 0,0159	1,458 (1,071; 1,984); 0,0182	0,166 (0,0335; 0,2992); 0,0141	1,514 (0,999; 2,295); 0,0505
	> 3,5 mg/L	189	89	47,1	19,4	179	79	44,1	24,4	1,127 (0,747; 1,699); 0,5696	1,067 (0,853; 1,334); 0,6014	0,030 (-0,0722; 0,1313); 0,5691	1,082 (0,795; 1,473); 0,6158
Emotionales Befinden													
CLL 3001	Alter												
	< 65 Jahre	145	48	33,1	n. e.	160	56	35,0	n. e.	0,919 (0,572; 1,477); 0,7272	0,946 (0,691; 1,294); 0,8090	-0,019 (-0,1254; 0,0875); 0,7269	0,955 (0,646; 1,412); 0,8172
	≥ 65 Jahre	144	51	35,4	n. e.	129	33	25,6	n. e.	1,595 (0,946; 2,690); 0,0798	1,384 (0,958;2,000); 0,0885	0,098 (-0,0101; 0,2068); 0,0756	1,421 (0,915; 2,209); 0,1180

Studie	Sub-gruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teil-nehmer	Verschlechterung			Anzahl Studien-teil-nehmer	Verschlechterung						
			An-zahl	%	Me-dian		An-zahl	%	Me-dian				
CLL 3001	Refraktäre Erkrankung												
	nein	214	74	34,6	n. e.	215	60	27,9	n. e.	1,365 (0,906; 2,058); 0,1365	1,239 (0,934; 1,644); 0,1456	0,067 (-0,0208; 0,1542); 0,1350	1,320 (0,938; 1,859); 0,1116
	ja	75	25	33,3	n. e.	74	29	39,2	n. e.	0,776 (0,397; 1,516); 0,4576	0,851 (0,555; 1,305); 0,4981	-0,059 (-0,2127; 0,0956); 0,4565	0,756 (0,440; 1,300); 0,3117
	Zytopenie zur *Baseline*												
	nein	167	59	35,3	n. e.	134	53	39,6	n. e.	0,835 (0,522; 1,335); 0,4515	0,893 (0,666; 1,197); 0,4733	-0,042 (-0,1523; 0,0678); 0,4520	0,896 (0,616; 1,303); 0,5646
	ja	122	40	32,8	n. e.	155	36	23,2	n. e.	1,612 (0,948; 2,742); 0,0778	1,412 (0,963; 2,070); 0,0799	0,096 (-0,0110; 0,2022); 0,0787	1,388 (0,881; 2,188); 0,1579
	Herkunft												
	nicht hispa-nisch	256	84	32,8	n. e.	253	79	31,2	n. e.	1,076 (0,741; 1,561); 0,7012	1,051 (0,816; 1,354); 0,7052	0,016 (-0,0652; 0,0969); 0,7011	1,065 (0,781; 1,451); 0,6918
	andere	33	15	45,5	14,5	36	10	27,8	n. e.	2,166 (0,796; 5,893); 0,1300	1,636 (0,858; 3,122); 0,1419	0,177 (-0,0474; 0,4010); 0,1223	1,774 (0,784; 4,014); 0,1690

Studie	Sub-gruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teil-nehmer	Verschlechterung			Anzahl Studien-teil-nehmer	Verschlechterung						
			An-zahl	%	Me-dian		An-zahl	%	Me-dian				
Physische Funktion													
CLL 3001	Anzahl Vortherapien (1 vs. > 1)												
	1	141	51	36,2	n. e.	140	36	25,7	n. e.	1,637 (0,982; 2,730); 0,0590	1,407 (0,984; 2,010); 0,0708	0,105 (-0,0028; 0,2119); 0,0563	1,561 (1,015; 2,399); 0,0425
	> 1	148	56	37,8	n. e.	149	56	37,6	n. e.	1,011 (0,632; 1,616); 0,9640	1,007 (0,752; 1,349); 1,0000	0,003 (-0,1077; 0,1128 0,9640	1,000 (0,690; 1,451); 0,9980
	Refraktäre Erkrankung												
	nein	214	78	36,4	n. e.	215	61	28,4	n. e.	1,448 (0,964; 2,175); 0,0745	1,285 (0,974; 1,694); 0,0800	0,081 (-0,0075; 0,1690); 0,0729	1,385 (0,989; 1,940); 0,0582
	ja	75	29	38,7	n. e.	74	31	41,9	n. e.	0,874 (0,454; 1,684); 0,6882	0,923 (0,624; 1,365); 0,7397	-0,032 (-0,1897; 0,1252); 0,6880	0,894 (0,538; 1,486); 0,6650
	Erhöhter LDH-Wert zur *Baseline*												
	erhöht	207	81	39,1	n. e.	203	61	30,0	n. e.	1,496 (0,993; 2,254); 0,0539	1,302 (0,994; 1,706); 0,0617	0,091 (-0,0008; 0,1825); 0,0521	1,385 (0,991; 1,936); 0,0563
	nicht erhöht	82	26	31,7	n. e.	86	31	36,0	n. e.	0,824 (0,434; 1,563); 0,5529	0,880 (0,575; 1,345); 0,6257	-0,043 (-0,1864; 0,0966) 0,5519	0,912 (0,540; 1,541); 0,7306

Studie	Subgruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studienteilnehmer	Verschlechterung			Anzahl Studienteilnehmer	Verschlechterung						
			Anzahl	%	Median		Anzahl	%	Median				
CLL 3001	Komplex aberranter Karyotyp												
	nein	271	102	37,6	n. e.	270	83	30,7	n. e.	1,360 (0,952; 1,943); 0,0912	1,224 (0,967; 1,550); 0,1028	0,069 (-0,0108; 0,1487); 0,0899	1,277 (0,954; 1,710); 0,1007
	ja	18	5	27,8	n. e.	19	9	47,4	13,8	0,427 (0,109; 1,681); 0,2237	0,586 (0,243; 1,418); 0,3133	-0,196 (-0,5012; 0,1094); 0,2085	0,638 (0,194; 2,096); 0,4586
Kognitive Funktion													
CLL 3001	Geschlecht												
	männlich	193	85	44,0	22,1	189	71	37,6	n. e.	1,308 (0,869; 1,969); 0,1984	1,172 (0,919; 1,495); 0,2125	0,065 (-0,0336; 0,1631); 0,1969	1,281 (0,931; 1,763); 0,1280
	weiblich	96	44	45,8	n. e.	100	52	52,0	13,8	0,781 (0,446; 1,369); 0,3883	0,881 (0,661; 1,175); 0,3957	-0,062 (-0,2014; 0,0781); 0,3870	0,837 (0,555; 1,262); 0,3962
	IgVH-Status												
	mutiert	49	19	38,8	n. e.	52	28	53,8	12,2	0,543 (0,246; 1,199); 0,1307	0,720 (0,467; 1,110); 0,1634	-0,151 (-0,3430; 0,0416); 0,1245	0,699 (0,386; 1,266); 0,2377
	nicht mutiert	210	94	44,8	n. e.	208	80	38,5	n. e.	1,297 (0,878; 1,915); 0,1917	1,164 (0,926; 1,462); 0,1985	0,063 (-0,0313; 0,1573); 0,1904	1,221 (0,903; 1,651); 0,1952
	unbekannt	30	16	53,3	16,8	29	15	51,7	11,2	1,067 (0,384; 2,965); 0,9015	1,031 (0,635; 1,675); 1,0000	0,016 (-0,2388; 0,2709); 0,9015	0,946 (0,458; 1,953); 0,8802

Studie	Sub-gruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teil-nehmer	Verschlechterung			Anzahl Studien-teil-nehmer	Verschlechterung						
			An-zahl	%	Me-dian		An-zahl	%	Me-dian				
	Diagnose												
	CLL	257	108	42,0	n. e.	257	108	42,0	n. e.	1,000 (0,704; 1,419); 1,0000	1,000 (0,816; 1,225); 1,0000	0,000 (-0,0853; 0,0853); 1,0000	1,026 (0,784; 1,343); 0,8492
	SLL	32	21	65,6	8,3	32	15	46,9	n. e.	2,164 (0,790; 5,923); 0,1331	1,400 (0,896; 2,187); 0,2074	0,188 (-0,0512; 0,4262); 0,1237	1,507 (0,765; 2,966); 0,2354
Soziale Funktion													
CLL 3001	Geschlecht												
	männ-lich	193	91	47,2	19,4	189	68	36,0	n. e.	1,588 (1,054; 2,392); 0,0272	1,310 (1,029; 1,669); 0,0295	0,112 (0,0135; 0,2099); 0,0258	1,415 (1,029; 1,946); 0,0328
	weib-lich	96	39	40,6	22,3	100	46	46,0	n. e.	0,803 (0,456; 1,415); 0,4481	0,883 (0,640; 1,218); 0,4736	-0,054 (-0,1923; 0,0848); 0,4470	0,825 (0,534; 1,275); 0,3867
	Zytopenie zur *Baseline*												
	nein	167	90	53,9	14,1	134	58	43,3	n. e.	1,532 (0,969; 2,420); 0,0678	1,245 (0,980; 1,582); 0,0818	0,106 (-0,0068; 0,2190); 0,0656	1,321 (0,942; 1850); 0,1062
	ja	122	40	32,8	n. e.	155	56	36,1	n. e.	0,862 (0,523; 1,422); 0,5618	0,907 (0,653; 1,261); 0,6117	-0,033 (-0,1459; 0,0791); 0,5604	0,870 (0,577; 1,310); 0,5041

Tabelle 4-107: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit p < 0,05, MCID-Abnahme (Verschlechterung) (10 Punkte) EORTC, Funktionen, Studie CLL3001, Gesamtpopulation, erster Datenschnitt

Studie	Subgruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teil-nehmer	Verschlechterung			Anzahl Studien-teil-nehmer	Verschlechterung						
			An-zahl	%	Me-dian		An-zahl	%	Me-dian				
Emotionales Befinden													
CLL 3001	Ethnizität												
	weiß	25	11	44,0	14,8	25	4	16,0	n. e.	4,125 (1,092; 15,585); 0,0367	2,750 (1,011; 7,484); 0,0622	0,280 (0,0381; 0,5219); 0,0233	2,728 (0,835; 8,916); 0,0967
	nicht weiß	264	88	33,3	n. e.	264	85	32,2	n. e.	1,053 (0,732; 1,514); 0,7809	1,035 (0,811; 1,322); 0,8529	0,011 (-0,0687; 0,0914); 0,7809	1,049 (0,777; 1,416); 0,7551
Physische Funktion													
CLL 3001	β_2-Mikroglobulin zur *Baseline*												
	≤ 3,5 mg/L	100	41	41,0	n. e.	110	21	19,1	n. e.	2,945 (1,584; 5,477); 0,0006	2,148 (1,368; 3,371); 0,0007	0,219 (0,0979; 0,3403); 0,0004	2,504 (1,468; 4,271); 0,0008
	> 3,5 mg/L	186	66	34,9	n. e.	179	71	39,7	n. e.	0,816 (0,535; 1,246); 0,3470	0,880 (0,675; 1,148); 0,3884	-0,047 (-0,1462; 0,0513); 0,3465	0,891 (0,634; 1,253); 0,5075
Kognitive Funktion													
CLL 3001	CD38-Status												
	positiv	166	75	45,2	22,1	147	49	33,3	n. e.	1,648 (1,041; 2,609); 0,0330	1,355 (1,021; 1,800); 0,0373	0,118 (0,0111; 0,2259); 0,0306	1,427 (0,991; 2,057); 0,0562

Studie	Subgruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teil-nehmer	Verschlechterung			Anzahl Studien-teil-nehmer	Verschlechterung						
			An-zahl	%	Me-dian		An-zahl	%	Me-dian				
	negativ	105	44	41,9	n. e.	129	67	51,9	14,1	0,667 (0,397; 1,122); 0,1270	0,807 (0,610; 1,067); 0,1481	-0,100 (-0,2282; 0,0275); 0,1240	0,804 (0,547; 1,181); 0,2663
	unbekannt	18	10	55,6	8,3	13	7	53,8	11,2	1,071 (0,256; 4,491); 0,9248	1,032 (0,536; 1,979); 1,0000	0,17 (-0,3381; 0,3722); 0,9248	0,870 (0,312; 2,428); 0,7906
Soziale Funktion													
CLL 3001	ECOG *Performance*-Status bei Randomisierung												
	0	125	67	53,6	14,1	126	45	35,7	n. e.	2,079 (1,253; 3,450); 0,0046	1,501 (1,128; 1,997); 0,0052	0,179 (0,0578; 0,2999); 0,0038	1,624 (1,107; 2,383); 0,0131
	1	164	63	38,4	n. e.	163	69	42,3	n. e.	0,850 (0,546; 1,322); 0,4706	0,907 (0,697; 1,182); 0,4999	-0,039 (-0,1454; 0,0671); 0,4701	0,907 (0,642; 1,283); 0,5821
	Anzahl Vortherapien (1 vs. > 1)												
	1	141	67	47,5	17,0	140	47	33,6	n. e.	1,792 (1,106; 2,901); 0,0177	1,415 (1,059; 1,893); 0,0209	0,139 (0,0258; 0,2531); 0,0162	1,610 (1,103; 2,348); 0,0135
	> 1	148	63	42,6	22,3	149	67	45,0	n. e.	0,907 (0,573; 1,435); 0,6770	0,947 (0,731; 1,225); 0,7261	-0,024 (-0,1368; 0,0888); 0,6768	0,881 (0,623; 1,246); 0,4736

Studie	Subgruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teil-nehmer	Verschlechterung			Anzahl Studien-teil-nehmer	Verschlechterung						
			An-zahl	%	Me-dian		An-zahl	%	Me-dian				
CLL 3001	Refraktäre Erkrankung												
	nein	214	105	49,1	19,4	215	77	35,8	n. e.	1,726 (1,173; 2,542); 0,0056	1,370 (1,094; 1,716); 0,0062	0,133 (0,0398; 0,2252); 0,0051	1,483 (1,101; 1,996); 0,0094
	ja	75	25	33,3	n. e.	74	37	50,0	14,1	0,500 (0,258; 0,969); 0,0401	0,667 (0,450; 0,987); 0,0467	-0,167 (-0,3227; -0,0106); 0,0364	0,575 (0,345; 0,959); 0,0340

Nebenwirkungen

Tabelle 4-108: Ergebnisse der Interaktionstests der Endpunkte zu den Nebenwirkungen, Studie CLL3001, Gesamtpopulation

Endpunkt	**jegliches UE**		**jegliches SUE**		**UE, die zum Therapie-abbruch führten**		**UE, die zum Tod führten**		**jegliches UE ≥ CTC-Grad 3**	
Subgruppe	**1. DS**	**2. DS**	**1. DS**	**2. DS**	**1. DS**	**2. DS**	**1. DS**	**2. DS**	**1. DS**	**2. DS**
Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,6191	0,5286	0,7128	**0,1958**	**0,0638**	**0,1966**	0,8058	0,564	0,3076	0,2139
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,3828	0,358	**0,0684**	0,5556	0,4582	0,4726	0,6817	0,9202	0,4698	0,6316
Ethnizität (weiß vs. nicht weiß)	0,8696	0,8499	**0,1669**	0,8963	0,3715	0,9184	**0,0925**	0,3725	0,91	0,9879
Region (Nordamerika vs. Lateinamerika vs. Europa vs. Asien)	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	**0,0134**	**0,0919**	**0,1247**	**0,1172**	n. b.	n. b.
RAI-Stadium bei *Screening* (Stadium 0-I vs. II vs. III vs. IV vs. unbekannt)	**0,1114**	0,3454	**0,1808**	0,2758	**0,0519**	**0,0848**	**0,0689**	0,2382	0,9694	0,4038
ECOG *Performance*-Status bei Randomisierung (0 vs. 1)	0,2047	**0,0676**	**0,1547**	0,4618	0,4811	0,308	0,6641	0,5346	**0,0552**	**0,0556**
Anzahl Vortherapien (< 3 vs. ≥ 3)	**0,1759**	**0,0501**	**0,0118**	**0,0867**	**0,0661**	0,2398	**0,0611**	0,3166	0,3543	0,6884

Endpunkt	jegliches UE		jegliches SUE		UE, die zum Therapie-abbruch führten		UE, die zum Tod führten		jegliches UE ≥ CTC-Grad 3	
Subgruppe	**1. DS**	**2. DS**	**1. DS**	**2. DS**	**1. DS**	**2. DS**	**1. DS**	**2. DS**	**1. DS**	**2. DS**
Anzahl Vortherapien (1 vs. > 1)	**0,0622**	0,221	0,2498	0,5671	0,9464	0,6893	0,2896	0,4514	0,7459	0,6069
Tumormasse (*Bulky Disease*) (< 5 cm vs. ≥ 5 cm)	0,9754	0,9857	**0,0939**	**0,0152**	**0,1663**	**0,1252**	0,4759	0,5824	0,8086	0,551
Refraktäre Erkrankung (ja vs. nein)	**0,1708**	0,4506	**0,0149**	0,0312	0,5178	0,4164	0,5124	0,8734	**0,0715**	0,333
del11q (ja vs. nein)	0,6984	0,8943	**0,0637**	0,7321	0,7651	0,2487	0,6037	**0,0103**	**0,0802**	0,5326
β_2-Mikroglobulin zur *Baseline* (≤ 3,5 mg/L vs. > 3,5 mg/L)	0,6299	0,6578	0,2119	**0,1107**	0,3981	0,6455	0,7617	0,9766	**0,1694**	0,6654
Zytopenie zur *Baseline* (ja vs. nein)	0,4375	0,928	0,9263	0,8516	0,8075	0,9856	0,305	0,6622	0,9346	0,3263
Erhöhter LDH-Wert zur *Baseline* (erhöht vs. nicht erhöht)	0,2666	0,707	0,8569	0,5665	0,5159	0,4504	0,862	0,4009	0,9293	0,5796
IgVH-Status (mutiert vs. nicht mutiert vs. unbekannt)	0,2298	0,0585	0,8143	0,8143	0,8573	0,9089	0,5157	0,5217	0,9902	0,3584

Endpunkt	jegliches UE		jegliches SUE		UE, die zum Therapie-abbruch führten		UE, die zum Tod führten		jegliches UE ≥ CTC-Grad 3	
Subgruppe	**1. DS**	**2. DS**	**1. DS**	**2. DS**	**1. DS**	**2. DS**	**1. DS**	**2. DS**	**1. DS**	**2. DS**
ZAP-70-Wert (erhöht vs. nicht erhöht)	0,4798	0,2993	0,9465	0,9067	0,4351	0,3383	0,4576	0,8162	0,7553	0,9826
CD38-Status (positiv vs. negativ vs. unbekannt)	**0,0622**	**0,0995**	0,6308	0,5783	**0,1607**	**0,1033**	0,7023	0,8968	0,4354	0,6382
Komplex aberranter Karyotyp (ja vs. nein)	0,78	0,2522	**0,0209**	0,7275	0,8883	0,9076	0,2246	**0,1864**	**0,0336**	0,5687
Herkunft (nicht hispanisch vs. andere)	0,601	0,6403	0,4089	0,3208	**0,0473**	**0,1715**	0,203	**0,1603**	**0,0774**	0,423
Diagnose (CLL vs. SLL)	0,7965	0,8923	0,243	0,3552	0,2117	**0,1624**	0,5441	0,5384	0,8694	0,9323

DS: Datenschnitt; n. b.: nicht berechenbar; UE: unerwünschtes Ereignis; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; CTC: *Common Terminology Criteria*

Alter

Für die Subgruppenanalyse nach Alter zeigte sich bei den Endpunkten jegliches SUE (zweiter Datenschnitt: p = 0,1958) und UE, die zum Therapieabbruch führten (erster Datenschnitt: p = 0,0638; zweiter Datenschnitt: p = 0,1966) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Geschlecht

Für die Subgruppenanalyse nach Geschlecht zeigte sich beim Endpunkt jegliches SUE (erster Datenschnitt: p = 0,0684) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Ethnizität

Für die Subgruppenanalyse nach Ethnizität zeigte sich bei den Endpunkten jegliches SUE (erster Datenschnitt: p = 0,1669) und UE, die zum Tod führten (zweiter Datenschnitt: p = 0,0925) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Region

Für die Subgruppenanalyse nach Region zeigte sich beim Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führten ein Beleg (erster Datenschnitt: p = 0,0134) sowie ein Hinweis (zweiter Datenschnitt: p = 0,0919) auf eine Effektmodifikation. Des Weiteren wurde beim Endpunkt UE, die zum Tod führten (erster Datenschnitt: p = 0,1247; zweiter Datenschnitt: p = 0,1172) ein Hinweis für eine Effektmodifikation festgestellt.

RAI-Stadium bei *Screening*

Für die Subgruppenanalyse nach RAI-Stadium bei *Screening* zeigte sich bei den Endpunkten jegliches UE (erster Datenschnitt: p = 0,1114), jegliches SUE (erster Datenschnitt: p = 0,1808), UE, die zum Therapieabbruch führten (erster Datenschnitt: p = 0,0519; zweiter Datenschnitt: p = 0,0848) und UE, die zum Tod führten (erster Datenschnitt: p = 0,0689) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

ECOG *Performance*-Status bei Randomisierung

Für die Subgruppenanalyse nach ECOG *Performance*-Status bei Randomisierung zeigte sich bei den Endpunkten jegliches UE (zweiter Datenschnitt: p = 0,0676), jegliches SUE (erster Datenschnitt: p = 0,1547) und jegliches UE ≥ CTC-Grad 3 (erster Datenschnitt: p = 0,0552; zweiter Datenschnitt: p = 0,0556) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Anzahl Vortherapien (< 3 vs. ≥ 3)

Die Subgruppenanalyse nach Anzahl Vortherapien (< 3 vs. ≥ 3) zeigte bei den Endpunkten jegliches UE (erster Datenschnitt: p = 0,1759; zweiter Datenschnitt: p = 0,0501) und UE, die zum Therapieabbruch führten (erster Datenschnitt: p = 0,0661) ein Hinweis auf Effektmodifikation. Des Weiteren ergab sich für den Endpunkt jegliches SUE zum ersten Datenschnitt (p = 0,0118) der genannten Subgruppenanalyse ein Beleg für eine Effektmodifikation, zum zweiten Datenschnitt zeigte sich ein Hinweis für eine Effektmodifikation (p = 0,0867).

Anzahl Vortherapien (1 vs. > 1)

Für die Subgruppenanalyse nach Anzahl Vortherapien (1 vs. > 1) zeigte sich beim Endpunkt jegliches UE (erster Datenschnitt: p = 0,0622) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Tumormasse (*Bulky Disease*)

Für die Subgruppenanalyse nach Tumormasse (*Bulky Disease*) zeigte für den Endpunkt jegliches SUE (erster Datenschnitt: p = 0,0939; zweiter Datenschnitt: p = 0,0152) ein Hinweis bzw. Beleg sowie für UE, die zum Therapieabbruch führten (erster Datenschnitt: p = 0,1663; zweiter Datenschnitt: p = 0,1252) ein Hinweis auf eine Effektmodifikation.

Refraktäre Erkrankung

Für die Subgruppenanalyse nach refraktäre Erkrankung zeigte sich beim Endpunkt jegliches UE (erster Datenschnitt: p = 0,1708) und jegliches UE ≥ CTC-Grad 3 (erster Datenschnitt: p = 0,0715)ein Hinweis auf Effektmodifikation. Des Weiteren ergab sich für den Endpunkt jegliches SUE (erster Datenschnitt: p = 0,0149) der genannten Subgruppenanalyse ein Beleg für eine Effektmodifikation.

del11q

Für die Subgruppenanalyse nach del11q zeigte sich bei den Endpunkten jegliches SUE (erster Datenschnitt: p = 0,0637) und jegliches UE ≥ CTC-Grad 3 (erster Datenschnitt: p = 0,0802) ein Hinweis auf Effektmodifikation. Des Weiteren ergab sich für den Endpunkt UE, die zum Tod führten (zweiter Datenschnitt: p = 0,0103) ein Beleg für eine Effektmodifikation.

β_2-Mikroglobulin zur *Baseline*

Für die Subgruppenanalyse nach β_2-Mikroglobulin zur *Baseline* zeigte sich bei den Endpunkten jegliches SUE (zweiter Datenschnitt: p = 0,1107) und jegliches UE ≥ CTC-Grad 3 (erster Datenschnitt: p = 0,1694) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

CD38-Status

Für die Subgruppenanalyse nach CD38-Status zeigte sich bei den Endpunkten jegliches UE (erster Datenschnitt: p = 0,0622; zweiter Datenschnitt: p = 0,0995) und UE, die zum Therapieabbruch führten (erster Datenschnitt: p = 0,1607; zweiter Datenschnitt: p = 0,1033) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Komplex aberranter Karyotyp

Für die Subgruppenanalyse nach Komplex aberranter Karyotyp zeigte sich beim Endpunkt UE, die zum Tod führten (zweiter Datenschnitt: p = 0,1864) ein Hinweis für eine Effektmodifikation. Des Weiteren ergab sich für die Endpunkte jegliches SUE (erster Datenschnitt: p = 0,0209) und jegliches UE ≥ CTC-Grad 3 (erster Datenschnitt: p = 0,0482) der genannten Subgruppenanalyse ein Beleg für eine Effektmodifikation, zum zweiten Datenschnitt zeigte die Subgruppenanalyse dieser Endpunkte weder einen Beleg noch einen Hinweis auf Effektmodifikation.

Herkunft

Für die Subgruppenanalyse nach Herkunft zeigte sich bei den Endpunkten UE, die zum Therapieabbruch führten (zweiter Datenschnitt: p = 0,1715), UE, die zum Tod führten (zweiter Datenschnitt: p = 0,1603) und jegliches UE ≥ CTC-Grad 3 (erster Datenschnitt: p = 0,0774) ein Hinweis auf Effektmodifikation. Des Weiteren ergab sich für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führten (erster Datenschnitt: p = 0,0473) der genannten Subgruppenanalyse ein Beleg für eine Effektmodifikation.

Diagnose

Die Subgruppenanalyse nach Diagnose zeigte beim Endpunkt und UE, die zum Therapieabbruch führten (zweiter Datenschnitt: p = 0,1624) ein Beleg für eine Effektmodifikation.

Tabelle 4-109: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Hinweis auf Effektmodifikation (0,05 < p ≤ 0,20), Endpunkte zu den Nebenwirkungen, Studie CLL3001, Gesamtpopulation

Studie	Subgruppe	BR + Ibrutinib			BR + Placebo			OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teilnehmer	UE		Anzahl Studien-teilnehmer	UE					
			Anzahl	%		Anzahl	%				
Erster Datenschnitt											
Jegliches UE											
CLL 3001	RAI-Stadium bei *Screening*										
	Stadium 0-I	59	59	100,0	64	64	100,0	n. b.	n. b.	n. b.	1,099 (0,718; 1,683); 0,6625
	II	98	90	91,8	74	70	94,6	0,643 (0,186; 2,222); 0,4850	0,971 (0,896; 1,052); 0,5579	-0,0276 (-0,1024; 0,0472); 0,4698	0,919 (0,657; 1,284); 0,6192
	II	33	33	100,0	43	41	95,3	n. b. (0,000; n. b.); 0,9472	1,049 (0,982; 1,120); 0,5021	0,0465 (-0,0164; 0,1095); 0,1475	1,601 (0,878; 2,920); 0,1243
	IV	64	63	98,4	76	76	100,0	0,000 (0,000; n. b.); 0,9573	0,984 (0,954; 1,015); 0,4571	-0,0156 (-0,0460; 0,0148); 0,3135	1,147 (0,775; 1,699); 0,4929
	unbekannt	33	33	100,0	30	28	93,3	n. b. (0,000, n. b.); 0,9410	1,071 (0,974; 1,179); 0,2227	0,0667 (-0,0226; 0,1559); 0,1432	1,119 (0,640; 1,955); 0,6933

Studie	Subgruppe	BR + Ibrutinib			BR + Placebo			OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teilnehmer	UE		Anzahl Studien-teilnehmer	UE					
			Anzahl	%		Anzahl	%				
CLL 3001	Anzahl Vortherapien (< 3 vs. ≥ 3)										
	< 3	211	202	95,7	215	210	97,7	0,534 (0,176; 1,622); 0,2686	0,980 (0,946; 1,015); 0,2898	-0,0194 (-0,0533; 0,0145); 0,2621	0,871 (0,701; 1,083); 0,2146
	≥ 3	76	76	100,0	72	69	95,8	n. b. (0,000; n. b.); 0,9527	1,043 (0,994; 1,095); 0,1127	0,0417 (-0,0045; 0,0878); 0,0768	1,601 (1,092; 2,346); 0,0159
	Anzahl Vortherapien (1vs. > 1)										
	1	141	136	96,5	140	135	96,4	1,007 (0,285; 3,560); 0,9909	1,000 (0,956; 1,046); 1,0000	0,0003 (-0,0431; 0,0436); 0,9909	0,880 (0,674; 1,148); 0,3463
	> 1	146	142	97,3	147	144	98,0	0,740 (0,163; 3,364); 0,6963	0,993 (0,958; 1,029); 0,7228	-0,0070 (-0,0420; 0,0280); 0,6953	1,140 (0,872; 1,491); 0,3372
	Refraktäre Erkrankung										
	nein	213	207	97,2	213	207	97,2	1,000 (0,317; 3,151); 1,0000	1,000 (0,968; 1,033); 1,0000	0,0000 (-0,0314; 0,0314); 1,0000	0,942 (0,756;1,173); 0,5915
	ja	74	71	95,9	74	72	97,3	0,657 (0,107; 4,053); 0,6513	0,986 (0,928; 1,047); 1,0000	-0,0135 (-0,0717; 0,0447); 0,6489	1,141 (0,787; 1,652); 0,4867
	CD38-Status										
	positiv	165	161	97,6	145	140	96,6	1,438 (0,379; 5,457); 0,5939	1,011 (0,972; 1,051); 0,7386	0,0102 (-0,0276; 0,0481); 0,5959	1,147 (0,890; 1,478); 0,2883

Studie	Subgruppe	BR + Ibrutinib			BR + Placebo			OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teilnehmer	UE		Anzahl Studien-teilnehmer	UE					
			Anzahl	%		Anzahl	%				
	negativ	105	101	96,2	129	127	98,4	0,398 (0,071; 2,215); 0,2926	0,977 (0,935; 1,021); 0,4123	-0,0226 (-0,0650; 0,0198); 0,2960	0,875 (0,645; 1,187); 0,3901
	unbekannt	17	16	94,1	13	12	92,3	1,333 (0,076; 23,541); 0,8443	1,020 (0,837; 1,241); 1,0000	0,0181 (-0,1649; 0,2011); 0,8463	0,658 (0,296; 1,462); 0,3044
Jegliches SUE											
CLL 3001	Geschlecht										
	männlich	191	101	52,9	188	76	40,4	1,654 (1,101; 2,484); 0,0154	1,308 (1,051; 1,629); 0,0179	0,1245 (0,0249; 0,2242); 0,0143	1,284 (0,953; 1,731); 0,1003
	weiblich	96	49	51,0	99	49	49,5	1,064 (0,607; 1,865); 0,8290	1,031 (0,780; 1,363); 0,8864	0,0155 (-0,1249; 0,1558); 0,8290	1,009 (0,678; 1,503); 0,9644
	Ethnizität										
	weiß	262	135	51,5	262	115	43,9	1,359 (0,963; 1,916); 0,0805	1,174 (0,980; 1,406); 0,0965	0,0763 (-0,0089; 0,1616); 0,0794	1,151 (0,897; 1,477); 0,2691
	nicht weiß	25	15	60,0	25	10	40,0	2,250 (0,726; 6,976); 0,1602	1,500 (0,842; 2,671); 0,2578	0,2000 (-0,0716; 0,4716); 0,1489	1,451 (0,648; 3,251); 0,3655
	RAI-Stadium bei *Screening*										
	Stadium 0-I	59	27	45,8	64	27	42,2	1,156 (0,567; 2,359); 0,6898	1,085 (0,728; 1,617); 0,7191	0,0358 (-0,1397; 0,2113); 0,6897	0,994 (0,581; 1,701); 0,9833

Studie	Subgruppe	BR + Ibrutinib			BR + Placebo			OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teilnehmer	UE		Anzahl Studien-teilnehmer	UE					
			Anzahl	%		Anzahl	%				
	II	98	46	46,9	74	25	33,8	1,734 (0,929; 3,236); 0,0839	1,389 (0,948; 2,036); 0,0882	0,1315 (-0,0147; 0,2778); 0,0778	1,430 (0,878; 2,329); 0,1511
	III	33	23	69,7	43	22	51,2	2,195 (0,846; 5,695); 0,1060	1,362 (0,942; 1,969); 0,1573	0,1853 (-0,0312; 0,4019); 0,0935	1,443 (0,800; 2,602); 0,2226
	IV	64	33	51,6	76	37	48,7	1,122 (0,577; 2,182); 0,7345	1,059 (0,761; 1,475); 0,8654	0,0288 (-0,1374; 0,1950); 0,7343	0,962 (0,600; 1,542); 0,8713
	unbekannt	33	21	63,6	30	14	46,7	2,000 (0,729; 5,484); 0,1781	1,364 (0,860; 2,163); 0,2105	0,1697 (-0,0728; 0,4122); 0,1702	1,841 (0,933; 3,635); 0,0785
	ECOG *Performance*-Status bei Randomisierung										
	0	124	65	52,4	126	56	44,4	1,377 (0,837; 2,265); 0,2076	1,179 (0,912; 1,526); 0,2546	0,0797 (-0,0438; 0,2033); 0,2057	1,122 (0,784; 1,607); 0,5286
	1	163	85	52,1	161	69	42,9	1,453 (0,938; 2,252); 0,0946	1,217 (0,966; 1,533); 0,0969	0,0929 (-0,0154; 0,2012); 0,0926	1,222 (0,889; 1,681); 0,2173
	Tumormasse (*Bulky Disease*)										
	< 5 cm	120	65	54,2	132	57	43,2	1,555 (0,945; 2,558); 0,0820	1,254 (0,971; 1,620); 0,1008	0,1098 (-0,0130; 0,2327); 0,0796	1,392 (0,975; 1,988); 0,0689
	≥ 5 cm	167	85	50,9	155	68	43,9	1,326 (0,855; 2,057); 0,2074	1,160 (0,920; 1,463); 0,2207	0,0703 (-0,0386; 0,1791); 0,2058	1,034 (0,750; 1,426); 0,8389

Studie	Subgruppe	BR + Ibrutinib			BR + Placebo			OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teilnehmer	UE		Anzahl Studien-teilnehmer	UE					
			Anzahl	%		Anzahl	%				
	del11q										
	ja	87	49	56,3	64	28	43,8	1,658 (0,865; 3,178); 0,1278	1,287 (0,922; 1,797); 0,1408	0,1257 (-0,0344; 0,2858); 0,1238	1,152 (0,723; 1,838); 0,5511
	nein	200	101	50,5	223	97	43,5	1,350 (0,921; 1,980); 0,1242	1,179 (0,955; 1,456); 0,1441	0,0742 (-0,0201; 0,1685); 0,1228	1,204 (0,906; 1,600); 0,2015
UE, die zum Therapieabbruch führten											
CLL 3001	Alter										
	< 65 Jahre	144	14	9,7	160	15	9,4	1,041 (0,484; 2,239); 0,9180	1,037 (0,519; 2,073); 1,0000	0,0035 (-0,0627; 0,0697); 0,9181	0,903 (0,433; 1,881); 0,7852
	≥ 65 Jahre	143	27	18,9	127	18	14,2	1,409 (0,735; 2,703); 0,3016	1,332 (0,771; 2,301); 0,3295	0,0471 (-0,0412; 0,1354); 0,2959	1,296 (0,714; 2,354); 0,3946
	RAI-Stadium bei *Screening*										
	Stadium 0-I	59	8	13,6	64	8	12,5	1,098 (0,384; 3,140); 0,8615	1,085 (0,435; 2,705); 1,0000	0,0106 (-0,1086; 0,1297); 0,8617	0,983 (0,368; 2,628); 0,9734
	II	98	4	4,1	74	4	5,4	0,745 (0,180; 3,081); 0,6840	0,755 (0,195; 2,920); 0,7267	-0,0132 (-0,0780; 0,0515); 0,6885	0,743 (0,186; 2,970); 0,6740
	III	33	5	15,2	43	7	16,3	0,918 (0,263; 3,203); 0,8937	0,931 (0,324; 2,671); 1,0000	-0,0113 (-0,1760; 0,1535); 0,8933	0,934 (0,295; 2,953); 0,9072

Studie	Subgruppe	BR + Ibrutinib			BR + Placebo			OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teilnehmer	UE		Anzahl Studien-teilnehmer	UE					
			Anzahl	%		Anzahl	%				
	IV	64	13	20,3	76	9	11,8	1,898 (0,753; 4,784); 0,1745	1,715 (0,785; 3,750); 0,2435	0,0847 (-0,0377; 0,2071); 0,1751	1,511 (0,644; 3,545); 0,3429
	unbekannt	33	11	33,3	30	5	16,7	2,500 (0,751; 8,320); 0,1353	2,000 (0,786; 5,091); 0,1563	0,1667 (-0,0423; 0,3756); 0,1179	2,293 (0,796; 6,606); 0,1241
	Anzahl Vortherapien (< 3 vs. ≥ 3)										
	< 3	211	32	15,2	215	20	9,3	1,743 (0,962; 3,158); 0,0669	1,630 (0,964; 2,757); 0,0758	0,0586 (-0,0034; 0,1207); 0,0640	1,621 (0,927; 2,836); 0,0902
	≥ 3	76	9	11,8	72	13	18,1	0,610 (0,243; 1,528); 0,2913	0,656 (0,299; 1,440); 0,3574	-0,0621 (-0,1769; 0,0526); 0,2886	0,463 (0,195; 1,101); 0,0814
	Tumormasse (*Bulky Disease)*										
	< 5 cm	120	18	15,0	132	14	10,6	1,487 (0,705; 3,139); 0,2976	1,414 (0,736; 2,718); 0,3455	0,0439 (-0,0388; 0,1266); 0,2978	1,443 (0,718; 2,902); 0,3034
	≥ 5 cm	167	23	13,8	155	19	12,3	1,143 (0,596; 2,193); 0,6870	1,124 0,637; 1,981); 0,7420	0,0151 (-0,0583; 0,0886); 0,6862	0,947 (0,514; 1,747); 0,8626
	CD38-Status										
	positiv	165	20	12,1	145	19	13,1	0,915 (0,467; 1,791); 0,7948	0,925 (0,514; 1,664); 0,8643	-0,0098 (-0,0840; 0,0643); 0,7951	0,805 (0,429; 1,510); 0,4990

Studie	Subgruppe	BR + Ibrutinib			BR + Placebo			OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teilnehmer	UE		Anzahl Studien-teilnehmer	UE					
			Anzahl	%		Anzahl	%				
	negativ	105	19	18,1	129	12	9,3	2,154 (0,993; 4,673); 0,0521	1,945 (0,990; 3,821); 0,0544	0,0879 (-0,0011; 0,1770); 0,0530	1,885 (0,911; 3,902); 0,0875
	unbekannt	17	2	11,8	13	2	15,4	0,733 (0,089; 6,041); 0,7731	0,765 (0,124; 4,730); 1,0000	-0,0362 (-0,2850; 0,2126); 0,7756	0,807 (0,113; 5,735); 0,8301
UE, die zum Tod führten											
CLL 3001	Ethnizität										
	weiß	262	18	6,9	262	16	6,1	1,134 (0,565; 2,276); 0,7230	1,125 (0,587; 2,158); 0,8595	0,0076 (-0,0345; 0,0498); 0,7228	0,982 (0,499; 1,932); 0,9584
	nicht weiß	25	1	4,0	25	2	8,0	0,479 (0,041; 5,652); 0,5590	0,500 (0,048; 5,168); 1,0000	-0,0400 (-0,1712; 0,0912); 0,5501	0,518 (0,047; 5,715); 0,5914
	Region										
	Nord-amerika	65	3	4,6	60	0	0,0	n. b. (0,000; n. b.); 0,9545	0,321 (0,040; 2,565); 0,2452	0,0462 (-0,0049; 0,0972); 0,0762	n. b. (0,000; n. b.); 0,9957
	Latein-amerika	14	1	7,1	18	4	22,2	0,269 (0,027; 2,733); 0,2672	1,071 (0,531; 2,163); 0,3547	-0,1508 (-0,3855; 0,0839); 0,2079	0,303 (0,034; 2,724); 0,2864
	Europa	208	15	7,2	208	14	6,7	1,077 (0,506; 2,292); 0,8474	n. b. (n. b.; n. b.); 1,0000	0,0048 (-0,0441; 0,0537); 0,8473	0,924 (0,444; 1,923); 0,8324
	Asien	n. b.	n. b.	n. b.	1	0	0,0	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.

Studie	Subgruppe	BR + Ibrutinib			BR + Placebo			OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teilnehmer	UE		Anzahl Studien-teilnehmer	UE					
			Anzahl	%		Anzahl	%				
	RAI-Stadium bei *Screening*										
	0-I	59	1	1,7	64	3	4,7	0,351 (0,035; 3,467); 0,3700	0,362 (0,039; 3,381); 0,6201	-0,0299 (-0,0913; 0,0314); 0,3392	0,338 (0,035; 3,254); 0,3478
	II	98	4	4,1	74	3	4,1	1,007 (0,218; 4,643); 0,9928	1,007 (0,232; 4,362); 1,0000	0,0003 (-0,0593; 0,0599); 0,9928	0,950 (0,213; 4,249); 0,9467
	III	33	2	6,1	43	3	7,0	0,860 (0,135; 5,469); 0,8732	0,869 (0,154; 4,904); 1,0000	-0,0092 (-0,1206; 0,1023); 0,8720	0,913 (0,153; 5,465); 0,9206
	IV	64	7	10,9	76	7	9,2	1,211 (0,401; 3,654); 0,7347	1,188 (0,440; 3,207); 0,7828	0,0173 (-0,0831; 0,1176); 0,7359	0,925 (0,320; 2,675); 0,8859
	unbekannt	33	5	15,2	30	2	6,7	2,500 (0,447; 13,981); 0,2968	2,273 (0,476; 10,854); 0,4295	0,0848 (-0,0666; 0,2363); 0,2721	2,510 (0,486; 12,963); 0,2719
	Anzahl Vortherapien (< 3 vs. ≥ 3)										
	< 3	211	12	5,7	215	8	3,7	1,560 (0,625; 3,898); 0,3409	1,528 (0,638; 3,664); 0,3680	0,0197 (-0,0205; 0,0599); 0,3378	1,456 (0,595; 3,566); 0,4106
	≥ 3	76	7	9,2	72	10	13,9	0,629 (0,226; 1,753); 0,3753	0,663 (0,267; 1,648); 0,4441	-0,0468 (-0,1498; 0,0562); 0,3733	0,441 (0,163; 1,193); 0,1069

Studie	Subgruppe	BR + Ibrutinib			BR + Placebo			OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teilnehmer	UE		Anzahl Studien-teilnehmer	UE					
			Anzahl	%		Anzahl	%				
Jegliches UE ≥ CTC-Grad 3											
CLL 3001	ECOG *Performance*-Status bei Randomisierung										
	0	124	104	83,9	126	96	76,2	1,625 (0,865; 3,051); 0,1311	1,101 (0,972; 1,247); 0,1551	0,0768 (-0,0218; 0,1754); 0,1268	1,285 (0,970; 1,702); 0,0809
	1	163	137	84,0	161	134	83,2	1,062 (0,589; 1,913); 0,8420	1,010 (0,917; 1,112); 0,8813	0,0082 (-0,0724; 0,0888); 0,8420	0,913 (0,717; 1,163); 0,4604
	Refraktäre Erkrankung										
	ja	74	11	14,9	74	14	18,9	0,748 (0,315; 1,778); 0,5113	0,786 (0,382; 1,616); 0,6615	-0,0405 (-0,1611; 0,0800); 0,5098	0,570 (0,257; 1,267); 0,1679
	nein	213	30	14,1	213	19	8,9	1,674 (0,910; 3,078); 0,0974	1,579 (0,918; 2,716); 0,1282	0,0516 (-0,0088; 0,1120); 0,0938	1,563 (0,879; 2,779); 0,1285
	del11q										
	nein	200	168	84,0	223	180	80,7	1,254 (0,758; 2,075); 0,3781	1,041 (0,953; 1,137); 0,4445	0,0328 (-0,0397; 0,1054); 0,3752	1,100 (0,889; 1,361); 0,3818
	ja	87	73	83,9	64	50	78,1	1,460 (0,64; 3,327); 0,3677	1,074 (0,916; 1,259); 0,4016	0,0578 (-0,0695; 0,1852); 0,3735	0,937 (0,649; 1,352); 0,7267

Studie	Subgruppe	BR + Ibrutinib			BR + Placebo			OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teilnehmer	UE		Anzahl Studien-teilnehmer	UE					
			Anzahl	%		Anzahl	%				
	β_2-Mikroglobulin zur *Baseline*										
	≤ 3,5 mg/L	100	12	12,0	109	10	9,2	1,350 (0,556; 3,277); 0,5072	1,308 (0,591; 2,894); 0,6527	0,0283 (-0,0554; 0,1119); 0,5078	1,235 (0,533; 2,861); 0,6228
	> 3,5 mg/L	187	29	15,5	178	23	12,9	1,237 (0,685; 2,232); 0,4803	1,200 (0,723; 1,993); 0,5498	0,0259 (-0,0457; 0,0974); 0,4786	1,111 (0,641; 1,923); 0,7078
	Herkunft										
	nicht hispanisch	254	211	83,1	251	201	80,1	1,221 (0,777; 1,916); 0,3863	1,037 (0,955; 1,127); 0,4223	0,0299 (-0,0377; 0,0975); 0,3857	1,065 (0,875; 1,296); 0,528
	andere	33	30	90,9	36	29	80,6	2,414 (0,569; 10,245); 0,2322	1,129 (0,930; 1,369); 0,3106	0,1035 (-0,0587; 0,2658); 0,2111	1,080 (0,644; 1,811); 0,7710
Zweiter Datenschnitt											
Jegliches UE											
CLL 3001	ECOG *Performance*-Status bei Randomisierung										
	0	124	123	99,2	126	123	97,6	3,000 (0,308; 29,233); 0,3443	1,016 (0,985; 1,049); 0,6220	0,0157 (-0,0152; 0,0467); 0,3184	1,235 (0,915; 1,667); 0,1686
	1	163	158	96,9	161	156	96,9	1,013 (0,288; 3,568); 0,9842	1,000 (0,962; 1,040); 1,0000	0,0004 (-0,0373; 0,0380); 0,9842	0,866 (0,678; 1,107); 0,2510

Studie	Subgruppe	BR + Ibrutinib			BR + Placebo			OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teilnehmer	UE		Anzahl Studien-teilnehmer	UE					
			Anzahl	%		Anzahl	%				
	Anzahl Vortherapien (< 3 vs. ≥ 3)										
	< 3	211	205	97,2	215	210	97,7	0,813 (0,244; 2,707); 0,7365	0,995 (0,964; 1,026); 0,7696	-0,0052 (-0,0353; 0,0250); 0,7363	0,875 (0,704; 1,087); 0,2268
	≥ 3	76	76	100	72	69	95,8	n. b. (0,000; n. b.); 0,9527	1,043 (0,994; 1,095); 0,1127	0,0417 (-0,0045; 0,0878); 0,0768	1,570 (1,071; 2,302); 0,0208
	CD38-Status										
	positiv	165	164	99,4	145	140	96,6	5,857 (0,676; 50,729); 0,1085	1,029 (0,996; 1,064); 0,1017	0,0284 (-0,0036; 0,0604); 0,0815	1,147 (0,890; 1,476); 0,2891
	negativ	105	101	96,2	129	127	98,4	0,398 (0,071; 2,215); 0,2926	0,977 (0,935; 1,021); 0,4123	-0,0226 (-0,0650; 0,0198); 0,2960	0,875 (0,645; 1,187); 0,3901
	unbekannt	17	16	94,1	13	12	92,3	1,333 (0,076; 23,541); 0,8443	1,020 (0,837; 1,241); 1,0000	0,0181 (-0,1649; 0,2011); 0,8463	0,658 (0,296; 1,462); 0,3044
Jegliches SUE											
CLL 3001	Alter										
	< 65 Jahre	144	75	52,1	160	60	37,5	1,812 (1,146; 2,863); 0,0109	1,389 (1,077; 1,791); 0,0113	0,1458 (0,0350; 0,2567); 0,0099	1,263 (0,895; 1,783); 0,1834
	.≥ 65 Jahre	143	84	58,7	127	67	52,8	1,275 (0,787; 2,064); 0,3231	1,113 (0,899; 1,380); 0,3292	0,0599 (-0,0587; 0,1784); 0,3223	1,041 (0,753; 1,439); 0,8097

Studie	Subgruppe	BR + Ibrutinib			BR + Placebo			OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teilnehmer	UE		Anzahl Studien-teilnehmer	UE					
			Anzahl	%		Anzahl	%				
	Anzahl Vortherapie (< 3 vs. ≥ 3)										
	< 3	211	111	52,6	215	91	42,3	1,513 (1,032; 2,217); 0,0339	1,243 (1,016; 1,521); 0,0415	0,1028 (0,0085; 0,1972); 0,0327	1,191 (0,900; 1,578); 0,2216
	≥ 3	76	48	63,2	72	36	50,0	1,714 (0,889; 3,304); 0,1074	1,263 (0,947; 1,684); 0,1353	0,1316 (-0,0268; 0,2900); 0,1036	1,026 (0,663; 1,588); 0,9089
	β_2-Mikroglobulin zur *Baseline*										
	≤ 3,5 mg/L	100	54	54,0	109	41	37,6	1,947 (1,121; 3,382); 0,0180	1,436 (1,061; 1,942); 0,0188	0,1639 (0,0304; 0,2973); 0,0161	1,455 (0,967; 2,191); 0,0720
	> 3,5 mg/L	187	105	56,1	178	86	48,3	1,370 (0,907; 2,068); 0,1345	1,162 (0,954; 1,416); 0,1432	0,0784 (-0,0239; 0,1806); 0,1330	1,025 (0,768; 1,368); 0,8674
UE, die zum Therapieabbruch führten											
CLL 3001	Alter										
	< 65 Jahre	144	14	9,7	160	15	9,4	1,041 (0,484; 2,239); 0,9180	1,037 (0,519; 2,073); 1,0000	0,0035 (-0,0627; 0,0697); 0,9181	0,907 (0,435; 1,888); 0,7932
	≥ 65 Jahre	143	30	21,0	127	18	14,2	1,607 (0,847; 3,051); 0,1466	1,480 (0,868; 2,523); 0,1546	0,0681 (-0,0221; 0,1582); 0,1391	1,369 (0,761; 2,463); 0,2945

Studie	Subgruppe	BR + Ibrutinib			BR + Placebo			OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teilnehmer	UE		Anzahl Studien-teilnehmer	UE					
			Anzahl	%		Anzahl	%				
	Region										
	Nord-amerika	65	11	16,9	60	11	18,3	0,907 (0,361; 2,279); 0,8362	0,923 (0,432; 1,971); 1,0000	-0,0141 (-0,1479; 0,1197); 0,8363	0,908 (0,394; 2,094); 0,8209
	Latein-amerika	14	2	14,3	18	8	44,4	0,208 (0,036; 1,214); 0,0810	0,321 (0,081; 1,282); 0,1241	-0,3016 (-0,5953; -0,0078); 0,0442	0,254 (0,053; 1,211); 0,0855
	Europa	208	31	14,9	208	14	6,7	2,427 (1,250; 4,711); 0,0088	2,214 (1,214; 4,039); 0,0109	0,0817 (0,0226; 0,1409); 0,0068	1,935 (1,025; 3,655); 0,0418
	Asien	0	0	n. b.	1	0	0,0	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
	RAI-Stadium bei *Screening*										
	Stadium 0-I	59	9	15,3	64	8	12,5	1,260 (0,452; 3,515); 0,6588	1,220 (0,504; 2,955); 0,7950	0,0275 (-0,0949; 0,1499); 0,6592	1,045 (0,400; 2,731); 0,9290
	II	98	6	6,1	74	4	5,4	1,141 (0,310; 4,199); 0,8424	1,133 (0,332; 3,870); 1,0000	0,0072 (-0,0629; 0,0772); 0,8410	0,920 (0,253; 3,347); 0,8988
	III	33	5	15,2	43	7	16,3	0,918 (0,263; 3,203); 0,8937	0,931 (0,324; 2,671); 1,0000	-0,0113 (-0,1760; 0,1535); 0,8933	0,957 (0,303; 3,022); 0,9409
	IV	64	13	20,3	76	9	11,8	1,898 (0,753; 4,784); 0,1745	1,715 (0,785; 3,750); 0,2435	0,0847 (-0,0377; 0,2071); 0,1751	1,511 (0,644; 3,546); 0,3428

Studie	Subgruppe	BR + Ibrutinib			BR + Placebo			OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teilnehmer	UE		Anzahl Studien-teilnehmer	UE					
			Anzahl	%		Anzahl	%				
	unbekannt	33	11	33,3	30	5	16,7	2,500 (0,751; 8,320); 0,1353	2,000 (0,786; 5,091); 0,1563	0,1667 (-0,0423; 0,3756); 0,1179	2,267 (0,787; 6,533); 0,1295
	Tumormasse (*Bulky Disease*)										
	< 5 cm	120	20	16,7	132	14	10,6	1,686 (0,810; 3,509); 0,1627	1,571 (0,831; 2,970); 0,1968	0,0606 (-0,0243; 0,1455); 0,1617	1,528 (0,769; 3,036); 0,2259
	≥ 5 cm	167	24	14,4	155	19	12,3	1,201 (0,630; 2,292); 0,5779	1,172 (0,669; 2,054); 0,6251	0,0211 (-0,0530; 0,0953); 0,5764	0,969 (0,528; 1,779); 0,9195
CLL 3001	CD38-Status										
	positiv	165	22	13,3	145	19	13,1	1,020 (0,528; 1,972); 0,9525	1,018 (0,574; 1,803); 1,0000	0,0023 (-0,0732; 0,0778); 0,9524	0,854 (0,461; 1,582); 0,6156
	negativ	105	20	19,0	129	12	9,3	2,294 (1,064; 4,946); 0,0341	2,048 (1,050; 3,992); 0,0360	0,0975 (0,0072; 0,1878); 0,0344	1,943 (0,944; 3,999); 0,0711
	unbekannt	17	2	11,8	13	2	15,4	0,733 (0,089; 6,041); 0,7731	0,765 (0,124; 4,730); 1,0000	-0,0362 (-0,2850; 0,2126); 0,7756	0,807 (0,113; 5,735); 0,8301
	Herkunft										
	nicht hispanisch	254	40	15,7	251	25	10,0	1,690 (0,991; 2,881); 0,0540	1,581 (0,990; 2,525); 0,0625	0,0579 (-0,0003; 0,1160); 0,0510	1,421 (0,859; 2,349); 0,1710

Studie	Subgruppe	BR + Ibrutinib			BR + Placebo			OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teilnehmer	UE		Anzahl Studien-teilnehmer	UE					
			Anzahl	%		Anzahl	%				
	andere	33	4	12,1	36	8	22,2	0,483 (0,131; 1,785); 0,2751	0,545 (0,181; 1,644); 0,3478	-0,1010 (-0,2766; 0,0746); 0,2596	0,507 (0,152; 1,687); 0,2680
	Diagnose										
	CLL	255	34	13,3	255	27	10,6	1,299 (0,759; 2,225); 0,3404	1,259 (0,784; 2,024); 0,4131	0,0275 (-0,0288; 0,0837); 0,3390	1,113 (0,669; 1,851); 0,6792
	SLL	32	10	31,3	32	6	18,8	1,970 (0,617; 6,286); 0,2523	1,667 (0,687; 4,041); 0,3870	0,1250 (-0,0850; 0,3350); 0,2432	1,803 (0,654; 4,969); 0,2545
UE, die zum Tod führten											
CLL 3001	Region										
	Nord-amerika	65	3	4,6	60	0	0,0	n. b. (0,000; n. b.); 0,9545	0,321 (0,040; 2,565); 0,2452	0,0462 (-0,0049; 0,0972); 0,0762	n. b. (0,000; n. b.); 0,9958
	Latein-amerika	14	1	7,1	18	4	22,2	0,269 (0,027; 2,733); 0,2672	1,333 (0,702; 2,532); 0,3547	-0,1508 (-0,3855; 0,0839); 0,2079	0,289 (0,032; 2,621); 0,2701
	Europa	208	20	9,6	208	15	7,2	1,369 (0,680; 2,753); 0,3787	n. b. (n. b.; n. b.); 0,4804	0,0240 (-0,0293; 0,0773); 0,3767	1,057 (0,538; 2,079); 0,8720
	Asien	n. b.	n. b.	n. b.	1	0	0,00	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.

Studie	Subgruppe	BR + Ibrutinib			BR + Placebo			OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teilnehmer	UE		Anzahl Studien-teilnehmer	UE					
			Anzahl	%		Anzahl	%				
CLL 3001	Komplex aberranter Karyotyp										
	Ja	18	2	11,1	19	3	15,8	0,667 (0,098; 4,541) 0,6788	0,704 (0,133; 3,735); 1,0000	-0,0468 (-0,2658; 0,1722); 0,6754	0,640 (0,107; 3,842); 0,6256
	nein	269	22	8,2	268	16	6,0	1,403 (0,720; 2,734); 0,3203	1,370 (0,736; 2,550); 0,4004	0,0221 (-0,0212; 0,0654); 0,3178	1,113 (0,581; 2,130); 0,7475
	Herkunft										
	nicht hispanisch	254	22	8,7	251	16	6,4	1,393 (0,713; 2,719); 0,3318	1,359 (0,731; 2,526); 0,3996	0,0229 (-0,0231; 0,0688); 0,3292	1,112 (0,581; 2,128); 0,7483
	andere	33	2	6,1	36	3	8,3	0,710 (0,111; 4,537); 0,7171	0,727 (0,129; 4,085); 1,0000	-0,0227 (-0,1443; 0,0988); 0,7141	0,569 0,089; 3,618); 0,5501
Jegliches UE ≥ CTC-Grad 3											
CLL 3001	*ECOG Performance*-Status bei Randomisierung										
	0	124	109	87,9	126	96	76,2	2,271 (1,153; 4,472); 0,0177	1,154 (1,026; 1,297); 0,0207	0,1171 (0,0232; 0,2111); 0,0145	1,315 (0,995; 1,738); 0,0545
	1	163	141	86,5	161	135	83,9	1,234 (0,667; 2,283); 0,5021	1,032 (0,942; 1,130); 0,5344	0,0265 (-0,0508; 0,1039) 0,5015	0,918 (0,722; 1,168); 0,4873

Tabelle 4-110: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Beleg für Effektmodifikation (p < 0,05), Endpunkte zu den Nebenwirkungen, Studie CLL3001, Gesamtpopulation

Studie	Subgruppe	BR + Ibrutinib			BR + Placebo			OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teil-nehmer	UE		Anzahl Studien-teil-nehmer	UE					
			An-zahl	%		An-zahl	%				
Erster Datenschnitt											
Jegliches SUE											
CLL 3001	Anzahl Vortherapien										
	< 3	211	103	48,8	215	89	41,4	1,350 (0,921; 1,980); 0,1242	1,179 (0,955; 1,456); 0,1441	0,0742 (-0,0201; 0,1685); 0,1228	1,204 (0,906; 1,600); 0,2015
	≥ 3	76	47	61,8	72	36	50,0	1,621 (0,843; 3,117); 0,1478	1,237 (0,925; 1,654); 0,1852	0,1184 (-0,0405; 0,2774); 0,1442	1,033 (0,667; 1,600); 0,8845
	Refraktäre Erkrankung										
	nein	213	102	47,9	213	94	44,1	1,163 (0,794; 1,703); 0,4369	1,085 (0,883; 1,333); 0,4963	0,0376 (-0,0570; 0,1321); 0,4364	1,102 (0,832; 1,460); 0,4967
	ja	74	48	64,9	74	31	41,9	2,561 (1,318; 4,975); 0,0055	1,548 (1,128; 2,125); 0,0082	0,2297 (0,0733; 0,3862); 0,0040	1,283 (0,813; 2,026); 0,2846

Studie	Subgruppe	BR + Ibrutinib			BR + Placebo			OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teil-nehmer	UE		Anzahl Studien-teil-nehmer	UE					
			An-zahl	%		An-zahl	%				
	Komplex aberranter Karyotyp										
	nein	269	140	52,0	268	115	42,9	1,444 (1,028; 2,029); 0,0343	1,213 (1,014; 1,451); 0,0381	0,0913 (0,0072; 0,1755); 0,0333	1,211 (0,945; 1,551); 0,1296
	ja	18	10	55,6	19	10	52,6	1,125 (0,308; 4,104); 0,8585	1,056 (0,583; 1,912); 1,0000	0,0292 (-0,2919; 0,3503); 0,8583	0,760 (0,309; 1,865); 0,5485
UE, die zum Therapieabbruch führten											
CLL 3001	Region										
	Nord-amerika	65	11	16,9	60	11	18,3	0,907 (0,361; 2,279); 0,8362	0,923 (0,432; 1,971); 1,0000	-0,0141 (-0,1479; 0,1197); 0,8363	0,910 (0,394; 2,099); 0,8248
	Latein-amerika	14	2	14,3	18	8	44,4	0,208 (0,036; 1,214); 0,0810	0,321 (0,081; 1,282); 0,1241	-0,3016 (-0,5953;-0,0078); 0,0442	0,267 (0,056; 1,267); 0,0965
	Europa	208	28	13,5	208	14	6,7	2,156 (1,100; 4,224); 0,0253	2,000 (1,084; 3,689); 0,0334	0,0673 (0,0098; 0,1248); 0,0219	1,832 (0,962; 3,490); 0,0655
	Asien	n. b.	n. b.	n. b.	1	0	0,0	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.

Studie	Subgruppe	BR + Ibrutinib			BR + Placebo			OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teil-nehmer	UE		Anzahl Studien-teil-nehmer	UE					
			An-zahl	%		An-zahl	%				
CLL 3001	Herkunft										
	nicht hispanisch	254	37	14,6	251	25	10,0	1,541 (0,898; 2,646); 0,1167	1,463 (0,908; 2,355); 0,1358	0,0461 (-0,0110; 0,1031); 0,1135	1,364 (0,820; 2,269); 0,2313
	andere	33	4	12,1	36	8	22,2	0,483 (0,131; 1,785); 0,2751	0,545 (0,181; 1,644); 0,3478	-0,1010 (-0,2766; 0,0746); 0,2596	0,514 (0,155; 1,710); 0,2780
Jegliches UE ≥ CTC-Grad 3											
CLL 3001	Komplex aberranter Karyotyp										
	nein	269	224	83,3	268	215	80,2	1,227 (0,791; 1,904); 0,3611	1,038 (0,958; 1,124); 0,3735	0,0305 (-0,0348; 0,0958); 0,3603	1,063 (0,879; 1,286); 0,5260
	ja	18	17	94,4	19	15	78,9	4,533 (0,455; 45,156); 0,1975	1,196 (0,924; 1,548); 0,3398	0,1550 (-0,0567; 0,3666); 0,1513	0,996 (0,491; 2,021); 0,9918

Studie	Subgruppe	BR + Ibrutinib			BR + Placebo			OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teil-nehmer	UE		Anzahl Studien-teil-nehmer	UE					
			An-zahl	%		An-zahl	%				
Zweiter Datenschnitt											
Jegliches SUE											
CLL 3001	Tumormasse (*Bulky Disease*)										
	< 5 cm	120	68	56,7	132	58	43,9	1,668 (1,013; 2,747); 0,0442	1,290 (1,006; 1,653); 0,0583	0,1273 (0,0047; 0,2499); 0,0419	1,377 (0,968; 1,958); 0,0748
	≥ 5 cm	167	91	54,5	155	69	44,5	1,492 (0,962; 2,316); 0,0741	1,224 (0,979; 1,531); 0,0758	0,0997 (-0,0090; 0,2085); 0,0722	1,026 (0,746; 1,412); 0,8734

Studie	Subgruppe	BR + Ibrutinib			BR + Placebo			OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teil-nehmer	UE		Anzahl Studien-teil-nehmer	UE					
			An-zahl	%		An-zahl	%				
UE, die zum Tod führten											
CLL 3001	del11q										
	ja	87	3	3,4	64	6	9,4	0,345 (0,083; 1,436); 0,1437	0,368 (0,096; 1,416); 0,1693	-0,0593 (-0,1403; 0,0218); 0,1518	0,3 (0,079; 1,277) 0,1064
	nein	200	21	10,5	223	13	5,8	1,8 (0,923; 3,893) 0,0817	1,8 (0,926; 3,502) 0,1059	0,04 (-0,0057; 0,0992) 0,0809	1,4 (0,747; 3,008) 0,2548

BR-Population – RCT CLL3001

Mortalität und Morbidität

Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben, Gesamtansprechen

Tabelle 4-111: Ergebnisse der Interaktionstests der Endpunkte Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben, Gesamtansprechen, Studie CLL3001, BR-Population

Endpunkt / Subgruppe	Gesamtüberleben		Progressionsfreies Überleben			Gesamtansprechen	
	ITT		IRC	INV		IRC	INV
	1. DS	2. DS	1. DS	1. DS	2. DS	1. DS	2. DS
Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	**0,0538**	0,2231	0,3050	**0,1245**	0,2205	**0,0260**	**0,0129**
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,3740	0,5211	0,7171	0,5108	0,2749	0,2039	0,7121
Ethnizität (weiß vs. nicht weiß)	0,9910	0,9897	0,9855	0,9863	0,9854	0,2346	0,4421
Region (Nordamerika vs. Lateinamerika vs. Europa vs. Asien)	0,9708	0,9984	0,8782	0,5394	0,4809	0,7611	0,9728
RAI-Stadium bei *Screening* (Stadium 0-I vs. II vs. III vs. IV)	0,5328	0,4959	**0,0673**	**0,1015**	0,2512	0,2358	**0,0931**
ECOG *Performance*-Status bei Randomisierung (0 vs. 1)	0,8669	0,5858	**0,0926**	**0,1896**	**0,1584**	**0,0431**	**0,0117**
Anzahl Vortherapien (< 3 vs. ≥ 3)	0,7905	0,8940	0,6417	**0,1574**	0,5053	0,6737	0,3676
Tumormasse (*Bulky Disease*) (< 5 cm vs. ≥ 5 cm)	0,4857	0,8925	0,4282	0,2363	**0,1917**	0,4675	0,9669
del11q (ja vs. nein)	0,9889	0,9888	**0,0012**	**0,0082**	**0,0050**	**0,0058**	**0,0041**
β_2-Mikroglobulin zur *Baseline* (≤ 3,5 mg/L vs. > 3,5 mg/L)	0,9926	0,9914	0,4873	**0,1007**	0,2161	0,5889	**0,1588**
Zytopenie zur *Baseline* (ja vs. nein)	0,7590	0,5924	0,3666	0,9512	0,7699	0,3929	0,4559

Endpunkt / Subgruppe	Gesamtüberleben		Progressionsfreies Überleben			Gesamtansprechen	
	ITT		IRC	INV		IRC	INV
	1. DS	2. DS	1. DS	1. DS	2. DS	1. DS	2. DS
Erhöhter LDH-Wert zur *Baseline* (erhöht vs. nicht erhöht)	0,6226	0,8291	0,9993	0,4735	0,5715	0,8393	0,7096
IgVH-Status (mutiert vs. nicht mutiert vs. unbekannt)	0,5624	0,8033	**0,1493**	**0,1207**	**0,1983**	**0,1648**	0,3606
ZAP-70-Wert (erhöht vs. nicht erhöht)	0,3784	0,6263	**0,0862**	**0,1359**	**0,0759**	0,4380	**0,0768**
CD38-Status (positiv vs. negativ vs. unbekannt)	0,4863	0,8102	**0,1766**	0,2698	**0,1913**	0,9250	0,6977
Komplex aberranter Karyotyp (ja vs. nein)	0,9974	0,9723	0,4659	0,7835	0,5467	0,3156	0,8041
Herkunft (nicht hispanisch vs.andere)	0,9902	0,9890	0,9862	0,7133	0,8239	0,2728	0,2969
Diagnose (CLL vs. SLL)	0,5117	0,6322	0,2096	**0,0193**	**0,0696**	0,2092	**0,1037**

DS: Datenschnitt; ITT: *Intention to treat*; RPSFT: *Rank Preserving Structural Failure Time*; vs: versus

Im Folgenden werden für alle Subgruppen, für die mindestens ein Hinweis auf eine Effektmodifikation vorliegt (p-Wert der Interaktionstest $\leq 0,2$), die detaillierten Ergebnisse berichtet.

Alter

Für die Subgruppenanalyse nach Alter zeigte sich bei den Endpunkten Gesamtüberleben (erster Datenschnitt ITT: p = 0,0538) und progressionsfreies Überleben (erster Datenschnitt INV: p = 0,1245) ein Hinweis auf Effektmodifikation. Des Weiteren zeigte sich für den Endpunkt Gesamtansprechen (erster Datenschnitt IRC: p = 0,0260; zweiter Datenschnitt INV: p = 0,0129) ein Beleg auf Effektmodifikation.

RAI-Stadium bei *Screening*

Für die Subgruppenanalyse nach RAI-Stadium bei *Screening* zeigte sich bei den Endpunkten progressionsfreies Überleben (erster Datenschnitt IRC: p = 0,0673 und INV: p = 0,1015) und Gesamtansprechen (zweiter Datenschnitt INV: p = 0,0931) ein Hinweis auf Effekt-modifikation.

ECOG *Performance*-Status bei Randomisierung

Die Subgruppenanalyse nach ECOG *Performance*-Status bei Randomisierung zeigte für den Endpunkt progressionsfreies Überleben (erster Datenschnitt IRC: p = 0,0926 und INV: p = 0,1896; zweiter Datenschnitt INV: p = 0,1584) einen Hinweis und für den Endpunkt Gesamtansprechen (erster Datenschnitt IRC: p = 0,0431; zweiter Datenschnitt INV: p = 0,0117) ein Beleg auf Effektmodifikation.

Anzahl Vortherapien

Die Subgruppenanalyse nach Anzahl Vortherapien zeigte bei dem Endpunkt progressionsfreies Überleben (erster Datenschnitt INV: p = 0,1574) einen Hinweis auf Effektmodifikation.

Tumormasse (*Bulky Disease*)

Für die Subgruppenanalyse nach Tumormasse (*Bulky Disease*) zeigte sich bei dem Endpunkt progressionsfreies Überleben (zweiter Datenschnitt INV: p = 0,1917) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

del11q

Für die Subgruppenanalyse nach del11q zeigten sich bei den Endunkten progressionsfreies Überleben (erster Datenschnitt IRC: p = 0,0012 und INV: p = 0,0082; zweiter Datenschnitt INV: p = 0,0050) und Gesamtansprechen (erster Datenschnitt IRC: p = 0,0058; zweiter Datenschnitt INV: p = 0,0041) ein Beleg auf Effektmodifikation.

β2-Mikroglobulin zur *Baseline*

Für die Subgruppenanalyse nach β_2-Mikroglobulin zur *Baseline* zeigte sich für die Endpunkte progressionsfreies Überleben (erster Datenschnitt INV: p = 0,1007) und Gesamtansprechen (zweiter Datenschnitt INV: p = 0,1588) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

IgVH-Status

Für die Subgruppenanalyse nach IgVH-Status zeigte sich für die Endpunkte progressionsfreies Überleben (erster Datenschnitt IRC: p = 0,1493 und INV: p = 0,1207; zweiter Datenschnitt: 0,1983) und für die Gesamtansprechrate (erster Datenschnitt IRC: p = 0,1648) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

ZAP-70-Wert

Für die Subgruppenanalyse nach ZAP-70-Wert zeigte sich für die Endpunkte progressionsfreies Überleben (erster Datenschnitt IRC: p = 0,0862 und INV: p = 0,1359; zweiter Datenschnitt: p = 0,0759) und für Gesamtansprechrate (zweiter Datenschnitt INV: p = 0,0768) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

CD38-Status

Für die Subgruppenanalyse nach CD38-Status zeigte sich für den Endpunkt progressionsfreies Überleben (erster Datenschnitt IRC: p = 0,1766; zweiter Datenschnitt INV: p = 0,1913) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Diagnose

Für die Subgruppenanalyse nach Diagnose zeigte sich für den Endpunkt progressionsfreies Überleben zum ersten Datenschnitt nach Prüfarzt-Auswertung (p = 0,0193) ein Beleg und für den zweiten Datenschnitt (p = 0,0696) ein Hinweis auf Effektmodifikation. Des Weiteren zeigte sich für den Endpunkt Gesamtansprechen (zweiter Datenschnitt INV: p = 0,1037) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Tabelle 4-112: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $0,05 < p \leq 0,20$, Endpunkte Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben, Studie CLL3001, BR-Population

Studie	Subgruppe	BR +Ibrutinib		BR + Placebo		HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teilnehmer	Monate, median	Anzahl Studien-teilnehmer	Monate, median	
Erster Datenschnitt						
Gesamtüberleben (ITT)						
CLL 3001	Alter					
	< 65 Jahre	31	n. e.	32	n. e.	0,132 (0,029; 0,590); 0,0018
	≥ 65 Jahre	22	n. e.	21	n. e.	0,844 (0,294; 2,418); 0,7513
Progressionsfreies Überleben (IRC)						
CLL 3001	RAI-Stadium bei *Screening*					
	0-I	12	n. e.	9	7,705	0,00 (0,00; 0,00); < 0,0001
	II	17	n. e.	12	8,557	0,224 (0,070; 0,721); 0,0058
	III	5	11,934	10	10,820	0,744 (0,185; 2,993); 0,6759
	IV	11	19,082	13	8,164	0,333 (0,123; 0,905); 0,0238
	unbekannt	8	16,656	9	11,082	0,664 (0,183; 2,409); 0,5313
	ECOG *Performance*-Status bei Randomisierung					
	0	19	n. e.	19	9,574	0,080 (0,018; 0,348); < 0,0001
	1	34	19,082	34	8,492	0,318 (0,168; 0,602); 0,0002

Studie	Subgruppe	BR +Ibrutinib		BR + Placebo		HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teilnehmer	Monate, median	Anzahl Studien-teilnehmer	Monate, median	
CLL 3001	IgVH-Status					
	mutiert	7	n. e.	7	17,639	0,00 (0,00; n. b.); 0,0152
	nicht mutiert	41	n. e.	40	8,492	0,222 (0,116; 0,423); < 0,0001
	unbekannt	5	12,885	6	10,328	1,009 (0,251; 4,057); 0,9903
	ZAP-70-Wert					
	erhöht	39	n. e.	38	8,492	0,185 (0,090; 0,381); < 0,001
	nicht erhöht	14	14,492	15	10,820	0,426 (0,172; 1,055); 0,0585
	CD38-Status					
	positiv	32	n. e.	24	7,705	0,219 (0,099; 0,485); < 0,0001
	negativ	16	n. e.	26	10,836	0,153 (0,052; 0,451); 0,0001
	unbekannt	5	8,525	3	9,574	n. b. n. b. 0,6997
Progressionsfreies Überleben (INV)						
CLL 3001	Alter					
	< 65 Jahre	31	n. e.	32	8,459	0,134 (0,061; 0,298); < 0,0001
	≥ 65 Jahre	22	n. e.	21	11,016	0,335 (0,149; 0,754); 0,0083
	RAI-Stadium bei *Screening*					
	0-I	12	n. e.	9	9,869	0,086 (0,018; 0,409); 0,0001

Studie	Subgruppe	BR +Ibrutinib		BR + Placebo		HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teilnehmer	Monate, median	Anzahl Studien-teilnehmer	Monate, median	
	II	17	n. e.	12	10,885	0,127 (0,035; 0,462); 0,0002
	III	5	n. e.	10	7,049	0,237 (0,048; 1,166); 0,0552
	IV	11	18,230	13	8,361	0,311 (0,112; 0,863); 0,0249
	unbekannt	8	16,656	9	13,770	0,813 (0,217; 3,048); 0,7593
	ECOG *Performance*-Status bei Randomisierung					
	0	19	n. e.	19	10,918	0,102 (0,030; 0,350); < 0,0001
	1	34	19,082	34	8,525	0,263 (0,136; 0,507); < 0,0001
	Anzahl Vortherapien					
	< 3	16	n. e.	26	10,770	0,050 (0,007; 0,373); 0,0035
	≥ 3	37	18,230	27	8,361	0,226 (0,116; 0,441); < 0,0001
	β_2-Mikroglobulin zur *Baseline*					
	≤ 3,5 mg/L	16	n. e.	12	10,852	0,052 (0,007; 0,406); 0,0049
	> 3,5 mg/L	37	19,082	41	8,557	0,272 (0,150; 0,493); < 0,0001
	IgVH-Status					
	mutiert	7	n. e.	7	17,639	0,00 (0,00; n. b.); 0,0464
	nicht mutiert	41	n. e.	40	8,459	0,165 (0,085; 0,321); < 0,0001

Studie	Subgruppe	BR +Ibrutinib		BR + Placebo		HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teilnehmer	Monate, median	Anzahl Studien-teilnehmer	Monate, median	
	unbekannt	5	16,426	6	12,639	0,472 (0,116; 1,923); 0,2950
	ZAP-70-Wert					
	erhöht	39	n. e.	38	8,525	0,168 (0,083; 0,343); < 0,0001
	nicht erhöht	14	18,230	15	10,852	0,347 (0,135; 0,894); 0,0225
Zweiter Datenschnitt						
Progressionsfreies Überleben (INV)						
CLL 3001	ECOG *Performance*-Status bei Randomisierung					
	0	19	n. e.	19	10,918	0,093 (0,031; 0,281); < 0,0001
	1	34	n. e.	34	8,525	0,263 (0,140; 0,495); < 0,0001
	Tumormasse (*Bulky Disease*)					
	< 5 cm	23	n. e.	16	11,082	0,295 (0,127; 0,687); 0,0046
	≥ 5 cm	30	n. e.	37	8,459	0,137 (0,064; 0,292); < 0,0001
	IgVH-Status					
	mutiert	7	n. e.	7	17,639	0,00 (0,00; n. b.); 0,9961
	nicht mutiert	41	n. e.	40	8,459	0,175 (0,093; 0,329); < 0,0001
	unbekannt	5	16,426	6	12,639	0,390 (0,096; 1,579); 0,1868

Studie	Subgruppe	BR +Ibrutinib		BR + Placebo		HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teilnehmer	Monate, median	Anzahl Studien-teilnehmer	Monate, median	
CLL 3001	ZAP-70-Wert					
	erhöht	39	n. e.	38	8,525	0,134 (0,066; 0,271); < 0,0001
	nicht erhöht	14	18,656	15	10,852	0,328 (0,131; 0,826), 0,0179
	CD38-Status					
	positiv	32	n. e.	24	7,836	0,166 (0,074; 0,369); < 0,0001
	negativ	16	n. e.	26	10,852	0,156 (0,062; 0,396); < 0,0001
	unbekannt	5	13,869	3	8,459	n. b.
	Diagnose					
	CLL	48	n. e.	45	8,557	0,157 (0,086; 0,284); < 0,0001
	SLL	5	16,656	8	12,639	0,622 (0,155; 2,498); 0,5029

Tabelle 4-113: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit p < 0,05, Endpunkte Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben, Studie CLL3001, BR-Population

Studie	Subgruppe	BR +Ibrutinib		BR + Placebo		HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teilnehmer	Monate, median	Anzahl Studien-teilnehmer	Monate, median	
Erster Datenschnitt						
Progressionsfreies Überleben (IRC)						
CLL 3001	del11q					
	ja	13	n. e.	9	4,066	0,00 (0,00; n. b.); < 0,0001

Studie	Subgruppe	BR +Ibrutinib		BR + Placebo		HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teilnehmer	Monate, median	Anzahl Studien-teilnehmer	Monate, median	
	nein	40	n. e.	44	10,820	0,367 (0,203; 0,665); 0,0006
Progressionsfreies Überleben (INV)						
CLL 3001	del11q					
	ja	13	n. e.	9	4,295	0,036 (0,004; 0,310); < 0,0001
	nein	40	n. e.	44	10,852	0,274 (0,148; 0,508); < 0,0001
	Diagnose					
	CLL	48	n. e.	45	8,557	0,163 (0,087; 0,303); < 0,001
	SLL	5	16,656	8	11,508	0,868 (0,206; 3,663); 0,8468
Zweiter Datenschnitt						
Progressionsfreies Überleben (INV)						
CLL 3001	del11q					
	ja	13	n. e.	9	4,295	0,036 (0,004; 0,310); 0,0025
	nein	40	n. e.	44	10,852	0,247 (0,138; 0,442); < 0,0001

Tabelle 4-114: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit 0,05 < p ≤ 0,20, Endpunkt Gesamtansprechen, Studie CLL3001, BR-Population

Studie	Subgruppe	BR +Ibrutinib			BR +Placebo			OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teilnehmer	ORR		Anzahl Studien-teilnehmer	ORR				
			Anzahl	%		Anzahl	%			
Erster Datenschnitt										
Gesamtansprechen (IRC)										
CLL 3001	IgVH-Status									
	mutiert	7	7	100	7	4	57,1	n. b. n. b. 0,9540	1,750 (0,921; 3,324); 0,0507	0,4286 (0,0620; 0,7952); 0,0219
	nicht mutiert	41	29	70,7	40	15	37,5	4,028 (1,591; 10,194); 0,0033	1,886 (1,208; 2,946); 0,0027	0,3323 (0,1276; 0,5370); 0,0015
	unbekannt	5	3	60,0	6	1	16,7	7,500 (0,458; 122,69); 0,1577	3,600 (0,524; 24,728); 0,1368	0,4333 (-0,0895; 0,9561); 0,1043
Zweiter Datenschnitt										
Gesamtansprechen (INV)										
CLL 3001	RAI-Stadium bei *Screening*									
	0-I	12	11	91,7	9	3	33,3	22,00 (1,857; 260,64); 0,0143	2,750 (1,075; 7,037); 0,0050	0,5833 (0,2379; 0,9287); 0,0009

Studie	Subgruppe	BR +Ibrutinib			BR +Placebo			OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teilnehmer	ORR		Anzahl Studien-teilnehmer	ORR				
			Anzahl	%		Anzahl	%			
CLL 3001	II	17	15	88,2	12	8	66,7	3,750 (0,560; 25,120); 0,1732	1,324 (0,856; 2,047); 0,1579	0,2157 (-0,0919; 0,5232); 0,1693
	III	5	4	80,0	10	2	20,0	16,00 (1,093; 234,24); 0,0429	4,00 (1,074; 14,896); 0,0253	0,600 (0,1706; 1,00); 0,0062
	IV	11	8	72,7	13	4	30,8	6,000 (1,018; 35,374); 0,0478	2,364 (0,969; 5,786); 0,0405	0,4196 (0,0560; 0,7832); 0,0237
	unbekannt	8	5	62,5	9	6	66,7	0,833 (0,114; 6,111); 0,8577	0,938 (0,462; 1,903); 0,8576	-0,0417 (-0,4971; 0,4137); 0,8577
	β_2-Mikroglobulin zur *Baseline*									
	≤ 3,5 mg/L	16	15	93,8	12	5	41,7	20,999 (2,049; 215,16); 0,0103	2,250 (1,138; 4,447); 0,0025	0,5208 (0,2177; 0,8239); 0,0008
	> 3,5 mg/L	37	28	75,7	41	18	43,9	3,975 (1,504; 10,506); 0,0054	1,724 (1,166; 2,549); 0,0044	0,3177 (0,1123; 0,5231); 0,0024
	ZAP-70-Wert									
	erhöht	39	33	84,6	38	14	36,8	9,427 (3,165; 28,076); <0,0001	2,297 (1,483; 3,556); <,0001	0,4777 (0,2871; 0,6684); <0,0001
	nicht erhöht	14	10	71,4	15	9	60,0	1,667 (0,353; 7,875); 0,5191	1,190 (0,701; 2,022); 0,5176	0,1143 (-0,2284; 0,4570); 0,5134

Studie	Subgruppe	BR +Ibrutinib			BR +Placebo			OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teilnehmer	ORR		Anzahl Studien-teilnehmer	ORR				
			Anzahl	%		Anzahl	%			
CLL 3001	Diagnose									
	CLL	48	40	83,3	45	18	40,0	7,500 (2,856; 19,692); <0,0001	2,083 (1,425; 3,045); <0,0001	0,4333 (0,2556; 0,6111); <0,0001
	SLL	5	3	60,0	8	5	62,5	0,900 (0,091; 8,899); 0,9282	0,960 (0,392; 2,348); 0,9282	-0,0250 (-0,5699; 0,5199); 0,9284

Tabelle 4-115: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit p < 0,05, Endpunkt Gesamtansprechen, Studie CLL3001, BR-Population

Studie	Subgruppe	BR +Ibrutinib			BR +Placebo			OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teilnehmer	ORR		Anzahl Studien-teilnehmer	ORR				
			Anzahl	%		Anzahl	%			
Erster Datenschnitt										
Gesamtansprechen (IRC)										
CLL 3001	Alter									
	< 65 Jahre	31	25	80,6	32	11	34,4	7,954 (2,515; 25,160); 0,0004	2,346 (1,410; 3,902); 0,0002	0,4627 (0,2472; 0,6782); <0,0001
	≥ 65 Jahre	22	14	63,6	21	9	42,9	2,333 (0,685; 7,946); 0,1753	1,485 (0,826; 2,669); 0,1721	0,2078 (-0,0841; 0,4997); 0,1629
	ECOG *Performance*-Status bei Randomisierung									
	0	19	17	89,5	19	6	31,6	18,417 (3,182; 106,58); 0,0011	2,833 (1,436; 5,590); 0,0003	0,5789 (0,3285; 0,8294); <0,0001
	1	34	22	64,7	34	14	41,2	2,619 (0,983; 6,981); 0,0543	1,571 (0,980; 2,520); 0,0519	0,2353 (0,0047; 0,4659); 0,0455

Studie	Subgruppe	BR +Ibrutinib			BR +Placebo			OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teilnehmer	ORR		Anzahl Studien-teilnehmer	ORR				
			Anzahl	%		Anzahl	%			
CLL 3001	del1q									
	ja	13	10	76,9	9	0	0,0	n. b. (0,000; n. b.); 0,9286	n. b. (n. b.; n. b.) 0,0004	0,7692 (0,5402; 0,9983); <0,0001
	nein	40	29	72,5	44	20	45,5	3,164 (1,269; 7,884); 0,0134	1,595 (1,095; 2,322); 0,0120	0,2705 (0,0685; 0,4724); 0,0087
Zweiter Datenschnitt										
Gesamtansprechen (INV)										
CLL 3001	Alter									
	< 65 Jahre	31	29	93,5	32	13	40,6	21,190 (4,291; 104,65); p= 0,0002	2,303 (1,500; 3,536); p=<0,0001	0,5292 (0,3384; 0,7201); <0,0001
	≥ 65 Jahre	22	14	63,6	21	10	47,6	1,925 (0,568; 6,519); 0,2927	1,336 (0,772; 2,313); 0,2904	0,1602 (-0,1331; 0,4535); 0,2845
	ECOG *Performance*-Status bei Randomisierung									
	0	19	19	100,0	9	19	47,4	n. b. (0,000; n. b.); 0,9453	2,111 (1,314; 3,391); 0,0002	0,5263 (0,3018; 0,7508); <0,0001
	1	34	24	70,6	34	14	70,6	3,429 (1,255; 9,370); 0,0163	1,714 (1,086; 2,706); p=0,0146	0,2941 (0,0687; 0,5196); 0,0106

Studie	Subgruppe	BR +Ibrutinib			BR +Placebo			OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teilnehmer	ORR		Anzahl Studien-teilnehmer	ORR				
			Anzahl	%		Anzahl	%			
CLL 3001	del1q									
	ja	13	11	84,6	9	0	0,0	n. b. (0,000; n. b.); 0,9256	n. b. (n. b.; n. b.) <0,0001	0,8462 (0,6500; 1,0000); <0,0001
	nein	40	32	80,0	44	23	52,3	3,652 (1,378; 9,680); 0,0092	1,530 (1,109; 2,112); 0,0076	0,2773 (0,0845; 0,4700); 0,0048

Krankheitsbezogene Symptome, Verbesserung und Verschlechterung um ≥1 Grad

Aufgrund der geringen Fallzahl werden zum Endpunkt krankheitsbezogene Symptome (Verbesserung/Verschlechterung um ≥ 1 Grad) für die BR-Population keine Subgruppenanalysen dargestellt.

EORTC QLQ-C30 Symptomskalen, MCID-Anstieg (10 Punkte)

Tabelle 4-116: Ergebnisse der Interaktionstests für MCID-Anstieg (Verschlechterung) (10 Punkte) EORTC QLQ-C30, Symptome, Studie CLL3001, BR-Population, erster Datenschnitt

Endpunkt / **Subgruppe**	**Fatigue**	**Übelkeit und Erbrechen**	**Schmerz**	**Dyspnoe**	**Insomnie**	**Appetit-losigkeit**	**Obstipation**	**Diarrhoe**	**Finanzielle Schwierig-keiten**
Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,4745	0,9048	0,2590	0,9905	0,3811	**0,0418**	**0,0795**	**0,0514**	0,8524
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,2674	0,4826	**0,0255**	**0,0978**	0,6858	0,3393	0,3609	0,4053	**0,0068**
Ethnizität (weiß vs. nicht weiß)	0,9751	0,3134	0,5805	0,2251	0,6245	0,7011	0,5088	0,5131	**0,1313**
Region (Nordamerika vs. Lateinamerika vs. Europa vs. Asien)	0,8127	0,2385	0,6049	0,3929	0,6617	0,4694	0,4929	0,5249	0,9442
RAI-Stadium bei *Screening* (Stadium 0-I vs. II vs. III vs. IV)	0,8003	**0,1826**	0,5396	k. A.	0,9519	0,4031	0,5154	**0,0579**	0,4697
ECOG *Performance*-Status bei Randomisierung (0 vs. 1)	0,9979	**0,1449**	0,8100	0,3984	0,2292	**0,0962**	0,2996	0,5634	0,4843
Anzahl Vortherapien (< 3 vs. ≥ 3)	0,3827	0,8186	0,8843	0,3800	0,3340	0,4754	0,5415	0,9832	0,4713

Endpunkt / Subgruppe	Fatigue	Übelkeit und Erbrechen	Schmerz	Dyspnoe	Insomnie	Appetit-losigkeit	Obstipation	Diarrhoe	Finanzielle Schwierig-keiten
Tumormasse (*Bulky Disease*) (< 5 cm vs. ≥ 5 cm)	0,9084	**0,1093**	0,8191	**0,0162**	**0,0975**	0,2439	0,3514	0,5654	0,2404
del11q (ja vs. nein)	0,3349	0,5480	**0,1425**	0,9182	**0,0249**	0,4106	0,6913	**0,1711**	0,5706
β_2-Mikroglobulin zur *Baseline* (≤ 3,5 mg/L vs. > 3,5 mg/L)	0,8912	0,5416	**0,1956**	0,2812	0,3563	**0,1248**	0,5415	0,7148	0,5230
Zytopenie zur *Baseline* (ja vs. nein)	0,6956	0,6588	0,7664	0,7205	0,3779	0,3928	0,7358	**0,0657**	0,5263
Erhöhter LDH-Wert zur *Baseline* (erhöht vs. nicht erhöht)	0,2358	0,6249	0,4984	**0,1529**	0,6539	0,7236	0,7445	**0,1215**	0,9341
IgVH-Status (mutiert vs. nicht mutiert vs. unbekannt)	0,9096	0,5057	0,2118	0,5380	0,5640	0,7946	0,5113	0,2268	0,8851
ZAP-70-Wert (erhöht vs. nicht erhöht)	0,6056	0,8183	**0,1333**	0,6899	0,9131	0,6248	0,2047	**0,0361**	0,6672

Endpunkt / Subgruppe	Fatigue	Übelkeit und Erbrechen	Schmerz	Dyspnoe	Insomnie	Appetit-losigkeit	Obstipation	Diarrhoe	Finanzielle Schwierig-keiten
CD38-Status (positiv vs. negativ vs. unbekannt)	**0,1751**	0,5423	**0,1458**	0,8886	0,4550	0,8632	0,5547	k. A.	**0,1113**
Komplex aber-ranter Karyotyp (ja vs. nein)	**0,1550**	0,4646	**0,1812**	0,5306	**0,0386**	0,5078	0,8439	1,000	0,9411
Herkunft (nicht hispanisch vs. andere)	0,8642	**0,1088**	0,5848	0,2947	**0,0325**	0,2230	0,6328	k. A.	0,5624
Diagnose (CLL vs. SLL)	0,6232	0,2690	0,8822	0,3836	0,8030	**0,1338**	0,5841	0,3642	0,5030

Im Folgenden werden für alle Subgruppen, für die mindestens ein Hinweis auf eine Effektmodifikation vorliegt (p-Wert der Interaktionstests ≤ 0,2), die detaillierten Ergebnisse berichtet.

Alter

Für die Subgruppenanalyse nach Alter zeigte sich beim Endpunkt Appetitlosigkeit (p = 0,0418) ein Beleg für eine Effektmodifikation. Darüber hinaus ergab sich für die Endpunkte Obstipation (p = 0,0795) und Diarrhoe (p = 0,0514) ein Hinweis auf eine Effektmodifikation

Geschlecht

Bei der Subgruppenanalyse nach Geschlecht zeigte sich zum einen beim Endpunkt Dyspnoe (p = 0,0978) ein Hinweis und zum anderen bei den Endpunkten Schmerz (p = 0,0255) und Finanzielle Schwierigkeiten (p = 0,0068) ein Beleg auf Effektmodifikation.

Ethnizität

Bei dem Endpunkt Finanzielle Schwierigkeiten (p = 0,1313) lieferte die Subgruppenanalyse nach Ethnizität einen Hinweis auf Effektmodifikation.

RAI-Stadium bei *Screening*

Für die Subgruppenanalyse nach RAI-Stadium bei *Screening* zeigte sich bei den Endpunkten Übelkeit und Erbrechen (p = 0,1826) und Diarrhoe (0,0579) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

ECOG *Performance*-Status bei Randomisierung

Einen Hinweis auf Effektmodifikation lieferte die Subgruppenanalyse nach ECOG *Performance*-Status bei Randomisierung für die Endpunkte Übelkeit und Erbrechen (p = 0,1449) sowie Appetitlosigkeit (p = 0,0962).

Tumormasse *(Bulky Disease)*

Hinweise auf Effektmodifikation zeigten sich für die Subgruppe Tumormasse *(Bulky Disease)* bei den Endpunkten Übelkeit und Erbrechen (p = 0,1093) und Insomnie (p = 0,0975). Des Weiteren lieferte die Analyse einen Beleg für eine Effektmodifikation bei dem Endpunkt Dyspnoe (p = 0,0162).

del11q

Für die Subgruppe Del11q lieferte die Analyse bei dem Endpunkt Insomnie (p = 0,0249) einen Beleg für eine Effektmodifikation. Hinweise auf Effektmodifikation zeigten sich bei den Endpunkten Schmerz (p = 0,1425) und Diarrhoe (p = 0,1711).

β_2-Mikroglobulin zur Baseline

Die Subgruppenanalyse nach β_2-Mikroglobulin zur *Baseline* lieferte für die Endpunkte Schmerz (p = 0,1956) und Appetitlosigkeit (p = 0,1248) einen Hinweis auf Effektmodifikation.

Zytopenie zur *Baseline*

Beim Endpunkt Diarrhoe (p = 0,0657) ergab die Subgruppenanalyse nach Zytopenie zur *Baseline* einen Hinweis auf Effektmodifikation.

Erhöhter LDH-Wert zur *Baseline*

Ein Hinweis auf Effektmodifikation ergab sich bei der Subgruppenanalyse nach erhöhtem LDH-Wert zur *Baseline* für die Endpunkte Dyspnoe (p = 0,1529) und Diarrhoe (p = 0,1215).

ZAP-70-Wert

Die Subgruppenanalyse nach ZAP-70-Wert lieferte für die Endpunkte Schmerz (p = 0,1333) und Diarrhoe (p = 0,0361) einen Hinweis bzw. Beleg auf Effektmodifikation.

CD38-Status

Die Subgruppenanalyse nach CD38-Status lieferte für die Endpunkte Fatigue (p = 0,1751), Schmerz (p = 0,1458) und Finanzielle Schwierigkeiten (p = 0,1113) einen Hinweis auf Effektmodifikation.

Komplex aberranter Karyotyp

Für die Subgruppe Komplex aberranter Karyotyp lieferte die Analyse einen Beleg für eine Effektmodifikation beim Endpunkt Insomnie (p = 0,0386) und Hinweise für die Endpunkte *Fatigue* (p = 0,1550) und Schmerz (p = 0,1812).

Herkunft

Die Subgruppenanalyse nach Herkunft ergab für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (p = 0,1088) einen Hinweis und für den Endpunkt Insomnie (p = 0,0325) ein Beleg für eine Effektmodifikation.

Diagnose

Beim Endpunkt Appetitlosigkeit (p = 0,1338) ergab die Subgruppenanalyse Diagnose einen Hinweis auf Effektmodifikation.

Tabelle 4-117: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit 0,05 < p ≤ 0,20 MCID Anstieg (Verschlechterung) (10 Punkte) EORTC, Symptome, Studie CLL3001, BR-Population, erster Datenschnitt

Studie	Subgruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teil-nehmer	Anstieg			Anzahl Studien-teil-nehmer	Anstieg						
			Anzahl	%	Median		Anzahl	%	Median				
Fatigue													
CLL 3001	CD38-Status												
	positiv	32	19	59,4	6,5	24	10	41,7	n. e.	2,046 (0,698; 5,997); 0,1919	1,425 (0,819; 2,478); 0,2081	0,177 (-0,0834; 0,4376); 0,1827	1,697 (0,783; 3,678); 0,1802
	negativ	16	10	62,5	6,2	26	16	61,5	5,4	1,042 (0,288; 3,761); 0,9504	1,016 (0,625; 1,652); 1,000	0,010 (-0,2924; 0,3117); 0,9503	1,048 (0,470; 2,339); 0,9079
	unbekannt	5	3	60,0	5,6	3	3	100,0	5,9	0,000 (0,000; I); 0,9525	0,600 (0,293; 1,227); 0,4643	-0,400 (-0,8294; 0,0294); 0,0679	0,584 (0,116; 2,941); 0,5144
	Komplex aberranter Karyotyp												
	nein	49	29	59,2	7,6	46	27	58,7	5,9	1,020 (0,450; 2,312); 0,9615	1,008 (0,721; 1,411); 1,000	0,005 (-0,1931; 0,2028); 0,9615	1,065 (0,626; 1,812); 0,8151
	ja	4	3	75,0	5,5	7	2	28,6	n. e.	7,500 (0,458; 122,70); 0,1576	2,625 (0,715; 9,640); 0,2424	0,464 (-0,0761; 1,000); 0,0922	3,045 (0,506; 18,318); 0,2240

Studie	Subgruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teil-nehmer	Anstieg			Anzahl Studien-teil-nehmer	Anstieg						
			Anzahl	%	Median		Anzahl	%	Median				
Übelkeit und Erbrechen													
CLL 3001 CLL 3001	RAI Stadium bei *Screening*												
	0-I	12	6	50,0	9,4	9	5	55,6	5,7	0,800 (0,141; 4,534); 0,8009	0,900 (0,399; 2,030); 1,000	-0,056 (-0,4862; 0,3750); 0,8004	1,021 (0,309; 3,372); 0,9729
	II	17	12	70,6	3,8	12	6	50,0	n. e.	2,400 (0,515; 11,184); 0,2650	1,412 (0,742; 2,687); 0,4384	0,206 (-0,1504; 0,5622); 0,2574	1,859 (0,653; 5,293); 0,2456
	III	5	2	40,0	n. e.	10	0	0,0	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
	IV	11	2	18,2	n. e.	13	4	30,8	n. e.	0,500 (0,072; 3,454); 0,4821	1,125 (0,411; 3,079); 0,6494	-0,126 (-0,4648; 0,2131); 0,4667	0,630 (0,115; 3,443); 0,5936
	unbekannt	8	4	50,0	n. e.	9	4	44,4	n. e.	1,250 (0,185; 8,444); 0,8189	n. b. (n. b.; n. b.); 1,000	0,056 (-0,4192; 0,5304); 0,8186	1,001 (0,243; 4,125); 0,9993
	ECOG *Performance*-Status bei Randomisierung												
	0	19	11	57,9	3,9	19	5	26,3	n. e.	3,850 (0,980; 15,124); 0,0535	2,200 (0,946; 5,119); 0,0991	0,316 (0,0183; 0,6133); 0,0375	2,926 (1,001; 8,548); 0,0497

Studie	Subgruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teil-nehmer	Anstieg			Anzahl Studien-teil-nehmer	Anstieg						
			Anzahl	%	Median		Anzahl	%	Median				
	1	34	15	44,1	n. e.	34	14	41,2	n. e.	1,128 (0,431; 2,950); 0,8063	1,071 (0,617; 1,860); 1,000	0,029 (-0,2056; 0,2644); 0,8062	1,124 (0,537; 2,350); 0,7568
	Tumormasse *(Bulky Disease)*												
	< 5 cm	23	12	52,2	9,4	16	3	18,8	n. e.	4,727 (1,056; 21,153); 0,0422	2,783 (0,933; 8,297); 0,0485	0,334 (0,0545; 0,6140); 0,0192	3,558 (0,990; 12,785); 0,0518
	≥ 5 cm	30	14	46,7	n. e.	37	16	43,2	n. e.	1,148 (0,436; 3,024); 0,7794	1,079 (0,634; 1,836); 0,8093	0,034 (-0,2052; 0,2737); 0,7793	1,140 (0,551; 2,360); 0,7232
	Herkunft												
	nicht hispanisch	49	24	49,0	11,4	49	19	38,8	n. e.	1,516 (0,679; 3,382); 0,3097	1,263 (0,803; 1,988); 0,4157	0,102 (-0,0934; 0,2975); 0,3062	1,425 (0,773; 2,626); 0,2568
	andere	4	2	50,0	n. e.	4	0	0,0	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Schmerz													
CLL 3001	del11q												
	nein	40	15	37,5	n. e.	44	23	52,3	13,8	0,548 (0,229; 1,310); 0,1760	0,717 (0,440; 1,171); 0,1946	-0,148 (-0,3582; 0,0627); 0,1689	0,634 (0,330; 1,218); 0,1714

Studie	Subgruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teil-nehmer	Anstieg			Anzahl Studien-teil-nehmer	Anstieg						
			Anzahl	%	Median		Anzahl	%	Median				
	ja	13	7	53,8	8,6	9	3	33,3	n. e.	2,333 (0,400; 13,608); 0,3464	1,615 (0,564; 4,626); 0,4149	0,205 (-0,2051; 0,6154); 0,3271	1,938 (0,498; 7,548); 0,3400
	β_2-Mikroglobulin zur *Baseline*												
	≤ 3,5 mg/L	16	6	37,5	n. e.	12	8	66,7	6,3	0,300 (0,062; 1,442); 0,1329	0,562 (0,266; 1,189); 0,2519	-0,292 (-0,6486; 0,0653); 0,1093	0,486 (0,166; 1,421); 0,1873
	≥ 3,5 mg/L	37	16	43,2	19,1	41	18	43,9	n. e.	0,974 (0,397; 2,386); 0,9533	0,985 (0,594; 1,634); 1,000	-0,007 (-0,2269; 0,2138); 0,9532	0,985 (0,502; 1,933); 0,9649
	ZAP-70-Werte												
	ja	39	17	43,6	n. e.	38	16	42,1	n. e.	1,062 (0,431; 2,621); 0,8953	1,035 (0,618; 1,735); 1,000	0,015 (-0,2062; 0,2359); 0,8953	1,064 (0,537; 2,110); 0,8588
	nein	14	5	35,7	19,1	15	10	66,7	8,8	0,278 (0,060; 1,286); 0,1013	0,536 (0,243; 1,179); 0,1431	-0,310 (-0,6558; 0,0368); 0,0798	0,402 (0,136; 1,189); 0,0994
	CD38-Status												
	positiv	32	13	40,6	n. e.	24	9	37,5	n. e.	1,140 (0,385; 3,380); 0,8127	1,083 (0,557; 2,107); 1,000	0,031 (-0,2266; 0,2891); 0,8122	1,183 (0,506; 2,769); 0,6982

Studie	Subgruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teil-nehmer	Anstieg			Anzahl Studien-teil-nehmer	Anstieg						
			Anzahl	%	Median		Anzahl	%	Median				
	negativ	16	7	43,8	n. e.	26	14	53,8	6,1	0,667 (0,190; 2,334); 0,5259	0,813 (0,420; 1,572); 0,7513	-0,101 (-0,4105; 0,2086); 0,5226	0,679 (0,272; 1,691); 0,4056
	unbekannt	5	2	40,0	19,1	3	3	100,0	8,8	0,000 (0,000;15E133); 0,9430	0,400 (0,137; 1,170); 0,1964	-0,600 (-1,000; -0,1706); 0,0062	0,156 (0,016; 1,560); 0,1138
	Komplex abberanter Karyotyp												
	nein	49	19	38,8	n. e.	46	23	50,0	13,9	0,633 (0,280; 1,431); 0,2720	0,776 (0,492; 1,223); 0,3060	-0,112 (-0,3110; 0,0865); 0,2683	0,723 (0,393; 1,330); 0,2965
	ja	4	3	75,0	5,5	7	3	42,9	n. e.	4,000 (0,265; 60,325); 0,3167	1,750 (0,628; 4,880); 0,5455	0,321 (-0,2393; 0,8822); 0,2613	2,020 (0,406; 10,052); 0,3902
Dyspnoe													
CLL 3001	Geschlecht												
	männlich	37	14	37,8	n. e.	32	12	37,5	n. e.	1,014 (0,382; 2,694); 0,9770	1,009 (0,549; 1,855); 1,000	0,003 (-0,2259; 0,2326); 0,9770	1,064 (0,490; 2,3100); 0,8761
	weiblich	16	7	43,8	n. e.	21	3	14,3	n. e.	4,667 (0,969; 22,463); 0,0547	3,063 (0,936; 10,025); 0,0667	0,295 (0,0092; 0,5801); 0,0431	3,644 (0,934; 14,219); 0,0627

Studie	Subgruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teil-nehmer	Anstieg			Anzahl Studien-teil-nehmer	Anstieg						
			Anzahl	%	Median		Anzahl	%	Median				
	Erhöhter LDH-Wert zur *Baseline*												
	nicht erhöht	39	17	43,6	n. e.	34	8	23,5	n. e.	2,511 (80,911; 6,924); 0,0751	1,853 (0,917; 3,743); 0,0874	0,201 (-0,0105; 0,4117); 0,0625	2,203 (0,945; 5,135); 0,0674
	erhöht	14	4	28,6	n. e.	19	7	36,8	n. e.	0,686 (0,155; 3,036); 0,6192	0,776 (0,281; 2,142); 0,7193	-0,083 (-0,4037; 0,2383); 0,6136	0,778 (0,227; 2,666); 0,6890
Insomnie													
CLL 3001	Tumormasse *(Bulky Disease)*												
	< 5 cm	23	7	30,4	n. e..	16	1	6,3	n. e.	6,562 (0,720; 59,853); 0,0953	4,870 (0,662; 35,830); 0,1091	0,242 (0,0195; 0,4642); 0,0330	5,880 (0,722; 47,899); 0,0978
	≥ 5 cm	30	9	30,0	n. e.	37	11	29,7	n. e.	1,013 (0,354; 2,901); 0,9808	1,009 (0,483; 2,110); 1,000	0,003 (-0,2177; 0,2231); 0,9808	1,044 (0,432; 2,521); 0,9241
Appetitlosigkeit													
CLL 3001	ECOG *Performance*-Status												
	0	19	7	36,8	n. e.	19	3	15,8	n. e.	3,111 (0,663; 14,596); 0,1501	2,333 (0,707; 7,698); 0,2691	0,211 (-0,0614; 0,4824); 0,1291	2,474 (0,639; 9,583); 0,1897

Studie	Subgruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teil-nehmer	Anstieg			Anzahl Studien-teil-nehmer	Anstieg						
			Anzahl	%	Median		Anzahl	%	Median				
	1	34	10	29,4	n. e.	34	13	38,2	n. e.	0,673 (0,245; 1,850); 0,4429	0,769 (0,392; 1,509); 0,6088	-0,088 (-0,3122; 0,1357); 0,4399	0,795 (0,348; 1,816); 0,5855
	β_2-Mikroglobulin zur *Baseline*												
	≤ 3,5 mg/L	16	8	50,0	11,0	12	3	25,0	n. e.	3,000 (0,586; 15,362); 0,1874	2,000 (0,669; 5,982); 0,2530	0,250 (-0,0965; 0,5965); 0,1573	2,508 (0,662; 9,503); 0,1760
	≥ 3,5 mg/L	37	9	24,3	n. e.	41	13	31,7	n. e.	0,692 (0,255; 1,879); 0,4704	0,767 (0,372; 1,583); 0,6152	-0,074 (-0,2723; 0,1247); 0,4660	0,746 (0,318; 1,748); 0,5000
	Diagnose												
	CLL	48	13	27,1	n. e.	45	13	28,9	n. e.	0,914 (0,370; 2,262); 0,8463	0,938 (0,488; 1,800); 1,000	-0,018 (-0,2007; 0,1645); 0,8463	0,949 (0,439; 2,050); 0,8940
	SLL	5	4	80,0	3,8	8	3	37,5	n. e.	6,667 (0,487; 91,327); 0,1554	2,133 (0,788; 5,777); 0,2657	0,425 (-0,0603; 0,9103); 0,0861	3,464 (0,728; 16,491); 0,1186

Studie	Subgruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teil-nehmer	Anstieg			Anzahl Studien-teil-nehmer	Anstieg						
			Anzahl	%	Median		Anzahl	%	Median				
Obstipation													
CLL 3001	Alter												
	< 65	31	11	35,5	n. e.	32	4	12,5	n. e.	3,850 (1,070; 13,849); 0,0390	2,839 (1,011; 7,970); 0,0413	0,230 (0,0261; 0,4336); 0,0270	3,176 (1,010; 9,992); 0,0481
	≥ 65	22	5	22,7	n. e.	21	6	28,6	n. e.	0,735 (0,186; 2,908); 0,6612	0,795 (0,285; 2,217); 0,7360	-0,058 (-0,3192; 0,2023); 0,6605	0,777 (0,237; 2,549); 0,6774
Diarrhoe													
CLL 3001	Alter												
	< 65	31	10	32,3	n. e.	32	8	25,0	n. e.	1,429 (0,476; 4,286); 0,5246	1,290 (0,587; 2,836); 0,5850	0,073 (-0,1501; 0,2953) 0,5229	1,392 (0,546; 3,551); 0,4882
	≥ 65	22	5	22,7	n. e.	21	11	52,4	11,7	0,267 (0,072; 0,995); 0,0492	0,434 (0,181; 1,037); 0,0618	-0,297 (-0,5727; -0,0203); 0,0354	0,366 (0,127; 1,058); 0,0634
	RAI-Stadium bei *Screening*												
	0-I	12	3	25,0	n. e.	9	5	55,6	8,5	0,267 (0,042; 1,702); 0,1622	0,450 (0,144; 1,408); 0,2031	-0,306 (-0,7123; 0,1012); 0,1409	0,438 (0,104; 1,838); 0,2591

Studie	Subgruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teil-nehmer	Anstieg			Anzahl Studien-teil-nehmer	Anstieg						
			Anzahl	%	Median		Anzahl	%	Median				
	II	17	6	35,3	n. e.	12	3	25,0	n. e.	1,636 (0,317; 8,453); 0,5567	1,412 (0,437; 4,560); 0,6942	0,103 (-0,2312; 0,4370); 0,5459	1,519 (0,373; 6,188); 0,5599
	III	5	2	40,0	n. e.	10	1	10,0	n. e.	6,000 (0,390; 92,268); 0,1988	4,000 (0,467; 34,238); 0,5055	0,300 (-0,1679; 0,7679); 0,2089	4,488 (0,406; 49,599); 0,2207
	IV	11	1	9,1	n. e.	13	7	53,8	11,7	0,086 (0,008; 0,878); 0,0385	0,169 (0,024; 1,169); 0,0335	-0,448 (-0,7674; -0,1277); 0,0061	0,141 (0,017; 1,152); 0,0676
	unbekannt	8	3	37,5	n. e.	9	3	33,3	n. e.	1,200 (0,164; 8,799); 0,8577	1,125 (0,311; 4,071); 1,000	0,042 (-0,4137; 0,4971); 0,8577	0,972 (0,196; 4,824); 0,9724
	del11q												
	nein	40	11	27,5	n. e.	44	13	29,5	n. e.	0,905 (0,350; 2,337); 0,8358	0,931 (0,472; 1,836); 1,000	-0,020 (-0,2136; 0,1727); 0,8356	0,935 (0,418; 2,092); 0,8700
	ja	13	4	30,8	n. e.	9	6	66,7	3,8	0,222 (0,036; 1,370); 0,1051	0,462 (0,181; 1,178); 0,1920	-0,359 (-0,7562; 0,0383); 0,0765	0,391 (0,107; 1,425); 0,1548
	Zytopenie zur *Baseline*												

Studie	Subgruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teil-nehmer	Anstieg			Anzahl Studien-teil-nehmer	Anstieg						
			Anzahl	%	Median		Anzahl	%	Median				
	nein	29	10	34,5	n. e.	21	5	23,8	n. e.	1,684 (0,476; 5,954); 0,4186	1,448 (0,580; 3,616); 0,5368	0,107 (-0,1445; 0,3580); 0,4050	1,676 (0,569; 4,938); 0,3486
	ja	24	5	20,8	n. e.	32	14	43,8	n. e.	0,338 (0,101; 1,132); 0,0786	0,476 (0,199; 1,140); 0,0924	-0,229 (-0,4657; 0,0074); 0,0576	0,425 (0,152; 1,185); 0,1019
	Erhöhter LDH-Wert zur *Baseline*												
	nicht erhöht	39	13	33,3	n. e.	34	11	32,4	n. e.	1,045 (0,393; 2,784); 0,9292	1,030 (0,533; 1,990); 1,000	0,010 (-0,2061; 0,2257); 0,9291	1,065 (0,476; 2,384); 0,8783
	erhöht	14	2	14,3	n. e.	19	8	42,1	n. e.	0,229 (0,040; 1,322); 0,0994	0,339 (0,085; 1,358); 0,1312	-0,278 (-0,5661; 0,0097); 0,0582	0,321 (0,067; 1,527); 0,1533

Studie	Subgruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teil-nehmer	Anstieg			Anzahl Studien-teil-nehmer	Anstieg						
			Anzahl	%	Median		Anzahl	%	Median				
Finanzielle Schwierigkeiten													
CLL 3001	Ethnizität												
	nicht-weiß	3	0	0,0	n. b.	5	3	60,0	7,1	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
	weiß	50	11	22,0	n. e.	48	18	37,5	n. e.	0,470 (0,193; 1,143); 0,0958	n. b. (n. b.) 0,1220	-0,155 (-0,3337; 0,0237); 0,0892	0,540 (0,255; 1,145) 0,1082
	CD38-Status												
	positiv	32	9	28,1	n. e.	24	8	33,3	n. e.	0,783 (0,249; 2,463); 0,6751	0,844 (0,382; 1,862); 0,7722	-0,052 (-0,2967; 0,1952); 0,6764	0,854 (0,329; 2,215); 0,7457
	negativ	16	1	6,3	n. e.	26	16	46,2	n. e.	0,078 (0,009; 0,679); 0,0208	0,135 (0,019; 0,945); 0,0140	-0,399 (-0,6244; -0,1737); 0,0005	0,102 (0,013; 0,786); 0,0285
	unbekannt	5	1	20,0	n. e.	3	1	33,3	n. e.	0,500 (0,019; 12,898); 0,6760	0,600 (0,056; 6,442); 1,000	-0,133 (-0,7717; 0,5050); 0,6823	0,671 (0,042; 10,771); 0,7780

Tabelle 4-118: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit p < 0,05, MCID-Anstieg (Verschlechterung) (10 Punkte)EORTC, Symptome, Studie CLL3001, BR-Population, erster Datenschnitt

Studie	Sub-gruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teil-nehmer	Anstieg			Anzahl Studien-teil-nehmer	Anstieg						
			An-zahl	%	Me-dian		An-zahl	%	Me-dian				
Schmerz													
CLL 3001	Geschlecht												
	männlich	37	18	48,6	16,7	32	13	40,6	n. e.	1,385 (0,532; 3,601); 0,5046	1,198 (0,702; 2,042); 0,6285	0,080 (-0,1541; 0,3145); 0,5021	1,252 (0,611; 2,563); 0,5392
	weiblich	16	4	25,0	n. e.	21	13	61,9	8,8	0,205 (0,049; 0,861); 0,0304	0,404 (0,162; 1,006); 0,0453	-0,369 (-0,660; -0,0721); 0,0148	0,327 (0,106; 1,006); 0,0513
Dyspnoe													
	Tumormasse *(Bulky Disease)*												
	< 5 cm	23	12	52,2	8,2	16	2	12,5	n. e.	7,636 (1,406; 41,488); 0,0186	4,174 (1,078; 16,168); 0,0173	0,397 (0,1361; 0,6574); 0,0029	5,831 (1,291; 26,330); 0,0219
	≥ 5 cm	30	9	30,0	n. e.	37	13	35,1	n. e.	0,791 (0,282; 2,221); 0,6565	0,854 (0,424; 1,720); 0,7948	-0,051 (-0,2762; 0,1735); 0,6544	0,849 (0,361; 1,997); 0,7071
Insomnie													
CLL 3001	del11q												
	nein	40	13	32,5	n. e.	44	7	15,9	n. e.	2,545 (0,896; 7,231); 0,0795	2,043 (0,906; 4,606); 0,1226	0,166 (-0,0151; 0,3469); 0,0723	2,305 (0,918; 5,789); 0,0754

Studie	Sub-gruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teil-nehmer	Anstieg			Anzahl Studien-teil-nehmer	Anstieg						
			An-zahl	%	Me-dian		An-zahl	%	Me-dian				
	ja	13	3	23,1	n. e.	9	5	55,6	5,7	0,240 (0,038; 1,514); 0,1289	0,415 (0,131; 1,314); 0,1870	-0,325 (-0,7221; 0,0725); 0,1091	0,364 (0,087; 1,533); 0,1684
	Komplex aberranter Karyotyp												
	nein	49	14	28,6	n. e.	46	12	26,1	n. e.	1,133 (0,459; 2,799); 0,7861	1,095 (0,567; 2,114); 0,8215	0,025 (-0,1543; 0,2040); 0,7858	1,168 (0,539; 2,529); 0,6934
	ja	4	2	50,0	n. e.	7	0	0,0	n. e.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
	Herkunft												
	nicht hispanisch	49	16	32,7	n. e.	49	10	20,4	n. e.	1,891 (0,756; 4,725); 0,1730	1,600 (0,808; 3,170); 0,2524	0,122 (-0,0507; 0,2956); 0,1657	1,766 (0,800; 3,896); 0,1592
	andere	4	0	0,0	n. b.	4	2	50,0	n. e.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Appetitlosigkeit													
CLL 3001	Alter												
	< 65	31	13	41,9	n. e.	32	8	25,0	n. e.	2,166 (0,742; 6,328); 0,1576	1,677 (0,809; 3,478); 0,1877	0,169 (-0,0602; 0,3989); 0,1481	2,023 (0,837; 4,887); 0,1175
	≥ 65	22	4	18,2	n. e.	21	8	38,1	n. e.	0,361 (0,089; 1,459); 0,1528	0,477 (0,169; 1,351); 0,1854	-0,199 (-0,4620; 0,0638); 0,1376	0,396 (0,118; 1,326); 0,1331

Studie	Sub-gruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teil-nehmer	Anstieg			Anzahl Studien-teil-nehmer	Anstieg						
			An-zahl	%	Me-dian		An-zahl	%	Me-dian				
Diarrhoe													
CLL 3001	ZAP-70-Werte												
	nein	14	5	35,7	n. e.	15	2	13,3	n. e.	3,611 (0,570; 22,896); 0,1730	2,679 (0,616; 11,640); 0,2148	0,224 (-0,0805; 0,5281); 0,1494	3,152 (0,611; 16,268); 0,1703
	ja	39	10	25,6	n. e.	38	17	44,7	n. e.	0,426 (0,163; 1,115); 0,0821	0,573 (0,302; 1,088); 0,0977	-0,191 (-0,4002; 0,0183); 0,0736	0,519 (0,237; 1,141); 0,1027
Finanzielle Schwierigkeiten													
CLL 3001	Geschlecht												
	männlich	37	5	13,5	n. e.	32	16	50,0	7,7	0,156 (0,049; 0,503); 0,0019	0,270 (0,111; 0,655); 0,0015	-0,365 (-0,5702; -0,1596); 0,0005	0,213 (0,078; 0,583); 0,0026
	weiblich	16	6	37,5	n. e.	21	5	23,8	n. e.	1,920 (0,461; 7,989); 0,3699	1,575 (0,584; 4,250); 0,4753	0,137 (-0,1622; 0,4360); 0,3696	1,730 (0,526; 5,689); 0,3668

EORTC QLQ-C30 Symptomskalen, MCID-Abnahme (10 Punkte)

Tabelle 4-119: Ergebnisse der Interaktionstests für MCID-Abnahme (Verbesserung) (10 Punkte) EORTC QLQ-C30, Symptome, Studie CLL3001, BR-Population, erster Datenschnitt

Endpunkt / Subgruppe	Fatigue	Übelkeit und Erbrechen	Schmerz	Dyspnoe	Insomnie	Appetit-losigkeit	Obstipation	Diarrhoe	Finanzielle Schwierig-keiten
Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	**0,0719**	**0,1120**	**0,0400**	**0,0033**	**0,0075**	0,6285	0,4710	0,4024	0,8068
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,4166	**0,0028**	0,9664	0,6338	0,6259	0,3100	0,5232	0,4391	0,8922
Ethnizität (weiß vs. weiß nicht)	0,8533	1,000	**0,0489**	0,5049	0,9390	0,5440	0,2037	0,9156	**0,0871**
Region (Nordamerika vs. Lateinamerika vs. Europa vs. Asien)	0,6062	**0,0724**	0,7243	0,7875	**0,1313**	**0,1774**	0,4902	0,9892	0,8580
RAI-Stadium bei *Screening* (Stadium 0-I vs. II vs. III vs. IV vs. unbekannt)	0,6671	**0,1113**	0,3016	0,2871	0,4915	0,9744	0,2513	0,3682	k. A.
ECOG *Performance*-Status bei Randomisierung (0 vs. 1)	0,4137	0,7554	0,4757	0,5425	0,3540	0,3374	**0,0166**	0,3677	**0,0572**

Endpunkt / Subgruppe	Fatigue	Übelkeit und Erbrechen	Schmerz	Dyspnoe	Insomnie	Appetit-losigkeit	Obstipation	Diarrhoe	Finanzielle Schwierig-keiten
Anzahl Vortherapien (< 3 vs. ≥ 3)	0,3738	0,4761	0,9228	**0,1699**	0,3976	0,5340	0,9009	0,4414	0,3545
Tumormasse *(Bulky Disease*) (< 5 cm vs. ≥ 5 cm)	0,8378	**0,0592**	0,5416	0,5137	0,4283	0,6701	0,3279	0,3694	0,5937
del11q (ja vs. nein)	**0,0390**	0,7976	0,7168	0,3690	0,2159	0,4984	0,9011	**0,1460**	0,8948
β_2-Mikroglobulin zur *Baseline* (≤ 3,5 mg/L vs. > 3,5 mg/L)	0,6139	**0,1329**	0,7178	0,5806	0,7936	0,5003	**0,0335**	0,4526	**0,0613**
Zytopenie zur *Baseline* (ja vs. nein)	0,4612	**0,0637**	**0,1667**	0,2667	0,2599	0,3277	0,4804	**0,0045**	0,8615
Erhöhter LDH-Wert zur *Baseline* (erhöht vs. nicht erhöht)	**0,1252**	0,5996	0,7486	0,7381	0,3950	0,3039	0,2367	0,6236	0,5148
IgVH-Status (mutiert vs. nicht mutiert vs. unbekannt)	0,4964	0,8086	0,7388	0,7071	0,2936	**0,1249**	0,9273	0,9174	0,7259
ZAP-70-Wert (erhöht vs. nicht erhöht)	0,4946	0,2914	0,2252	**0,1736**	**0,1769**	**0,0916**	0,3214	0,7693	**0,0289**

Endpunkt / Subgruppe	Fatigue	Übelkeit und Erbrechen	Schmerz	Dyspnoe	Insomnie	Appetit-losigkeit	Obstipation	Diarrhoe	Finanzielle Schwierig-keiten
CD38-Status (positiv vs. negativ vs. unbekannt)	0,7415	0,5636	**0,1116**	0,4019	0,2936	0,3037	0,3641	0,7936	0,3527
Komplex aber-ranter Karyotyp (ja vs. nein)	**0,0235**	0,9764	0,9586	**0,1755**	0,5420	0,5133	**0,0079**	0,4959	**0,0358**
Herkunft (nicht hispanisch vs.andere)	1,000	0,7986	0,9597	0,5195	k. A.	0,8619	1,000	1,000	0,2646
Diagnose (CLL vs. SLL)	0,3972	0,5368	0,6794	0,6270	0,9855	0,6225	0,4549	0,8573	0,4285

Im Folgenden werden für alle Subgruppen, für die mindestens ein Hinweis auf eine Effektmodifikation vorliegt (p-Wert der Interaktionstests ≤ 0,2), die detaillierten Ergebnisse berichtet.

Alter

Für die Subgruppenanalyse nach Alter zeigte sich bei den Endpunkten *Fatigue* (p = 0,0719) und Übelkeit und Erbrechen (p = 0,1120) ein Hinweis auf Effektmodifikation. Darüber hinaus ergab sich für die Endpunkte Schmerz (p = 0,0400), Dyspnoe (p = 0,0033) und Insomnie (p = 0,0075) ein Beleg für eine Effektmodifikation.

Geschlecht

Bei der Subgruppenanalyse nach Geschlecht zeigte sich beim Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (p = 0,0028) ein Beleg für eine Effektmodifikation.

Ethnizität

Bei dem Endpunkt Finanzielle Schwierigkeiten (p = 0,0871) lieferte die Subgruppenanalyse nach Ethnizität einen Hinweis auf Effektmodifikation. Des Weiteren lieferte die Analyse beim Endpunkt Schmerz (p = 0,0489) einen Beleg für eine Modifikation.

Region

Die Subgruppenanalyse nach Region ergaben sich Hinweise auf Effektmodifikation für die Endpunkte Übelkeit und Erbrechen (p = 0,0724), Insomnie (p = 0,1313) und Appetitlosigkeit (p = 0,1774).

RAI-Stadium bei *Screening*

Für die Subgruppenanalyse nach RAI-Stadium bei *Screening* zeigte sich bei dem Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (p = 0,1113) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

ECOG *Performance*-Status bei Randomisierung

Einen Hinweis auf Effektmodifikation lieferte die Subgruppenanalyse nach ECOG *Performance*-Status bei Randomisierung für den Endpunkt Finanzielle Schwierigkeit (p = 0,0572), sowie eine Beleg auf Effektmodifikation beim Endpunkt Obstipation (p = 0,0166).

Anzahl Vortherapien

Für die Subgruppe Anzahl Vortherapien lieferte die Subgruppenanalyse für den Endpunkt Dyspnoe (p = 0,1699) einen Hinweis auf eine Effektmodifikation.

Tumormasse *(Bulky Disease)*

Ein Hinweis auf Effektmodifikation zeigte sich für die Subgruppe Tumormasse *(Bulky Disease)* bei dem Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (p = 0,0592).

del11q

Für die Subgruppe del11q lieferte die Analyse bei dem Endpunkt *Fatigue* (p = 0,0390) einen Beleg für eine Effektmodifikation. Hinweise auf Effektmodifikation zeigte sich bei dem Endpunkt Diarrhoe (p = 0,1460).

β_2-Mikroglobulin zur *Baseline*

Die Subgruppenanalyse nach β_2-Mikroglobulin zur *Baseline* lieferte für die Endpunkte Übelkeit und Erbrechen (p = 0,1329) und Finanzielle Schwierigkeiten (p = 0,0613) einen Hinweis auf Effektmodifikation. Beim Endpunkt Obstipation (p = 0,0335) zeigte sich ein Beleg für eine Effektmodifikation.

Zytopenie zur *Baseline*

Bei den Endpunkten Übelkeit und Erbrechen (p = 0,0637) und Schmerz (p = 0,1667) ergab die Subgruppenanalyse nach Zytopenie zur *Baseline* einen Hinweis auf Effektmodifikation. Für den Endpunkt Diarrhoe (p = 0,0045) zeigte sich eine Beleg auf eine Effektmodifikation.

Erhöhter LDH-Wert zur *Baseline*

Ein Hinweis auf Effektmodifikation ergab sich bei der Subgruppenanalyse nach erhöhtem LDH-Wert zur *Baseline* für den Endpunkt Fatigue (p = 0,1252).

IgVH-Status

Beim Endpunkt Appetitlosigkeit (p = 0,1249) lieferte die Subgruppenanalyse nach IgvH-Status einen Hinweis auf Effektmodifikation.

ZAP-70-Wert

Die Subgruppenanalyse nach ZAP-70-Wert lieferte für die Endpunkte Dyspnoe (p = 0,1736), Insomnie (p = 0,1769) und Appetitlosigkeit (p = 0,0916) einen Hinweis bzw. für den Endpunkt Finanzielle Schwierigkeiten (p = 0,0289) einen Beleg für eine Effektmodifikation.

CD38-Status

Die Subgruppenanalyse nach CD38-Status lieferte für den Endpunkt Schmerz (p = 0,1116), einen Hinweis auf Effektmodifikation.

Komplex aberranter Karyotyp

Für die Subgruppe Komplex aberranter Karyotyp lieferte die Analyse einen Beleg für eine Effektmodifikation bei den Endpunkten *Fatigue* (p = 0,0235), Obstipation (p = 0,0079) und Finanzielle Schwierigkeiten (p = 0,0358). Ein Hinweis für eine Effektmodifikation zeigte sich beim Endpunkt Dyspnoe (p = 0,1755).

Tabelle 4-120: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit 0,05 < p ≤ 0,20 MCID-Abnahme (Verbesserung) (10 Punkte) EORTC, Symptome, Studie CLL3001, BR-Population, erster Datenschnitt

Studie	Sub-gruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teil-nehmer	Abnahme			Anzahl Studien-teil-nehmer	Abnahme						
			An-zahl	%	Me-dian		An-zahl	%	Me-dian				
Fatigue													
CLL 3001	Alter												
	< 65	31	19	61,3	5,6	32	15	46,9	n. e.	1,794 (0,659; 4,888); 0,2528	1,308 (0,823; 2,077); 0,3152	0,144 (-0,0994; 0,3877); 0,2459	1,556 (0,778; 3,111); 0,2116
	≥ 65	22	6	27,3	n. e.	21	10	47,6	n. e.	0,413 (0,116; 1,470); 0,1720	0,573 (0,253; 1,296); 0,2152	-0,203 (-0,4868; 0,0798); 0,1592	0,464 (0,167; 1,292); 0,1415
	Erhöhter LDH-Wert zur *Baseline*												
	nicht erhöht	39	20	51,3	11,6	34	14	41,2	n. e.	1,504 (0,595; 3,803); 0,3888	1,245 (0,752; 2,064); 0,4821	0,101 (-0,1269; 0,3290); 0,3850	1,409 (0,703; 2,825); 0,3342
	erhöht	14	5	35,7	n. e.	19	11	57,9	4,2	0,404 (0,097; 1,676); 0,2119	0,617 (0,277; 1,374); 0,2960	-0,222 (-0,5569; 0,1133); 0,1945	0,459 (0,157; 1,342); 0,1546

Studie	Sub-gruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teil-nehmer	Abnahme			Anzahl Studien-teil-nehmer	Abnahme						
			An-zahl	%	Me-dian		An-zahl	%	Me-dian				
Übelkeit und Erbrechen													
CLL 3001	Alter												
	< 65	31	9	29,0	n. e.	32	3	9,4	n. e.	3,954 (0,957; 16,347); 0,0576	3,097 (0,924; 10,382); 0,0596	0,197 (0,0075; 0,3856); 0,0415	3,443 (0,927; 12,790); 0,0648
	≥ 65	22	2	9,1	n. e.	21	3	14,3	n. e.	0,600 (0,090; 4,008); 0,5981	0,636 (0,118; 3,436); 0,6640	-0,052 (-0,2439; 0,1400); 0,5957	0,639 (0,106; 3,854); 0,6249
	Region												
	Nordamerika	12	5	41,7	n. e.	11	2	18,2	n. e.	3,214 (0,474; 21,800); 0,2319	2,292 (0,553; 9,492); 0,3707	0,235 (-0,1254; 0,5951); 0,2013	3,047 (0,579; 16,047); 0,1887
	Lateinamerika	3	2	66,7	8,3	6	0	0,0	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
	Europa	38	4	10,5	n. e.	36	4	11,1	n. e.	0,941 (0,217; 4,083); 0,9355	- (-;-); 1,000	-0,006 (-0,1475; 0,1358); 0,9355	0,941 (0,234; 3,789); 0,9316
	RAI-Stadium bei *Screening*												
	0-I	12	3	25,0	n. e.	9	2	22,2	n. e.	1,167 (0,151; 9,006); 0,8825	1,125 (0,235; 5,389); 1,000	0,028 (-0,3380; 0,3936); 0,8817	1,170 (0,192; 7,138); 0,8648
	II	17	3	17,6	n. e.	12	0	0,0	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.

Studie	Sub-gruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teil-nehmer	Abnahme			Anzahl Studien-teil-nehmer	Abnahme						
			An-zahl	%	Me-dian		An-zahl	%	Me-dian				
	III	5	2	40,0	n. e.	10	1	10,0	n. e.	6,000 (0,390; 92,268); 0,1988	3,375 (0,433; 26,296); 0,5055	0,300 (-0,1679; 0,7679); 0,2089	4,991 (0,426; 58,449); 0,2003
	IV	11	0	0,0	n. b.	13	2	15,4	n. e.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
	unbekannt	8	3	37,5	n. e.	9	1	11,1	n. e.	4,800 (0,385; 59,885); 0,2232	n. b. (n. b.); 0,2941	0,264 (-0,1294; 0,6572); 0,1885	3,660 (0,380; 35,228); 0,2614
	Tumormasse *(Bulky Disease)*												
	< 5 cm	23	4	17,4	n. e.	16	4	25,0	n. e.	0,632 (0,132; 3,014); 0,5644	0,696 (0,203; 2,381); 0,6937	-0,076 (-0,3388; 0,1866); 0,5703	0,593 (0,148; 2,373); 0,4599
	≥ 5 cm	30	7	23,3	n. e.	37	2	5,4	n. e.	5,326 (1,016; 27,933); 0,0479	4,317 (0,967; 19,266); 0,0671	0,179 (0,0113; 0,3473); 0,0364	4,995 (1,023; 24,386); 0,0468
	β_2-Mikroglobulin zur *Baseline*												
	≤ 3,5 mg/L	16	3	18,8	n. e.	12	0	0,0	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
	> 3,5 mg/L	37	8	21,6	n. e.	41	6	14,6	n. e.	1,609 (0,501; 5,171); 0,4244	n. b. (n. b.); 0,5569	0,070 (-0,1013; 0,2410); 0,4237	1,620 (0,556; 4,723); 0,3767
	Zytopenie zur *Baseline*												

Studie	Sub-gruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teil-nehmer	Abnahme			Anzahl Studien-teil-nehmer	Abnahme						
			An-zahl	%	Me-dian		An-zahl	%	Me-dian				
	ja	24	3	12,5	n. e.	32	5	15,6	n. e.	0,771 (0,165; 3,601); 0,7413	0,800 (0,212; 3,025); 1,000	-0,031 (-0,2138; 0,1513); 0,7373	0,796 (0,188; 3,362); 0,7561
	nein	29	8	27,6	n. e.	21	1	4,8	n. e.	7,619 (0,872; 66,539); 0,0663	5,793 (0,783; 42,872); 0,0613	0,228 (0,0418; 0,4147); 0,0164	6,588 (0,821; 52,880); 0,0760
Schmerz													
CLL 3001	Zytopenie zur *Baseline*												
	ja	24	8	33,3	n. e.	32	15	46,9	n. e.	0,567 (0,189; 1,696); 0,3100	0,711 (0,362; 1,397); 0,4123	-0,135 (-0,3913; 0,1204); 0,2996	0,716 (0,301; 1,704); 0,4501
	nein	29	12	41,4	n. e.	21	6	28,6	n. e.	1,765 (0,531; 5,864); 0,3540	1,448 (0,649; 3,233); 0,3883	0,128 (-0,1355; 0,3916); 0,3409	1,643 (0,615; 4,388); 0,3222
	CD38-Status												
	positiv	32	12	37,5	n. e.	24	11	45,8	n. e.	0,709 (0,242; 2,079); 0,5310	0,818 (0,438; 1,527); 0,5903	-0,083 (-0,3439; 0,1772); 0,5307	0,853 (0,373; 1,951); 0,7059
	negativ	16	5	31,3	n. e.	26	10	38,5	n. e.	0,727 (0,194; 2,722); 0,6363	0,813 (0,339; 1,948); 0,7464	-0,072 (-0,3663; 0,2221); 0,6309	0,739 (0,252; 2,167); 0,5814

Studie	Sub-gruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teil-nehmer	Abnahme			Anzahl Studien-teil-nehmer	Abnahme						
			An-zahl	%	Me-dian		An-zahl	%	Me-dian				
	unbekannt	5	3	60,0	6,0	3	0	0,0	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Dyspnoe													
CLL 3001	Anzahl Vortherapien												
	< 3	16	3	18,8	n. e.	26	10	38,5	n. e.	0,369 (0,084; 1,627); 0,1880	0,488 (0,157; 1,509); 0,3033	-0,197 (-0,4646; 0,0704); 0,1486	0,498 (0,136; 1,820); 0,2916
	≥ 3	37	13	35,1	n. e.	27	8	29,6	n. e.	1,286 (0,443; 3,738); 0,6435	1,186 (0,573; 2,455); 0,7888	0,055 (-0,1759; 0,2860); 0,6403	1,339 (0,554; 3,235); 0,5168
	ZAP-70-Wert												
	ja	39	9	23,1	n. e.	38	13	34,2	n. e.	0,577 (0,212; 1,571); 0,2820	0,675 (0,327; 1,390); 0,3207	-0,111 (-0,3119; 0,0893); 0,2767	0,649 (0,277; 1,520); 0,3190
	nein	14	7	50,0	n. e.	15	5	33,3	n. e.	2,000 80,446; 8,963); 0,3651	1,500 (0,618; 3,641); 0,4621	0,167 (-0,1876; 0,5209); 0,3565	2,052 (0,647; 6,509); 0,2225
	Komplex aberranter Karyotyp												
	ja	4	0	0,0	n. b.	7	2	28,6	n. e.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
	nein	49	16	32,7	n. e.	46	16	34,8	n. e.	0,909 (0,388; 2,130); 0,8263	0,939 (0,534; 1,650); 0,8320	-0,021 (-0,2115; 0,1689); 0,8263	1,011 (0,505; 2,027); 0,9744

Studie	Sub-gruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teil-nehmer	Abnahme			Anzahl Studien-teil-nehmer	Abnahme						
			An-zahl	%	Me-dian		An-zahl	%	Me-dian				
Insomnie													
CLL 3001	Region												
	Nordamerika	12	5	41,7	n. e.	11	8	72,7	3,1	0,268 (0,046; 1,548); 0,1411	0,573 (0,268; 1,226); 0,2138	-0,311 (-0,6941; 0,0729); 0,1124	0,536 (0,171; 1,673); 0,2825
	Lateinamerika	3	0	0,0	n. b.	6	2	33,3	n. e.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
	Europa	38	21	55,3	5,6	36	18	50,0	n. e.	1,235 (0,495; 3,082); 0,6505	n. b. (n. b.) 0,8161	0,053 (-0,1747; 0,2799); 0,6500	1,227 (0,642; 2,347); 0,5354
	ZAP-70-Wert												
	ja	39	17	43,6	n. e.	38	21	55,3	3,9	0,626 (0,254; 1,538); 0,3068	0,789 (0,499; 1,246); 0,3652	-0,117 (-0,3386; 0,1051); 0,3024	0,793 (0,412; 1,526); 0,4874
	nein	14	9	64,3	4,7	15	7	46,7	n. e.	2,057 (0,463; 9,140); 0,3432	1,378 (0,707; 2,684); 0,4621	0,176 (-0,1798; 0,5322); 0,3320	1,564 (0,567; 4,309); 0,3873
Appetitlosigkeit													
CLL 3001	Region												
	Nordamerika	12	2	16,7	n. e.	11	4	36,4	n. e.	0,350 (0,050; 2,467); 0,2921	0,458 (0,104; 2,028); 0,3707	-0,197 (-0,5509; 0,1570); 0,2754	0,469 (0,086; 2,564); 0,3823

Studie	Sub-gruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teil-nehmer	Abnahme			Anzahl Studien-teil-nehmer	Abnahme						
			An-zahl	%	Me-dian		An-zahl	%	Me-dian				
	Lateinamerika	3	2	66,7	7,5	6	1	16,7	n. e.	10,000 (0,399; 250,41); 0,1611	4,000 (0,563; 28,396); 0,4643	0,500 (-0,111; 1,000); 0,1088	4,955 (0,446; 55,044); 0,1926
	Europa	38	10	26,3	n. e.	36	12	33,3	n. e.	0,714 (0,263; 1,943); 0,5099	0,789 (0,390; 1,597); 0,6132	-0,070 (-0,2783; 0,1379); 0,5087	0,818 (0,345; 1,937); 0,6478
CLL 3001	IgVH-Status												
	mutiert	7	2	28,6	n. e.	7	2	28,6	n. e.	1,000 (0,098; 10,166); 1,000	1,000 (0,191; 5,241); 1,000	0,000 (-0,4733; 0,4733); 1,000	1,138 (0,160; 8,121); 0,8971
	nicht mutiert	41	12	29,3	n. e.	40	12	30,0	n. e.	0,966 (0,372; 2,506); 0,9425	0,976 (0,499; 1,909); 1,000	-0,007 (-0,2062; 0,1916); 0,9425	1,049 (0,463; 2,375); 0,9092
	unbekannt	5	0	0,0	n. b.	6	3	50,0	n. e.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
	ZAP-70-Wert												
	ja	39	13	33,3	n. e.	38	12	31,6	n. e.	1,083 (0,417; 2,814); 0,8695	1,056 (0,554; 2,012); 1,000	0,018 (-0,1916; 0,2267); 0,8694	1,149 (0,513; 2,572); 0,7352
	nein	14	1	7,1	n. e.	15	5	33,3	n. e.	0,154 (0,015; 1,534); 0,1107	0,214 (0,028; 1,615); 0,1686	-0,262 (-0,5360; 0,0122); 0,0611	0,201 (0,023; 1,720); 0,1428

Studie	Sub-gruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teil-nehmer	Abnahme			Anzahl Studien-teil-nehmer	Abnahme						
			An-zahl	%	Me-dian		An-zahl	%	Me-dian				
Diarrhoe													
CLL 3001	del11q												
	ja	13	3	23,1	n. e.	9	0	0,0	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
	nein	40	7	17,5	n. e.	44	5	11,4	n. e.	1,654 (0,480; 5,704); 0,4253	1,540 (0,531; 4,466); 0,5370	0,061 (-0,0892; 0,2119); 0,4243	1,558 (0,493; 4,920); 0,4500
Finanzielle Schwierigkeiten													
CLL 3001	Ethnizität												
	weiß	50	20	40,0	n. e.	48	14	29,2	n. e.	1,619 (0,698; 3,754); 0,2616	n. b. (n. b.; n. b.) 0,2938	0,108 (-0,0787; 0,2953); 0,2562	1,501 (0,751; 3,000); 0,2499
	nicht weiß	3	0	0,0	n. b.	5	2	40,0	n. e.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
	ECOG *Performance*-Status bei Randomisierung												
	0	19	4	21,1	n. e.	19	7	36,8	n. e.	0,457 (0,108; 1,937); 0,2881	0,571 (0,200; 1,635); 0,4756	-0,158 (-0,4419; 0,1261); 0,2758	0,558 (0,163; 1,913); 0,3533
	1	34	16	47,1	n. e.	34	9	26,5	n. e.	2,469 (0,893; 6,826); 0,0815	1,778 (0,915; 3,454); 0,1306	0,206 (-0,0180; 0,4298); 0,0715	2,014 (0,871; 4,662); 0,1018
	β_2-Mikroglobulin zur *Baseline*												

Studie	Sub-gruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teil-nehmer	Abnahme			Anzahl Studien-teil-nehmer	Abnahme						
			An-zahl	%	Me-dian		An-zahl	%	Me-dian				
	≤ 3,5 mg/L	16	7	43,8	n. e.	12	8	66,7	3,2	0,389 (0,082; 1,840); 0,2337	0,656 (0,331; 1,301); 0,2761	-0,229 -0,5900; 0,1317); 0,2133	0,552 (0,195; 1,561); 0,2624
	> 3,5 mg/L	37	13	35,1	n. e.	41	8	19,5	n. e.	2,234 (0,801; 6,232); 0,1245	1,801 (0,842; 3,852); 0,1345	0,156 (-0,0397; 0,3521); 0,1180	2,014 (0,827; 4,905); 0,1234

Tabelle 4-121: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit p < 0,05, MCID-Abnahme (Verbesserung) (10 Punkte) EORTC, Symptome, Studie CLL3001, BR-Population, erster Datenschnitt

Studie	Subgruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teil-nehmer	Abnahme			Anzahl Studien-teil-nehmer	Abnahme						
			An-zahl	%	Me-dian		An-zahl	%	Me-dian				
Fatigue													
CLL 3001	del11q												
	ja	13	8	61,5	6,0	9	2	22,2	n. e.	5,600 (0,814; 38,512); 0,0799	2,769 (0,758; 10,117); 0,0991	0,393 (0,0141; 0,7723); 0,0421	4,120 (0,802; 21,159); 0,0899
	nein	40	17	42,5	n. e.	44	23	52,3	9,8	0,675 (0,285; 1,598); 0,3712	0,813 (0,514; 1,285); 0,3911	-0,098 (-0,3104; 0,1150); 0,3679	0,737 (0,391; 1,388); 0,3448
	Komplex aberranter Karyotyp												
	ja	4	0	0,0	n. b.	7	4	57,1	4,3	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
	nein	49	25	51,0	11,6	46	21	45,7	n. e.	1,240 (0,554; 2,778); 0,6010	1,118 (0,736; 1,697); 0,6828	0,054 (-0,1471; 0,2545); 0,6002	1,161 (0,641; 2,101); 0,6222
Übelkeit und Erbrechen													
CLL 3001	Geschlecht												
	männlich	37	10	27,0	n. e.	32	1	3,1	n. e.	n. b. (1,379; 95,547); 0,0240	8,649 (1,170; 63,933); 0,0080	0,239 (0,0837; 0,3943); 0,0026	10,012 (1,273; 78,728); 0,0286

Studie	Subgruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teil-nehmer	Abnahme			Anzahl Studien-teil-nehmer	Abnahme						
			An-zahl	%	Me-dian		An-zahl	%	Me-dian				
	weiblich	16	1	6,3	n. e.	21	5	23,8	n. e.	0,213 (0,022; 2,044); 0,1802	0,263 (0,034; 2,031) 0,2063	-0,176 (-0,3930; 0,0418); 0,1134	0,230 (0,027; 1,968); 0,1795
Schmerz													
CLL 3001	Alter												
	< 65	31	15	48,4	17,2	32	11	34,4	n. e.	1,790 (0,649; 4,934); 0,2606	1,408 (0,772; 2,568); 0,3114	0,140 (-0,1008; 0,3810); 0,2543	1,551 (0,708; 3,397); 0,2728
	≥ 65	22	5	22,7	n. e.	21	10	47,6	n. e.	0,324 (0,087; 1,204); 0,0924	0,477 (0,196; 1,164); 0,1159	-0,249 (-0,5251; 0,0273); 0,0773	0,449 (0,153; 1,322); 0,1461
	Ethnizität												
	weiß	50	20	40,0	n. e.	48	18	37,5	n. e.	1,111 (0,493; 2,506); 0,7996	n. b. (n. b.); 0,8380	0,025 (-0,1679; 0,2179); 0,7994	1,098 (0,578; 2,086); 0,7755
	nicht weiß	3	0	0,0	n. b.	5	3	60,0	10,5	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Dyspnoe													
CLL 3001	Alter												
	< 65	31	14	45,2	n. e.	32	9	28,1	n. e.	2,104 (0,739; 5,990); 0,1633	1,606 (0,817; 3,158); 0,1963	0,170 (-0,0641; 0,4048); 0,1543	2,012 (0,867; 4,670); 0,1036

Studie	Subgruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teil-nehmer	Abnahme			Anzahl Studien-teil-nehmer	Abnahme						
			An-zahl	%	Me-dian		An-zahl	%	Me-dian				
	≥ 65	22	2	9,1	n. e.	21	9	42,9	n. e.	0,133 (0,025; 0,723); 0,0195	0,212 (0,052; 0,869); 0,0157	-0,338 (-0,5810; -0,0943); 0,0065	0,182 (0,039; 0,843); 0,0294
Insomnie													
CLL 3001	Alter												
	< 65	31	19	61,3	4,6	32	14	43,8	n. e.	2,036 (0,745; 5,562); 0,1657	1,401 (0,865; 2,269); 0,2101	0,175 (-0,0674; 0,4182); 0,1568	1,711 (0,843; 3,741); 0,1368
	≥ 65	22	7	31,8	n. e.	21	14	66,7	3,7	0,233 (0,065; 0,836); 0,0254	0,477 (0,241; 0,944); 0,0337	-0,348 (-0,6287; -0,0683); 0,0148	0,411 (0,164; 1,035); 0,0592
Obstipation													
CLL 3001	ECOG *Performance*-Status bei Randomisierung												
	0	19	4	21,1	n. e.	19	1	5,3	n. e.	4,800 (0,483; 47,682); 0,1805	4,000 (0,491; 32,567); 0,3398	0,158 (-0,0511; 0,3669); 0,1387	4,354 (0,483; 39,243); 0,1897
	1	34	5	14,7	n. e.	34	13	38,2	n. e.	0,279 (0,086; 0,901); 0,0329	0,385 (0,154; 0,961); 0,0526	-0,235 (-0,4374; -0,0332); 0,0225	0,348 (0,123; 0,987); 0,0471

Studie	Subgruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teil-nehmer	Abnahme			Anzahl Studien-teil-nehmer	Abnahme						
			An-zahl	%	Me-dian		An-zahl	%	Me-dian				
	β_2-Mikroglobulin zur *Baseline*												
	≤ 3,5 mg/L	16	0	0,0	n. b.	12	3	25,0	n. e.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
	> 3,5 mg/L	37	9	24,3	n. e.	41	11	26,8	n. e.	0,877 (0,316; 2,432); 0,8003	n. b. (n. b.); 1,000	-0,025 (-0,2187; 0,1686); 0,7999	0,932 (0,383; 2,272); 0,8775
	Komplex aberranter Karyotyp												
	ja	5	2	50,0	n. e.	7	0	0,0	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
	nein	49	7	14,3	n. e.	46	14	30,4	n. e.	0,381 (0,138; 1,053); 0,0629	0,469 (0,208; 1,059); 0,0829	-0,161 (-0,3267; 0,0037); 0,0553	0,445 (0,178; 1,111); 0,0829
Diarrhoe													
CLL 3001	Zytopenie zur *Baseline*												
	ja	24	5	20,8	n. e.	32	0	0,0	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
	nein	29	5	17,2	n. e.	21	5	23,8	n. e.	0,667 (0,166; 2,681); 0,5679	0,724 (0,240; 2,187); 0,7232	-0,066 (-0,2939; 0,1625); 0,5727	0,705 (0,204; 2,436); 0,5807
Finanzielle Schwierigkeiten													
CLL 3001	ZAP-70-Werte												
	ja	39	16	41,0	n. e.	38	8	21,1	n. e.	2,609 (0,952; 7,146); 0,0622	1,949 (0,947; 4,010); 0,0848	0,200 (-0,0018; 0,4013); 0,0521	2,246 (0,954; 5,287); 0,0639

Studie	Subgruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teil-nehmer	Abnahme			Anzahl Studien-teil-nehmer	Abnahme						
			An-zahl	%	Me-dian		An-zahl	%	Me-dian				
	nein	14	4	28,6	n. e.	15	8	53,3	5,7	0,350 (0,075; 1,634); 0,1817	0,536 (0,206; 1,391); 0,2635	-0,248 (-0,5937; 0,0984); 0,16080	0,485 (0,142; 1,653); 0,2473
	Komplex aberranter Karyotyp												
	ja	4	2	50,0	n. e.	7	0	0,0	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
	nein	49	18	36,7	n. e.	46	16	34,7	n. e.	1,089 (0,470; 2,522); 0,8428	1,056 (0,615; 1,812); 1,000	0,020 (-0,1733; 0,2123); 0,8427	1,110 (0,560; 2,203); 0,7643

EQ-5D-5L MCID-Veränderung

Tabelle 4-122: Ergebnisse der Interaktionstests für die Endpunkte EQ-5D-5L VAS und *Utility Score* (7 Punkte), Studie CLL3001, BR-Population, erster Datenschnitt

Endpunkt / **Subgruppe**	**EQ-5D-5L**			
	Anstieg (Verbesserung)		**Abnahme (Verschlechterung)**	
	VAS	***Utility Score***	**VAS**	***Utility Score***
Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	**0,1910**	**0,0868**	0,8415	0,4055
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,3662	0,5170	0,9351	0,8987
Ethnizität (weiß vs. nicht weiß)	0,9825	0,5220	**0,0213**	0,6618
Region (Nordamerika vs. Lateinamerika vs. Europa vs. Asien)	0,9467	0,3964	0,5630	0,7055
RAI-Stadium bei *Screening* (Stadium 0-I vs. II vs. III vs. IV vs. unbekannt)	0,5347	0,3314	0,6075	0,8793
ECOG *Performance*-Status bei Randomisierung (0 vs. 1)	**0,1563**	0,8128	0,2562	0,3758
Anzahl Vortherapien (< 3 vs. ≥ 3)	0,7894	0,9786	0,6374	0,3826
Tumormasse (*Bulky Disease*) (< 5 cm vs. ≥ 5 cm)	**0,0571**	0,3065	**0,1698**	**0,1572**
del11q (ja vs. nein)	**0,0003**	**0,1415**	**0,1164**	**0,0762**
β_2-Mikroglobulin zur *Baseline* (≤ 3,5 mg/L vs. > 3,5 mg/L)	0,9535	**0,1110**	0,6213	0,5548
Zytopenie zur *Baseline* (ja vs. nein)	0,5281	0,5269	0,3487	0,8096

Endpunkt / Subgruppe	EQ-5D-5L			
	Anstieg (Verbesserung)		Abnahme (Verschlechterung)	
	VAS	*Utility Score*	VAS	*Utility Score*
Erhöhter LDH-Wert zur *Baseline* (erhöht vs. nicht erhöht)	0,3364	0,9985	**0,0895**	**0,0531**
IgVH-Status (mutiert vs. nicht mutiert vs. unbekannt)	**0,0026**	**0,0762**	0,9709	0,9933
ZAP-70-Wert (erhöht vs. nicht erhöht)	0,4844	0,5065	0,9617	**0,1995**
CD38-Status (positiv vs. negativ vs. unbekannt)	0,6852	0,4706	0,3349	**0,0885**
Komplex aberranter Karyotyp (ja vs. nein)	0,7105	0,9968	0,2797	0,3286
Herkunft (nicht hispanisch vs. andere)	0,3231	0,8205	0,7809	0,7373
Diagnose (CLL vs. SLL)	0,3730	**0,0138**	0,6389	0,9131

Im Folgenden werden für alle Subgruppen, für die mindestens ein Hinweis auf eine Effektmodifikation vorliegt (p-Wert der Interaktionstest $\leq 0,2$), die detaillierten Ergebnisse berichtet.

EQ-5D-5L MCID-Verbesserung

Alter

Für die Subgruppenanalyse nach Alter zeigte sich für den Endpunkt EQ-5D-5L VAS (p = 0,1910) und *Utility Score* (p = 0,0868) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

ECOG *Performance*-Status bei Randomisierung

Für die Subgruppenanalyse nach ECOG *Performance*-Status bei Randomisierung zeigte sich für den Endpunkt EQ-5D-5L VAS (p = 0,1563) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Tumormasse *(Bulky Disease)*

Für die Subgruppenanalyse nach Tumormasse *(Bulky Disease)* zeigte sich bei dem Endpunkt EQ-5D-5L VAS (p = 0,0571) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

del11q

Für die Subgruppenanalyse nach del11q zeigte sich für den Endpunkt EQ-5D-5L VAS (p = 0,0003) ein Beleg und für den *Utility Score* (p = 0,1415) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

β_2-Mikroglobulin zur *Baseline*

Für die Subgruppenanalyse nach β_2-Mikroglobulin zur *Baseline* zeigte sich für den Endpunkt EQ-5D-5L *Utility Score* (p = 0,1110) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

IgVH-Status

Für die Subgruppenanalyse nach IgVH-Status zeigte sich für den Endpunkt EQ-5D-5L VAS (p = 0,0026) ein Beleg und für den *Utility Score* (p = 0,0762) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Diagnose

Für die Subgruppenanalyse nach Diagnose zeigte sich für den Endpunkt EQ-5D-5L VAS (p = 0,0138) ein Beleg auf Effektmodifikation.

EQ-5D-5L MCID-Verschlechterung

Ethnizität

Für die Subgruppenanalyse nach Ethnizität zeigte sich für den Endpunkt EQ-5D-5L VAS (p = 0,0213) ein Beleg auf Effektmodifikation.

Tumormasse *(Bulky Disease)*

Die Subgruppenanalyse nach Tumormasse *(Bulky Disease)* zeigte für die Endpunkte EQ-5D-5L VAS (p = 0,1698) und *Utility Score* (p = 0,1572) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

del11q

Für die Subgruppenanalyse nach del11q zeigte sich für die Endpunkte EQ-5D-5L VAS (p = 0,1164) und *Utility Score* (p = 0,0762) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Erhöhter LDH-Wert zur *Baseline*

Die Subgruppenanalyse nach erhöhter LDH-Wert zur *Baseline* zeigte für die Endpunkte EQ-5D-5L VAS (p = 0,0895) und *Utility Score* (p = 0,0531) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

ZAP-70-Wert

Für die Subgruppenanalyse nach ZAP-70-Wert zeigte sich für den Endpunkt EQ-5D-5L *Utility Score* (p = 0,1995) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

CD38-Status

Für die Subgruppenanalyse nach CD38-Status zeigte sich für den Endpunkt EQ-5D-5L *Utility Score* (p = 0,0885) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Tabelle 4-123: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MCID-Anstieg (Verbesserung) (7 Punkte); 0,05 < p ≤ 0,20; Endpunkte EQ-5D-5L VAS und *Utility Score*, Studie CLL3001, BR-Population erster Datenschnitt

Studie	Subgruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teil-nehmer	Verbesserung			Anzahl Studien-teil-nehmer	Verbesserung						
			An-zahl	%	Me-dian		An-zahl	%	Me-dian				
EQ-5D-5L VAS													
CLL 3001	Alter												
	< 65 Jahre	31	22	71,0	4,6	32	17	53,1	12,7	2,157 (0,762; 6,107); 0,1479	1,336 (0,899; 1,984); 0,1963	0,178 (-0,0570; 0,4139); 0,1374	1,685 (0,885; 3,207); 0,1122
	≥ 65 Jahre	22	11	50,0	9,9	21	12	57,1	3,7	0,750 (0,225; 2,496); 0,6391	0,875 (0,501; 1,529); 0,7626	-0,071 (-0,3688; 0,2260); 0,6378	0,756 (0,329; 1,736); 0,5097
	ECOG *Performance*-Status bei Randomisierung												
	0	19	10	52,6	11,6	19	12	63,2	5,7	0,648 (0,177; 2,369); 0,5120	0,833 (0,482; 1,441); 0,7431	-0,105 (-0,4174; 0,2069); 0,5087	0,753 (0,322; 1,759); 0,5120
	1	34	23	67,6	4,0	34	17	50,0	n. e.	2,091 (0,782; 5,593); 0,1418	1,353 (0,899; 2,036); 0,2177	0,176 (-0,0537; 0,4066); 0,1329	1,509 (0,795; 2,864); 0,2079
	Tumormasse (*Bulky Disease*)												
	< 5 cm	23	12	52,2	9,9	16	11	68,8	3,3	0,496 (0,130; 1,888); 0,3038	0,759 (0,455; 1,266); 0,3418	-0,166 (-0,4711; 0,1396); 0,2874	0,554 (0,242; 1,272); 0,1639
	≥ 5 cm	30	21	70,0	3,8	39	18	48,6	14,6	2,462 (0,895; 6,778); 0,0811	1,439 (0,959; 2,159); 0,0886	0,214 (-0,0163; 0,4434); 0,0686	1,882 (0,989; 3,581); 0,0542

Studie	Subgruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teil-nehmer	Verbesserung			Anzahl Studien-teil-nehmer	Verbesserung						
			An-zahl	%	Me-dian		An-zahl	%	Me-dian				
EQ-5D-5L *Utility Score*													
CLL 3001	Alter												
	< 65 Jahre	31	23	74,2	6,0	32	17	53,1	12,8	2,537 (0,877; 7,342); 0,0860	1,397 (0,949; 2,055); 0,1172	0,211 (-0,0209; 0,4422); 0,0745	1,668 (0,880; 3,160); 0,1169
	≥ 65 Jahre	22	9	40,9	n. e.	21	11	52,4	9,5	0,629 (0,188; 2,103); 0,4519	0,781 (0,409; 1,491); 0,5467	-0,115 (-0,4111; 0,1817); 0,4481	0,762 (0,309; 1,881); 0,5556
	del11q												
	ja	13	9	69,2	2,0	9	3	33,3	n. e.	4,500 (0,730; 27,74); 0,1051	2,077 (0,770; 5,603); 0,1920	0,359 (-0,0383; 0,7562); 0,0765	3,167 (0,814; 12,32); 0,0964
	nein	40	23	57,5	8,3	44	25	56,8	9,4	1,028 (0,433; 2,443); 0,9497	1,012 (0,699; 1,466); 1,00	0,007 (-0,2051; 0,2187); 0,9497	1,002 (0,564; 1,779); 0,9957
	β_2-Mikroglobulin zur *Baseline*												
	≤ 3,5 mg/L	16	9	56,3	8,3	12	9	75,0	6,1	0,429 (0,093; 2,205); 0,3106	0,750 (0,436; 1,289); 0,4343	-0,188 (-0,5326; 0,1576); 0,2870	0,664 (0,257; 1,715); 0,3981
	> 3,5 mg/L	39	23	62,2	7,5	41	19	46,3	n. e.	1,902 (0,770; 4,70); 0,1635	1,341 (0,886; 2,030); 0,1800	0,158 (-0,0602; 0,3767); 0,1558	1,554 (0,837; 2,885); 0,1630

Studie	Subgruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teil-nehmer	Verbesserung			Anzahl Studien-teil-nehmer	Verbesserung						
			An-zahl	%	Me-dian		An-zahl	%	Me-dian				
	IgVH-Status												
	mutiert	7	4	57,1	8,3	7	2	28,6	n. e.	3,333 (0,362; 30,70); 0,2879	2,00 (0,526; 7,604); 0,5921	0,286 (-0,2107; 0,7821); 0,2593	2,253 (0,377; 13,48); 0,3735
	nicht mutiert	41	25	61,0	8,1	40	20	50,0	11,1	1,562 (0,647; 3,775); 0,3213	1,220 (0,822; 1,810); 0,3749	0,110 (-0,1054; 0,3249); 0,3175	1,362 (0,746; 2,486); 0,3141
	unbekannt	5	3	60,0	6,0	6	6	100,0	5,0	0,0 (n. b.) 0,9397	0,600 (0,293; 1,227); 0,1818	-0,400 (-0,8294; 0,0294); 0,0679	0,469 (0,108; 2,041); 0,3131

Tabelle 4-124: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MCID-Verbesserung (7 Punkte); p < 0,05; Endpunkte EQ-5D-5L VAS und *Utility Score*, Studie CLL3001, BR-Population, erster Datenschnitt

Studie	Sub-gruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teil-nehmer	Verbesserung			Anzahl Studien-teil-nehmer	Verbesserung						
			An-zahl	%	Me-dian		An-zahl	%	Me-dian				
EQ-5D-5L VAS													
CLL 3001	del11q												
	ja	13	11	84,6	3,8	9	1	11,1	n. e.	n. b.	7,615 (1,183; 49,03); 0,0015	0,735 (0,4511; 1,00); < 0,0001	16,131 (2,02; 128,62); 0,0087
	nein	40	22	55,0	8,3	44	28	63,6	4,2	0,698 (0,291; 1,675); 0,4213	0,864 (0,604; 1,237); 0,5061	-0,086 (-0,2961; 0,1233); 0,4195	0,765 (0,434; 1,349); 0,3543
	IgVH-Status												
	mutiert	7	4	57,1	8,3	7	3	42,9	n. e.	1,778 (0,214; 14,77); 0,5943	1,333 (0,458; 3,884); 1,00	0,143 (-0,3756; 0,6613); 0,5892	1,163 (0,259; 5,217); 0,8433
	nicht mutiert	41	28	68,3	4,6	40	20	50,0	14,6	2,154 (0,872; 5,317); 0,0962	1,366 (0,940; 1,984); 0,1161	0,183 (-0,0275; 0,3934); 0,0855	1,617 (0,899; 2,908); 0,1084
	unbekannt	5	1	20,0	n. e.	6	6	100,0	3,9	0,00 (n. b.); 0,9432	0,200 (0,035; 1,154); 0,0152	-0,800 (-1,00; -0,4494); < 0,0001	0,076 (0,009; 0,669); 0,0202

Studie	Sub-gruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teil-nehmer	Verbesserung			Anzahl Studien-teil-nehmer	Verbesserung						
			An-zahl	%	Me-dian		An-zahl	%	Me-dian				
EQ-5D-5L *Utility Score*													
CLL 3001	Diagnose												
	CLL	48	27	56,3	8,3	45	25	55,6	9,5	1,029 (0,463; 2,333); 0,9463	1,013 (0,705; 1,453); 1,000	0,007 (-0,1950; 0,2089); 0,9463	1,021 (0,586; 1,778); 0,9417
	SLL	5	5	100,0	2,0	8	3	37,5	n. e.	n. b.	2,667 (1,091; 6,524); 0,0754	0,625 (0,2895; 0,9605); 0,0003	15,393 (1,72; 138,14); 0,0146

Tabelle 4-125: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MCID-Verschlechterung (7 Punkte); 0,05 < p ≤ 0,20; Endpunkte EQ-5D-5L VAS und *Utility Score*, Studie CLL3001, BR-Population, erster Datenschnitt

Studie	Subgruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teil-nehmer	Verschlechterung			Anzahl Studien-teil-nehmer	Verschlechterung						
			An-zahl	%	Me-dian		An-zahl	%	Me-dian				
EQ-5D-5L VAS													
CLL 3001	Tumormasse (*Bulky Disease*)												
	< 5 cm	23	12	52,2	6,4	16	7	43,8	n. e.	1,403 (0,389; 5,058); 0,6051	1,193 (0,604; 2,353); 0,7475	0,084 (-0,233; 0,4017); 0,6030	1,439 (0,563; 3,677); 0,4472
	≥ 5 cm	30	12	40,0	n. e.	37	22	59,5	9,0	0,45 (0,170; 1,213); 0,1156	0,673 (0,406; 1,123); 0,1435	-0,195 (-0,431; 0,0415); 0,1063	0,538 (0,264; 1,096); 0,0876
	del11q												
	ja	13	5	38,5	n. e.	9	7	77,8	3,8	0,179 (0,026; 1,228); 0,0799	0,495 (0,229; 1,069); 0,0991	-0,393 (-0,772; -0,014); 0,0421	0,313 (0,096; 1,021); 0,0541
	nein	40	19	47,5	n. e.	44	22	50,0	18,5	0,905 (0,384; 2,132); 0,8190	0,950 (0,612; 1,475); 0,8308	-0,025 (-0,239; 0,189); 0,8189	0,983 (0,529; 1,824); 0,9554

Studie	Subgruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teil-nehmer	Verschlechterung			Anzahl Studien-teil-nehmer	Verschlechterung						
			An-zahl	%	Me-dian		An-zahl	%	Me-dian				
	erhöhter LDH-Wert zur *Baseline*												
	erhöht	14	8	57,1	9,7	19	8	42,1	n. e.	1,833 (0,454; 7,408); 0,3949	1,357 (0,677; 2,721); 0,4905	0,150 (-0,191; 0,492); 0,3878	1,615 (0,598; 4,362); 0,3448
	nicht erhöht	39	16	41,0	n. e.	34	21	61,8	7,1	0,431 (0,168; 1,104); 0,0793	0,664 (0,419; 1,052); 0,1019	-0,207 (-0,432; 0,0174); 0,0705	0,587 (0,305; 1,130); 0,1110
EQ-5D-5L *Utility Score*													
CLL 3001	Tumormasse (*Bulky Disease*)												
	< 5 cm	23	13	56,5	11,6	16	8	50,0	22,7	1,300 (0,361; 4,679); 0,6880	1,130 (0,616; 2,074); 0,7520	0,065 (-0,2527; 0,383); 0,6876	1,542 (0,613; 3,878); 0,3573
	≥ 5 cm	30	12	40,0	n. e.	37	23	62,2	9,7	0,406 (0,151; 1,089); 0,0734	0,643 (0,388; 1,066); 0,0885	-0,222 (-0,4565; 0,013); 0,0644	0,482 (0,238; 0,979); 0,0436
	del11q												
	ja	13	6	46,2	16,9	9	8	88,9	3,8	0,107 (0,010; 1,121); 0,0622	0,519 (0,276; 0,976); 0,0743	-0,427 (-0,767; -0,087): 0,0138	0,325 (0,109; 0,972); 0,0443

Studie	Subgruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teil-nehmer	Verschlechterung			Anzahl Studien-teil-nehmer	Verschlechterung						
			An-zahl	%	Me-dian		An-zahl	%	Me-dian				
	nein	40	19	47,5	19,6	44	23	52,3	14,1	0,826 (0,351; 1,947); 0,6625	0,909 (0,590; 1,398); 0,8272	-0,048 (-0,2616; 0,166); 0,6618	0,911 (0,492; 1,690); 0,7684
	erhöhter LDH-Wert zur *Baseline*												
	erhöht	14	9	64,3	13,8	19	9	47,4	20,9	2,00 (0,485; 8,244); 0,4824	1,357 (0,734; 2,508); 0,4824	0,169 (-0,1676; 0,506); 0,3248	1,479 (0,585; 3,737); 0,4084
	nicht erhöht	39	16	41,0	n. e.	34	22	64,7	7,1	0,379 (0,147; 0,981); 0,0455	0,634 (0,404; 0,995); 0,0607	-0,237 (-0,46; -0,014); 0,0372	0,540 (0,282; 1,034); 0,0632
	ZAP-70-Wert												
	ja	39	21	53,8	16,6	38	22	57,9	11,4	0,848 (0,345; 2,088); 0,7207	0,930 (0,625; 1,384); 0,8196	-0,040 (-0,2621; 0,1811); 0,7203	0,896 (0,490; 1,636); 0,7195
	nein	14	4	28,6	n. e.	15	9	60,0	11,5	0,267 (0,056; 1,260); 0,0953	0,476 (0,189; 1,202); 0,1394	-0,314 (-0,6570; 0,0284); 0,0723	0,409 (0,126; 1,332); 0,1379
	CD38-Status												
	positiv	32	18	56,3	16,6	24	15	62,5	5,7	0,771 (0,261; 2,276); 0,6383	0,900 (0,582; 1,391); 0,7849	-0,063 (-0,322; 0,197); 0,6362	0,833 (0,417; 1,662); 0,6035

Studie	Subgruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teil-nehmer	Verschlechterung			Anzahl Studien-teil-nehmer	Verschlechterung						
			An-zahl	%	Me-dian		An-zahl	%	Me-dian				
	negativ	16	6	37,5	n. e.	26	13	50,0	20,9	0,600 (0,168; 2,139); 0,4309	0,750 (0,358; 1,572); 0,5301	-0,125 (-0,430; 0,180); 0,4223	0,630 (0,239; 1,663); 0,3509
	unbekannt	5	1	20,0	n. e.	3	3	100,0	9,7	0,00 (n. b.) 0,9358	0,200 (0,035; 1,154); 0,1429	-0,800 (-1,00; -0,4494); < 0,0001	0,156 (0,016; 1,560); 0,1138

Tabelle 4-126: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MCID-Verschlechterung (7 Punkte); p < 0,05; Endpunkte EQ-5D-5L VAS und *Utility Score*, BR-Population, erster Datenschnitt

Studie	Subgruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teil-nehmer	Verschlechterung			Anzahl Studien-teil-nehmer	Verschlechterung						
			An-zahl	%	Me-dian		An-zahl	%	Me-dian				
EQ-5D-5L VAS													
CLL 3001	Ethnizität												
	weiß	50	24	48,0	13,9	48	25	52,1	13,9	0,849 (0,384; 1,877); 0,6864	n. b. (n. b.) 0,8400	-0,041 (-0,2387; 0,1570); 0,6859	0,941 (0,535; 1,654); 0,8316
	nicht weiß	3	0	0	n. e.	5	4	80,0	2,4	0,00 (0,00; n b.); 0,9358	0,922 (0,620; 1,369); 0,1429	-0,800 (-1,00; -0,4494); < 0,0001	0,00 (n. b.) 0,9980

Hämatologische Verbesserung

Tabelle 4-127: Ergebnisse der Interaktionstests des Endpunkts hämatologische Verbesserung; Studie CLL3001, BR-Population, erster Datenschnitt

Endpunkt / Subgruppe	Anhaltende hämatologische Verbesserung			Anwendung von Transfusionen
	Jegliche Verbesserung	**Hämoglobin**	**Thrombozyten**	
Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,3323	0,2872	**0,1363**	0,8120
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,8078	0,8754	0,9824	**0,0246**
Ethnizität (weiß vs. nicht weiß)	0,4733	0,9391	0,9126	0,7516
Region (Nordamerika vs. Lateinamerika vs. Europa vs. Asien)	0,4573	0,2548	0,9625	**0,1834**
RAI-Stadium bei *Screening* (Stadium 0-I vs. II vs. III vs. IV vs. unbekannt)	0,7485	0,5593	0,8158	0,3729
ECOG *Performance*-Status bei Randomisierung (0 vs. 1)	**0,0971**	0,4881	**0,1112**	**0,1458**
Anzahl Vortherapien (< 3 vs. ≥ 3)	**0,1133**	0,9453	0,5837	0,2691
Tumormasse (*Bulky Disease*) (< 5 cm vs. ≥ 5 cm)	0,3230	0,6802	0,5747	0,5055
del11q (ja vs. nein)	**0,1141**	0,2146	0,9709	0,9149
β_2-Mikroglobulin zur *Baseline* (≤ 3,5 mg/L vs. > 3,5 mg/L)	0,9406	0,3588	0,4144	0,4275
Zytopenie zur *Baseline* (ja vs. nein)	0,4098	0,8618	0,2542	0,5344

Endpunkt / Subgruppe	Anhaltende hämatologische Verbesserung			Anwendung von Transfusionen
	Jegliche Verbesserung	Hämoglobin	Thrombozyten	
Erhöhter LDH-Wert zur *Baseline* (erhöht vs. nicht erhöht)	0,4813	0,6796	**0,1021**	0,2153
IgVH-Status (mutiert vs. nicht mutiert vs. unbekannt)	0,2198	**0,1896**	0,4227	0,7963
ZAP-70-Wert (erhöht vs. nicht erhöht)	0,4678	0,7405	0,6314	0,4659
CD38-Status (positiv vs. negativ vs. unbekannt)	0,2731	0,9025	0,6058	0,5660
Komplex aberranter Karyotyp (ja vs. nein)	**0,1914**	0,4428	0,9838	**0,0774**
Herkunft (nicht hispanisch vs. andere)	0,9942	0,9962	0,9959	0,7627
Diagnose (CLL vs. SLL)	0,6325	0,9299	0,3562	**0,1544**

Im Folgenden werden für alle Subgruppen, für die mindestens ein Hinweis auf eine Effektmodifikation vorliegt (p-Wert der Interaktionstests $\leq 0,2$), die detaillierten Ergebnisse berichtet.

Alter

Für die Subgruppenanalyse nach Alter zeigte sich bei dem Endpunkt Thrombozyten ($p = 0,1363$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Geschlecht

Für die Subgruppenanalyse nach Geschlecht zeigte bei dem Endpunkt Anwendung von Transfusionen ($p = 0,0246$) ein Beleg auf Effektmodifikation.

Region

Für die Subgruppenanalyse nach Region zeigte bei dem Endpunkt Anwendung von Transfusionen ($p = 0,1834$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

ECOG *Performance*-Status bei Randomisierung

Für die Subgruppenanalyse nach ECOG *Performance*-Status bei Randomisierung ergab sich für die Endpunkte jegliche Verbesserung (p = 0,0971), Thrombozyten (p = 0,1112) und Anwendung von Transfusionen (p = 0,1458) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Anzahl Vortherapien

Für die Subgruppenanalyse nach Anzahl Vortherapien zeigte sich bei dem Endpunkt jegliche Verbesserung (p = 0,1133) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

del11q

Für die Subgruppenanalyse nach del11q zeigte sich bei dem Endpunkt jegliche Verbesserung (p = 0,1141) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Erhöhter LDH-Wert zur *Baseline*

Für die Subgruppenanalyse nach erhöhter LDH-Wert zur *Baseline* zeigte sich bei dem Endpunkt Thrombozyten (p = 0,1021) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

IgVH-Status

Für die Subgruppenanalyse nach IgVH-Status zeigte sich bei dem Endpunkt Hämoglobin (p = 0,1896) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Komplex aberranter Karyotyp

Für die Subgruppenanalyse nach komplex aberranter Karyotyp zeigte sich bei den Endpunkten jegliche Verbesserung (p = 0,1914) und Anwendung von Transfusionen (p = 0,0774) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Diagnose

Für die Subgruppenanalyse nach Diagnose zeigte sich bei dem Endpunkten Anwendung von Transfusionen (p = 0,1544) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Tabelle 4-128: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Hinweis auf Effektmodifikation (0,05 < p ≤ 0,20); Endpunkt hämatologische Verbesserung; Studie CLL3001, BR-Population, erster Datenschnitt

Studie	Subgruppe	BR + Ibrutinib			BR + Placebo			OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teil-nehmer	Verbesserung		Anzahl Studien-teil-nehmer	Verbesserung					
			An-zahl	%		Anzahl	%				
Jegliche Verbesserung											
CLL 3001	ECOG *Performance*-Status bei Randomisierung										
	0	19	6	31,6	19	6	31,6	1,000 (0,255; 3,928); 1,0000	1,000 (0,392; 2,550); 1,0000	0,0000 (-0,2956; 0,2956); 1,0000	0,873 (0,280; 2,722); 0,8152
	1	34	15	44,1	34	5	14,7	4,579 (1,427; 14,691); 0,0105	3,000 (1,228; 7,331); 0,0154	0,2941 (0,0891; 0,4991); 0,0049	3,495 (1,266; 9,645); 0,0157
	Anzahl Vortherapien										
	< 3	16	7	43,8	26	9	34,6	7,609 (1,558; 37,167); 0,0122	5,108 (1,265; 20,633); 0,0076	0,3043 (0,1194; 0,4892); 0,0013	5,979 (1,355; 26,387); 0,0182
	≥ 3	37	14	37,8	27	2	7,4	7,609 (1,558; 37,167); 0,0122	5,108 (1,265; 20,633); 0,0076	0,3043 (0,1194; 0,4892); 0,0013	5,979 (1,355; 26,387); 0,0182
	del11q										
	ja	13	8	61,5	9	1	11,1	n. b. (1,208; 135,58); 0,0342	5,538 (0,831; 36,926); 0,0306	0,5043 (0,1695; 0,8391); 0,0032	4,110 (0,495; 34,111); 0,1906
	nein	40	13	32,5	44	10	22,7	1,637 (0,622; 4,305); 0,3178	1,430 (0,707; 2,893); 0,3386	0,0977 (-0,0931; 0,2885); 0,3154	1,563 (0,684; 3,571); 0,2893

Studie	Subgruppe	BR + Ibrutinib			BR + Placebo			OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teil-nehmer	Verbesserung		Anzahl Studien-teil-nehmer	Verbesserung					
			An-zahl	%		Anzahl	%				
	Komplex aberranter Karyotyp										
	ja	4	3	75,0	7	1	14,3	n. b. (0,812; 399,03); 0,0676	5,250 (0,785; 35,127); 0,0879	0,6071 (0,1099; 1,0000); 0,0167	6,741 (0,695; 65,377); 0,0997
	nein	49	18	36,7	46	10	21,7	2,090 (0,841; 5,193); 0,1123	1,690 (0,873; 3,270); 0,1215	0,1500 (-0,0301; 0,3300); 0,1027	1,822 (0,840; 3,954); 0,1291
Hämoglobin											
CLL 3001	IgVH-Status										
	mutiert	7	0	0,0	7	2	28,6	0,000 (0,000; n. b.); 0,9430	2,276 (0,972; 5,334); 0,4615	-0,2857 (-0,6204; 0,0489); 0,0943	0,000 (0,000; n. b.); 0,9977
	nicht mutiert	41	14	34,1	40	6	15,0	2,938 (0,996; 8,666); 0,0508	n. b. (n. b.; n. b.); 0,0703	0,1915 (0,0089; 0,3740); 0,0398	2,289 (0,879; 5,962); 0,0900
	unbekannt	5	0	0,0	6	0	0,0	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Thrombozyten											
CLL 3001	Alter										
	< 65	31	8	25,8	32	2	6,3	5,217 (1,010; 26,949); 0,0486	4,129 (0,951; 17,934); 0,0433	0,1956 (0,0202; 0,3710); 0,0289	4,250 (0,900; 20,068); 0,0677
	≥ 65	22	4	18,2	21	4	19,0	0,944 (0,203; 4,389); 0,9419	0,955 (0,273; 3,333); 1,0000	-0,0087 (-0,2414; 0,2241); 0,9419	0,926 (0,231; 3,705); 0,9129

Studie	Subgruppe	BR + Ibrutinib			BR + Placebo			OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teil-nehmer	Verbesserung		Anzahl Studien-teil-nehmer	Verbesserung					
			An-zahl	%		Anzahl	%				
	ECOG *Performance*-Status bei Randomisierung										
	0	19	2	10,5	19	3	15,8	0,628 (0,092; 4,258); 0,6334	0,667 (0,125; 3,550); 1,0000	-0,0526 (-0,2669; 0,1617); 0,6303	0,585 (0,097; 3,512); 0,5573
	1	34	10	29,4	34	3	8,8	4,305 (1,066; 17,385); 0,0404	3,333 (1,005; 11,061); 0,0615	0,2059 (0,0255; 0,3863); 0,0253	3,391 (0,931; 12,345); 0,0640
	Erhöhter LDH-Wert zur Baseline										
	erhöht	14	1	7,1	19	3	15,8	0,410 (0,038; 4,426); 0,4628	0,452 (0,052; 3,904); 0,6197	-0,0865 (-0,2988; 0,1259); 0,4248	0,430 (0,045; 4,136); 0,4648
	nicht erhöht	39	11	28,2	34	3	8,8	4,059 (1,026; 16,053); 0,0458	3,197 (0,972; 10,517); 0,0421	0,1938 (0,0234; 0,3642); 0,0258	3,231 (0,900; 11,598); 0,0721
Anwendung von Transfusionen											
CLL 3001	Region										
	Nordamerika	21	3	25,0	11	6	54,5	0,278 (0,048; 1,623); 0,1549	0,458 (0,150; 1,403); 0,2138	-0,2955 (-0,6783; 0,0874); 0,1304	k. A.
	Lateinamerika	3	0	0,0	6	4	66,7	0,000 (0,000; n. b.); 0,9398	0,892 (0,453; 1,756); 0,1667	-0,6667 (-1,000; -0,2895); 0,0005	k. A.
	Europa	37	11	29,7	36	12	33,3	0,846 (0,315; 2,274); 0,7405	n. b. (n. b.; n. b.); 0,8042	-0,0360 (-0,2491; 0,1770); 0,7403	k. A.

Studie	Subgruppe	BR + Ibrutinib			BR + Placebo			OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teil-nehmer	Verbesserung		Anzahl Studien-teil-nehmer	Verbesserung					
			An-zahl	%		Anzahl	%				
	Asien	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
	ECOG Performance-Status bei Randomisierung										
	0	19	3	15,8	19	9	47,4	0,208 (0,045; 0,959); 0,0441	0,333 (0,106; 1,044); 0,0789	-0,3158 (-0,5938; -0,0378); 0,0260	k. A.
	1	33	11	33,3	34	13	38,2	0,808 (0,297; 2,198); 0,6759	0,872 (0,458; 1,661); 0,8000	-0,0490 (-0,2783; 0,1802); 0,6751	k. A.
	Komplex aberranter Karyotyp										
	ja	4	2	50,0	7	1	14,3	6,000 (0,335; 107,42); 0,2235	3,500 (0,445; 27,524); 0,4909	0,3571 (-0,1972; 0,9115); 0,2067	k. A.
	nein	48	12	25,0	46	21	45,7	0,397 (0,166; 0,951); 0,0381	0,548 (0,306; 0,981); 0,0514	-0,2065 (-0,3955; -0,0175); 0,0322	k. A.
	Diagnose										
	CLL	47	11	23,4	45	19	42,2	0,418 (0,170; 1,026); 0,0569	0,554 (0,298; 1,030); 0,0751	-0,1882 (-0,3765; 0,0002); 0,0502	k. A.
	SLL	5	3	60,0	8	3	37,5	2,500 (0,253; 24,719); 0,4332	1,600 (0,509; 5,031); 0,5921	0,2250 (-0,3199; 0,7699); 0,4184	k. A.

Tabelle 4-129: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Beleg für Effektmodifikation (p < 0,05); Endpunkt hämatologische Verbesserung; Studie CLL3001, BR-Population, erster Datenschnitt

Studie	Sub-gruppe	BR + Ibrutinib			BR + Placebo			OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teil-nehmer	Verbesserung		Anzahl Studien-teil-nehmer	Verbesserung					
			Anzahl	%		Anzahl	%				
Anwendung von Transfusionen											
CLL 3001	Geschlecht										
	männ-lich	36	8	22,2	32	17	53,1	0,252 (0,088; 0,719); 0,0100	0,418 (0,209; 0,836); 0,0118	-0,3090 (-0,5289; -0,0892); 0,0059	k. A.
	weib-lich	16	6	37,5	21	5	23,8	1,920 (0,461; 7,989); 0,3699	1,575 (0,584; 4,250); 0,4753	0,1369 (-0,1622; 0,4360); 0,3696	k. A.

Lebensqualität

FACIT-Fatigue

Tabelle 4-130: Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt FACIT-Fatigue; Verbesserung und Verschlechterung (3 Punkte) und Mittelwertdifferenzen, Studie CLL3001, BR-Population, erster Datenschnitt

Endpunkt / Subgruppe	FACIT-Fatigue	
	Anstieg (Verbesserung)	**Abnahme (Verschlechterung)**
Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	**0,0008**	0,5006
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,9550	0,9186
Ethnizität (weiß vs. nicht weiß)	0,4198	**0,1085**
Region (Nordamerika vs. Lateinamerika vs. Europa vs. Asien)	0,7192	0,3219
RAI-Stadium bei *Screening* (Stadium 0-I vs. II vs. III vs. IV vs. unbekannt)	0,7049	0,7487
ECOG *Performance*-Status bei Randomisierung (0 vs. 1)	0,3211	**0,0028**
Anzahl Vortherapien (< 3 vs. ≥ 3)	0,3744	0,4346
Tumormasse (*Bulky Disease*) (< 5 cm vs. ≥ 5 cm)	**0,0827**	**0,0862**
del11q (ja vs. nein)	**0,1000**	0,7965
β_2-Mikroglobulin zur *Baseline* (≤ 3,5 mg/L vs. > 3,5 mg/L)	0,4275	0,5065
Zytopenie zur *Baseline* (ja vs. nein)	0,2804	**0,0984**
Erhöhter LDH-Wert zur *Baseline* (nicht erhöht vs. erhöht)	0,7936	0,7521

Endpunkt / Subgruppe	FACIT-Fatigue	
	Anstieg (Verbesserung)	**Abnahme (Verschlechterung)**
IgVH-Status (mutiert vs. nicht mutiert vs. unbekannt)	0,2426	0,4933
ZAP-70-Wert (erhöht vs. nicht erhöht)	0,5275	0,3683
CD38-Status (positiv vs. negativ vs. unbekannt)	0,6699	**0,1039**
Komplex aberranter Karyotyp (ja vs. nein)	0,7714	0,3350
Herkunft (nicht hispanisch vs. andere)	0,9520	0,9115
Diagnose (CLL vs. SLL)	0,3378	0,7916

Im Folgenden werden für alle Subgruppen, für die mindestens ein Hinweis auf eine Effektmodifikation vorliegt (p-Wert der Interaktionstests $\leq 0,2$), die detaillierten Ergebnisse berichtet.

Alter

Für die Subgruppenanalyse nach Alter zeigte sich beim Endpunkt FACIT-Fatigue Verbesserung ($p = 0,0008$) ein Beleg auf Effektmodifikation.

Ethnizität

Für die Subgruppenanalyse nach Ethnizität zeigte sich beim Endpunkt FACIT-Fatigue Verschlechterung ($p = 0,1085$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

ECOG *Performance*-Status bei Randomisierung

Für die Subgruppenanalyse nach ECOG *Performance*-Status bei Randomisierung zeigte sich beim Endpunkt FACIT-Fatigue Verschlechterung ($p = 0,0028$) sowie bei den Mittelwertdifferenzen ($p = 0,0218$) ein Beleg für eine Effektmodifikation.

Anzahl Vortherapien

Für die Subgruppenanalyse nach Anzahl Vortherapien zeigte sich bei dem Endpunkt FACIT-Fatigue Mittelwertdifferenzen (p = 0,1524) zeigte sich ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Tumormasse (*Bulky Disease*)

Für die Subgruppenanalyse nach Tumormasse (*Bulky Disease*) zeigte sich beim Endpunkt FACIT-Fatigue sowohl bei der Verbesserung (p = 0,0827) als auch der Verschlechterung (p = 0,0862) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

del11q

Die Subgruppenanalyse nach del11q zeigte beim Endpunkt FACIT-Fatigue Verbesserung (p = 0,1000) ein Hinweis und bei den Mittelwertdifferenzen (p = 0,0332) ein Beleg auf Effektmodifikation.

Zytopenie zur *Baseline*

Für die Subgruppenanalyse nach Zytopenie zur *Baseline* zeigte sich beim Endpunkt FACIT-Fatigue Verschlechterung (p = 0,0984) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

CD38-Status

Für die Subgruppenanalyse nach CD38-Status zeigte sich beim Endpunkt FACIT-Fatigue Verschlechterung (p = 0,1039) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Tabelle 4-131: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MCID-Anstieg (Verbesserung) (3 Punkte); 0,05 < p ≤ 0,20; Endpunkt FACIT-Fatigue, Studie CLL3001, BR-Population, erster Datenschnitt

Studie	Subgruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teil-nehmer	Verbesserung			Anzahl Studien-teil-nehmer	Verbesserung						
			An-zahl	%	Me-dian		An-zahl	%	Me-dian				
FACIT-Fatigue													
CLL 3001	Tumormasse (*Bulky Disease*)												
	< 5 cm	23	14	60,9	8,3	16	13	81,3	1,1	0,359 (0,079; 1,623); 0,1833	0,749 (0,500; 1,121); 1,121	-0,204 (-0,4801; 0,0725); 0,1483	0,565 (0,258; 1,235); 0,1524
	≥ 5 cm	30	20	66,7	5,9	37	20	54,1	4,8	1,700 (0,627; 4,608); 0,2970	1,233 (0,835; 1,822); 0,3270	0,126 (-0,1068; 0,3590); 0,2885	1,261 (0,667; 2,381); 0,4752
	del11q												
	ja	13	10	76,9	2,8	9	4	44,4	n. e.	4.167 (0,660; 26,290); 0,1289	1,731 (0,786; 3,809); 0,1870	0,325 (-0,0725; 0,7221); 0,1091	2,315 (0,699; 7,664); 0,1693
	nein	40	24	60,0	7,5	44	29	65,9	2,2	0,776 (0,319; 1,886); 0.5754	0,910 (0,654; 1,267); 0,6533	-0,059 (-0,2656; 0,1475) 0,5750	0,751 (0,431; 1,311); 0,3138

Tabelle 4-132: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MCID-Anstieg (Verbesserung) (3 Punkte); p < 0,05; Endpunkt FACIT-Fatigue, Studie CLL3001, BR-Population, erster Datenschnitt

Studie	Subgruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teil-nehmer	Verbesserung			Anzahl Studien-teil-nehmer	Verbesserung						
			An-zahl	%	Me-dian		An-zahl	%	Me-dian				
FACIT-Fatigue													
CLL 3001	Alter												
	< 65 Jahre	31	24	77,4	4,7	32	16	50,0	19,6	3,429 (1,152; 10,202); 0,0268	1,548 (1,043; 2,299); 0,0360	0,274 (0,0469; 0,5015); 0,0181	1,944 (1,014; 3,728); 0,0455
	≥ 65 Jahre	22	10	45,5	n. e.	21	17	81,0	1,0	0,196 (0,050; 0,776); 0,0202	0,561 (0,340; 0,928); 0,0268	-0,355 (-0,6224; -0,0876); 0,0093	0,351 (0,157; 0,787); 0,0111

Tabelle 4-133: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MCID-Abnahme (Verschlechterung) (3 Punkte); 0,05 < p ≤ 0,20; Endpunkt FACIT-Fatigue, Studie CLL3001, BR-Population, erster Datenschnitt

Studie	Subgruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studienteilnehmer	Verbesserung			Anzahl Studienteilnehmer	Verbesserung						
			Anzahl	%	Median		Anzahl	%	Median				
FACIT-Fatigue													
CLL 3001	Ethnizität												
	weiß	50	25	50	14,5	48	20	41,7	n. e.	1,400 (0,630, 3,109); 0,4085	1,200 (0,777; 1,853); 0,4255	0,083 (-0,1133; 0,2800); 0,4061	1,401 (0,774; 2,536); 0,2653
	nicht weiß	3	2	66,7	5,2	5	5	100	5,1	0,000 (0,000; n. b.); 0,9532	0,667 (0,300; 1,484); 0,3750	-0,333 (-0,8668; 0,2001); 0,2207	0,517 (0,099; 2,693); 0,4333
	Tumormasse (*Bulky Disease*)												
	< 5 cm	23	12	52,2	14,5	16	4	25,0	n, e,	3,273 (0,810; 13,223); 0,0961	2,087 (0,820; 5,314); 0,1108	0,272 (-0,227; 0,5662); 0,0705	2,724 (0,874; 8,490); 0,0840
	≥ 5 cm	30	15	50,0	6,5	37	21	56,8	6,7	0,762 (0,290; 2,004); 0,5815	0,881 (0,559; 1,389); 0,6285	-0,068 (-0,3073; 0,1722); 0,5807	0,962 (0,492; 1,880); 0,9103
	Zytopenie zur Baseline												
	ja	24	11	45,8	n. e.	32	18	56,3	7,1	0,658 (0,227; 1,908); 0,4410	0,815 (0,479; 1,386); 0,5897	-0,104 (-0,3674; 0,1590); 0,4379	0,865 (0,405; 1,845); 0,7067
	nein	29	16	55,2	6,5	21	7	33,3	n. e.	2,461 (0,767; 7,896); 0,1299	1,655 (0,832; 3,294); 0,1578	0,218 (-0,0526; 0,4893); 0,1142	2,025 (0,824; 4,974); 0,1239

Studie	Sub-gruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teil-nehmer	Verbesserung			Anzahl Studien-teil-nehmer	Verbesserung						
			An-zahl	%	Me-dian		An-zahl	%	Me-dian				
	CD38-Status												
	positiv	32	17	53,1	6,5	24	10	41,7	n. e.	1,587 (0,545; 4,616); 0,3969	1,275 (0,718; 2,265); 0,4303	0,115 (-0,1477; 0,3769); 0,3919	1,514 (0,689; 3,326); 0,3019
	negativ	16	8	50,0	n. e.	26	12	46,2	n. e.	1,167 (0,335; 4,060); 0,8085	1,083 (0,570, 2,059); 1,0000	0,038 (-0,2726; 0,3495); 0,8085	1,168 (0,474; 2,873); 0,7360
	un-bekannt	5	2	40,0	n. e.	3	3	100,0	6,9	0,000 (0,000; n. b).; 0,9430	0,400 (0,137; 1,170); 0,1964	-0,600 (-1,000; -0,1706); 0,0062	0,364 (0,060; 2,216); 0,2727

Tabelle 4-134: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für MCID-Abnahme (Verschlechterung) (3 Punkte); $p < 0,05$; Endpunkt FACIT-Fatigue, Studie CLL3001, BR-Population, erster Datenschnitt

Studie	Sub-gruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teil-nehmer	Verbesserung			Anzahl Studien-teil-nehmer	Verbesserung						
			An-zahl	%	Me-dian		An-zahl	%	Me-dian				
FACIT-Fatigue													
CLL 3001	ECOG *Performance*-Status bei Randomisierung												
	0	19	13	68,4	2,9	19	5	26,3	n. e.	6,067 (1,486; 24,764); 0,0120	2,600 (1,154; 5,857); 0,0217	0,421 (0,1331; 0,7090); 0,0042	4,038 (1,425; 11,441); 0,0086
	1	34	14	41,2	n. e.	34	20	58,8	6,8	0,490 (0,187; 1,287); 0,1478	0,700 (0,429; 1,143); 0,2250	-0,176 (-0,4104; 0,0575); 0,1393	0,665 (0,334; 1,326); 0,2465

EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen, MCID-Anstieg (10 Punkte)

Tabelle 4-135: Ergebnisse der Interaktionstests für MCID-Anstieg (Verbesserung) (10 Punkte) EORTC QLQ-C30, Funktionen, Studie CLL3001, BR-Population, erster Datenschnitt

Endpunkt / Subgruppe	Allgemeiner Gesund-heitsstatus	Rollen-funktion	Emotio nales Befinden	Physische Funktion	Kognitive Funktion	Soziale Funktion
Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	**0,0185**	**0,1648**	**0,0614**	0,2509	0,2508	**0,0072**
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	**0,0622**	0,5378	0,6809	**0,0167**	0,3019	**0,0025**
Ethnizität (weiß vs. nicht weiß)	0,6821	**0,1284**	0,7676	**0,1491**	0,2979	0,2220
Region (Nordamerika vs. Lateinamerika vs. Europa vs. Asien)	0,3109	**0,1741**	0,7451	0,8884	0,6073	0,3539
RAI-Stadium bei *Screening* (Stadium 0-I vs. II vs. III vs. IV vs. unbekannt)	**0,1508**	0,9849	**0,1374**	0,8733	0,5143	0,4568
ECOG *Performance*-Status bei Randomisierung (0 vs. 1)	**0,1702**	**0,1932**	0,9915	0,5370	**0,1326**	**0,0367**
Anzahl Vortherapien (< 3 vs. ≥ 3)	0,3184	0,2866	0,7762	0,4624	0,3776	**0,1219**
Tumormasse (*Bulky Disease*) (< 5 cm vs. ≥ 5 cm)	**0,1544**	0,6461	0,3893	0,4511	0,6193	0,3310
del11q (ja vs. nein)	**0,1251**	0,5078	0,6444	**0,1894**	0,9696	0,3268

Endpunkt / Subgruppe	Allgemeiner Gesund-heitsstatus	Rollen-funktion	Emotio nales Befinden	Physische Funktion	Kognitive Funktion	Soziale Funktion
β_2-Mikroglobulin zur *Baseline* (≤ 3,5 mg/L vs. > 3,5 mg/L)	0,8982	0,4400	0,4063	0,8662	0,4971	**0,1072**
Zytopenie zur *Baseline* (ja vs. nein)	0,5059	**0,0294**	0,5479	0,6218	**0,1704**	0,9557
Erhöhter LDH-Wert zur *Baseline* (erhöht vs. nicht erhöht)	0,3140	0,2020	0,3900	0,4236	**0,0492**	**0,1878**
IgVH-Status (mutiert vs. nicht mutiert vs. unbekannt)	0,4075	0,2691	**0,1163**	**0,1305**	0,3583	0,3879
ZAP-70-Wert (erhöht vs. nicht erhöht)	0,3194	0,8213	0,7988	0,6694	0,9728	0,2447
CD38-Status (positiv vs. negativ vs. unbekannt)	**0,0442**	0,3692	0,9320	0,8917	**0,1303**	k. A.
Komplex aberranter Karyotyp (ja vs. nein)	**0,0209**	0,4319	0,4130	0,7176	0,8567	0,4213
Herkunft (nicht hispanisch vs. andere)	0,4781	1,0000	0,2485	0,5140	0,2226	0,8825
Diagnose (CLL vs. SLL)	**0,0084**	0,7265	**0,0607**	0,9977	0,9917	**0,0139**

Im Folgenden werden für alle Subgruppen, für die mindestens ein Hinweis auf eine Effektmodifikation vorliegt (p-Wert der Interaktionstest ≤ 0,2), die detaillierten Ergebnisse berichtet.

Alter

Für die Subgruppenanalyse nach Alter zeigte sich bei den Funktionsskalen Rollenfunktion (p = 0,1648) und emotionales Befinden (p = 0,0614) ein Hinweis auf Effektmodifikation. Des Weiteren ergab sich bei den Funktionsskalen allgemeiner Gesundheitszustand (p = 0,0185) und soziale Funktion (p = 0,0072) ein Beleg auf Effektmodifikation.

Geschlecht

Für die Subgruppenanalyse nach Geschlecht zeigte sich bei der Funktionsskala allgemeiner Gesundheitszustand (p = 0,0622) ein Hinweis auf Effektmodifikation. Des Weiteren ergab sich bei den Funktionsskalen physische Funktion (p = 0,0167) und soziale Funktion (p = 0,0025) ein Beleg auf Effektmodifikation.

Ethnizität

Für die Subgruppenanalyse nach Ethnizität zeigte sich bei den Funktionsskalen Rollenfunktion (p = 0,1284) und physische Funktion (p = 0,1491) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Region

Für die Subgruppenanalyse nach Region zeigte sich bei der Funktionsskala Rollenfunktion (p = 0,1741) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

RAI-Stadium bei *Screening*

Für die Subgruppenanalyse nach RAI-Stadium bei *Screening* zeigte sich bei den Funktionsskalen allgemeiner Gesundheitszustand (p = 0,1508) und emotionales Befinden (p = 0,1374) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

ECOG *Performance*-Status bei Randomisierung

Für die Subgruppenanalyse nach ECOG *Performance*-Status bei Randomisierung zeigte sich bei den Funktionsskalen allgemeiner Gesundheitszustand (p = 0,1702), Rollenfunktion (p = 0,1932) und kognitive Funktion (p = 0,1326) ein Hinweis auf Effektmodifikation. Des Weiteren ergab sich bei der Funktionsskala soziale Funktion (p = 0,0367) ein Beleg auf Effektmodifikation.

Anzahl Vortherapien

Für die Subgruppenanalyse nach Anzahl Vortherapien zeigte sich bei der Funktionsskala Rollenfunktion (p = 0,1219) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Tumormasse (*Bulky Disease*)

Für die Subgruppenanalyse nach Tumormasse (*Bulky Disease*) zeigte sich bei der Funktionsskala allgemeiner Gesundheitszustand (p = 0,1544) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

del11q

Für die Subgruppenanalyse nach del11q zeigte sich bei den Funktionsskalen allgemeiner Gesundheitszustand (p = 0,1251) und physische Funktion (p = 0,1894) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

β_2-Mikroglobulin zur *Baseline*

Für die Subgruppenanalyse nach β_2-Mikroglobulin zur *Baseline* zeigte sich bei der Funktionsskala soziale Funktion (p = 0,1072) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Zytopenie zur *Baseline*

Für die Subgruppenanalyse nach Zytopenie zur *Baseline* zeigte sich bei der Funktionsskala kognitive Funktion (p = 0,1704) ein Hinweis für Effektmodifikation. Des Weiteren ergab sich bei der Funktionsskala Rollenfunktion (p = 0,0294) ein Beleg auf Effektmodifikation.

Erhöhter LDH-Wert zur *Baseline*

Die Subgruppenanalyse nach erhöhter LDH-Wert zur *Baseline* zeigte bei der Funktionsskala soziale Funktion (p = 0,1878) ein Hinweis für Effektmodifikation. Des Weiteren ergab sich bei der Funktionsskala kognitive Funktion (p = 0,0492) ein Beleg auf Effektmodifikation.

IgVH-Status

Für die Subgruppenanalyse nach IgVH-Status zeigte sich bei den Funktionsskalen emotionales Befinden (p = 0,1163) und physische Funktion (p = 0,1305) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

CD38-Status

Für die Subgruppenanalyse nach CD38-Status zeigte sich bei der Funktionsskala kognitive Funktion (p = 0,1329) ein Hinweis für eine Effektmodifikation. Des Weiteren ergab sich bei der Funktionsskala allgemeiner Gesundheitsstatus (p = 0,0442) ein Beleg auf Effektmodifikation.

Komplex aberranter Karyotyp

Die Subgruppenanalyse nach Komplex aberranter Karyotyp zeigte bei der Funktionsskala allgemeiner Gesundheitsstatus (p = 0,0209) ein Beleg für eine Effektmodifikation.

Diagnose

Für die Subgruppenanalyse nach Diagnose zeigte sich bei der Funktionsskala emotionales Befinden (p = 0,0607) ein Hinweis für eine Effektmodifikation. Des Weiteren ergab sich bei den Funktionsskalen allgemeiner Gesundheitsstatus (p = 0,0084) und soziale Funktion (p = 0,0139) ein Beleg auf Effektmodifikation.

Tabelle 4-136: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit 0,05 < p ≤ 0,20 MCID-Anstieg (Verbesserung) (10 Punkte) EORTC, Funktionen, Studie CLL3001, BR-Population, erster Datenschnitt

Studie	Sub-gruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teil-nehmer	Verbesserung			Anzahl Studien-teil-nehmer	Verbesserung						
			An-zahl	%	Me-dian		An-zahl	%	Me-dian				
Allgemeiner Gesundheitsstatus													
CLL 3001	Geschlecht												
	männlich	37	16	43,2	n. e.	32	17	53,1	9,5	0,672 (0,260; 1,741); 0,4133	0,814 (0,498; 1,332); 0,4735	-0,099 (-0,3341; 0,1365); 0,4105	0,806 (0,403; 1,611); 0,5411
	weiblich	16	12	75,0	4,3	21	10	47,6	n. e.	3,300 (0,798; 13,640); 0,0992	1,575 (0,927; 2,677); 0,1757	0,274 (-0,0273; 0,5749); 0,0747	2,171 (0,926; 5,090); 0,0746
	RAI-Stadium bei *Screening*												
	Stadium 0-I	12	5	41,7	n. e.	9	4	44,4	n. e.	0,893 (0,156; 5,113); 0,8987	0,938 (0,348; 2,525); 1,0000	-0,028 (-0,4558; 0,4002); 0,8988	1,077 (0,286; 4,053); 0,9128
	II	17	9	52,9	5,7	12	8	66,7	3,8	0,563 (0,122; 2,603); 0,4617	0,794 (0,435; 1,448); 0,7032	-0,137 (-0,4942; 0,2197); 0,4511	0,721 (0,274; 1,897); 0,5079
	III	5	2	40,0	n. e.	10	4	40,0	n. e.	1,000 (0,112; 8,947); 1,0000	1,000 (0,269; 3,724); 1,0000	0,000 (-0,5259; 0,5259); 1,0000	0,964 (0,173; 5,384); 0,9666
	IV	11	5	45,5	n. e.	13	8	61,5	8,8	0,521 (0,102; 2,658); 0,4328	0,739 (0,340; 1,607); 0,6824	-0,161 (-0,5565; 0,2348); 0,4256	0,667 (0,213; 2,084); 0,4857

Studie	Sub-gruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teil-nehmer	Verbesserung			Anzahl Studien-teil-nehmer	Verbesserung						
			An-zahl	%	Me-dian		An-zahl	%	Me-dian				
	un-bekannt	8	7	87,5	1,9	9	3	33,3	n. e.	n. b. (1,135; 172,64); 0,0395	2,625 (1,005; 6,858); 0,0498	0,542 (0,1578; 0,9256); 0,0057	6,983 (1,388; 35,134); 0,0184
	ECOG *Performance*-Status bei Randomisierung												
	0	19	7	36,8	n. e.	19	10	52,6	14,7	0,525 (0,144; 1,919) 0,3299	0,700 (0,338; 1,448) 0,5148	-0,158 (-0,4701; 0,1543) 0,3215	0,661 (0,250; 1,749) 0,4043
	1	34	21	61,8	4,0	34	17	50,0	11,3	1,615 (0,616; 4,238) 0,3298	1,235 (0,805; 1,895) 0,4641	0,118 (-0,1167; 0,3520) 0,3252	1,496 (0,781; 2,866) 0,2243
	Tumormasse (*Bulky Disease*)												
	< 5 cm	23	13	56,5	8,3	16	12	75,0	4,1	0,433 (0,107; 1,757); 0,2417	0,754 (0,477; 1,190); 0,3171	-0,185 (-0,4781; 0,1086); 0,2170	0,683 (0,306; 1,526); 0,3524
	≥ 5 cm	30	15	50,0	5,7	37	15	40,5	n. e.	1,467 (0,555; 3,873); 0,4395	1,233 (0,726; 2,094); 0,4689	0,095 (-0,1442; 0,3334); 0,4376	1,410 (0,683; 2,911); 0,3526
	del11q												
	ja	13	7	53,8	6,4	9	2	22,2	n. e.	4,083 (0,603; 27,650); 0,1494	2,423 (0,646; 9,087); 0,2031	0,316 (-0,0674; 0,6999); 0,1062	3,484 (0,717; 16,929); 0,1218
	nein	40	21	52,5	8,3	44	25	56,8	8,2	0,840 (0,355; 1,987); 0,6914	0,924 (0,625; 1,367); 0,8266	-0,043 (-0,2562; 0,1698); 0,6911	0,929 (0,516; 1,674); 0,8069

Studie	Sub-gruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teil-nehmer	Verbesserung			Anzahl Studien-teil-nehmer	Verbesserung						
			An-zahl	%	Me-dian		An-zahl	%	Me-dian				
Rollenfunktion													
CLL 3001	Alter												
	< 65 Jahre	31	17	54,8	9,2	32	14	43,8	n. e.	1,561 (0,578; 4,219); 0,3798	1,253 (0,755; 2,080); 0,4536	0,111 (-0,1345; 0,3563); 0,3759	1,396 (0,681; 2,863); 0,3622
	≥ 65 Jahre	22	6	27,3	n. e.	21	9	42,9	n. e.	0,500 (0,140; 1,791); 0,2869	0,636 (0,274; 1,478); 0,3475	-0,156 (-0,4377; 0,1260); 0,2785	0,546 (0,189; 1,576); 0,2632
	Ethnizität												
	weiß	50	23	46,0	n. e.	48	21	43,8	n. e.	1,095 (0,494; 2,429); 0,8229	n. b. (n. b.; n. b.); 0,8418	0,023 (-0,1744; 0,2194); 0,8228	1,056 (0,578; 1,930); 0,8599
	nicht weiß	3	0	0,0	n. e.	5	2	40,0	n. e.	0,000 (0,000; n. b.); 0,9525	1,051 (0,678; 1,632); 0,4643	-0,400 (-0,8294; 0,0294); 0,0679	0,000 (0,000; n. b.); 0,9978
	Region												
	Nord-amerika	12	6	50,0	n. e.	11	2	18,2	n. e.	4,500 (0,670; 30,229); 0,1217	2,750 (0,695; 10,880); 0,1930	0,318 (-0,0451; 0,6815); 0,0861	3,696 (0,734; 18,615); 0,1129
	Latein-amerika	3	1	33,3	n. e.	6	2	33,3	n. e.	1,000 (0,053; 18,915); 1,0000	1,000 (0,141; 7,099); 1,0000	0,000 (-0,6533; 0,6533); 1,0000	1,009 (0,091; 11,209); 0,9941
	Europa	38	16	42,1	n. e.	36	19	52,8	n. e.	0,651 (0,260; 1,630); 0,3590	0,798 (0,492; 1,295); 0,4850	-0,107 (-0,3331; 0,1196); 0,3554	0,689 (0,349; 1;361); 0,2836

Studie	Sub-gruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teil-nehmer	Verbesserung			Anzahl Studien-teil-nehmer	Verbesserung						
			An-zahl	%	Me-dian		An-zahl	%	Me-dian				
	Asien	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
	ECOG *Performance*-Status bei Randomisierung												
	0	19	4	21,1	n. e.	19	7	36,8	n. e.	0,457 (0,108; 1,937) 0,2881	0,571 (0,200; 1,635) 0,4756	-0,158; (-0,4419; 0,1261) 0,2758	0,488 (0,143; 1,668) 0,2523
	1	34	19	55,9	5,7	34	16	47,1	n. e.	1,425 (0,548; 3,703) 0,4672	1,188 (0,746; 1,891) 0,6278	0,088 (-0,1484; 0,3249) 0,4649	1,307 (0,658; 2,594) 0,4441
Emotionales Befinden													
CLL 3001	Alter												
	< 65 Jahre	31	17	54,8	8,3	32	11	34,4	n. e.	2,318 (0,839; 6,404); 0,1049	1,595 (0,897; 2,837); 0,1313	0,205 (-0,0357; 0,4450); 0,0952	1,884 (0,871; 4,074); 0,1076
	≥ 65 Jahre	22	5	22,7	n. e.	21	8	38,1	n. e.	0,478 (0,126; 1,808); 0,2768	0,597 (0,232; 1,533); 0,3319	-0,154; (-0,4253; 0,1180); 0,2675	0,553 (0,177; 1,729); 0,3086
	RAI-Stadium bei *Screening*												
	Stadium 0-I	12	5	41,7	n. e.	9	3	33,3	n. e.	1,429 (0,236; 8,637); 0,6976	1,250 (0,399; 3,912); 1,0000	0,083 (-0,3322; 0,4989); 0,6943	1,409 (0,334; 5,949); 0,6410
	II	17	6	35,3	n. e.	12	5	41,7	n. e.	0,764 (0,167; 3,487); 0,7278	0,847 (0,335; 2,144); 1,0000	-0,064 (-0,4235; 0,2960); 0,7284	0,894 (0,268; 2,984); 0,8555

Studie	Sub-gruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teil-nehmer	Verbesserung			Anzahl Studien-teil-nehmer	Verbesserung						
			An-zahl	%	Me-dian		An-zahl	%	Me-dian				
	III	5	3	60,0	8,3	10	2	20,0	n. e.	6,000 (0,563; 63,984); 0,1379	3,000 (0,717; 12,553); 0,2507	0,400 (-0,0958; 0,8958); 0,1138	3,806 (0,632; 22,914); 0,14
	IV	11	3	27,3	n. e.	13	7	53,8	5,8	0,321 (0,058; 1,790); 0,1952	0,506 (0,171; 1,504); 0,2397	-0,266 (-0,6435; 0,1120); 0,1680	0,354 (0,091; 1,383); 0,1354
	un-bekannt	8	5	62,5	2,1	9	2	22,2	n. e.	5,833 (0,696; 48,872); 0,1039	2,813 (0,740; 10,687); 0,1534	0,403 (-0,0289; 0,8344); 0,0674	3,559 (0,655; 19,325); 0,1414
	IgVH-Status												
	mutiert	7	3	42,9	n. e.	7	5	71,4	2,1	0,300 (0,033; 2,763); 0,2879	0,600 (0,226; 1,591); 0,5921	-0,286 (-0,7821; 0,2107); 0,2593	0,510 (0,116; 2,241); 0,3724
	nicht mutiert	41	18	43,9	n. e.	40	11	27,5	n. e.	2,063 (0,815; 5;221); 0,1264	1,596 (0,867; 2,940); 0,1653	0,164 (-0,0415; 0,3695); 0,1177	1,845 (0,864; 3,938); 0,1133
	un-bekannt	5	1	20,0	n. e.	6	3	50,0	n. e.	0,250 (0,017; 3,770); 0,3167	0,400 (0,058; 2,748); 0,5455	-0,300 (-0,8320; 0,2320); 0,2690	0,286 (0,029; 2,786); 0,2809
	Diagnose												
	CLL	48	18	37,5	n. e.	45	17	37,8	n. e.	0,988 (0,427; 2,288); 0,9780	0,993 (0,588; 1,675); 1,0000	-0,003 (-0,1998; 0,1943); 0,9780	1,005 (0,514; 1,965); 0,9879

Studie	Sub-gruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teil-nehmer	Verbesserung			Anzahl Studien-teil-nehmer	Verbesserung						
			An-zahl	%	Me-dian		An-zahl	%	Me-dian				
	SLL	5	4	80,0	2,0	8	2	25,0	n. e.	n. b. (0,796; 180,97); 0,0727	3,200 (0,892; 11,483); 0,1026	0,550 (0,0885; 1,0000); 0,0195	4,487 (0,764; 26,371); 0,0966
Physische Funktion													
CLL 3001	Ethnizität												
	weiß	50	20	40,0	n. e.	48	20	41,7	n. e.	0,933 (0,417; 2,089); 0,8667	n. b. (n. b.; n. b.); 1,0000	-0,017 (-0,2113; 0,1780); 0,8667	0,950 (0,504; 1,788); 0,8727
	nicht weiß	3	0	0,0	n. e.	5	2	40,0	n. e.	0,000 (0,000; n. b.); 0,9525	0,960 (0,596; 1,546); 0,4643	-0,400 (-0,8294; 0,0294); 0,0679	0,000 (0,000; n. b.); 0,9978
	del11q												
	ja	13	7	53,8	10,9	9	3	33,3	n. e.	2,333 (0,400; 13,608); 0,3464	1,615 (0,564; 4,626); 0,4149	0,205 (-0,2051; 0,6154); 0,3271	2,129 (0,518; 8,758); 0,2950
	nein	40	13	32,5	n. e.	44	19	43,2	n. e.	0,634 (0,260; 1,544); 0,3153	0,753 (0,430; 1,318); 0,3718	-0,107 (-0,3129; 0,0993); 0,3098	0,693 (0,339; 1,414); 0,3132
	IgVH-Status												
	mutiert	7	4	57,1	3,8	7	2	28,6	n. e.	3,333 (0,362; 30,701); 0,2879	2,000 (0,526; 7,604); 0,5921	0,286 (-0,2107; 0,7821); 0,2593	2,196 (0,376; 12,810); 0,3820
	nicht mutiert	41	16	39,0	n. e.	40	18	45,0	n. e.	0,782 (0,323; 1,894); 0,5861	0,867 (0,519; 1,449); 0,6555	-0,060 (-0,2744; 0,1549); 0,5853	0,859 (0,433; 1,702); 0,6624

Studie	Sub-gruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teil-nehmer	Verbesserung			Anzahl Studien-teil-nehmer	Verbesserung						
			An-zahl	%	Me-dian		An-zahl	%	Me-dian				
	un-bekannt	5	0	0,0	n. e.	6	2	33,3	n. e.	0,000 (0,000; n. b.); 0,9464	n. b. (n. b.; n. b.); 0,4545	-0,333 (-0,7105; 0,0439); 0,0833	0,000 (0,000; n. b.); 0,9977
Kognitive Funktion													
CLL 3001	ECOG *Performance*-Status bei Randomisierung												
	0	19	3	15,8	n. e.	19	6	31,6	n. e.	0,406 (0,085; 1,947); 0,2600	0,500 (0,146; 1,713); 0,4470	-0,158 (-0,4235; 0,1078); 0,2440	0,440 (0,107; 1,801); 0,2535
	1	34	16	47,1	n. e.	34	12	35,3	n. e.	1,630 (0,615; 4,315); 0,3256	1,333 (0,748; 2,377); 0,4601	0,118 (-0,1146; 0,3499); 0,3208	1,465 (0,682; 3,147); 0,3282
	Zytopenie zur *Baseline*												
	ja	24	9	37,5	n. e.	32	8	25,0	n. e.	1,800 (0,570; 5,686); 0,3166	1,500 (0,680; 3,311); 0,3844	0,125 (-0,1200; 0,3700); 0,3173	1,680 (0,634; 4,451); 0,2964
	nein	29	10	34,5	n. e.	21	10	47,6	n. e.	0,579 (0,184; 1,826); 0,3511	0,724 (0,369; 1,419); 0,3927	-0,131 (-0,4062; 0,1435); 0,3489	0,638 (0,261; 1,560); 0,3242
	CD38-Status												
	positiv	32	10	31,3	n. e.	24	9	37,5	n. e.	0,758 (0,249; 2,309); 0,6253	0,833 (0,402; 1,727); 0,7765	-0,063 (-0,3141; 0,1891); 0,6264	0,784 (0,312; 1,973); 0,6058
	negativ	16	6	37,5	n. e.	26	9	34,6	n. e.	1,133 (0,310; 4,138); 0,8498	1,083 (0,475; 2,470); 1,0000	0,029 (-0,2707; 0,3284); 0,8503	1,095 (0,384; 3,117); 0,8656

Studie	Sub-gruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teil-nehmer	Verbesserung			Anzahl Studien-teil-nehmer	Verbesserung						
			An-zahl	%	Me-dian		An-zahl	%	Me-dian				
	un-bekannt	5	3	60,5	3,7	3	0	0,0	n. e.	n. b. (0,000; n. b.); 0,9430	n. b. (n. b.; n. b.); 0,1964	0,600 (0,1706; 1,0000); 0,0062	6,51E7 (0,000; n. b.); 0,9973
Soziale Funktion													
CLL 3001	Anzahl Vortherapien												
	< 3	16	7	43,8	n. e.	26	14	53,8	n. e.	0,667 (0,190; 2,334); 0,5259	0,813 (0,420; 1,572); 0,7513	-0,101 (-0,4105; 0,2086); 0,5226	0,839 (0,334; 2,108); 0,7086
	≥ 3	37	17	45,9	n. e.	27	7	25,9	n. e.	2,429 (0,828; 7,127); 0,1062	1,772 (0,857; 3,667); 0,1231	0,200 (-0,0303; 0,4307); 0,0886	1,995 (0,819; 4,858); 0,1281
	β_2-Mikroglobulin zur *Baseline*												
	≤ 3,5 mg/L	16	6	37,5	n. e.	12	7	58,3	7,5	0,429 (0,093; 1,980); 0,2778	0,643 (0,291; 1,421); 0,4454	-0,208 (-0,5745; 0,1578); 0,2648	0,555 (0,184; 1,668); 0,2941
	> 3,5 mg/L	37	18	48,6	n. e.	41	14	34,1	n. e.	1,827 (0,734; 4,549); 0,1954	1,425 (0,831; 2,442); 0,2506	0,145 (-0,0718; 0,3618); 0,1898	1,624 (0,801; 3,293); 0,1788
	Erhöhter LDH-Wert zur *Baseline*												
	erhöht	14	6	42,9		19	4	21,1		2,812 (0,610; 12,972) 0,1849	2,036 (0,705; 5,877) 0,2569	0,218 (-0,0994; 0,5355) 0,1783	2,511; (0,696; 9,058) 0,1597
	nicht erhöht	39	18	46,2		34	17	50,0		0,857 (0,341; 2,153) 0,7430	0,923 (0,573; 1,488) 0,8163	-0,038 (-0,2681; 0,1912) 0,7427	0,907 (0,463; 1,777) 0,7769

Tabelle 4-137: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit p < 0,05, MCID-Anstieg (Verbesserung) (10 Punkte) EORTC, Funktionen, Studie CLL3001, BR-Population, erster Datenschnitt

Studie	Sub-gruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teil-nehmer	Verbesserung			Anzahl Studien-teil-nehmer	Verbesserung						
			An-zahl	%	Me-dian		An-zahl	%	Me-dian				
Allgemeiner Gesundheitsstatus													
CLL 3001	Alter												
	< 65 Jahre	31	20	64,5	4,0	32	14	43,8	n. e.	2,338 (0,848; 6,447); 0,1009	1,475 (0,920; 2,363); 0,1313	0,208 (-0,0330; 0,4483); 0,0908	1,926 (0,961; 3,861); 0,0646
	≥ 65 Jahre	22	8	36,4	n. e.	21	13	61,9	7,6	0,352 (0,102; 1,212); 0,0978	0,587 (0,308; 1,121); 0,1308	-0,255 (-0,5445; 0,0336); 0,0833	0,498 (0,205; 1,211); 0,1242
	CD38-Status												
	positiv	32	16	50,0	4,0	24	12	50,0	n. e.	1,000 (0,347; 2,882); 1,0000	1,000 (0,589; 1,698); 1,0000	0,000 (-0,2646; 0,2646); 1,0000	1,112 (0,520; 2,377); 0,7844
	negativ	16	8	50,0	11,1	26	15	57,7	10,1	0,733 (0,210; 2,563); 0,6271	0,867 (0,480; 1,564); 0,7527	-0,077 (-0,3869; 0,2331); 0,6267	0,810 (0,341; 1,927); 0,6339
	un-bekannt	5	4	80,0	2,0	3	0	0,0	n. e.	n. b. (0,000; n. b.); 0,9358	n. b. (n. b.; n. b.); 0,1429	0,800 (0,4494; 1,0000); <0,0001	n. b. (0,000; n. b.); 0,9980
	Komplex aberranter Karyotyp												
	ja	4	0	0,0		7	4	57,1	4,3	0,000 (0,000; n. b.); 0,9353	n. b. (n. b.; n. b.); 0,1939	-0,571 (-0,9380; -0,2048); 0,0023	0,000 (0,000; n. b.); 0,9969

Studie	Sub-gruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teil-nehmer	Verbesserung			Anzahl Studien-teil-nehmer	Verbesserung						
			An-zahl	%	Me-dian		An-zahl	%	Me-dian				
	nein	49	28	57,1	5,7	46	23	50,0	14,7	1,333 (0,594; 2,994); 0,4857	1,143 (0,784; 1,667); 0,5403	0,071 (-0,1288; 0,2716); 0,4844	1,306 (0,746; 2,285); 0,3495
	Diagnose												
	CLL	48	23	47,9	n. e.	45	24	53,3	11,3	0,805 (0,357; 1,818); 0,6021	0,898 (0,601; 1,343); 0,6799	-0,054 (-0,2572; 0,1489); 0,6010	0,902 (0,506; 1,607); 0,7254
	SLL	5	5	100,0	1,9	8	3	37,5	n. e.	n. b. (0,000; n. b.); 0,9509	2,667 (1,090; 6,524); 0,0754	0,625 (0,2895; 0,9605); 0,0003	14,609 (1,607; 132,81); 0,0173
Rollenfunktion													
CLL 3001	Zytopenie zur *Baseline*												
	ja	24	13	54,2	9,2	32	11	34,4	n. e.	2,256 (0,762; 6,676); 0,1416	1,576 (0,861; 2,882); 0,1770	0,198 (-0,0606; 0,4564); 0,1334	1,765 (0,772; 4,034); 0,1778
	nein	29	10	34,5	n. e.	21	12	57,1	8,5	0,395 (0,124; 1,253); 0,1146	0,603 (0,323; 1,126); 0,1520	-0,227 (-0,5000; 0,0468); 0,1042	0,522 (0,224; 1,215); 0,1317
Physische Funktion													
CLL 3001	Geschlecht												
	männlich	37	11	29,7	n. e.	32	16	50,0	11,1	0,423 (0,157; 1,137); 0,0881	0,595 (0,325; 1,088); 0,1372	-0,203 (-0,4301; 0,0247); 0,0806	0,509 (0,232; 1,117); 0,0921

Studie	Sub-gruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teil-nehmer	Verbesserung			Anzahl Studien-teil-nehmer	Verbesserung						
			An-zahl	%	Me-dian		An-zahl	%	Me-dian				
	weiblich	16	9	56,3	12,2	21	6	28,6	n. e.	3,214 (0,818; 12,626); 0,0944	1,969 (0,882; 4,393); 0,1071	0,277 (-0,0337; 0,5873); 0,0806	2,551 (0,900; 7,224); 0,0780
Kognitive Funktion													
CLL 3001	Erhöhter LDH-Wert zur *Baseline*												
	erhöht	14	7	50,0	7,5	19	4	21,1	n. e.	3,750 (0,819; 17,166); 0,0886	2,375 (0,860; 6,561); 0,1361	0,289 (-0,0302; 0,6092); 0,0759	3,042 (0,874; 10,591); 0,0805
	nicht erhöht	39	12	30,8	n. e.	34	14	41,2	n. e.	0,635 (0,242; 1,664); 0,3556	0,747 (0,402; 1,388); 0,4633	-0,104 (-0,3240; 0,1158); 0,3536	0,673 (0,305; 1,484); 0,3261
Soziale Funktion													
CLL 3001	Alter												
	< 65 Jahre	31	19	61,3	7,5	32	11	34,4	n. e.	3,023 (1,082; 8,440); 0,0348	1,783 (1,024; 3,104); 0,0446	0,269 (0,0315; 0,5068); 0,0264	2,266 (1,070; 4,797); 0,0326
	≥ 65 Jahre	22	5	22,7	n. e.	21	10	47,6	n. e.	0,324 (0,087; 1,204); 0,0924	0,477 (0,196; 1,164); 0,1159	-0,249 (-0,5251; 0,0273); 0,0773	0,434 (0,147; 1,285); 0,1318
	Geschlecht												
	männlich	37	12	32,4	n. e.	32	15	46,9	n. e.	0,544 (0,205; 1,446); 0,2223	0,692 (0,382; 1,253); 0,3226	-0,144 (-0,3739; 0,0850); 0,2173	0,616 (0,287; 1,323); 0,2144

Studie	Sub-gruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teil-nehmer	Verbesserung			Anzahl Studien-teil-nehmer	Verbesserung						
			An-zahl	%	Me-dian		An-zahl	%	Me-dian				
	weiblich	16	12	75,0	2,1	21	6	28,6	n. e.	7,500 (1,715; 32,796); 0,0074	2,625 (1,261; 5,464); 0,0081	0,464 (0,1773; 0,7513); 0,0015	4,143 (1,526; 11,249); 0,0053
	ECOG *Performance*-Status bei Randomisierung												
	0	19	6	31,6	n. e.	19	10	52,6	5,7	0,415 (0,111; 1,558); 0,1927	0,600 (0,273; 1,319); 0,3245	-0,211 (-0,5173; 0,0962); 0,1786	0,464 (0,167; 1,284); 0,1392
	1	34	18	52,9	8,9	34	11	32,4	n. e.	2,352 (0,879; 6,297); 0,0887	1,636 (0,916; 2,923); 0,1407	0,206 (-0,0241; 0,4358); 0,0793	2,002 (0,931; 4,303); 0,0754
	Diagnose												
	CLL	48	20	41,7	n. e.	45	20	44,4	n. e.	0,893 (0,393; 2,030); 0,7869	0,938 (0,587; 1,497); 0,8359	-0,028 (-0,2291; 0,1735); 0,7868	0,942 (0,503; 1,762); 0,8515
	SLL	5	4	80,0	2,2	8	1	12,5	n. e.	n. b. (1,350; 580,59); 0,0312	6,400 (0,972; 42,154); 0,0319	0,675 (0,2561; 1,0000); 0,0016	8,789 (0,968; 79,818); 0,0535

EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen, MCID-Abnahme

Tabelle 4-138: Ergebnisse der Interaktionstests für MCID-Abnahme (Verschlechterung) (10 Punkte), EORTC QLQ-C30, Funktionen, Studie CLL3001, BR-Population, erster Datenschnitt

Endpunkt / Subgruppe	Allgemeiner Gesundheitsstatus	Rollenfunktion	Emotionales Befinden	Physische Funktion	Kognitive Funktion	Soziale Funktion
Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,5132	**0,0841**	0,9590	0,0117	0,8548	0,7728
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,7338	0,2214	0,6092	0,6234	0,9048	0,2925
Ethnizität (weiß vs. nicht weiß)	0,9322	0,4286	0,8851	0,2160	0,4406	0,6888
Region (Nordamerika vs. Lateinamerika vs. Europa vs. Asien)	0,8344	0,8229	0,5615	0,6472	0,4008	0,2590
RAI-Stadium bei *Screening* (Stadium 0-I vs. II vs. III vs. IV vs. unbekannt)	0,3825	0,5048	0,8466	0,9816	0,8836	**0,1826**
ECOG *Performance*-Status bei Randomisierung (0 vs. 1)	**0,1095**	0,8321	0,8836	0,3966	0,6831	**0,0381**
Anzahl Vortherapien (< 3 vs. ≥ 3)	0,8263	0,7247	0,7702	0,8960	0,3089	0,8538
Tumormasse (*Bulky Disease*) (< 5 cm vs. ≥ 5 cm)	0,5144	0,9972	**0,1056**	0,9495	0,2079	**0,1729**
del11q (ja vs. nein)	**0,1265**	0,8451	0,6742	0,6844	0,5078	0,3786
β_2-Mikroglobulin zur *Baseline* (≤ 3,5 mg/L vs. > 3,5 mg/L)	0,6869	0,5550	0,6516	0,5745	0,4400	0,4241

Endpunkt / Subgruppe	Allgemeiner Gesundheitsstatus	Rollenfunktion	Emotionales Befinden	Physische Funktion	Kognitive Funktion	Soziale Funktion
Zytopenie zur *Baseline* (ja vs. nein)	**0,0743**	0,7470	0,6801	0,4190	0,3189	**0,0826**
Erhöhter LDH-Wert zur *Baseline* (erhöht vs. nicht erhöht)	0,3237	0,2356	0,4002	0,2649	0,5123	**0,1275**
IgVH-Status (mutiert vs. nicht mutiert vs. unbekannt)	0,4639	0,5136	0,8200	0,9219	0,4882	0,5948
ZAP-70-Wert (erhöht vs. nicht erhöht)	0,3093	0,5410	0,2517	0,7592	**0,1121**	**0,1753**
CD38-Status (positiv vs. negativ vs. unbekannt)	0,3632	0,2717	**0,1179**	**0,1505**	**0,0202**	**0,1329**
Komplex aberranter Karyotyp (ja vs. nein)	**0,0225**	**0,0050**	**0,0267**	0,3450	0,2810	**0,0007**
Herkunft (nicht hispanisch vs. andere)	0,5177	0,6958	**0,0630**	**0,1814**	0,4453	0,5794
Diagnose (CLL vs. SLL)	0,5708	0,8325	0,5199	0,2920	0,4020	**0,0406**

Im Folgenden werden für alle Subgruppen, für die mindestens ein Hinweis auf eine Effektmodifikation vorliegt (p-Wert der Interaktionstest $\leq 0,2$), die detaillierten Ergebnisse berichtet.

Alter

Für die Subgruppenanalyse nach Alter zeigte sich bei der Funktionsskala Rollenfunktion ($p = 0,0841$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

RAI-Stadium bei *Screening*

Für die Subgruppenanalyse nach RAI-Stadium bei *Screening* zeigte sich bei der Funktionsskala soziale Funktion ($p = 0,1826$) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

ECOG *Performance*-Status bei Randomisierung

Für die Subgruppenanalyse nach ECOG *Performance*-Status bei Randomisierung zeigte sich bei der Funktionsskala allgemeiner Gesundheitszustand (p = 0,1095) ein Hinweis auf Effektmodifikation. Des Weiteren ergab sich bei der Funktionsskala soziale Funktion (p = 0,0381) ein Beleg auf Effektmodifikation.

Tumormasse (*Bulky Disease*)

Für die Subgruppenanalyse nach Tumormasse (*Bulky Disease*) zeigte sich bei den Funktionsskalen emotionales Befinden (p = 0,1056) und soziale Funktion (p = 0,1729) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

del11q

Für die Subgruppenanalyse nach del11q zeigte sich bei der Funktionsskala allgemeiner Gesundheitszustand (p = 0,1265) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Zytopenie zur *Baseline*

Für die Subgruppenanalyse nach Zytopenie zur *Baseline* zeigte sich bei den Funktionsskalen allgemeiner Gesundheitszustand (p = 0,0743) und soziale Funktion (p = 0,0826) ein Hinweis für Effektmodifikation.

Erhöhter LDH-Wert zur *Baseline*

Für die Subgruppenanalyse nach erhöhter LDH-Wert zur *Baseline* zeigte sich bei der Funktionsskala soziale Funktion (p = 0,1275) ein Hinweis für Effektmodifikation.

ZAP-70-Wert

Für die Subgruppenanalyse nach ZAP-70-Wert zeigte sich bei den Funktionsskalen kognitive Funktion (p = 0,1121) und soziale Funktion (p = 0,1753) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

CD38-Status

Für die Subgruppenanalyse nach CD38-Status zeigte sich bei den Funktionsskalen emotionales Befinden (p = 0,1179), physische Funktion (p = 0,1505) und soziale Funktion (p = 0,1329) ein Hinweis für eine Effektmodifikation. Des Weiteren ergab sich bei der Funktionsskala kognitive Funktion (p = 0,0202) ein Beleg auf Effektmodifikation.

Komplex aberranter Karyotyp

Die Subgruppenanalyse nach Komplex aberranter Karyotyp zeigte bei den Funktionsskalen allgemeiner Gesundheitsstatus (p = 0,0225), Rollenfunktion (p = 0,0050), emotionales Befinden (p = 0,0267) und soziale Funktion (p = 0,0007) ein Beleg für eine Effektmodifikation.

Herkunft

Für die Subgruppenanalyse nach Herkunft zeigte sich bei den Funktionsskalen physische Funktion (p = 0,1814) und emotionales Befinden (p = 0,0630) ein Hinweis für eine Effektmodifikation.

Diagnose

Für die Subgruppenanalyse nach Diagnose zeigte sich bei der Funktionsskala soziale Funktion (p = 0,0406) ein Beleg für eine Effektmodifikation.

Tabelle 4-139: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit 0,05 < p ≤ 0,20 MCID-Abnahme (Verschlechterung) (10 Punkte) EORTC, Funktionen, Studie CLL3001, BR-Population, erster Datenschnitt

Studie	Subgruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studienteilnehmer	Verschlechterung			Anzahl Studienteilnehmer	Verschlechterung						
			Anzahl	%	Median		Anzahl	%	Median				
Allgemeiner Gesundheitsstatus													
CLL 3001	ECOG *Performance*-Status bei Randomisierung												
	0	19	9	47,4	n. e.	19	6	31,6	n. e.	1,950 (0,520; 7,311); 0,3220	1,500 (0,665; 3,386); 0,5077	0,158 (-0,1488; 0,4646); 0,3130	1,599 (0,567; 4,510); 0,3754
	1	34	8	23,5	n. e.	34	13	38,2	n. e.	0,497 (0,174; 1,423); 0,1928	0,615 (0,293; 1,292); 0,2938	-0,147 (-0,3639; 0,0698); 0,1837	0,598 (0,247; 1,448); 0,2546
	del11q												
	ja	13	3	23,1	n. e.	9	5	55,6	4,1	0,240 (0,038; 1,514); 0,1289	0,415 (0,131; 1,314); 0,1870	-0,325 (-0,7221; 0,0725); 0,1091	0,377 (0,089; 1,596); 0,1850
	nein	40	14	35,0	n. e.	44	14	31,8	n. e.	1,154 (0,465; 2,861); 0,7574	1,100 (0,601; 2,013); 0,8190	0,032 (-0,1701; 0,2338); 0,7575	1,111 (0,528; 2,339); 0,7807
	Zytopenie zur *Baseline*												
	ja	24	5	20,8	n. e.	32	13	40,6	n. e.	0,385 (0,114; 1,292); 0,1222	0,513 (0,212; 1,243); 0,1532	-0,198 (-0,4332; 0,0374); 0,0992	0,479 (0,170; 1,351); 0,1642
	nein	29	12	41,4	n. e.	21	6	28,6	n. e.	1,765 (0,531; 5,864); 0,3540	1,448 (0,649; 3,233); 0,3883	0,128 (-0,1355; 0,3916); 0,3409	1,594 (0,597; 4,256); 0,3524

Studie	Sub-gruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teil-nehmer	Verschlechterung			Anzahl Studien-teil-nehmer	Verschlechterung						
			An-zahl	%	Me-dian		An-zahl	%	Me-dian				
Rollenfunktion													
CLL 3001	Alter												
	< 65 Jahre	31	19	61,3	5,8	32	11	34,4	n. e.	3,023 (1,082; 8,440); 0,0348	1,783 (1,024; 3,104); 0,0446	0,269 (0,0315; 0,5068); 0,0264	2,257 (1,066; 4,779); 0,0335
	≥ 65 Jahre	22	10	45,5	n. e.	21	11	52,4	6,3	0,758 (0,228; 2,513); 0,6500	0,868 (0,470; 1,602); 0,7635	-0,069 (-0,3675; 0,2289); 0,6489	0,830 (0,350; 1,968); 0,6727
Emotionales Befinden													
CLL 3001	Tumormasse (*Bulky Disease*)												
	< 5 cm	23	7	30,4	n. e.	16	2	12,5	n. e.	3,062 (0,544; 17,230); 0,2041	2,435 (0,579; 10,237); 0,2617	0,179 (-0,0689; 0,4276); 0,1568	2,799 (0,579; 13,527); 0,2003
	≥ 5 cm	30	9	30,0	n. e.	37	15	40,5	n. e.	0,629 (0,227; 1,743); 0,3723	0,740 (0,378; 1,448); 0,4467	-0,105 (-0,3333; 0,1224); 0,3646	0,699 (0,305; 1,603); 0,3984
	CD38-Status												
	positiv	32	13	40,6	n. e.	24	7	29,2	n. e.	1,662 (0,538; 5,133); 0,3776	1,393 (0,657; 2,952); 0,4128	0,115 (-0,1345; 0,3636); 0,3672	1,590 (0,634; 3,992); 0,3231
	negativ	16	2	12,5	n. e.	26	8	30,8	n. e.	0,321 (0,059; 1,759); 0,1906	0,406 (0,098; 1,679); 0,2696	-0,183 (-0,4230; 0,0576); 0,1362	0,357 (0,076; 1,687); 0,1936

Studie	Sub-gruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teil-nehmer	Verschlechterung			Anzahl Studien-teil-nehmer	Verschlechterung						
			An-zahl	%	Me-dian		An-zahl	%	Me-dian				
	un-bekannt	5	1	20,0	n. e.	3	2	66,7	7,1	0,125 (0,005, 3,225); 0,2099	0,300 (0,044; 2,061); 0,4643	-0,467 (-1,000; 0,1717); 0,1519	0,303 (0,027; 3,363); 0,3307
	Herkunft												
	nicht his-panisch	49	16	32,7	n. e.	49	15	30,	n. e.	1,099 (0,469, 2,576); 0,8281	1,067 (0,596; 1,910); 1,0000	0,020 (-0,1637; 0,2045); 0,8280	1,122 (0,554; 2,273); ,7494
	andere	4	0	0,0	n. e.	4	2	50,0	n. e.	0,000 (0,000, n. b.); 0,9432	n. b. (n. b.; n. b.); 0,4286	-0,500 (-0,9900; -0,0100); 0,0455	0,000 (0,000; n. b.); 0,9985
Physische Funktion													
CLL 3001	Herkunft												
	nicht his-panisch	49	20	40,8	n. e.	49	21	42,9	n. e.	0,920 (0,412, 2,052); 0,8378	0,952 (0,597; 1,519); 1,0000	-0,020 (-0,2157; 0,1749); 0,8377	0,960 (0,519; 1,777); 0,8970
	andere	4	1	25,0	n. e.	4	3	75,0	6,9	0,111 (0,005, 2,727); 0,1785	0,333 (0,056; 1,995); 0,4857	-0,500 (-1,000; 0,1001); 0,1025	0,205 (0,020; 2,046); 0,1769
	CD38-Status												
	positiv	32	14	43,8	n. e.	24	10	41,7	n. e.	1,089 (0,373, 3,176); 0,8762	1,050 (0,568; 1,942); 1,0000	0,021 (-0,2408; 0,2825); 0,8760	1,019 (0,451; 2,303); 0,9640
	negativ	16	5	31,3	n. e.	26	11	42,3	n. e.	0,620 (0,167, 2,303); 0,4751	0,739 (0,314; 1,735); 0,5299	-0,111 (-0,4066; 0,1855); 0,4641	0,773 (0,268; 2,230); 0,6337

Studie	Sub-gruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teil-nehmer	Verschlechterung			Anzahl Studien-teil-nehmer	Verschlechterung						
			An-zahl	%	Me-dian		An-zahl	%	Me-dian				
	un-bekannt	5	2	40,0	n. e.	3	3	100,0	7,1	0,000 (0,000, n. b.); 0,9430	0,400 (0,137; 1,170); 0,1964	-0,600 (-1,000; -0,1706); 0,0062	0,364 (0,060; 2,216); 0,2727
Kognitive Funktion													
CLL 3001	ZAP-70-Wert												
	erhöht	39	19	48,7	n. e.	38	15	39,5	n. e.	1,457 (0,590; 3,597); 0,4148	1,234 (0,742; 2,052); 0,4936	0,092 (-0,1284; 0,3133); 0,4119	1,457 (0,737; 2,879); 0,2792
	nicht erhöht	14	4	28,6	n. e.	15	8	53,3	15,0	0,350 (0,075; 1,634); 0,1817	0,536 (0,206; 1,391); 0,2635	-0,248 (-0,5937; 0,0984); 0,1608	0,473 (0,142; 1,579); 0,2238
Soziale Funktion													
CLL 3001	RAI-Stadium bei *Screening*												
	Stadium 0-I	12	6	50,0	4,7	9	5	55,6	5,7	0,800 (0,141; 4,534); 0,8009	0,900 (0,399; 2,030); 1,0000	-0,056 (-0,4862; 0,3750); 0,8004	1,053 (0,319; 3,479); 0,9327
	II	17	7	41,2	n. e.	12	5	41,7	n. e.	0,980 (0,219; 4,392); 0,9789	0,988 (0,411; 2,378); 1,0000	-0,005 (-0,3690; 0,3592); 0,9789	1,083 (0,343; 3,416); 0,8917
	III	5	1	20,0	n. e.	10	4	40,0	n. e.	0,375 (0,030; 4,709); 0,4474	0,500 (0,074; 3,378); 0,6004	-0,200 (-0,6638; 0,2638); 0,3980	0,344 (0,038; 3,109); 0,3422
	IV	11	1	9,1	n. e.	13	7	53,8	5,5	0,086 (0,008; 0,878); 0,0385	0,169 (0,024; 1,169); 0,0335	-0,448 (-0,7674; -0,1277); 0,0061	0,121 (0,015; 0,992); 0,0491

Studie	Sub-gruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teil-nehmer	Verschlechterung			Anzahl Studien-teil-nehmer	Verschlechterung						
			An-zahl	%	Me-dian		An-zahl	%	Me-dian				
	un-bekannt	8	1	12,5	n. e.	9	6	66,7	4,1	0,071 (0,006; 0,881); 0,0395	0,188 (0,028; 1,242); 0,0498	-0,542 (-0,9256; -0,1578); 0,0057	0,111 (0,013; 0,945); 0,0442
	Tumormasse (*Bulky Disease*)												
	< 5 cm	23	8	34,8	n. e.	16	6	37,5	n. e.	0,889 (0,236; 3,351); 0,8619	0,928 (0,399; 2,158); 1,0000	-0,027 (-0,3340; 0,2797); 0,8622	0,952 (0,330; 2,745); 0,9275
	≥ 5 cm	30	8	26,7	n. e.	37	21	56,8	5,7	0,277 (0,098; 0,782); 0,0154	0,470 (0,244; 0,906); 0,0248	-0,301 (-0,5257; -0,0761); 0,0087	0,394 (0,173; 0,895); 0,0261
	Zytopenie zur *Baseline*												
	ja	24	4	16,7	n. e.	32	17	53,1	5,9	0,176 (0,049; 0,634); 0,0078	0,314 (0,121; 0,813); 0,0111	-0,365 (-0,5929; -0,1363); 0,0017	0,233 (0,078; 0,696); ,0091
	nein	29	12	41,4	n. e.	21	10	47,6	n. e.	0,776 (0,251; 2,406) 0,6611	0,869 (0,466; 1,621); 0,7752	-0,062 (-0,3413; 0,2165); 0,6610	0,892 (0,383; 2,082); 0,7923
	Erhöhter LDH-Wert zur *Baseline*												
	erhöht	14	6	42,9	n. e.	19	8	42,1	n. e.	1,031 (0,255; 4,167); 0,9655	1,018 (0,456; 2,271); 1,0000	0,008 (-0,3338; 0,3488); 0,9656	0,968 (0,335; 2,797); 0,9520
	nicht erhöht	39	10	25,6	n. e.	34	19	55,9	5,7	0,272 (0,101; 0,731); 0,0098	0,459 (0,249; 0,846); 0,0158	-0,302 (-0,5184; -0,0865); 0,0061	0,396 (0,183; 0,856); 0,0185

Studie	Sub-gruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teil-nehmer	Verschlechterung			Anzahl Studien-teil-nehmer	Verschlechterung						
			An-zahl	%	Me-dian		An-zahl	%	Me-dian				
CLL 3001	ZAP-70-Wert												
	erhöht	39	14	35,9	n. e.	38	19	50,0	5,7	0.560 (0.225; 1.395); 0.2129	0.718 (0.424; 1.215); 0.2535	-0.141 (-0.3600; 0.0779); 0.2068	0.677 (0.338; 1.356); 0.2710
	nicht erhöht	14	2	14,3	n. e.	15	8	53,3	7,1	0.146 (0.024; 0.890); 0.0369	0.268 (0.068; 1.052); 0.0502	-0.390 (-0.7025; -0.0785); 0.0142	0.199 (0.042; 0.944); 0.0420
	CD38-Status												
	positiv	32	10	31,3	n. e.	24	11	45,8	n. e.	0.537 (0.179; 1.609); 0.2669	0.682 (0.348; 1.337); 0.4032	-0.146 (-0.4018; 0.1102); 0.2642	0.654 (0.276; 1.549); .3341
	negativ	16	5	31,3	n. e.	26	13	50,0	n. e.	0.455 (0.123; 1.680); 0.2372	0.625 (0.275; 1.422); 0.3382	-0.188 (-0.4850; 0.1100); 0.2168	0.574 (0.204; 1.613); 0.2922
	un-bekannt	5	1	20,0	n. e.	3	3	100,0	n. e.	0.000 (0.000; n. b.); 0.9358	0.200 (0.035; 1.154); 0.1429	-0.800 (-1.000; -0.4494); <0.0001	0.000 (0.000; n. b.); 0.9977

Tabelle 4-140: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit p < 0,05, MCID-Abnahme (Verschlechterung) (10 Punkte) EORTC, Funktionen, Studie CLL3001, BR-Population, erster Datenschnitt

Studie	Sub-gruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teil-nehmer	Verschlechterung			Anzahl Studien-teil-nehmer	Verschlechterung						
			An-zahl	%	Me-dian		An-zahl	%	Me-dian				
Allgemeiner Gesundheitsstatus													
CLL 3001	Komplex aberranter Karyotyp												
	ja	4	3	75,0	8,3	7	1	14,3	n. e.	n. b. (0,812; 399,03); 0,0676	5,250 (0,785; 35,127); 0,0879	0,607 (0,1099; 1,0000); 0,0167	6,741 (0,695; 65,377); 0,0997
	nein	29	14	28,6	n. e.	46	18	39,1	n. e.	0,622 (0,264; 1,466); 0,2780	0,730 (0,413; 1,292); 0,2883	-0,106 (-0,2950; 0,0839); 0,2747	0,703 (0,348; 1,419); 0,3253
Rollenfunktion													
CLL 3001	Komplex aberranter Karyotyp												
	ja	4	4	100,0	4,1	7	1	14,3	n. e.	n. b. (0,000; n. b.); 0,9503	7,000 (1,140; 42,969); 0,0152	0,857 (0,5979; 1,0000); <0,0001	12,770 (1,382; 118,00); ,0248
	nein	49	25	51,0	14,5	46	21	45,7	n. e.	1,240 (0,554; 2,778); 0,6010	1,118 (0,736; 1,697); 0,6828	0,054 (-0,1471; 0,2545); 0,6002	1,180 (0,657; 2,119); 0,5794
Emotionales Befinden													
CLL 3001	Komplex aberranter Karyotyp												
	ja	4	3	75,0	10,8	7	1	14,3	n. e.	0,677 (0,281; 1,629); 0,3839	0,763 (0,414; 1,406); 0,5042	-0,083 (-0,2675; 0,1025); 0,3820	0,763 (0,366; 1,588); 0,4689

Studie	Sub-gruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teil-nehmer	Verschlechterung			Anzahl Studien-teil-nehmer	Verschlechterung						
			An-zahl	%	Me-dian		An-zahl	%	Me-dian				
	nein	49	13	26,5	n. e.	46	16	34,8	n. e.	n. b. (0,812; 399,03); 0,0676	5,250 (0,785; 35,127); 0,0879	0,607 (0,1099; 1,0000); 0,0167	7,810 (0,801; 76,133); 0,0769
Kognitive Funktion													
CLL 3001	CD38-Status												
	positiv	32	16	50,0	8,5	24	7	29,2	n. e.	0,455 (0,123; 1,680); 0,2372	0,625 (0,275; 1,422); 0,3382	-0,188 (-0,4850; 0,1100); 0,2168	0,588 (0,209; 1,655); 0,3142
	negativ	16	5	31,3	n. e.	26	13	50,0	15,0	2,428 (0,792; 7,443); 0,1206	1,714 (0,840; 3,498); 0,1708	0,208 (-0,0428; 0,4595); 0,1040	2,049 (0,839; 5,004); 0,1153
Soziale Funktion													
CLL 3001	ECOG *Performance*-Status bei Randomisierung												
	0	19	8	42,1	n. e.	19	7	36,8	n. e.	1,247 (0,339; 4,589); 0,7401	1,143 (0,519; 2,519); 1,0000	0,053 (-0,2577; 0,3630); 0,7396	1,272 (0,460; 3,516); 0,6427
	1	34	8	23,5	n. e.	34	20	58,8	5,6	0,215 (0,076; 0,613); 0,0040	0,400 (0,205; 0,780); 0,0062	-0,353 (-0,5713; -0,1345); 0,0015	0,320 (0,140; 0,730); 0,0068
	Komplex aberranter Karyotyp												
	ja	4	4	100,0	4,1	7	2	28,6	n. e.	n. b. (0,000; n. b.); 0,9534	3,500 (1,085; 11,292); 0,0606	0,714 (0,3796; 1,0000); <0,0001	4,795 (0,854; 26,927); 0,0750

Studie	Sub-gruppe	BR + Ibrutinib				BR + Placebo				OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teil-nehmer	Verschlechterung			Anzahl Studien-teil-nehmer	Verschlechterung						
			An-zahl	%	Me-dian		An-zahl	%	Me-dian				
	nein	49	12	24,5	n. e.	46	25	54,3	5,9	0,272 (0,114; 0,652); 0,0035	0,451 (0,258; 0,788); 0,0034	-0,299 (-0,4862; -0,1109); 0,0018	0,383 (0,191; 0,765); 0,0066
	Diagnose												
	CLL	48	16	33,3	n. e.	45	22	48,9	n. e.	0,523 (0,226; 1,208); 0,1291	0,682 (0,414; 1,123); 0,1444	-0,156 (-0,3533; 0,0422); 0,1232	0,643 (0,337; 1,227); 0,1806
	SLL	5	0	0,0	n. e.	8	5	62,5	4,1	0,000 (0,000; n. b.); 0,9509	n. b. (n. b.; n. b.); 0,0754	-0,625 (-0,9605; -0,2895); 0,0003	0,000 (0,000; n. b.); 0,9964

Nebenwirkungen

Tabelle 4-141: Ergebnisse der Interaktionstests der Endpunkte zu den Nebenwirkungen, Studie CLL3001, BR-Population

Endpunkt / Subgruppe	jegliches UE		jegliches SUE		UE, die zum Therapie-abbruch führten		UE, die zum Tod führten		jegliches UE ≥ CTC-Grad 3	
	1. DS	2. DS	1. DS	2. DS	1. DS	2. DS	1. DS	2. DS	1. DS	2. DS
Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,5541	0,8448	**0,1903**	**0,0711**	0,2447	**0,1353**	0,402	0,402	0,4506	0,5359
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,5863	**0,1898**	**0,1428**	0,49	**0,0748**	**0,0994**	0,8902	0,8902	**0,1351**	0,2028
Ethnizität (weiß vs. nicht weiß)	**0,0981**	**0,0849**	**0,0108**	**0,0582**	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	**0,1338**	**0,1405**
Region (Nordamerika vs. Lateinamerika vs. Europa vs. Asien)	0,4844	0,3977	0,3683	0,8428	**0,1046**	0,2254	n. b.	n. b.	0,4534	0,5483
RAI-Stadium bei Screening (Stadium 0-I vs. II vs. III vs. IV vs. unbekannt)	**0,0334**	**0,0683**	0,2988	0,4842	0,3841	0,7339	**0,066**	**0,066**	0,8432	0,8937
ECOG *Performance*-Status bei Randomisierung (0 vs. 1)	0,8401	0,8957	**0,0454**	**0,1772**	0,2319	0,6334	0,4265	0,4265	0,6455	0,6594
Anzahl Vortherapien (< 3 vs. ≥ 3)	0,4781	0,221	0,5193	0,3941	0,8032	0,3643	0,3567	0,3567	**0,0836**	**0,0865**

Endpunkt / Subgruppe	jegliches UE		jegliches SUE		UE, die zum Therapie-abbruch führten		UE, die zum Tod führten		jegliches UE ≥ CTC-Grad 3	
	1. DS	**2. DS**	**1. DS**	**2. DS**	**1. DS**	**2. DS**	**1. DS**	**2. DS**	**1. DS**	**2. DS**
Tumormasse (*Bulky Disease*) (< 5 cm vs. ≥ 5 cm)	0,9213	0,6333	0,601	0,6488	**0,0979**	**0,0888**	0,3991	0,3991	**0,0482**	0,5766
del11q (ja vs. nein)	0,5565	**0,1181**	0,4989	**0,1272**	0,4303	0,2895	n. b.	n. b.	0,8254	0,643
β_2-Mikroglobulin zur *Baseline* (≤ 3,5 mg/L vs. > 3,5 mg/L)	0,5968	0,9899	0,6159	**0,0136**	n. b.	0,9933	n. b.	n. b.	0,7847	0,8854
Zytopenie zur *Baseline* (ja vs. nein)	0,667	0,8293	0,8587	**0,0865**	0,9907	0,6946	0,9572	0,9572	0,8367	0,4421
Erhöhter LDH-Wert zur *Baseline* (erhöht vs. nicht erhöht)	0,6925	0,5029	0,546	0,882	**0,1963**	0,7215	0,5331	0,5331	0,3193	0,7851
IgVH-Status (mutiert vs. nicht mutiert vs. unbekannt)	0,7473	0,718	0,3462	**0,1604**	0,7272	0,3964	0,7729	0,7729	**0,1606**	0,8916
ZAP-70-Wert (erhöht vs. nicht erhöht)	0,3593	0,8594	0,7365	0,739	0,4134	0,2005	0,4885	0,4885	**0,1219**	0,385
CD38-Status (positiv vs. negativ vs. unbekannt)	0,8496	0,7362	0,9757	0,7856	n. b.	n. b.	0,3102	0,3102	0,2422	0,2335

Endpunkt / Subgruppe	jegliches UE		jegliches SUE		UE, die zum Therapie-abbruch führten		UE, die zum Tod führten		jegliches UE ≥ CTC-Grad 3	
	1. DS	**2. DS**	**1. DS**	**2. DS**	**1. DS**	**2. DS**	**1. DS**	**2. DS**	**1. DS**	**2. DS**
Komplex aberranter Karyotyp (ja vs. nein)	0,5624	0,4558	0,5975	0,414	n. b.	n. b.	0,5021	0,5021	0,2183	0,5107
Herkunft (nicht hispanisch vs. andere)	0,3116	0,2535	0,8051	0,4844	**0,1065**	0,2002	n. b.	n. b.	0,5916	0,686
Diagnose (CLL vs. SLL)	0,6534	0,8147	0,468	0,6452	0,9918	0,7538	0,3812	0,3812	0,7678	0,8844

Im Folgenden werden für alle Subgruppen, für die mindestens ein Hinweis auf eine Effektmodifikation vorliegt (p-Wert der Interaktionstests ≤ 0,2), die detaillierten Ergebnisse berichtet.

Alter

Für die Subgruppenanalyse nach Alter zeigte sich bei den Endpunkten jegliches SUE (erster Datenschnitt: p = 0,1903; zweiter Datenschnitt: p = 0,0711) und UE, die zum Therapieabbruch führten (zweiter Datenschnitt: p = 0,1353) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Geschlecht

Für die Subgruppenanalyse nach Geschlecht zeigte sich bei den Endpunkten jegliches UE (zweiter Datenschnitt: p = 0,1898), jegliches SUE (erster Datenschnitt: p = 0,1428), UE, die zum Therapieabbruch führten (erster Datenschnitt: p = 0,0784; zweiter Datenschnitt: p = 0,0994) und jegliches UE ≥ CTC-Grad 3 (erster Datenschnitt: p = 0,1351) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Ethnizität

Die Subgruppenanalyse nach Ethnizität zeigte bei den Endpunkten jegliches UE (erster Datenschnitt: p = 0,0981; zweiter Datenschnitt: p = 0,0849), jegliches SUE (zweiter Datenschnitt: p = 0,0582) und jegliches UE ≥ CTC-Grad 3 (erster Datenschnitt: p = 0,1338; zweiter Datenschnitt: p = 0,1405) einen Hinweis auf Effektmodifikation. Des Weiteren wurde beim Endpunkt jegliches SUE (erster Datenschnitt: p = 0,0108) ein Beleg für eine Effektmodifikation festgestellt.

Region

Die Subgruppenanalyse nach Region zeigte beim Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führten (erster Datenschnitt: p = 0,1046) ein Hinweis auf eine Effektmodifikation.

RAI-Stadium bei *Screening*

Für die Subgruppenanalyse nach RAI-Stadium bei *Screening* zeigte sich bei den Endpunkten jegliches UE (zweiter Datenschnitt: p = 0,0683) und UE, die zum Tod führten (erster Datenschnitt: p = 0,066; zweiter Datenschnitt: p = 0,066) ein Hinweis auf Effektmodifikation. Des Weiteren wurde beim Endpunkt jegliches UE (erster Datenschnitt: p = 0,0334) ein Beleg für eine Effektmodifikation festgestellt.

ECOG *Performance*-Status bei Randomisierung

Für die Subgruppenanalyse nach ECOG *Performance*-Status bei Randomisierung ergab sich für den Endpunkt jegliches SUE zum ersten Datenschnitt (p = 0,0454) ein Beleg für eine Effektmodifikation, zum zweiten Datenschnitt (p = 0,1722) zeigte sich ein Hinweis für eine Effektmodifikation.

Anzahl Vortherapien (< 3 vs. ≥ 3)

Für die Subgruppenanalyse nach Anzahl Vortherapien (< 3 vs. ≥ 3) zeigte sich beim Endpunkt jegliches UE ≥ CTC-Grad 3 (erster Datenschnitt: p = 0,0836; zweiter Datenschnitt: p = 0,0865) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Tumormasse (*Bulky Disease*)

Für die Subgruppenanalyse nach Tumormasse (*Bulky Disease*) zeigte sich für den Endpunkten UE, die zum Therapieabbruch führten (erster Datenschnitt: p = 0,0979; zweiter Datenschnitt: p = 0,0888) ein Hinweis auf eine Effektmodifikation. Des Weiteren ergab sich für den Endpunkt jegliches UE ≥ CTC-Grad 3 (erster Datenschnitt: p = 0,0482) der genannten Subgruppenanalyse ein Beleg für eine Effektmodifikation,

del11q

Für die Subgruppenanalyse nach del11q zeigte sich bei den Endpunkten jegliches UE (zweiter Datenschnitt: p = 0,1181) und jegliches SUE (zweiter Datenschnitt: p = 0,1272) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

β_2-Mikroglobulin zur *Baseline*

Für die Subgruppenanalyse nach ß$_2$-Mikroglobulin zur *Baseline* zeigte sich bei dem Endpunkt jegliches SUE (zweiter Datenschnitt: p = 0,0136) ein Beleg auf Effektmodifikation.

Zytopenie zur *Baseline*

Für die Subgruppenanalyse nach Zytopenie zur *Baseline* zeigte sich bei dem Endpunkt jegliches SUE (zweiter Datenschnitt: p = 0,0865) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Erhöhter LDH-Wert zur *Baseline*

Für die Subgruppenanalyse nach erhöhter LDH-Wert zur *Baseline* zeigte sich bei dem Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führten (zweiter Datenschnitt: p = 0,1963) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

IgVH-Status

Für die Subgruppenanalyse nach IgVH-Status zeigte sich bei den Endpunkten jegliches SUE (zweiter Datenschnitt: p = 0,1604) und jegliches UE ≥ CTC-Grad 3 (erster Datenschnitt: p = 0,1606) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

ZAP-70-Wert

Für die Subgruppenanalyse nach ZAP-70-Wert zeigte sich bei dem Endpunkt jegliches UE ≥ CTC-Grad 3 (erster Datenschnitt: p = 0,1219) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Herkunft

Für die Subgruppenanalyse nach Herkunft zeigte sich bei dem Endpunkten UE, die zum Therapieabbruch führten (erster Datenschnitt: p = 0,1065) ein Hinweis auf Effektmodifikation.

Tabelle 4-142: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Hinweis auf Effektmodifikation (0,05 < p ≤ 0,20), Endpunkte zu den Nebenwirkungen, Studie CLL3001, BR-Population

Studie	Subgruppe	BR + Ibrutinib			BR + Placebo			OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teilnehmer	UE		Anzahl Studien-teilnehmer	UE					
			Anzahl	%		Anzahl	%				
Erster Datenschnitt											
Jegliches UE											
CLL 3001	Ethnizität										
	weiß	49	47	95,9	48	47	97,9	0,500 (0,044; 5,704); 0,5768	0,980 (0,912; 1,052); 1,0000	-0,0200 (-0,0886; 0,0486); 0,5679	1,101 (0,704; 1,723); 0,6733
	nicht weiß	3	3	100	5	5	100	n. b.	n. b.	n. b.	n. b. (0,000; n. b.); 0,9974
Jegliches SUE											
CLL 3001	Alter										
	<65	31	18	58,1	32	14	43,8	1,780 (0,656; 4,831); 0,2575	1,327 (0,810; 2,175); 0,3171	0,1431 (-0,1012; 0,3875); 0,2509	0,813 (0,396; 1,672); 0,5741
	>=65	21	17	81,0	21	11	52,4	3,864 (0,967; 15,443); 0,0559	1,545 (0,978; 2,442); 0,1001	0,2857 (0,0140; 0,5574); 0,0393	1,355 (0,627; 2,929); 0,4392
	Geschlecht										
	männlich	36	25	69,4	32	13	40,6	3,321 (1,221; 9,030); 0,0187	1,709 (1,067; 2,739); 0,0272	0,2882 (0,0610; 0,5153); 0,0129	1,016 (0,512; 2,017); 0,9636

Studie	Subgruppe	BR + Ibrutinib			BR + Placebo			OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teilnehmer	UE		Anzahl Studien-teilnehmer	UE					
			Anzahl	%		Anzahl	%				
	weiblich	16	10	62,5	21	12	57,1	1,250 (0,330; 4,731); 0,7425	1,094 (0,644; 1,859); 1,0000	0,0536 (-0,2643; 0,3715); 0,7412	1,011 (0,431; 2,369); 0,9798
UE, die zum Therapieabbruch führten											
CLL 3001	Geschlecht										
	männlich	36	4	11,1	32	7	21,9	0,446 (0,117; 1,697); 0,2365	0,508 (0,164; 1,576); 0,3255	-0,1076 (-0,2839; 0,0686); 0,2312	0,348 (0,100; 1,205); 0,0958
	weiblich	16	3	18,8	21	5	23,8	0,738 (0,148; 3,686); 0,7117	0,788 (0,220; 2,818); 1,0000	-0,0506 (-0,3147; 0,2135); 0,7073	0,543 (0,128; 2,302); 0,4074
	Region										
	Nord-amerika	21	2	16,7	11	4	36,4	0,350 (0,050; 2,467); 0,2921	0,458 (0,104; 2,028); 0,3707	-0,1970 (-0,5509; 0,1570); 0,2754	0,319 (0,058; 1,762); 0,1901
	Latein-amerika	3	1	33,3	6	5	83,3	0,100 (0,004; 2,504); 0,1611	0,400 (0,078; 2,062); 0,4643	-0,5000 (-1,000; 0,1111); 0,1088	0,333 (0,038; 2,887); 0,3181
	Europa	37	4	10,8	36	3	8,3	1,333 (0,277; 6,427); 0,7200	1,297 (0,312; 5,393); 1,0000	0,0248 (-0,1100; 0,1595); 0,7186	0,827 (0,183; 3,741); 0,8054
	Asien	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.

Studie	Subgruppe	BR + Ibrutinib			BR + Placebo			OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teilnehmer	UE		Anzahl Studien-teilnehmer	UE					
			Anzahl	%		Anzahl	%				
CLL 3001	Tumormasse (*Bulky Disease*)										
	< 5cm	23	3	13,0	16	4	25,0	0,450 (0,086; 2,365); 0,3456	0,522 (0,135; 2,021); 0,4151	-0,1196 (-0,3725; 0,1333); 0,3541	0,448 (0,100; 2,010); 0,2947
	≥ 5 cm	29	4	13,8	37	8	21,6	0,580 (0,156; 2,158); 0,4165	0,638 (0,213; 1,911); 0,5273	-0,0783 (-0,2609; 0,1043); 0,4008	0,377 (0,110; 1,295); 0,1212
	Erhöhter LDH-Wert zur *Baseline*										
	erhöht	13	2	15,4	19	7	36,8	0,312 (0,053; 1,833); 0,1972	0,418 (0,103; 1,701); 0,2491	-0,2146 (-0,5070; 0,0778); 0,1504	0,264 (0,052; 1,327); 0,1059
	nicht erhöht	39	5	12,8	34	5	14,7	0,853 (0,224; 3,241); 0,8153	0,872 (0,276; 2,756); 1,0000	-0,0189 (-0,1775; 0,1398); 0,8159	0,571 (0,164; 1,987); 0,3786
	Herkunft										
	nicht hispanisch	48	6	12,5	49	9	18,4	0,635 (0,207; 1,946); 0,4268	0,681 (0,262; 1,765); 0,5759	-0,0587 (-0,2019; 0,0845); 0,4220	0,446 (0,157; 1,268); 0,1298
	andere	4	1	25,0	4	3	75,0	0,111 (0,005; 2,727); 0,1785	0,333 (0,056; 1,995); 0,4857	-0,5000 (-1,000; 0,1001); 0,1025	0,278 (0,029; 2,692); 0,2691

Studie	Subgruppe	BR + Ibrutinib			BR + Placebo			OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teilnehmer	UE		Anzahl Studien-teilnehmer	UE					
			Anzahl	%		Anzahl	%				
UE, die zum Tod führten											
CLL 3001	RAI-Stadium bei Screening										
	Stadium 0-I	12	0	0,0	9	1	11,1	0,000 (0,000; n. b.); 0,9560	0,353 (0,036; 3,464); 0,4286	-0,1111 (-0,3164; 0,0942); 0,2888	0,000 (0,000; n. b.); 0,9984
	II	17	1	5,9	12	2	16,7	0,313 (0,025; 3,912); 0,3670	2,000 (0,155; 25,755); 0,5534	-0,1078 (-0,3465; 0,1308); 0,3759	0,305 (0,027; 3,379); 0,3329
	III	5	1	20,0	10	1	10,0	2,250 (0,111; 45,723); 0,5977	0,867 (0,177; 4,241); 1,0000	0,1000 (-0,2969; 0,4969); 0,6214	1,587 (0,099; 25,519); 0,7443
	IV	10	2	20,0	13	3	23,1	0,833 (0,111; 6,259); 0,8593	1,688 (0,371; 7,675); 1,0000	-0,0308 (-0,3683; 0,3067); 0,8582	0,511 (0,083; 3,129); 0,4674
	unbekannt	8	3	37,5	9	2	22,2	2,100 (0,251; 17,594); 0,4939	n. b. (n. b.; n. b.); 0,6199	0,1528 (-0,2789; 0,5844); 0,4879	1,496 (0,247; 9,061); 0,6611
Jegliches UE ≥ CTC-Grad 3											
CLL 3001	Geschlecht										
	männlich	36	30	83,3	32	28	87,5	0,714 (0,182; 2,800); 0,6293	0,952 (0,783; 1,159); 0,7389	-0,0417 (-0,2089; 0,1255); 0,6252	0,598 (0,349; 1,024); 0,0608
	weiblich	16	14	87,5	21	20	95,2	0,350 (0,029; 4,246); 0,4097	0,919 (0,746; 1,132); 0,5676	-0,0774 (-0,2633; 0,1085); 0,4146	0,961 (0,477; 1,937); 0,9111

Studie	Subgruppe	BR + Ibrutinib			BR + Placebo			OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teilnehmer	UE		Anzahl Studien-teilnehmer	UE					
			Anzahl	%		Anzahl	%				
CLL 3001	Ethnizität										
	weiß	49	43	87,8	48	43	89,6	0,833 (0,236; 2,937); 0,7767	0,980 (0,850; 1,129); 1,0000	-0,0183 (-0,1443; 0,1078); 0,7762	0,727 (0,470; 1,124); 0,1515
	nicht weiß	3	1	33,3	5	5	100	0,000 (0,000; n. b.); 0,9327	0,333 (0,067; 1,652); 0,1071	-0,6667 (-1,000; -0,1332); 0,0143	0,247 (0,027; 2,230); 0,2131
	Anzahl Vortherapien										
	< 3	16	12	75,0	26	24	92,3	0,250 (0,040; 1,564); 0,1383	0,813 (0,600; 1,101); 0,1798	-0,1731 (-0,4087; 0,0625); 0,1499	0,506 (0,248; 1,031); 0,0608
	≥ 3	36	32	88,9	27	24	88,9	1,000 (0,204; 4,893); 1,0000	1,000 (0,838; 1,193); 1,0000	0,0000 (-0,1568; 0,1568); 1,0000	0,759 (0,436; 1,322); 0,3297
	IgVH-Status										
	mutiert	7	5	71,4	7	7	100	0,000 (0,000; n. b.); 0,9430	0,714 (0,447; 1,141); 0,4615	-0,2857 (-0,6204; 0,0489); 0,0943	0,607 (0,189; 1,947); 0,4012
	nicht mutiert	40	35	87,5	40	36	90,0	0,778 (0,193; 3,137); 0,7240	0,972 (0,832; 1,137); 1,0000	-0,0250 (-0,1634; 0,1134); 0,7233	0,726 (0,448; 1,179); 0,1957
	unbekannt	5	4	80,0	6	5	83,3	0,800 (0,037; 17,196); 0,8866	0,960 (0,545; 1,690); 1,0000	-0,0333 (-0,4936; 0,4269); 0,8871	0,652 (0,171; 2,478); 0,5298

Studie	Subgruppe	BR + Ibrutinib			BR + Placebo			OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teilnehmer	UE		Anzahl Studien-teilnehmer	UE					
			Anzahl	%		Anzahl	%				
CLL 3001	ZAP-70-Wert										
	erhöht	38	33	86,8	38	34	89,5	0,776 (0,192; 3,147); 0,7231	0,971 (0,823; 1,145); 1,0000	-0,0263 (-0,1715; 0,1188); 0,7224	0,603 (0,365; 0,996); 0,0484
	nicht erhöht	14	11	78,6	15	14	93,3	0,262 (0,024; 2,878); 0,2733	0,842 (0,620; 1,142); 0,3295	-0,1476 (-0,3969; 0,1016); 0,2458	0,757 (0,334; 1,714); 0,5036
Zweiter Datenschnitt											
Jegliches UE											
CLL 3001	Geschlecht										
	männlich	36	35	97,2	32	31	96,9	1,129 (0,068; 18,822); 0,9326	1,004 (0,923; 1,091); 1,0000	0,0035 (-0,0772; 0,0842); 0,9328	1,302 (0,759; 2,232); 0,3377
	weiblich	16	15	100	21	21	100	n. b.	n. b.	n. b.	0,916 (0,442; 1,895); 0,8122
	Ethnizität										
	weiß	49	48	98,0	48	47	97,9	1,021 (0,062; 16,807); 0,9882	1,000 (0,944; 1,060); 1,0000	0,0004 (-0,0561; 0,0570); 0,9882	1,100 (0,703; 1,720); 0,6766
	nicht weiß	3	3	100	5	5	100	n. b.	n. b.	n. b.	n. b. (0,000; n. b.); 0,9974

Studie	Subgruppe	BR + Ibrutinib			BR + Placebo			OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teilnehmer	UE		Anzahl Studien-teilnehmer	UE					
			Anzahl	%		Anzahl	%				
CLL 3001	RAI-Stadium bei *Screening*										
	Stadium 0-I	12	12	100	9	9	100	n. b.	n. b.	n. b.	0,687 (0,244; 1,938); 0,4784
	II	17	16	94,1	12	12	100	0,000 (0,000; n. b.); 0,9458	0,941 (0,836; 1,060); 1,0000	-0,0588 (-0,1707; 0,0530); 0,3026	1,093 (0,483; 2,473); 0,8307
	III	5	5	100	10	9	90,0	n. b. (0,000; n. b.); 0,9521	1,111 (0,904; 1,366); 1,0000	0,1000 (-0,0859; 0,2859); 0,2918	3,860 (0,667; 22,320); 0,1315
	IV	10	10	100	13	13	100	n. b.	n. b.	n. b.	2,478 (0,946; 6,494); 0,0648
	unbekannt	8	8	100	9	9	100	n. b.	n. b.	n. b.	0,746 (0,253; 2,200); 0,5952
	del11q										
	ja	13	13	100	9	9	100	n. b.	n. b.	n. b.	0,743 (0,246; 2,241); 0,5973
	nein	39	38	97,4	44	43	97,7	0,884 (0,053; 14,619); 0,9312	0,997 (0,931; 1,067); 1,0000	-0,0029 (-0,0692; 0,0634); 0,9314	1,273 (0,789; 2,053); 0,3223

Studie	Subgruppe	BR + Ibrutinib			BR + Placebo			OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teilnehmer	UE		Anzahl Studien-teilnehmer	UE					
			Anzahl	%		Anzahl	%				
Jegliches SUE											
CLL 3001	Alter										
	< 65	31	20	64,5	32	14	43,8	2,338 (0,848; 6,447); 0,1009	1,475 (0,920; 2,363); 0,1313	0,2077 (-0,0330; 0,4483); 0,0908	0,790 (0,384; 1,628); 0,5235
	≥ 65	21	17	81,0	21	11	52,4	3,864 (0,967; 15,443); 0,0559	1,545 (0,978; 2,442); 0,1001	0,2857 (0,0140; 0,5574); 0,0393	1,329 (0,615; 2,872); 0,4699
	Ethnizität										
	weiß	49	36	73,5	48	23	47,9	3,010 (1,286; 7,044); 0,0111	1,533 (1,092; 2,153); 0,0128	0,2555 (0,0678; 0,4433); 0,0076	0,967 (0,564; 1,658); 0,9038
	nicht weiß	3	1	33,3	5	2	40,0	0,750 (0,038; 14,972); 0,8506	0,833 (0,121; 5,724); 1,0000	-0,0667 (-0,7515; 0,6181); 0,8487	0,786 (0,069; 9,004); 0,8468
	ECOG *Performance* Status bei Randomisierung										
	0	19	14	73,7	19	10	52,6	2,520 (0,646; 9,833); 0,1833	1,400 (0,846; 2,318); 0,3133	0,2105 (-0,0888; 0,5099); 0,1681	0,773 (0,328; 1,824); 0,5570
	1	33	23	69,7	34	15	44,1	2,913 (1,067; 7,955); 0,0370	1,580 (1,017; 2,453); 0,0490	0,2558 (0,0268; 0,4848); 0,0286	1,101 (0,566; 2,143); 0,7764

Studie	Subgruppe	BR + Ibrutinib			BR + Placebo			OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teilnehmer	UE		Anzahl Studien-teilnehmer	UE					
			Anzahl	%		Anzahl	%				
CLL 3001	del11q										
	ja	13	11	84,6	9	6	66,7	2,750 (0,355; 21,300); 0,3328	1,269 (0,757; 2,128); 0,6090	0,1795 (-0,1856; 0,5446); 0,3353	0,385 (0,112; 1,323); 0,1297
	nein	93	26	66,7	44	19	43,2	2,631 (1,076; 6,433); 0,0339	1,544 (1,030; 2,315); 0,0468	0,2348 (0,0267; 0,4430); 0,0270	1,088 (0,593; 1,994); 0,7862
	Zytopenie zur *Baseline*										
	ja	23	17	73,9	32	19	59,4	1,938 (0,603; 6,231); 0,2667	1,245 (0,855; 1,812); 0,3893	0,1454 (-0,1019; 0,3927); 0,2492	0,553 (0,270; 1,132); 0,1053
	nein	29	20	69,0	21	6	28,6	5,556 (1,622; 19,025); 0,0063	2,414 (1,176; 4,954); 0,0092	0,4039 (0,1477; 0,6602); 0,0020	2,118 (0,844; 5,315); 0,1100
	IgVH-Status										
	mutiert	7	4	57,1	7	4	57,1	1,000 (0,120; 8,306); 1,0000	1,000 (0,404; 2,478); 1,0000	0,0000 (-0,5184; 0,5184); 1,0000	0,682 (0,160; 2,911); 0,6050
	nicht mutiert	40	29	72,5	40	18	45,0	3,222 (1,268; 8,188); 0,0139	1,611 (1,088; 2,385); 0,0225	0,2750 (0,0678; 0,4822); 0,0093	0,960 (0,520; 1,774); 0,8971
	unbekannt	5	4	80,0	6	3	50,0	4,000 (0,265; 60,324); 0,3167	1,600 (0,643; 3,984); 0,5455	0,3000 (-0,2320; 0,8320); 0,2690	1,834 (0,405; 8,306); 0,4314

Studie	Subgruppe	BR + Ibrutinib			BR + Placebo			OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teilnehmer	UE		Anzahl Studien-teilnehmer	UE					
			Anzahl	%		Anzahl	%				
UE, die zum Therapieabbruch führten											
CLL 3001 CLL 3001	Alter										
	< 65	31	3	9,7	32	5	15,6	0,579 (0,126; 2,661); 0,4821	0,619 (0,162; 2,373); 0,7078	-0,0595 (-0,2227; 0,1038); 0,4753	0,353 (0,079; 1,566); 0,1705
	≥ 65	21	4	19,0	21	7	33,3	0,471 (0,114; 1,942); 0,2973	0,571 (0,196; 1,665); 0,4841	-0,1429 (-0,4053; 0,1195); 0,2860	0,479 (0,139; 1,649); 0,2432
	Geschlecht										
	männlich	36	4	11,1	32	7	21,9	0,446 (0,117; 1,697); 0,2365	0,508 (0,164; 1,576); 0,3255	-0,1076 (-0,2839; 0,0686); 0,2312	0,331 (0,094; 1,160); 0,0840
	weiblich	16	3	18,8	21	5	23,8	0,738 (0,148; 3,686); 0,7117	0,788 (0,220; 2,818); 1,0000	-0,0506 (-0,3147; 0,2135); 0,7073	0,520 (0,122; 2,221); 0,3774
	Tumormasse (*Bulky Disease*)										
	< 5cm	23	3	13,0	16	4	25,0	0,450 (0,086; 2,365); 0,3456	0,522 (0,135; 2,021); 0,4151	-0,1196 (-0,3725; 0,1333); 0,3541	0,440 (0,098; 1,978); 0,2844
	≥ 5 cm	29	4	13,8	37	8	21,6	0,580 (0,156; 2,158); 0,4165	0,638 (0,213; 1,911); 0,5273	-0,0783 (-0,2609; 0,1043); 0,4008	0,350 (0,099; 1,232); 0,1019

Studie	Subgruppe	BR + Ibrutinib			BR + Placebo			OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teilnehmer	UE		Anzahl Studien-teilnehmer	UE					
			Anzahl	%		Anzahl	%				
UE, die zum Tod führten											
CLL 3001	RAI-Stadium bei *Screening*										
	Stadium 0-I	12	0	0,0	9	1	11,1	0,000 (0,000; n. b.); 0,9560	0,353 (0,036; 3,464); 0,4286	-0,1111 (-0,3164; 0,0942); 0,2888	0,000 (0,000; n. b.); 0,9984
	II	17	1	5,9	12	2	16,7	0,313 (0,025; 3,912); 0,3670	2,000 (0,155; 25,755); 0,5534	-0,1078 (-0,3465; 0,1308); 0,3759	0,305 (0,027; 3,379); 0,3329
	III	5	1	20,0	10	1	10,0	2,250 (0,111; 45,723); 0,5977	0,867 (0,177; 4,241); 1,0000	0,1000 (-0,2969; 0,4969); 0,6214	1,587 (0,099; 25,519); 0,7443
	IV	10	2	20,0	13	3	23,1	0,833 (0,111; 6,259); 0,8593	1,688 (0,371; 7,675); 1,0000	-0,0308 (-0,3683; 0,3067); 0,8582	0,440 (0,071; 2,749); 0,3801
	unbekannt	8	3	37,5	9	2	22,2	2,100 (0,251; 17,594); 0,4939	n. b. (n. b.; n. b.); 0,6199	0,1528 (-0,2789; 0,5844); 0,4879	1,189 (0,198; 7,159); 0,8500
Jegliches UE ≥ CTC-Grad 3											
CLL 3001	Ethnizität										
	weiß	94	45	91,8	48	43	89,6	1,308 (0,329; 5,198); 0,7028	1,025 (0,902; 1,165); 0,7404	0,0225 (-0,0930; 0,1381); 0,7022	0,719 (0,465; 1,112); 0,1376
	nicht weiß	3	1	33,3	5	5	100	0,000 (0,000; n. b.); 0,9327	0,333 (0,067; 1,652); 0,1071	-0,6667 (-1,000; -0,1332); 0,0143	0,247 (0,027; 2,230); 0,2131

Studie	Subgruppe	BR + Ibrutinib			BR + Placebo			OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teilnehmer	UE		Anzahl Studien-teilnehmer	UE					
			Anzahl	%		Anzahl	%				
CLL 3001	Anzahl Vortherapien										
	< 3	16	14	87,5	26	24	92,3	0,583 (0,074; 4,613); 0,6094	0,948 (0,764; 1,176); 1,0000	-0,0481 (-0,2398; 0,1436); 0,6231	0,499 (0,245; 1,020); 0,0566
	≥ 3	36	32	88,9	27	24	88,9	1,000 (0,204; 4,893); 1,0000	1,000 (0,838; 1,193); 1,0000	0,0000 (-0,1568; 0,1568); 1,0000	0,759 (0,436; 1,322); 0,3297

Tabelle 4-143: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Beleg für Effektmodifikation (p < 0,05), Endpunkte zu den Nebenwirkungen, Studie CLL3001, BR-Population

Studie	Sub-gruppe	BR +Ibrutinib			BR + Placebo			OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teilnehmer	UE		Anzahl Studienteil-nehmer	UE					
			Anzahl	%		Anzahl	%				
Erster Datenschnitt											
Jegliches UE											
CLL 3001	RAI-Stadium bei *Screening*										
	Stadium 0-I	12	12	100	9	9	100	n. b.	n. b.	n. b.	0,687 (0,244; 1,938); 0,4784
	II	17	15	88,2	12	12	100	0,000 (0,000, n. b.); 0,9488	0,882 (0,742; 1,050); 0,4975	-0,1176 (-0,2708; 0,0355); 0,1322	1,093 (0,483; 2,473); 0,8307
	III	5	5	100	10	9	90	n. b. (0,000, n. b.); 0,9521	1,111 (0,904; 1,366); 1,0000	0,1000 (-0,0859; 0,2859); 0,2918	3,860 (0,667; 22,320); 0,1315
	IV	10	10	100	13	13	100	n. b.	n. b.	n. b.	2,931 (1,047; 8,208); 0,0407
	un-bekannt	8	8	100	9	9	100	n. b.	n. b.	n. b.	0,746 (0,253; 2,200); 0,5952

Studie	Sub-gruppe	BR +Ibrutinib			BR + Placebo			OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teilnehmer	UE		Anzahl Studienteil-nehmer	UE					
			Anzahl	%		Anzahl	%				
Jegliches SUE											
CLL 3001	Ethnizität										
	weiß	49	34	69,4	48	23	47,9	2,463 (1,074, 5,652); 0,0334	1,448 (1,022; 2,052); 0,0400	0,2147 (0,0233; 0,4061); 0,0279	0,998 (0,583; 1,709); 0,9940
	nicht weiß	3	1	33,3	5	2	40,0	0,750 (0,038, 14,972); 0,8506	0,833 (0,121; 5,724); 1,0000	-0,0667 (-0,7515; 0,6181); 0,8487	0,786 (0,069; 9,004); 0,8468
	ECOG *Performance*-Status bei Randomisierung										
	0	19	13	68,4	19	10	52,6	1,950 (0,520, 7,311); 0,3220	1,300 (0,769; 2,197); 0,5077	0,1579 (-0,1488; 0,4646); 0,3130	0,786 (0,334; 1,849); 0,5809
	1	33	22	66,7	34	15	44,1	2,533 (0,940, 6,824); 0,0660	1,511 (0,965; 2,367); 0,0866	0,2255 (-0,0063; 0,4573); 0,0566	1,151 (0,593; 2,234); 0,6774
Jegliches UE ≥ CTC-Grad 3											
CLL 3001	Tumormasse (*Bulky Disease*)										
	< 5 cm	23	21	91,3	16	14	87,5	1,500 (0,189, 11,927); 0,7014	1,043 (0,834; 1,306); 1,0000	0,0380 (-0,1608; 0,2368); 0,7076	0,865 (0,432; 1,730); 0,6815
	≥ 5 cm	29	23	79,3	37	34	91,9	0,338 (0,077, 1,491); 0,1521	0,863 (0,700; 1,064); 0,1660	-0,1258 (-0,2975; 0,0459); 0,1509	0,638 (0,368; 1,107); 0,1103

Studie	Sub-gruppe	BR +Ibrutinib			BR + Placebo			OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert	HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien-teilnehmer	UE		Anzahl Studienteil-nehmer	UE					
			Anzahl	%		Anzahl	%				
Zweiter Datenschnitt											
Jegliches SUE											
CLL 3001	β_2-Mikroglobulin zur *Baseline*										
	≤ 3,5 mg/L	16	11	68,8	12	3	25,0	6,600 (1,229, 35,438); 0,0278	2,750 (0,978; 7,735); 0,0542	0,4375 (0,1034; 0,7716); 0,0103	2,172 (0,591; 7,981); 0,2429
	> 3,5 mg/L	36	26	72,2	41	22	53,7	2,245 (0,865, 5,824); 0,0963	1,346 (0,949; 1,909); 0,1056	0,1856 (-0,0258; 0,3971); 0,0853	0,770 (0,427; 1,390); 0,3867

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

Die randomisierte doppelt verblindete, placebo-kontrollierte Phase III-Studie CLL3001 untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit der Kombinationstherapie Bendamustin + Rituximab und Ibrutinib gegen die Kombination aus BR und Placebo bei insgesamt 289 Patienten pro Studienarm. Betrachtet wurden die patientenrelevanten Endpunkte *Mortalität, Morbidität, Lebensqualität* und *Nebenwirkungen.* Primärer Endpunkt war das progressionsfreie Überleben. Weitere patientenrelevante Endpunkte waren Gesamtüberleben, Ansprechen, krankheitsbezogene Symptome, Symptome erfasst anhand von EORTC QLQ-C30 und EQ-5D-5L, hämatologische Verbesserung, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Neben den Ergebnissen der primären Analyse zum 12. Januar 2015 wurde für die Endpunkte Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben, Gesamtansprechen und Nebenwirkungen eine zweite Analyse zum 01. Oktober 2015 durchgeführt. In der Zusammenfassung werden lediglich die Ergebnisse des ersten Datenschnitts dargestellt.

Mortalität (Gesamtüberleben)

Gesamtpopulation

Erster Datenschnitt:

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

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

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

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

Zweiter Datenschnitt:

Für die Daten des zweiten Datenschnitts wurden entsprechende Analysen zur Bewertung des Gesamtüberlebens und zur Korrektur der *Cross-over*-Ereignisse durchgeführt (Tabelle 4-21). Der statistisch signifikante Überlebensvorteil der Studienteilnehmer im BR + Ibrutinib-Arm gegenüber Studienteilnehmern im BR + Placebo-Arm vergrößerte sich im Vergleich zum ersten Datenschnitt [IPCW-Analyse: HR (95 %-Bootstrap-KI): 0,504 (0,307; 0,870)].

Die Sensitivitätsanalysen zeigten weitestgehend vergleichbare Ergebnisse, die einen Überlebensvorteil von Teilnehmern des BR + Ibrutinib-Arms gegenüber Teilnehmern des BR + Placebo-Arms bestätigten (Tabelle 4-21).

Wurde die Tatsache, dass zum Zeitpunkt der zweiten Analyse die Hälfte der Teilnehmer des Vergleichsarms (49 %) in den BR + Ibrutinib-Arm gewechselt hatten, nicht berücksichtigt, ergab sich für das Gesamtüberleben ein Hazard Ratio von 0,671 [95 %-KI: (0,442; 1,019); p = 0,0595].

<u>BR-Population</u>

Erster Datenschnitt:

Sowohl zum ersten als auch zum zweiten Datenschnitt konnte in der BR-Teilpopulation ein statistisch signifikanter Vorteil für Teilnehmer unter BR + Ibrutinib-Therapie beobachtet werden. Teilnehmer, die Ibrutinib in Kombination mit BR erhalten hatten, zeigten einen signifikanten Überlebensvorteil gegenüber Teilnehmern des Kontroll-Arms [HR (95 %-KI): 0,396 (0,179; 0,876); p = 0,0179]. Der Median des Gesamtüberlebens wurde zum Zeitpunkt des ersten Datenschnitts in keinem der beiden Therapiearme erreicht [HR (95 %-KI): 0,396 (0,179; 0,876); p = 0,0179].

Zweiter Datenschnitt:

Bei der Auswertung zum zweiten Datenschnitt betrug der Median für das Gesamtüberleben im BR + Placebo-Arm 34,492 Monate, wohingegen im BR + Ibrutinib-Arm der Median nicht erreicht war [HR (95 %-KI): 0,426 (0,205; 0,885); p = 0,0184].

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Gesamtpopulation

Erster Datenschnitt:

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

Zweiter Datenschnitt:

Die Therapie mit einer Kombination aus Ibrutinib und BR war zum zweiten Datenschnitt mit einem statistisch signifikant niedrigeren Risiko für das Eintreten von Krankheitsprogression oder Tod verbunden als eine Therapie mit BR + Placebo. Im BR + Ibrutinib-Arm wurde bis zum zweiten Datenschnitt das mediane PFS (Prüfarzt-Auswertung) nicht erreicht, während es für Teilnehmer des BR + Placebo-Arms bei 14,164 Monaten lag [HR (95 %-KI): 0,201 (0,153; 0,265); p < 0,0001].

BR-Population

Erster Datenschnitt:

Für die Teilnehmer des BR + Placebo-Arms wurde zum ersten Datenschnitt im Median nach 8,557 Monaten eine Krankheitsprogression festgestellt (IRC-Auswertung). Im Interventions-Arm war das Median noch nicht erreicht. Das Hazard Ratio betrug 0,243 [95 %-KI: (0,139; 0,424); p < 0,0001]. Die Prüfarzt-Analyse bestätigte dieses Ergebnis für die BR-Population.

Zweiter Datenschnitt:

Zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnitts betrug das Hazard Ratio nach Prüfarzt-Auswertung für die BR-Population 0,188 [95 %-KI: (0,109; 0,324); p < 0,0001]. Somit war das Risiko für Krankheitsprogression oder Tod für Studienteilnehmer, die BR + Ibrutinib erhielten, im Vergleich zu Teilnehmern des Kontroll-Arms deutlich reduziert.

Ansprechen

Gesamtpopulation

Erster Datenschnitt:

Die Analyse des Endpunkts *Ansprechen* lieferte bei Betrachtung der Gesamtansprechrate einen statistisch signifikanten Vorteil für Studienteilnehmer des Interventions-Arms [OR (95 %-KI): 2,27 (1,53; 3,36); p < 0,0001]. Eine Behandlung mit BR + Ibrutinib führte bei 82,7 % der Teilnehmer mindestens zu einem partiellen Ansprechen, während dies nur bei 67,8 % der Studienteilnehmer unter BR + Placebo-Therapie der Fall war (p < 0,00001).

Die Prüfarzt-Erhebung zum zweiten Datenschnitt ergab weiterhin einen statistisch signifikanten Vorteil für Studienteilnehmer, die BR + Ibrutinib erhalten hatten gegenüber Teilnehmern des BR + Placebo-Arms [OR (95 %-KI): 3,494 (2,291; 5,331); p < 0,0001].

BR-Population

Erster Datenschnitt:

Für die BR-Population wurde beim Endpunkt *Gesamtansprechen* ein deutlicher Vorteil für Studienteilnehmer unter BR + Ibrutinib-Therapie erkennbar. Die Gesamtansprechrate betrug im Interventions-Arm 73 % im Vergleich zu Studienteilnehmern des BR + Placebo-Arms, die eine Gesamtansprechrate von 37,7 % aufwiesen [OR (95 %-KI): 4,596 (2,013; 10,493); p = 0,0003].

Zum zweiten Datenschnitt wurde durch Prüfarzt-Untersuchungen in der BR-Population bei 81,1 % der Studienteilnehmer des BR + Ibrutinib-Arms ein Gesamtansprechen dokumentiert, während es für Studienteilnehmer des BR + Placebo-Arms bei 43,4 % lag [OR (95 %-KI): 5,609 (2,334; 13,477); p = 0,0001]

Krankheitsbezogene Symptome

In der Studie CLL3001 wurde das Auftreten und der Schweregrad der krankheitsbezogenen Symptome *Gewichtsverlust, Fatigue, Fieber, Nachtschweiß, Bauchschmerzen* und *Anorexie* untersucht.

Gesamtpopulation

Bei der Verschlechterung der *Fatigue* um mindestens einen Schweregrad zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil in der BR + Ibrutinib-Gruppe gegenüber der Kontrollgruppe [RD (95 %-KI): 0,017 (-0,032; -0,002); p = 0,0241]. In der Interventionsgruppe waren keine Studienteilnehmer von einer Verschlechterung des Symptoms *Fatigue* im Vergleich zur *Baseline* betroffen, während bei 1,7 % der Teilnehmer in der Kontroll-Gruppe eine Verschlechterung dieses Symptoms auftrat. Die zeitadjustierte Auswertung ergab für dieses Symptom keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Bei allen anderen Symptomen zeigten sich, bezogen auf die Häufigkeiten, keine weiteren statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

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

Bei dem Symptom Fieber war die Zeit bis zur Verbesserung im BR + Ibrutinib-Arm mit einem Median von 2,4 Wochen statistisch signifikant länger als im BR + Placebo-Arm mit einem Median von 2,1 Wochen [HR (95 %-KI): 0,226 (0,061; 0,386); p = 0,0258].

BR-Population

Bei Teilnehmern der BR-Population konnten zwischen den Studienarmen keine statistisch signifikanten Unterschiede für die Häufigkeit und die Zeit bis zur Verbesserung oder Verschlechterung krankheitsbezogener Symptome beobachtet werden.

EORTC QLQ-C30 Symptomskalen

Compliance:

Gesamtpopulation

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

BR-Population

Bei den *Compliance*-Raten der Studienteilnehmer der BR-Population die unter Behandlung waren, ließen sich zwischen den Behandlungsarmen keine entscheidenden Unterschiede beobachten. Im Vergleich zur Gesamtpopulation konnte jedoch nur bis zum fünften Zyklus für die ITT-Population und unabhängig vom Verbleib der Teilnehmer in der Studie, in beiden Armen eine Rücklaufquote von über 70 % beobachtet werden. Studienteilnehmer, die im Verlauf der Studie verstorben waren, wurden aus der ITT-Population herausgerechnet.

Minimal Clinically Important Difference:

Gesamtpopulation

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

BR-Population

Für die Symptomskala finanzielle Schwierigkeiten wurde bei einer MCID von zehn Punkten ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen ermittelt [HR (95 %-KI): 0,468 (0,225; 0,972); p = 0,0416]. Die Zeit bis zum Anstieg des Punktwertes war für Studienteilnehmer unter BR + Ibrutinib-Therapie länger als für Teilnehmer der Kontrollgruppe. Insgesamt zeigten 20,8 % der Studienteilnehmer unter BR + Ibrutinib-Therapie einen Anstieg, wohingegegen dies bei 39,6 % der Studienteilnehmer unter BR + Placebo-Therapie der Fall war [OR (95 %-KI): 0,399 (0,168; 0,945); p = 0,0368]. Für alle weiteren Symptomskalen wurden zwischen den Therapiearmen vergleichbare Daten ermittelt, sowohl für die Häufigkeit eines Anstiegs oder einer Abnahme als auch für die Zeit bis zum Anstieg oder einer Abnahme.

Mittelwertdifferenzen:

<u>Gesamtpopulation</u>

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

<u>BR-Population</u>

In der BR-Population konnte zwischen den Studienarmen für keine der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 ein klinisch relevanter Unterschied ermittelt werden.

EQ-5D-5L

Compliance:

Gesamtpopulation

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

BR-Population

Bezogen auf die Studienteilnehmer unter Behandlung lag die Rücklaufquote für den EQ-5D-5L-Fragebogen im BR + Ibrutinib-Behandlungsarm in allen Zyklen über 80 %, im Kontroll-Behandlungsarm dagegen jeweils etwas darunter. Die Rücklaufquote bezogen auf die ITT-Population betrug in beiden Studienarmen bis zum fünften Zyklus über 70 %.

Minimal Clinically Important Difference:

Gesamtpopulation

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

BR-Population

Für die BR-Population sind die Ergebnisse der visuellen Analogskala und des *Utility Scores* unabhängig von der angesetzten Relevanzschwelle zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar.

Mittelwertdifferenzen:

Gesamtpopulation

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

BR-Population

Die Ergebnisse des Fragebogens EQ-5D-5L für die Studienteilnehmer unter BR + Ibrutinib-Behandlung waren vergleichbar mit den Ergebnissen der Studienteilnehmer des Kontroll-Arms. Des Weiteren wurde bezogen auf den *Utility Score* in keiner Domäne ein klinisch relevanter Unterschied zwischen den Studienarmen beobachtet.

Hämatologische Verbesserung

Gesamtpopulation

Die Ergebnisse hinsichtlich der hämatologischen Verbesserung waren zwischen den Therapiearmen nicht statistisch signifikant unterschiedlich.

Teilnehmer im BR + Ibrutinib-Arm erhielten statistisch signifikant seltener eine Vollbluttransfusion [OR (95 %-KI): 0,194 (0,04; 0,9); p = 0,0355]. Weitere statistisch signifikante Unterschiede ließen sich zwischen den Behandlungsarmen im Hinblick auf die Anwendung von Bluttransfusionen und Wachstumsfaktoren nicht erkennen

BR-Population

In der BR-Population zeigte sich bei Studienteilnehmern des BR + Ibrutinib-Arms häufiger eine hämatologische Verbesserung (39,6 %) als bei Studienteilnehmern des BR + Placebo-Arms [20,8 %; OR (95 %-KI): 2,506 (1,058; 5,935); p = 0,0368]. Die Zeit bis zur Verbesserung war in beiden Therapiearmen nicht signifikant unterschiedlich. Ebenso trat bei Studienteilnehmern mit Zytopenie zur *Baseline* unter BR + Ibrutinib-Therapie häufiger eine Verbesserung der Thrombozytenzahlen (37,5 %) als bei den Studienteilnehmern, die BR + Placebo erhalten hatten, auf [9,4 %; OR (95 %-KI): 5,799 (1,363; 24,662); p = 0,0173]. Zudem war die Zeit bis zum Auftreten einer anhaltenden Verbesserung der Thrombozytenzahlen im BR + Ibrutinib-Arm deutlicher kürzer als bei Teilnehmern, die eine Therapie mit BR + Placebo erhalten hatten [HR (95 %-KI): 4,413 (1,189; 16,370); p = 0,0265].

Zwischen den Behandlungsarmen der BR-Population lassen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Anwendung von Bluttransfusionen und Wachstumsfaktoren erkennen.

Lebensqualität

FACIT-Fatigue

Compliance:

Gesamtpopulation

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

BR-Population

In der BR-Population war die *Compliance*-Rate für die Teilnehmer unter Behandlung, unabhängig vom Verbleib in der Studie, bis zum Studienende stabil und in beiden Behandlungsarmen vergleichbar. Bezogen auf die ITT-Population lag im BR + Ibrutinib-Arm bis Zyklus 8 der Rücklauf teils deutlich über 80 %. Dies konnte im Kontroll-Arm nur bis zum vierten Zyklus beobachtet werden.

Minimal Clinically Important Difference:

Gesamtpopulation

Die Ergebnisse des FACIT-Fatigue waren unabhängig von der angesetzten Irrelevanzschwelle zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar.

BR-Population

Für die BR-Population waren die Ergebnisse des FACIT-Fatigue für eine MCID von drei, vier und sechs Punkten zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar.

Mittelwertdifferenzen:

Gesamtpopulation

Die Auswertung der Ergebnisse des FACIT-Fatigue-Fragebogens zeigte, dass die Lebensqualität in der Studie CLL3001 zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar war.

BR-Population

Bei der BR-Population lag keines der ermittelten Konfidenzintervalle der SMD 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 CLL3001.

EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen

Compliance:

Gesamtpopulation

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

BR-Population

Zwischen den Behandlungsarmen waren bei den *Compliance*-Raten keine schwerwiegenden Unterschiede zu beobachten. Für die ITT-Population und unabhängig vom Verbleib der Teilnehmer in der Studie, konnte bis zum fünften Zyklus in beiden Armen eine Rücklaufquote des EORTC QLQ-C30-Fragebogens von über 70 % beobachtet werden. Studienteilnehmer, die im Verlauf der Studie verstorben waren, wurden aus der ITT-Population herausgerechnet.

Minimal Clinically Important Difference:

Gesamtpopulation

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

BR-Population

Bei einer MCID von zehn und 15 Punkten liefert die Analyse der BR-Population einen statistisch signifikanten Vorteil für Studienteilnehmer des BR + Ibrutinib-Arms bei der Skala soziale Funktion. Eine Verschlechterung (Abnahme des Punktwerts) zeigte sich für 50,9 % der Teilnehmer unter Behandlung mit BR + Placebo, wohingegen nur für 30,2 % der Teilnehmer des BR + Ibrutinib-Arms eine relevante Verschlechterung (Abnahme des Punktwerts) messbar war [OR (95 %-KI): 0,416 (0,188; 0,923); p = 0,0311]. Gleichzeitig trat die klinische relevante Verschlechterung der sozialen Funktion bei Teilnehmern des BR + Placebo deutlich früher auf als im BR + Ibrutinib-Arm [HR (95 %-KI): 0,536 (0,288; 0,966); p = 0,0487].

Bei einer MCID von 20 Punkten zeigt sich für Teilnehmer des BR + Ibrutinib-Arms früher als für Teilnehmer unter Behandlung mit BR + Placebo eine Verschlechterung (Abnahme des Punktwerts) der kognitiven Fähigkeiten [HR (95 %-KI): 3,223 (1,039; 9,993); p = 0,0427]. Darüber hinaus wurde eine klinisch relevante Verschlechterung Verschlechterung (Abnahme des Punktwerts) der kognitiven Funktion bei 22,6 % der Teilnehmer unter Behandlung mit BR + Ibrutinib gegenüber 7,5 % im BR + Placebo-Arm beobachtet [OR (95 %-KI): 3,585 (1,074; 11,965); p = 0,0379].

Mittelwertdifferenzen:

Gesamtpopulation

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

BR-Population

Es wurde weder für den allgemeinen Gesundheitszustand noch für andere Funktionsskalen ein klinisch relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ermittelt. Die Lebensqualität war für die BR-Population zwischen beiden Studienarmen vergleichbar.

EORTC QLQ CLL 16

Compliance:

Gesamtpopulation

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

Mittelwertdifferenzen:

Gesamtpopulation

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

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

BR-Population

Der Fragebogen EORTC QLQ-CLL16 ist bisher nicht validiert, auch wenn die durch dieses Intrument erfasste Veränderung der Lebensqualität als patientenrelevanter Endpunkt angesehen wird. Aus diesem Grund werden nur Ergebnisse, die im Studienbericht aufgeführt sind, im Dossier dargestellt. Ein Zuschnitt der Ergebnisse für die BR-Population erfolgte nicht.

Nebenwirkungen

Gesamtpopulation

Erster Datenschnitt:

In der Studie CLL3001 wurde für beinahe jeden Studienteilnehmer ein unerwünschtes Ereignis berichtet (erster Datenschnitt: 96,9 vs. 97,2 %). Studienteilnehmer, die BR + Ibrutinib erhielten, hatten statistisch signifikant häufiger ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis als Teilnehmer, die BR + Placebo erhalten hatten [OR (95 %-KI): 1,419 (1,021; 1,971); p = 0,037]. Das Risiko, die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen abzubrechen, ein unerwünschtes Ereignis zu erleiden, welches zum Tod führt, oder ein unerwünschtes Ereignis mit einem Schweregrad von mindestens Grad drei zu erleiden, unterschied sich zwischen den Behandlungsarmen nicht signifikant. Auch der Zeitpunkt, zu dem Nebenwirkungen auftraten, war zwischen den Therapiearmen nicht signifikant unterschiedlich.

Bei den häufigsten unerwünschten Ereignissen, die bei mehr als 5 % der Studienteilnehmer in mindestens einem Studienarm auftraten, wurde zum ersten Datenschnitt für die Studienteilnehmer der Gesamtpopulation unter BR + Ibrutinib-Behandlung ein statistisch signifikant höheres Risiko für das Auftreten der unerwünschten Ereignisse Diarrhö, Muskelspasmen, Hypertension, Hämatome, Kontusion, Vorhofflimmern, Hautausschlag und Hautläsionen beobachtet. Im Fall von Diarrhö, Muskelspasmen, Hypertension, Hämatome, Kontusion und Vorhofflimmern war außerdem ein statistisch signifikanter Unterschied bei der Zeit bis zum ersten Auftreten der unerwünschten Ereignisse zuungunsten von Ibrutinib feststellbar.

Im Gegensatz dazu wurde für die Studienteilnehmer der Gesamtpopulation unter BR + Placebo-Behandlung ein statistisch signifikant höheres Risiko für das Auftreten von Dyspnoe, *Herpes Zoster* und Husten festgestellt. Die Zeit bis zum ersten Auftreten der unerwünschten Ereignisse Dyspnoe und *Herpes Zoster* war zudem bei Teilnehmern, die BR + Placebo erhielten, statistisch signifikant kürzer als bei Studienteilnehmer, die BR + Ibrutinib erhalten hatten.

Das Risiko das unerwünschte Ereignis Anämie mit einem CTC-Grad von mindestens drei zu erleiden, war im BR + Placebo-Arm (8,0 %) statistisch signifikant höher als im BR + Ibrutinib-Arm (3,5 %). Zudem war die Zeit bis zum ersten Auftreten einer Anämie unter BR + Placebo statistisch signifikant kürzer als unter BR + Ibrutinib [OR (95 %-KI): 0,414 (0,194; 0,887); p = 0,0233; HR (95 %-KI): 0,426 (0,203; 0,895); p = 0,0243]. Weitere unerwünschte Ereignisse mit einem CTC-Grad von mindestens drei unterschieden sich nicht signifikant zwischen den beiden Studienarmen der Gesamtpopulation.

Bei den häufigsten schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, die bei mehr als 2 % der Studienteilnehmer in mindestens einem Studienarm aufgetreten waren, wurde zum zweiten Datenschnitt für die Studienteilnehmer der Gesamtpopulation unter BR + Ibrutinib-Behandlung ein statistisch signifikant höheres Risiko für das Auftreten von Vorhofflimmern festgestellt [OR (95 %-KI): 5,144 (1,117; 23,690); p = 0,0355; (95 %-KI): 3,995 (0,861; 18,541); 0,0770]. Weitere signifikante Unterschiede in Bezug auf schwerwiegende unerwünschte Ereignisse lagen nicht vor.

Zweiter Datenschnitt:

Bei den häufigsten schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, die in mindestens einem Studienarm bei mehr als 2 % der Studienteilnehmer aufgetreten waren, wurde zum zweiten Datenschnitt für die Studienteilnehmer der Gesamtpopulation unter BR + Ibrutinib-Behandlung ein statistisch signifikant höheres Risiko für das Auftreten von Vorhofflimmern festgestellt [OR (95 %-KI): 5,144 (1,117; 23,690); p = 0,0355; (95 %-KI): 3,995 (0,861; 18,541); 0,0770]. In Bezug auf schwerwiegende unerwünschte Ereignisse waren zwischen den Studienarmen keine weiteren signifikanten Unterschiede feststellbar.

BR-Population

In der BR-Population der Studie CLL3001 wurde für beinahe jeden Studienteilnehmer ein unerwünschtes Ereignis berichtet (erster Datenschnitt: 96,2 vs. 98,1 %). Studienteilnehmer der BR-Population, die BR + Ibrutinib erhielten, hatten statistisch signifikant häufiger ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis als Teilnehmer, die BR + Placebo erhalten hatten [OR (95 %-KI): 2,306 (1,045; 5,088); p = 0,0386]. Das Risiko, die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen abzubrechen, ein unerwünschtes Ereignis zu erleiden, welches zum Tod führt, oder ein unerwünschtes Ereignis mit einem Schweregrad von mindestens Grad drei zu erleiden, unterschied sich zwischen den Behandlungsarmen nicht signifikant. Auch der Zeitpunkt, zu dem Nebenwirkungen auftraten, war zwischen den Therapiearmen nicht wesentlich unterschiedlich.

Bei den häufigsten unerwünschten Ereignissen, die bei mehr als 5 % der Studienteilnehmer in mindestens einem Studienarm aufgetreten waren, wurde für die Studienteilnehmer der BR-Population unter BR + Ibrutinib-Behandlung ein statistisch signifikant höheres Risiko für das Auftreten der unerwünschten Ereignisse Bronchitis und Sinusitis beobachtet. Im Gegensatz dazu wurde für die Studienteilnehmer der BR-Population unter BR + Placebo-Behandlung ein statistisch signifikant höheres Risikos für das Auftreten einer Anämie festgestellt. Zudem war die Zeit bis zum ersten Auftreten einer Anämie bei Teilnehmern, die BR + Placebo erhielten, statistisch signifikant kürzer als bei Studienteilnehmer, die BR + Ibrutinib erhalten hatten.

Unerwünschte Ereignisse mit einem CTC-Grad von mindestens drei unterschieden sich weder zum ersten noch zum zweiten Datenschnitt zwischen den beiden Studienarmen der BR-Population signifikant. Ferner wurde bei den häufigsten schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, die bei mehr als 2 % der Studienteilnehmer in mindestens einem Studienarm aufgetreten waren, keine Unterschiede zwischen den Studienarmen festgestellt.

Subgruppenanalysen:

In der Gesamtpopulation zeigen die Subgruppenanalysen, dass Studienteilnehmer mit Risiokofaktoren (del11q, IgVH nicht mutiert) hinsichtlich der Endpunkte Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben und Gesamtansprechen in besonderem Maße von einer Ibrutinib-Therapie profitieren.

Für alle übrigen Subgruppen der Gesamt- und der BR-Population ließ sich trotz einzelner Hinweise auf Effektmodifikation eine vergleichbare Tendenz in den Ergebnissen zu Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen beobachten.

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.

4.3.2.2 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*

4.3.2.2.1.1 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 4-144: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
PCI-32765CLL3001	ja	ja	abgeschlossen	ereignis-gesteuert	Ibrutinib + Bendamustin/ Rituximab Placebo + Bendamustin/ Rituximab

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-144 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: 26.07.2016

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der Tabelle 4-144 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-145: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT für indirekte Vergleiche

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend	

4.3.2.2.1.2 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.

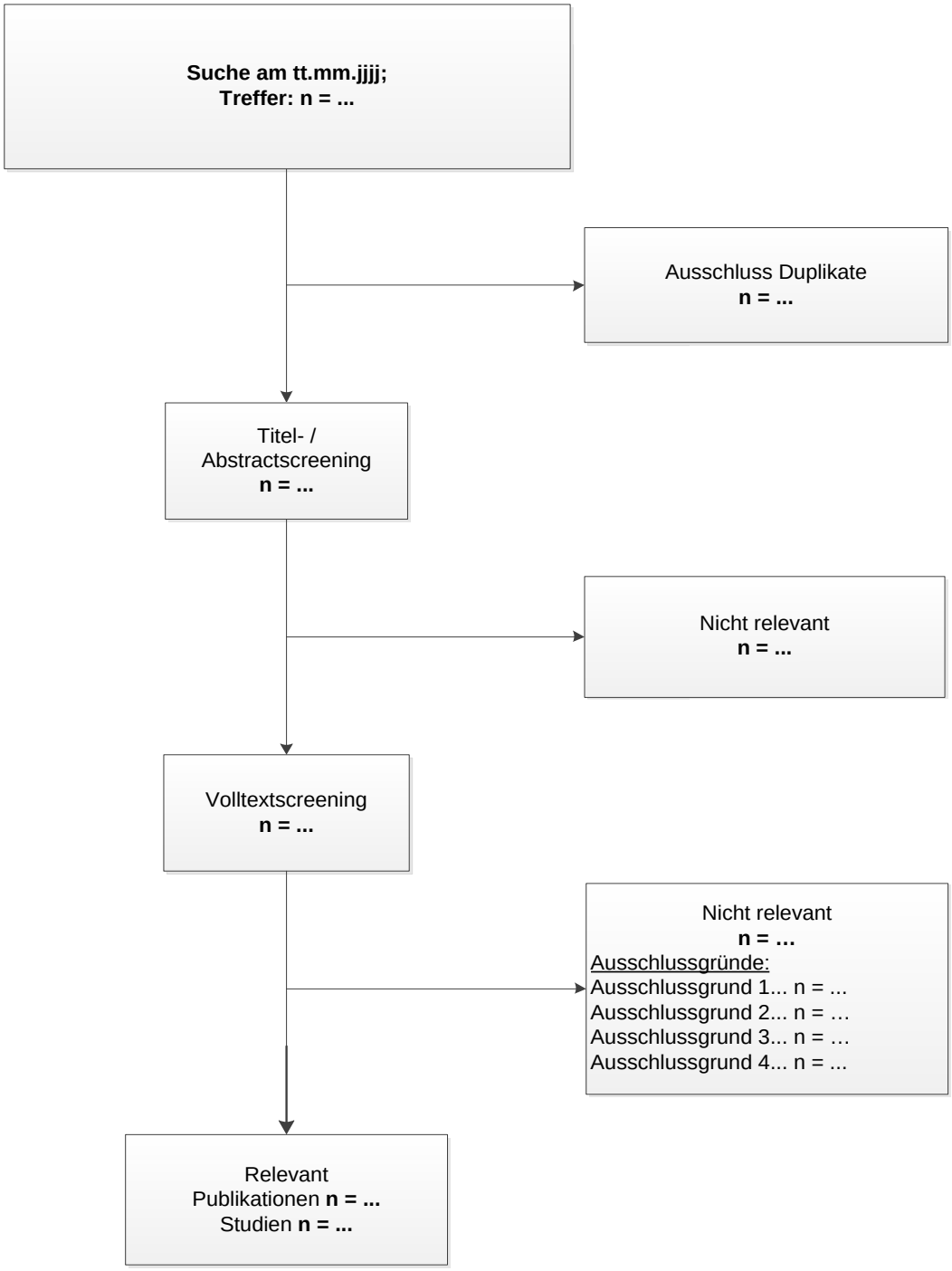


Abbildung 4-13: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien für indirekte Vergleiche

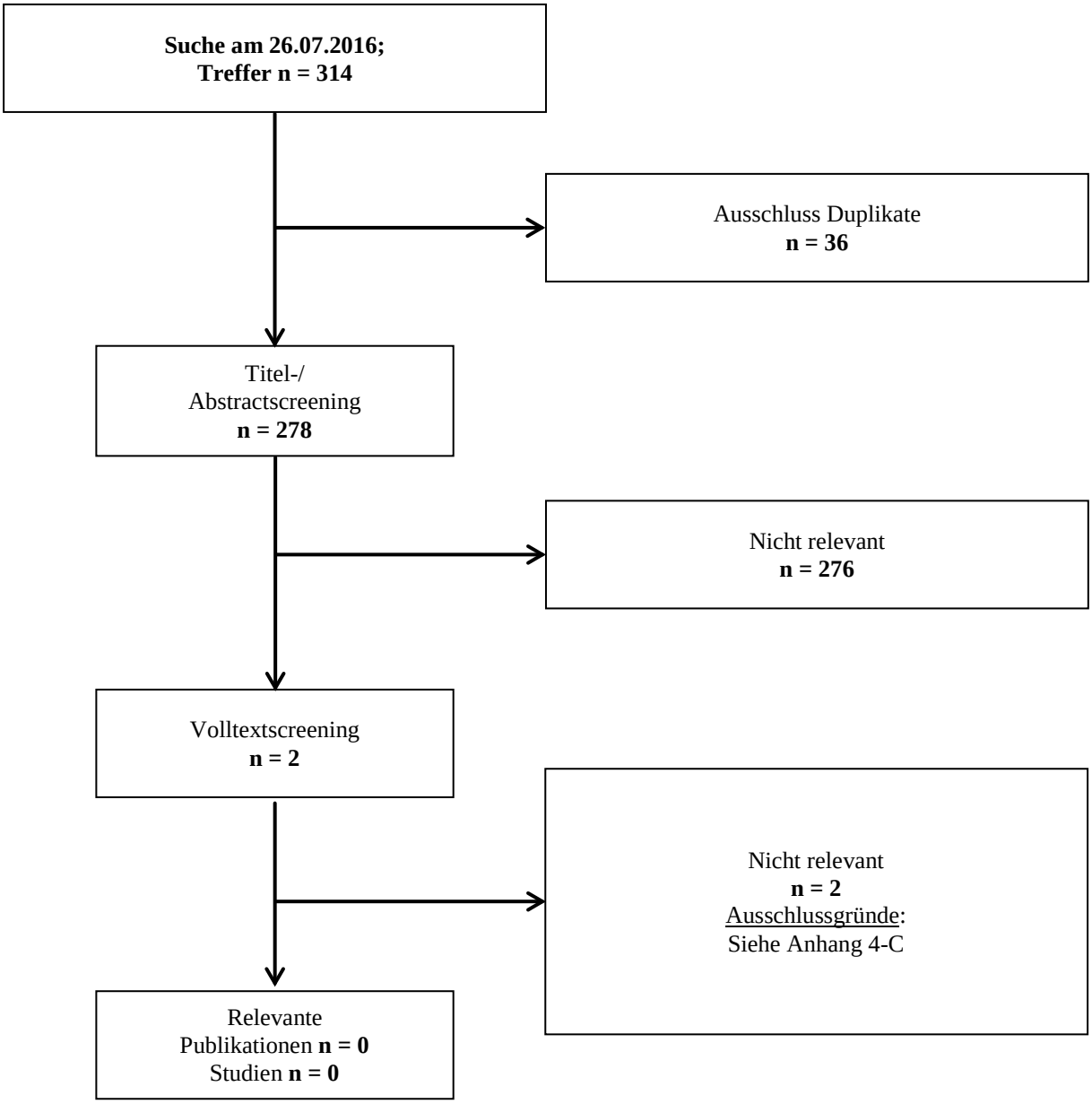


Abbildung 4-14: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien für indirekte Vergleiche

4.3.2.2.1.3 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 4-144) 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 4-146: 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)**
NCT 01456351	clinicaltrials.gov: NCT01456351 [53] ICTRP: NCT01456351 [54]	nein	nein	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 4-146 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: 26.07.2016

4.3.2.2.1.4 Resultierender Studienpool – Studien für Indirekte Vergleiche

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch 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 4-147: Studienpool – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gesponserte Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studienbericht (ja/nein [Zitat])**	**Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation (ja/nein [Zitat])**
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
Placebokontrolliert						
nicht zutreffend	-	-	-	-	-	-
aktivkontrolliert, Zulassungsstudie						
CLL 3001	ja	ja	nein	ja [38]	ja clinicaltrials.gov: NCT01611090 [44] ICTRP: NCT01611090 [45] PharmNet-Bund: EudraCT2012-000600-15 [46] clinicaltrials.register: EudraCT2012-000600-15 [47]	ja [48]
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
NCT 01456351	nein	nein	ja	nein	ja clinicaltrials.gov: NCT01456351 [53] ICTRP: NCT01456351 [54]	ja [55]

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

4.3.2.3 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.***

4.3.2.3.1.1 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 4-148: 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**
PCI-32765 CLL3001	RCT, offen, parallel, placebo-kontrolliert, multizentrisch, Phase III	Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit rezidivierten oder refraktären CLL/SLL, die mind. eine systemische Vortherapie (mind. 2 Zyklen) erhalten haben, ECOG PS ≤ 1, nachweisbarer Befall der Lymphknoten (> 1,5 cm), adäquate Funktion des Knochenmarks, der Leber und der Nieren, keine 17p-Deletion (17p in ≥ 20 % der untersuchten Zellen)	<u>Gesamtpopulation:</u> BR + Ibrutinib (n = 289) BR + Placebo (n = 289) <u>SLL-Population:</u> BR + Ibrutinib (n = 32) BR + Placebo (n = 32)	*Screening*-Phase, Behandlungsphase, *Follow up*-Phase: ereignisgesteuert (Behandlung bis Krankheitsprogression oder Auftreten nicht akzeptabler Toxizitäten) Placebo-Arm: *Cross-over* in den Ibrutinib-Arm nach bestätigter Krankheitsprogression möglich	133 Studienzentren in Argentinien (2), Belgien (4), Brasilien (3), Deutschland (13), Frankreich (7), Griechenland (4), Israel (8), Kanada (7), Kolumbien (1), Mexico (2), Polen (5), Portugal (4), Russland (17), Schweden (2), Spanien (6), Süd Korea (1), Tschechien (3), Türkei (8), Ukraine (7), USA (25), Vereinigtes Königreich (4)	<u>primärer Endpunkt:</u> progressionsfreies Überleben; <u>sekundäre Endpunkte:</u> Gesamtüberleben, Gesamtansprechen, FACIT-Fatigue, Nebenwirkungen <u>explorative Endpunkte:</u> krankheitsbezogene Symptome, EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-CLL16, EQ-5D-5L

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**
NCT01456351	RCT, offen, parallel, aktiv-kontrolliert, multizentrisch, Phase III, Nicht-Unterlegenheitsstudie	Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit einem der folgenden rezidivierten oder refraktären CD20-positiven Lymphome: follikuläres Lymphom (Grad 1 und 2), Morbus Waldenström, SLL, noduläres und generalisiertes Marginalzonenlymphom, Mantelzelllymphom (MCL); WHO *Performance*-Status 0-2, Stadium II (mit *Bulky Disease* > 7,5 cm), III oder IV, definierte Behandlungsindikation (ausgenommen MCL): B-Symptome, Störung des blutbildenden Systems, Tumormasse > 5 cm, zügige Krankheitsprogression, krankheitsbezogene Komplikationen;	<u>Gesamtpopulation:</u> Bendamustin-Rituximab (n = 116) Fludarabin-Rituximab (n = 114) <u>SLL-Population:</u> Bendamustin-Rituximab (n = 8) Fludarabin-Rituximab (n = 9)	*Rekrutierung* 8. Oktober 2003 bis 5. August 2010 *Screening*-Phase, Behandlungsphase, *Follow up*-Phase ereignisgesteuert	55 Studienzentren in Deutschland (Universitätskliniken, Allgemeinkrankenhäuser, Arztpraxen) Mediane Beobachtungszeit: 96 Monate (IQR 73,2-112,9) Behandlungszeit: max. 6 Zyklen	<u>primärer Endpunkt:</u> progressionsfreies Überleben; <u>sekundäre Endpunkte:</u> Gesamtansprechen, vollständiges Ansprechen, Gesamtüberleben, akute und späte toxische Effekte

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**
		Histologie nicht älter als 6 Monate Patienten, die auf Vortherapien mit Rituximab, Bendamustin oder Purinanaloga refraktär waren, wurden ausgeschlos-sen.				

Tabelle 4-149: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Intervention**	**Kontrolle**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika*** ***z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
PCI-32765 CLL3001	**Ibrutinib (p. o.):** 420 mg qd (3 × 140 mg Kapseln); Start Zyklus 1, d 2 **Bendamustin (i. v.):** Hydrochlorid: 70 mg/m² in Zyklus 1, d 2 und 3 und in Zyklus 2-6, d 1 und 2, max. 6 Zyklen **Rituximab (i. v.):** 375 mg/m² in Zyklus 1, d 1 und 500 mg/m² in Zyklus 2-6, d 1, max. 6 Zyklen	**Placebo (p. o.):** 3 Kapseln qd; analog Ibrutinib **Bendamustin (i. v.):** Hydrochlorid: 70 mg/m² an Zyklus 1, d 2 und 3 und an Zyklus 2-6, d 1 und 2, max. 6 Zyklen **Rituximab (i. v.):** 375 mg/m² an Zyklus 1, d 1 und 500 mg/m² an Zyklus 2-6, d 1, max. 6 Zyklen	*Screening*-Phase: Bis 30 Tage vor der Randomisierung Begleitbehandlung: Gabe von Antiemetika, Standard-Medikation zur unterstützenden Behandlung und Anwendung von Wachstumsfaktoren (Filgrastim und Pegfilgratim) war erlaubt *Follow up*: Beginn bei Beendigung der Therapie Patienten die aus anderen Gründen als einer Krankheitsprogression die Therapie beendet haben, werden weiterhin hinsichtlich der Erkrankung evaluiert und weiterführende Therapien dokumentiert Nach Krankheitsprogression, bis zum Tod, *Loss to Follow-up*, Widerruf der Einwilligung oder Studienende
NCT01456351	**Bendamustin (i. v.)**: 90 mg/m^2, d 1 und 2 alle 28 Tage, max. 6 Zyklen Bei therapieinduzierter Myelosuppression - Dosisreduktion von Bendamustin: Stufe 1 :70 mg/m^2 Bendamustin d 1,2 Stufe 2 : 60 mg/m^2 Bendamustin d 1,2 Stufe 3 : 50 mg/m^2 Bendamustin d 1,2 **Rituximab (i. v.):** 375 mg/m^2, d 1	**Fludarabin (i. v.)**: 25 mg/m^2, d 1 bis 3 eines jeden Zyklus, alle 28 Tage max. 6 Zyklen Bei therapieinduzierter Myelosuppression - Dosisreduktion von Fludarabin: Stufe 1 : 20 mg/m^2 Fludarabin d 1-3 Stufe 2 : 25 mg/m^2 Fludarabin d 1-2 Stufe 3 : 20 mg/m^2 Fludarabin d 1-2 **Rituximab (i. v.):** 375 mg/m^2, d 1	*Screening*-Phase : Beurteilung zum Einschluss von Patienten erfolgte durch teilnehmende Ärzte der beteiligten Zentren, keine Angaben hierzu verfügbar. Begleitbehandlung: Prophylaktische Gabe von Antibiotika oder Wachstumsfaktoren war nicht generell empfohlen, außer in Fällen von schwerer Granulozytopenie
p. o.: *Per os* (oral); qd: *Quaque die* (jeden Tag); Wo.: Woche			

Tabelle 4-150: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie **Gruppe**	**n**	**Alter (Jahre)** **Median (Spanne)**	**Ge-schlecht** **w/m (%)**	**Ethnizität** **n (%)**	**Zeit seit Diagnose-stellung [Monate]**	**Histologie bei Diagnose** **n (%)**	**Rai-Stadium bei *Screening*** **n (%)**	**ECOG PS** **n (%)**	**Tumor-Masse** **n (%)**	**Chromo-somen-anomalie** **n (%)**	**Zytopenie** **n (%)**
CLL3001, SLL-Population											
Nicht zu-treffend											
NCT01456351, SLL-Population											
Nicht zu-treffend[a]											
a: Für die Studie NCT01456351 waren keine *Baseline*-Charakteristika der SLL-Population verfügbar											

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.

PCI-32765CLL3001

Patientenpopulation: Es wurden erwachsene Patienten über 18 Jahre mit rezidivierter oder refraktärer CLL/SLL, welche anhand publizierter Kriterien diagnostiziert wurde und als aktive Erkrankung gemäß IWCLL 2008-Kriterien eingestuft werden konnte, eingeschlossen. Studienteilnehmer mussten mindestens eine systemische Vortherapie erhalten haben und einen ECOG *Performance*-Status von ≤ 1 aufweisen.

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

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

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

Die Studie CLL3001 wurde am 19. September 2012 initiiert. Die vorliegenden Ergebnisse beziehen sich auf Daten die bis zum 12. Januar 2015 erhoben wurden. Zusätzlich werden zu den Endpunkten *Gesamtüberleben*, *progressionsfreies Überleben*, *Gesamtansprechen* und *Nebenwirkungen* Daten eines späteren Datenschnitts vom 01. Oktober 2015 berichtet.

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

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext: Die Studie wurde in Studienzentren in Amerika, Europa und Asien durchgeführt.

Es liegen keine Hinweise auf biodynamische oder kinetische Unterschiede zwischen den einzelnen Bevölkerungsgruppen und in Bezug auf Deutschland in dem Maße vor, dass sie sich deutlich auf die Studienergebnisse auswirken würden (siehe auch Subgruppenanalysen Abschnitt 4.3.1.3.2). Daher kann davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse unter Berücksichtigung der Unsicherheit, die mit der Übertragbarkeit klinischer Daten assoziiert sind, grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

NCT01456351

Patientenpopulation: Es wurden Patienten ≥ 18 Jahre mit einem der folgenden rezidivierten oder refraktären CD20-positiven indolenten Lymphom eingeschlossen: follikuläres Lymphom (Grad 1 und 2), Morbus Waldenström, SLL, noduläres und generalisiertes Marginalzonenlymphom, Mantelzelllymphom (MCL). Patienten mussten einen WHO *Performance*–Status von null bis zwei, sowie ein Tumorstadium von II (mit *Bulky Disease* > 7,5 cm), III oder IV aufweisen. Zudem musste, außer bei MCL-Patienten, eine definierte Behandlungsindikation (einschließlich B-Symptome, Störung des blutbildenden Systems, Tumormasse > 5 cm, schnelle Krankheitsprogression, krankheitsbezogene Komplikationen) vorliegen, sowie die Histologie nicht älter als sechs Monate sein. Patienten, die auf Vortherapien mit Rituximab, Bendamustin oder Purinanaloga refraktär waren, wurden ausgeschlossen.

Intervention: Patienten erhielten Rituximab (375 mg/m², d 1) in Kombination mit Bendamustin (90 mg/m², d 1 und d 2) alle 28 Tage für maximal sechs 28-Tageszyklen. Studienteilnehmer mit rezdivierendem follikulären Lymphom, die auf die Kombinationstherapie ansprachen, erhielten eine Rituximab-Erhaltungstherapie (375 mg/m^2 alle drei Monate, max. zwei Jahre nach Beendigung der Kombinationstherapie).

Vergleichstherapie: Patienten erhielten Rituximab (375 mg/m², d 1) in Kombination mit Fludarabin (25 mg/m², d 1-3) alle 28 Tage für maximal sechs 28-Tageszyklen. Studienteilnehmer rezdivierendem follikulären Lymphom, die auf die Kombinationstherapie ansprachen, erhielten eine Rituximab-Erhaltungstherapie (375 mg/m^2 alle drei Monate, max. zwei Jahre nach Beendigung der Kombinationstherapie).

Dauer der Studie/ Analysezeitraum: Die Rekrutierung der Studienteilnehmer fand zwischen dem 08.Oktober 2003 und dem 05. August 2010 statt. Der Beginn der Studie war September 2003. Zum Zeitpunkt der Veröffentlichung der Studienergebnisse war ein medianes *Follow up* von 96 Monaten erreicht.

Endpunkte: Primärer Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben. Sekundäre Endpunkte waren das Gesamtansprechen, das komplette Ansprechen, Gesamtüberleben sowie die akuten und späten toxischen Effekte der Behandlung.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext:

Die Studie fand in 55 Studienzentren (universitäre Kliniken, allgemeine Krankenhäuser und Privatpraxen) ausschließlich in Deutschland statt. 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.

Unterschiede zwischen CLL3001 und NCT01456351:

Aufgrund der nicht verfügbaren *Baseline*-Charakteristika der SLL-Population der Studie NCT01456351 kann nicht beurteilt werden, ob die eingeschlossene Studienpopulation eine hinreichende Ähnlichkeit aufwies, um einen indirekten Vergleich zwischen den eingeschlossenen Studien CLL3001 und NCT01456351 über den Brückenkomparator Bendamustin/ Rituximab durchzuführen.

Die Einschlusskriterien beider Studien zeigten einige Unterschiede. So mussten Patienten für die Studie NCT01456351 einen WHO *Performance*-Status von null bis zwei aufweisen, während die Vorraussetzung zum Einschluss in die Studie CLL3001 ein ECOG *Performance*-Status von $\leq$ eins war. Patienten mussten zudem eine definierte Behandlungsindikation aufweisen, um in die Studie NCT01456351 aufgenommen zu werden. Außerdem unterschieden sich die medianen Beobachtungszeiten der Studien CLL3001 und NCT01456351 beträchtlich voneinander (25 Monate vs. 96 Monate). Studienteilnehmer der Studie CLL3001 erhielten pro 28-Tage-Zyklus eine Dosis von 140 mg/m^2 Bendamustin, während Teilnehmer der Studie NCT01456351 pro 28-Tage-Zyklus insgesamt 180 mg/m^2 Bendamustin erhielten. Die Rituximab-Dosis in den Zyklen zwei bis sechs war dagegen für Teilnehmer der CLL3001-Studie mit 500 mg/m^2 in beiden Therapiearmen höher als für Teilnehmer der Studie NCT01456351, die in sämtlichen Zyklen 375 mg/m^2 Rituximab erhielten. In der Studie NCT01456351 war für Teilnehmer, die auf die jeweilige Therapie ansprachen, eine Rituximab-Erhaltungstherapie vorgesehen.

Aufgrund der Unterschiede zwischen den Studien CLL3001 und NCT01456351 in der Population, Intervention und dem Studientyp (siehe Tabelle 4-148, Tabelle 4-149 sowie Anhang 4-E) bzw. aufgrund der Nicht-Verfügbarkeit von weiteren Informationen zur SLL-Population wird ein indirekter Vergleich zur Bewertung des Zusatznutzens auf Basis der Studie NCT01456351 als nicht zielführend erachtet. Auf eine weitere Darstellung der Einzelergebnisse der eingeschlossenen Studien sowie auf die Durchführung eines indirekten Vergleiches wurde aus diesem Grund verzichtet.

4.3.2.3.1.2 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.

Nicht zutreffend.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.4 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 4-151: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

4.3.2.4.1.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

Tabelle 4-152: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

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

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-153: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

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

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

Tabelle 4-154: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-155: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.4.1.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.5 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.6 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.7 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 4-156: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.8 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.8.1.1 <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 4-157: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

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

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

Tabelle 4-158: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.8.1.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.9 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.5 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.10 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 4.3.2.5 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*

Nicht zutreffend.

4.3.2.11 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.12 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.12.1.1<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 4-159: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

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.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.12.1.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.13 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.5 und 4.3.2.9) 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.

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Für den Wirkstoff Ibrutinib in Kombination mit Bendamustin und Rituximab soll das Ausmaß des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens für erwachsene Patienten mit vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie bewertet werden. Im vorliegenden Dossier wird hierzu die randomisierte, kontrollierte Studie CLL3001 herangezogen. Diese RCT ist aufgrund der Patientenpopulation, der Intervention sowie der Studiendauer geeignet, den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von BR + Ibrutinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie *patientenindividuelle, optimierte Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung des Zulassungsstatus, bevorzugt in Kombination mit Rituximab (BR) sofern angezeigt* zu beurteilen. BR wird hierbei als ein geeigneter Vertreter für die zweckmäßige Vergleichstherapie angesehen, da die Mehrheit der vorbehandelten Patienten mit CLL, die für eine Chemotherapie in Frage kommen, in Deutschland die Kombination BR erhält.

Da keine direkt vergleichenden Studien gegenüber der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) in einer systematischen Literaturrecherche identifiziert werden konnten und deshalb auch kein indirekter Vergleich über den Brückenkomparator BR aufgebaut werden konnte, erfolgt die Bewertung der Zulassungspopulation auf Basis der CLL3001-Studie. BR wird hierbei als ein geeigneter Vertreter für die zVT angesehen, da die Mehrheit der vorbehandelten Patienten mit CLL, die für eine Chemotherapie in Frage kommen, in Deutschland die Kombination BR erhält.

Das Verzerrungspotenzial sowie die methodische Qualität der Studie CLL3001 wurde anhand der CONSORT-Tabelle und der Cochrane-Kriterien überprüft und im Dossier dargestellt (Anhang 4-E und Anhang 4-F). Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft.

Die Endpunkte wurden in der Studie CLL3001 verblindet erhoben. Es wurden Endpunkte der Nutzendimensionen *Mortalität, Morbidität, Lebensqualität* und *Nebenwirkungen* dargestellt. Die Endpunkte bzw. ihre Erhebungsinstrumente sind validiert (Abschnitt 4.2.5.2).

Eine Bewertung des Zusatznutzens auf Basis eines indirekten Vergleichs über den Brückenkomparator Bendamustin + Rituximab gegen die Studie NCT01456351 wurde aus methodischen Gründen als nicht möglich erachtet.

Für alle patientenrelevanten Endpunkte (mit Ausnahme der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben anhand des EORTC QLQ-CLL16-Fragebogens) wurden Subgruppenanalysen durchgeführt.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzen einer Kombinationstherapie bestehend aus Ibrutinib (IMBRUVICA®) mit Bendamustin und Rituximab 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 der dem Dossier zugrunde liegenden Studie weiter operationalisiert.

Die Bewertung erfolgte auf der Basis der Studie CLL3001.

In einer systematischen Literaturrecherche wurde zudem nach Studien gesucht, die für indirekte Vergleiche gegenüber der zVT „patientenindividuelle Chemotherapie“ oder den von der zVT umfassten Kombinationstherapien (FCR, Clb + R) über den Brückenkomparator BR geeignet gewesen wären. Es konnten keine Studien identifiziert werden, in denen BR mit patientenindividueller, optimierter Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes oder mit Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab oder mit Chlorambucil + Rituximab verglichen wurde. Die einzig identifizierte Studie, in welcher BR mit Fludarabin + Rituximab verglichen wird, wurde aufgrund von Abweichungen in den Patientenpopulationen sowie Therapieregimen nicht für einen indirekten Vergleich herangezogen.

Tabelle 4-160: Zusammenfassung der Ergebnisse für die Studie CLL3001 (HELIOS)

Endpunkt	Ergebnis	Zusatznutzen
Mortalität (Gesamtüberleben)		
Gesamtpopulation		**beträchtlich**
IPCW[a]	HR: 0,549; 95 %-KI: (0,322; 0,935); p = n. b.	
RPSFT mit *Recensoring*[b]	HR: 0,562; 95 %-KI: (0,316; 1,0); p = 0,023642	
ITT	HR: 0,628; 95 %-KI: (0,385; 1,024); p = 0,0598	
Zensierung bei CO[c]	HR: 0, 639; 95 %-KI: (0,388; 1,052); p = 0,076	
BR-Population		
ITT	HR: 0,396; 95 %-KI: (0,179; 0,876); p = 0,0179	
Zensierung bei CO[c]	HR: 0,359; 95 %-KI: (0,162; 0,799); p = 0,0089	
Morbidität (PFS)		
Gesamtpopulation		**erheblich**
IRC	Median: n. e. vs. 13,3 Monate HR:0,203; 95 %-KI: (0,150; 0,276); p < 0,0001	
BR-Population		
IRC	Median: n. e. vs. 8,6 Monate HR: 0,243; 95 %-KI: (0,139; 0,424); p < 0,0001	
Morbidität (Gesamtansprechen)		
Gesamtpopulation		**erheblich**
IRC	Häufigkeit: 82,7 % vs. 67,8 % OR: 2,27; 95 %-KI: (1,53; 3,36); p < 0,0001 RR: 1,22; 95 %-KI: (1,11; 1,34); p < 0,0001 RD: 0,15; 95 %-KI: (0,081; 0,219); p < 0,0001	

Endpunkt	Ergebnis		Zusatznutzen
BR-Population			**erheblich**
IRC	Häufigkeit: 73,6 % vs. 37,7 % OR: 4,596; 95 %-KI: (2,013; 10493); p = 0,0003 RR: 1,95; 95 %-KI: (1,33; 2,86); p = 0,0002 RD: 0,3585; 95 %-KI: (0,182; 0,5349); p < 0,0001		
Morbidität (Krankheitsbezogene Symptome)			
Gesamtpopulation			**kein Zusatznutzen**
Symptom	**Verbesserung ≥ 1 Grad** **OR (95 %-KI); p-Wert** **HR (95 %-KI); p-Wert**	**Verschlechterung ≥ 1 Grad** **OR (95 %-KI); p-Wert** **HR (95 %-KI); p-Wert**	
Gewichtsverlust	0,702 (0,415; 1,187); 0,1866 0,443 (0,225; 0,873); 0,0187	0,0 (0,00; n. b.); n. b. 0,0 (0,0; n. b.); n. b.	
Fatigue	1,014 (0,732; 1,405); 0,9337 0,959 (-0,748; 1,23); 0,7406	0,00 (0,00; n. b.) n. b. 0,0 (0,0; n. b.); n. b.	
Anorexie	0,793 (0,435; 1,444); 0,4475 0,552 (0,269; 1,135); 0,106	1,00 (0,062; 16,07); 1,00 1,002 (0,063; 16,016); 0,999	
Nachtschweiß	1,058 (0,762; 1,468); 0,7381 1,18 (0,896; 1,552); 0,2383	n. b. n. b.	
Bauchschmerzen	1,104 (0,667; 1,826); 0,7004 1,067 (0,643; 1,771); 0,8022	n. b. n. b.	
Fieber	1,00 (0,49; 2,04); 1,00 0,226 (0,061; 0,386); 0,0258	n. b. n. b.	

Endpunkt	Ergebnis		Zusatznutzen
BR-Population			**kein Zusatznutzen**
Symptom	**Verbesserung ≥ 1 Grad** **OR (95 %-KI); p-Wert** **HR (95 %-KI); p-Wert**	**Verschlechterung ≥ 1 Grad** **OR (95 %-KI); p-Wert** **HR (95 %-KI); p-Wert**	
Gewichtsverlust	0,448 (0,142; 1,414); 0,1709 0,222 (0,042; 1,177); 0,0771	n. b. n. b.	
Fatigue	1,576 (0,732; 3,392); 0,2447 1,192 (0,657; 2,164); 0,5638	n. b. n. b.	
Anorexie	0,549 (0,184; 1,638); 0,2823 0,300 (0,075; 1,201); 0,0889	n. b. n. b.	
Nachtschweiß	0,927 (0,432; 1,990); 0,8456 1,326 (0,713; 2,465); 0,3727	n. b. n. b.	
Bauchschmerzen	0,869 (0,307; 2,457); 0,7914 0,834 (0,296; 2,348); 0,7315	n. b. n. b.	
Fieber	1,864 (0,512; 6,790); 0,3450 0,0 (0,0; n. b.); n. b.	n. b. n. b.	
Morbidität (EORTC Symptomskalen)			
Gesamtpopulation			**kein Zusatznutzen**
Skala	**Anstieg 10 Punkte** **OR (95 %-KI); p-Wert** **HR (95 %-KI); p-Wert**	**Abnahme 10 Punkte** **OR (95 %-KI); p-Wert** **HR (95 %-KI); p-Wert**	
Fatigue	1,102 (0,80; 1,53); 0,5601 1,113 (0,879; 1,410); 0,3729	0,958 (0,69; 1,33); 0,8002 1,002 (0,809; 1,241); 0,9857	
Übelkeit und Erbrechen	1,315 (0,94; 1,84); 0,1075 1,237 (0,955; 1,601); 0,1071	0,949 (0,60; 1,49); 0,8185 0,966 (0,639; 1,461); 0,8707	

Endpunkt	Ergebnis		Zusatznutzen
Schmerz	1,028 (0,74; 1,42) 0,8674 1,027 (0,808; 1,307); 0,8253	1,000 (0,70; 1,42); 1,0000 1,009 (0,754; 1,349); 0,9540	**kein Zusatznutzen**
Dyspnoe	1,394 (0,97; 2,00); 0,0693 1,319 (0,98; 1,78); 0,0716	0,938 (0,66; 1,33); 0,7202 0,969 (0,724; 1,296); 0,8305	
Insomnie	1,099 (0,78; 1,56); 0,5943 1,118 (0,840; 1,489); 0,4447	1,296 (0,93; 1,81); 0,1275 1,237 (0,956; 1,600); 0,1055	
Appetitlosigkeit	1,341 (0,95; 1,89); 0,0958 1,265 (0,955; 1,676); 0,1007	0,927 (0,63; 1,36); 0,6978 0,957 (0,687; 1,333); 0,7944	
Obstipation	1,491 (1,04; 2,14); 0,0294 1,360 (1,006; 1,840); 0,0459	1,303 (0,85; 2,00); 0,2290 1,264 (0,854; 1,872); 0,2420	
Diarrhoe	1,334 (0,95; 1,88); 0,0989 1,291 (0,980; 1,700); 0,0690	1,271 (0,81; 2,00); 0,3004 1,225 (0,807; 1,860); 0,3413	
Finanzielle Schwierigkeiten	1,642 (1,13; 2,38); 0,0090 1,549 (1,125; 2,132); 0,0074	0,667 (0,45; 0, 98); 0,0406 0,714 (0,508; 1,002); 0,0514	
BR-Population			**kein Zusatznutzen**
Skala	**Anstieg 10 Punkte** **OR (95 %-KI); p-Wert** **HR (95 %-KI); p-Wert**	**Abnahme 10 Punkte** **OR (95 %-KI); p-Wert** **HR (95 %-KI); p-Wert**	
Fatigue	1,261 (0,583; 2,728); 0,5557 1,190 (0,720; 1,968); 0,4977	1,000 (0,466; 2,144); 1,0000 0,995 (0,572; 1,733); 0,9870	
Übelkeit und Erbrechen	1,723 (0,792; 3,751); 0,1704 1,562 (0,865; 2,824); 0,1395	2,052 (0,698; 6,031); 0,1915 1,934 (0,715; 5,231); 0,1937	

Endpunkt	Ergebnis		Zusatznutzen
Schmerz	0,737 (0,342; 1,587); 0,4355 0,813 (0,460; 1,435); 0,4744	0,924 (0,423; 2,019); 0,8419 0,969 (0,525; 1,788); 0,9206	**kein Zusatznutzen**
Dyspnoe	1,662 (0,738; 3,746) 0,2201 1,574 (0,811; 3,053); 0,1801	0,841 (0,372; 1,903); 0,6774 0,933 (0,476; 1,831); 0,8411	
Insomnie	1,477 (0,619; 3,528) 0,3795 1,439 (0,681; 3,041); 0,3409	0,860 (0,401; 1,843); 0,6978 0,967 (0,566; 1,651); 0,9022	
Appetitlosigkeit	1,477 (0,619; 3,528) 0,3795 1,439 (0,681; 3,041); 0,3409	0,760 (0,328; 1,761); 0,5223 0,865 (0,426; 1,755); 0,6873	
Obstipation	1,859 (0,753; 4,592); 0,1787 1,682 (0,763; 3,707); 0,1973	0,570 (0,222; 1,461); 0,2419 0,632 (0,273; 1,461); 0,2832	
Diarrhoe	0,706 (0,311; 1,604); 0,4060 0,780 (0,396; 1,536); 0,4728	2,233 (0,707; 7,049); 0,1709 2,094 (0,715; 6,129); 0,1774	
Finanzielle Schwierigkeiten	0,399 (0,168; 0,945); 0,0368 0,468 (0,225; 0,972); 0,0416	1,402 (0,625; 3,143); 0,4127 1,324 (0,686; 2,555); 0,4029	
Morbidität (EQ-5D-5L)			
Gesamtpopulation			**kein Zusatznutzen**
EQ-5D-5L	**Anstieg (Verbesserung) 7 Punkte** **OR (95 %-KI); p-Wert** **HR (95 %-KI); p-Wert**	**Abnahme (Verschlechterung) 7 Punkte** **OR (95 %-KI); p-Wert** **HR (95 %-KI); p-Wert**	
VAS	0,99 (0,71; 1,38); 0,93 1,061 (0,861; 1,306); 0,5800	1,11 (0,79; 1,54); 0,55 1,085 (0,839; 1,403); 0,5340	
Utility Score	0,85 (0,61; 1,17); 0,32 0,916 (0,730; 1,150); 0,4520	1,20 (0,86;1,66); 0,28 1,157 (0,912; 1,466); 0,2295	

Endpunkt	Ergebnis		Zusatznutzen
BR-Population			
EQ-5D-5L	**Anstieg (Verbesserung) 7 Punkte** **OR (95 %-KI); p-Wert** **HR (95 %-KI); p-Wert**	**Abnahme (Verschlechterung) 7 Punkte** **OR (95 %-KI); p-Wert** **HR (95 %-KI); p-Wert**	
VAS	1,366 (0,629; 2,965); 0,4309 1,183 (0,718; 1,950); 0,5083	0,685 (0,319; 1,472); 0,3321 0,803 (0,467; 1,381); 0,4279	**kein Zusatznutzen**
Utility Score	1,361 (0,630; 2,940); 0,4336 1,237 (0,745; 2,056); 0,4111	0,634 (0,294; 1,365); 0,2441 0,740 (0,436; 1,256); 0,2649	
Morbidität (Hämatologische Verbesserung)			
Gesamtpopulation			
Hämatologische Verbesserung	**OR (95 %-KI); p-Wert** **HR (95 %-KI); p-Wert**		
Jegliche Verbesserung	0,859 (0,61; 1,21); 0,3832 0,883 (0,67; 1,16); 0,3783		
Hämoglobin	0,897(0,62; 1,309); 0,5675 0,904 (0,66; 1,25); 0,5421		
Thrombozyten	0,760 (0,499; 1,16); 0,2011 0,776 (0,53; 1,14); 0,1914		**kein Zusatznutzen**
Transfusionen	**OR (95 %-KI); p-Wert**		
Jegliche Transfusion	0,761 (0,52; 1,11); 0,1538		
Vollblut	0,194 (0,04; 0,9); 0,0355		
Erythrozytenkonzentrat	0,701 (0,47; 1,04); 0,0749		
Frischplasma	1,678 (0,4; 7,09); 0,4811		
Andere	0,662 (0,19; 2,37); 0,5263		
BR-Population			
Hämatologische Verbesserung	**OR (95 %-KI); p-Wert** **HR (95 %-KI); p-Wert**		
Jegliche Verbesserung	2,506 (1,058; 5,935); 0,0368 2,038 (0,981; 4,233); 0,0563		**kein Zustaznutzen**
Hämoglobin	2,019 (0,766; 5,320); 0,1551 1,731 (0,726; 4,127); 0,2161		

Endpunkt	Ergebnis		Zusatznutzen
Thrombozyten	2,293 (0,790; 6,656); 0,1270 1,946 (0,729; 5,194); 0,1835		**kein Zustaznutzen**
Transfusionen	**OR (95 %-KI); p-Wert**		
Jegliche Transfusion	0,519 (0,228; 1,180); 0,1176		
Vollblut	0,327 (0,033; 3,248); 0,3399		
Erythrozytenkonzentrat	0,457 (0,196; 1,067); 0,0704		
Frischplasma	0,500 (0,044; 5,689); 0,5764		
Andere	0,500 (0,044; 5,689); 0,5764		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACIT-Fatigue)			
Gesamtpopulation			**kein Zusatznutzen**
FACIT-Fatigue	**Anstieg (Verbesserung) 4 Punkte** **OR (95 %-KI); p-Wert** **HR (95 %-KI); p-Wert**	**Abnahme (Verschlechterung) 4 Punkte** **OR (95 %-KI); p-Wert** **HR (95 %-KI); p-Wert**	
	0,906 (0,652; 1,259); 0,5574 0,887 (0,713; 1,102); 0,2789	1,267 (0,913; 1,759); 0,1563 1,219 (0,958; 1,551); 0,1066	
BR-Population			**kein Zusatznutzen**
FACIT-Fatigue	**Anstieg (Verbesserung) 4 Punkte** **OR (95 %-KI); p-Wert** **HR (95 %-KI); p-Wert**	**Abnahme (Verschlechterung) 4 Punkte** **OR (95 %-KI); p-Wert** **HR (95 %-KI); p-Wert**	
	1,473 (0,679; 3,195); 0,3266 1,138 (0,687; 1,883); 0,6162	1,079 (0,503; 2,311); 0,8459 1,168 (0,675; 2,024); 0,5787	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC Funktionsskalen)			
Gesamtpopulation			**kein Zusatznutzen**
Skala	**Anstieg (Verbesserung) 10 Punkte** **OR (95 %-KI); p-Wert** **HR (95 %-KI); p-Wert**	**Abnahme (Verschlechterung) 10 Punkte** **OR (95 %-KI); p-Wert** **HR (95 %-KI); p-Wert**	
allgemeiner Gesundheitszustand	1,150 (0,83; 1,6); 0,4038 1,123 (0,900; 1,402); 0,3046	0,970 (0,69; 1,36); 0,8624 0,979 (0,746; 1,286); 0,8809	

Endpunkt	Ergebnis		Zusatznutzen
Rollenfunktion	1,155 (0,83; 1,61); 0,3969 1,146 (0,887; 1,482); 0,2968	1,380 (0,99; 1,92); 0,0548 1,219 (0,955; 1,556); 0,1117	**kein Zusatznutzen**
emotionales Befinden	1,123 (0,80; 1,57); 0,4954 1,101 (0,848; 1,429); 0,4703	1,171 (0,83; 1,66); 0,3748 1,126 (0,844; 1,501); 0,4198	
physische Funktion	1,044 (0,75; 1,46); 0,7989 1,041 (0,804; 1,348); 0,7594	1,259 (0,89; 1,78); 0,1895 1,211 (0,916; 1,601); 0,1797	
kognitive Funktion	1,000 (0,71; 1,41); 1,0000 1,007 (0,762; 1,331); 0,9590	1,088 (0,78; 1,51); 0,6149 1,087 (0,849; 1,392); 0,5086	
soziale Funktion	1,000 (0,72; 1,40); 1,0000 1,013 (0,781; 1,314); 0,9219	1,255 (0,90; 1,75); 0,1781 1,162 (0,902; 1,495); 0,2452	
BR-Population			**gering**
Skala	**Anstieg (Verbesserung) 10 Punkte** **OR (95 %-KI); p-Wert** **HR (95 %-KI); p-Wert**	**Abnahme (Verschlechterung) 10 Punkte** **OR (95 %-KI); p-Wert** **HR (95 %-KI); p-Wert**	
allgemeiner Gesundheitszustand	1,079 (0,503; 2,311); 0,8459 1,129 (0,655; 1,915); 0,6536	0,845 (0,378; 1,890); 0,6818 0,894 (0,464; 1,721); 0,7370	
Rollenfunktion	1,000 (80,464; 2,156); 1,000 1,000 (0,561; 1,783); 1,000	1,703 (0,789; 3,673); 0,1749 1,462 (0,840; 2,564); 0,1791	
emotionales Befinden	1,270 (0,580; 2,780); 0,5499 1,223 (0,662; 2,260); 0,5206	0,916 (0,402; 2,084); 0,8339 0,970 (0,490; 1,921); 0,9310	
physische Funktion	0,854 (0,392; 1,861); 0,6913 0,905 (0,494; 1,658); 0,7457	0,793 (0,367; 1,716); 0,5557 0,853 (0,474; 1,533); 0,5946	

Endpunkt	Ergebnis		Zusatznutzen
kognitive Funktion	1,087 (0,489; 2,416); 0,8386 1,057 (0,555; 2,013); 0,8669	1,000 (0,464; 2,156); 1,000 1,090 (0,611; 1,944); 0,7706	
soziale Funktion	1,261 (0,583; 2,728); 0,5557 1,219 (0,678; 2,190); 0,5080	0,416 (0,188; 0,923); 0,0311 0,536 (0,288; 0,966); 0,0487	
Nebenwirkungen			
Gesamtpopulation			**kein Schaden**
UE	**OR (95 %-KI); p-Wert HR (95 %-KI); p-Wert**		
jegliches UE	0,886 (0,337; 2,329); 0,8056 0,981; 0,813; 1,185);0,8447		
jegliches SUE	1,419 (1,021; 1,971); 0,037 1,173; (0,925; 1,487); 0,1883		
UE, die zum Therapieabbruch führten	1,283 (0,758; 2,096); 0,3199 1,158; (0,731; 1,833); 0,5327		
UE, die zum Tod führten	1,059; (0,544; 2,063); 0,8651 0,926; (0,484; 1,77); 0,8158		
jegliches UE ≥ Grad 3	1,298 (0,846; 1,993); 0,2322 1,065; (0,887; 1,279); 0,5001		
BR-Population			**kein Schaden**
UE	**OR (95 %-KI); p-Wert HR (95 %-KI); p-Wert**		
jegliches UE	0,481 (0,042; 5,470); 0,5550 1,154 (0,750; 1,776); 0,5157		
jegliches SUE	2,306 (1,045; 5,088); 0,0386 0,986 (0,584; 1,665); 0,9593		
UE, die zum Therapieabbruch führten	0,531 (0,191; 1,479); 0,2262 0,402 (0,157; 1,035); 0,0589		
UE, die zum Tod führten	0,760 (0,260; 2,221); 0,6165 0,494 (0,181; 1,350); 0,1692		
jegliches UE ≥ Grad 3	0,573 (0,174; 1,883); 0,3589 0,674 (0,441; 1,030); 0,0680		

Endpunkt	Ergebnis	Zusatznutzen
a: *Cross-over* Korrektur anhand IPCW-Analyse b: *Cross-over*-Korrektur anhand RPSFT-Analyse c: Zensierung von Studienteilnehmern des BR + Placebo-Arms bei *Cross-over* in den BR + Ibrutinib-Arm CO: *Cross-over*; CTC: *Common Terminology Criteria* ; IPE: *Iterative Parameter Estimation*; MCID: *Minimum Clinically Important Difference*; MWD: Mittelwertdifferenz; n. b.: nicht berechenbar, n. e.: nicht erreicht; KI: Konfidenzintervall; OR: *Odds Ratio*; RD: Risikodifferenz; RR: *Risk Ratio;* SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus		

Mortalität (Gesamtüberleben)

Gesamtpopulation

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

Um den verzerrenden Effekt des Cross-over zu korrigieren, wurde die präspezifizierte IPCW-Methode angewendet. Zur Überprüfung der Konsistenz der Ergebnisse wurden weitere, zum Teil ebenfalls präspezifizierte Sensitivitätsanalysen für die Korrektur des *Cross-overs* durchgeführt.

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

Sämtliche Sensitivitätsanalysen der *Cross-over*-Korrektur wie z. B. die RPSFT-Analyse mit *Recensoring*, zeigen Ergebnisse, die mit der Hauptanalyse vergleichbar sind [HR (95 % *Bootstrap*-KI): 0,562 (0,38; 1,023); p = 0,024]. Für Studienteilnehmer des BR + Ibrutinib-Arms ist ein über alle Analysen hinweg konsistenter Überlebensvorteil gegenüber Teilnehmern des BR + Placebo-Arms zu beobachten.

BR-Population

Die Analyse der BR-Population zeigt einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil für Teilnehmer, die eine Kombinationstherapie bestehend aus BR + Ibrutinib erhielten [HR (95 %-KI): 0,396 (0,179; 0,876); p = 0,0179]. Das mediane Gesamtüberleben wurde in keinem der beiden Studienarme zum Zeitpunkt des ersten Datenschnitts erreicht. Zu Beachten ist hier, dass trotz der Verzerrung zuungunsten von Ibrutinib, die durch 18 *Cross-over* Ereignisse in der BR-Population zustande kommt, ein signifikanter Überlebensvorteil im Ibrutinib Arm zu verzeichnen ist.

Eine Analyse, bei der die Studienteilnehmer beim Wechsel aus dem BR + Placebo-Arm in den BR + Ibrutinib-Arm zensiert wurden, ergibt zum ersten Datenschnitt ein Hazard Ratio von 0,359 [95 %-KI: (0,162; 0,799); p = 0,0089].

Für die Nutzendimension *Mortalität* ergibt sich für die BR-Population damit ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Gesamtpopulation

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

BR-Population

Für die Teilnehmer des BR + Placebo-Arms wurde zum ersten Datenschnitt im Median nach 8,557 Monaten eine Krankheitsprogression festgestellt (IRC-Auswertung). Im Interventions-Arm war das mediane progressionsfreie Überleben noch nicht erreicht. Das Hazard Ratio betrug 0,243 [95 %-KI: (0,139; 0,424); p < 0,0001]. Die Prüfarzt-Analyse bestätigte dieses Ergebnis für die BR-Population.

Das Hazard Ratio betrug nach Prüfarzt-Auswertung zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnitts für die BR-Population 0,188 [95 %-KI: (0,109; 0,324); p < 0,0001]. Somit war das Risiko für Krankheitsprogression oder Tod für Studienteilnehmer der BR-Population, die BR + Ibrutinib erhielten, im Vergleich zu Teilnehmern des Kontroll-Arms erhielten auch zu diesem Zeitpunkt deutlich reduziert.

Ansprechen

Gesamtpopulation

In der Studie CLL3001 konnte für den Endpunkt *Ansprechen* bei Betrachtung der Gesamtansprechrate ein deutlicher Vorteil für Studienteilnehmer im BR + Ibrutinib-Arm [OR (95 %-KI): 2,27 (1,53; 3,36); p < 0,0001] festgestellt werden. Von den Teilnehmern, die BR + Ibrutinib erhalten hatten, zeigten 82,7 % mindestens ein partielles Ansprechen. In der BR + Placebo-Gruppe wurde dies bei 67,8 % der Studienteilnehmer beobachtet (p < 0,00001).

BR-Population

Für die BR-Population wurde beim Endpunkt *Gesamtansprechen* ein deutlicher Vorteil für Studienteilnehmer unter BR + Ibrutinib-Therapie erkennbar. Die Gesamtansprechrate betrug 73 % im Vergleich zu Studienteilnehmern des BR + Placebo-Arms, die eine Gesamtansprechrate von 37,7 % aufwiesen [OR (95 %-KI): 4,596 (2,013; 10,493); p = 0,0003].

Krankheitsbezogene Symptome

Gesamtpopulation

In der Studie CLL3001 wurde das Auftreten und der Schweregrad der krankheitsbezogenen Symptome *Gewichtsverlust*, *Fatigue*, *Fieber*, *Nachtschweiß*, *Bauchschmerzen* und *Anorexie* untersucht.

Bei der Verschlechterung der *Fatigue* um mindestens einen Schweregrad zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil in der BR + Ibrutinib-Gruppe gegenüber der Kontrollgruppe [RD (95 %-KI): 0,017 (-0,032; -0,002); p = 0,0241]. In der Interventionsgruppe waren keine Studienteilnehmer von einer Verschlechterung des Symptoms *Fatigue* im Vergleich zur *Baseline* betroffen, während bei 1,7 % der Teilnehmer in der Kontroll-Gruppe eine Verschlechterung dieses Symptoms auftrat. Die zeitadjustierte Auswertung ergab für dieses Symptom keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Bei allen anderen Symptomen zeigen sich, bezogen auf die Häufigkeiten, keine weiteren statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Die mediane Zeit bis zur Verbesserung des Symptoms Gewichtsverlust um mindestens einen Grad war im BR + Ibrutinib-Arm im Vergleich zum BR + Placebo-Arm statistisch signifikant länger [4,1 vs. 2,1 Wochen; HR (95 %-KI): 0,443 (0,225; 0,873); p = 0,0187].

Beim Symptom Fieber war die Zeit bis zur Verbesserung im BR + Ibrutinib-Arm mit einem Median von 2,4 Wochen statistisch signifikant länger als im BR + Placebo-Arm mit einem Median von 2,1 Wochen [HR (95 %-KI): 0,226 (0,061; 0,386); p= 0,0258].

BR-Population

Bei der BR-Population können zwischen den Studienarmen keine statistisch signifikanten Unterschiede für die Häufigkeit und die Zeit bis zur Verbesserung oder Verschlechterung krankheitsbezogener Symptome ermittelt werden.

EORTC QLQ-C30 Symptomskalen

Compliance:

Gesamtpopulation

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

BR-Population

Zwischen den Behandlungsarmen waren für die *Compliance*-Raten keine schwerwiegenden Unterschiede zu beobachten. Für die ITT-Population und unabhängig vom Verbleib der Teilnehmer in der Studie, konnte bis zum fünften Zyklus in beiden Armen eine Rücklaufquote des EORTC QLQ-C30-Fragebogens von über 70 % beobachtet werden. Studienteilnehmer, die im Verlauf der Studie verstorben waren, wurden aus der ITT-Population herausgerechnet.

Minimal Clinically Important Difference:

Gesamtpopulation

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

BR-Population

Für die Symptomskala finanzielle Schwierigkeiten wurde bei einer MCID von zehn Punkten ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen ermittelt [HR (95 %-KI): 0,468 (0,225; 0,972); p = 0,0416]. Die Zeit bis zum Anstieg des Punktwertes war für Studienteilnehmer unter BR + Ibrutinib-Therapie länger als für Teilnehmer der Kontrollgruppe. Insgesamt zeigten 20,8 % der Studienteilnehmer unter BR + Ibrutinib-Therapie einen Anstieg, wohingegegen dies bei 39,6 % der Studienteilnehmer unter BR + Placebo-Therapie der Fall war [OR (95 %-KI): 0,399 (0,168; 0,945); p = 0,0368]. Für alle weiteren Symptomskalen wurden zwischen den Therapiearmen vergleichbare Daten ermittelt, sowohl für die Häufigkeit eines Anstiegs oder einer Abnahme als auch für die Zeit bis zum Anstieg oder einer Abnahme.

Die Relevanzschwellen von 15 oder 20 Punkten zeigen vergleichbare Ergebnisse zur MCID von zehn Punkten.

Mittelwertdifferenzen:

Gesamtpopulation

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

BR-Population

In der BR-Population konnte zwischen den Studienarmen für keine der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 ein klinisch relevanter Unterschied ermittelt werden.

EQ-5D-5L

Compliance:

Gesamtpopulation

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

BR-Population

Bezogen auf die Studienteilnehmer unter Behandlung lag die Rücklaufquote für den EQ-5D-5L-Fragebogen im BR + Ibrutinib-Behandlungsarm in allen Zyklen über 80 %, im Kontroll-Behandlungsarm dagegen jeweils etwas darunter. Die Rücklaufquote bezogen auf die ITT-Population betrug in beiden Studienarmen bis zum fünften Zyklus über 70 %.

Minimal Clinically Important Difference:

Gesamtpopulation

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

BR-Population

Für die BR-Population sind die Ergebnisse der visuellen Analogskala und des *Utility Scores* unabhängig von der angesetzten Relevanzschwelle zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar.

Mittelwertdifferenzen:

Gesamtpopulation

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

BR-Population

Die Ergebnisse des Fragebogens EQ-5D-5L für die Studienteilnehmer unter BR + Ibrutinib-Behandlung waren vergleichbar mit den Ergebnissen der Studienteilnehmer des Kontroll-Arms. Des Weiteren wurde bezogen auf den *Utility Score* in keiner Domäne ein klinisch relevanter Unterschied zwischen den Studienarmen beobachtet.

Hämatologische Verbesserung

Gesamtpopulation

Die Ergebnisse hinsichtlich der hämatologischen Verbesserung waren zwischen den Therapiearmen nicht statistisch signifikant unterschiedlich.

Teilnehmer im BR + Ibrutinib-Arm erhielten statistisch signifikant seltener eine Vollbluttransfusion [OR (95 %-KI): 0,194 (0,04; 0,9); p = 0,0355]. Weitere statistisch signifikante Unterschiede ließen sich zwischen den Behandlungsarmen im Hinblick auf die Anwendung von Bluttransfusionen und Wachstumsfaktoren nicht erkennen

BR-Population

In der BR-Population zeigte sich bei Studienteilnehmern des BR + Ibrutinib-Arms häufiger eine hämatologische Verbesserung (39,6 %) als bei Studienteilnehmern des BR + Placebo-Arms [20,8 %; OR (95 %-KI): 2,506 (1,058; 5,935); p = 0,0368]. Die Zeit bis zur Verbesserung war in beiden Therapiearmen nicht signifikant unterschiedlich. Ebenso trat bei Studienteilnehmern mit Zytopenie zur *Baseline* unter BR + Ibrutinib-Therapie häufiger eine Verbesserung der Thrombozytenzahlen (37,5 %) als bei den Studienteilnehmern, die BR + Placebo erhalten hatten, auf [9,4 %; OR (95 %-KI): 5,799 (1,363; 24,662); p = 0,0173]. Zudem war die Zeit bis zum Auftreten einer anhaltenden Verbesserung der Thrombozytenzahlen im BR + Ibrutinib-Arm deutlicher kürzer als bei Teilnehmern, die eine Therapie mit BR + Placebo erhalten hatten [HR (95 %-KI): 4,413 (1,189; 16,370); p = 0,0265].

Zwischen den Behandlungsarmen der BR-Population lassen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Anwendung von Bluttransfusionen und Wachstumsfaktoren erkennen.

Für die Nutzendimension *Morbidität* ergibt sich für die BR-Population damit ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Lebensqualität

FACIT-Fatigue

Compliance:

Gesamtpopulation

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

BR-Population

In der BR-Population war die *Compliance*-Rate für die Teilnehmer unter Behandlung bis zum Studienende stabil und in beiden Behandlungsarmen vergleichbar. Bezogen auf die ITT-Population lag im Ibrutinib-Arm bis Zyklus 8 der Rücklauf teils deutlich über 80 %, allerdings konnte dies im Kontroll-Arm nur bis zum vierten Zyklus beobachtet werden.

Minimal Clinically Important Difference:

Gesamtpopulation

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

BR-Population

Für die BR-Population sind die Ergebnisse des FACIT-Fatigue für eine MCID von drei, vier und sechs Punkten zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar.

Mittelwertdifferenzen:

Gesamtpopulation

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

BR-Population

Die Analyse der Veränderungen der Punktwerte auf der FACIT-Fatigue-Skala anhand von standardisierten Mittelwerten zeigen keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen der Studie CLL3001, d.h. keines der ermittelten Konfidenzintervalle der SMD lag vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle.

EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen

Minimal Clinically Important Difference:

Gesamtpopulation

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

BR-Population

Bei einer MCID von zehn und 15 Punkten liefert die Analyse der BR-Population einen statistisch signifikanten Vorteil für Studienteilnehmer des BR + Ibrutinib-Arms bei der Skala soziale Funktion. Eine Verschlechterung (Abnahme des Punktwerts) zeigte sich für 50,9 % der Teilnehmer unter Behandlung mit BR + Placebo, wohingegen nur für 30,2 % der Teilnehmer des BR + Ibrutinib-Arms eine relevante Verschlechterung (Abnahme des Punktwerts) messbar war [OR (95 %-KI): 0,416 (0,188; 0,923); p = 0,0311]. Gleichzeitig trat die klinische relevante Verschlechterung der sozialen Funktion bei Teilnehmern des BR + Placebo deutlich früher auf als im BR + Ibrutinib-Arm [HR (95 %-KI): 0,536 (0,288; 0,966); p = 0,0487].

Bei einer MCID von 20 Punkten zeigt sich für Teilnehmer des BR + Ibrutinib-Arms früher als für Teilnehmer unter Behandlung mit BR + Placebo eine Verschlechterung (Abnahme des Punktwerts) der kognitiven Fähigkeiten [HR (95 %-KI): 3,223 (1,039; 9,993); p = 0,0427]. Darüber hinaus wurde eine klinisch relevante Verschlechterung Verschlechterung (Abnahme des Punktwerts) der kognitiven Funktion bei 22,6 % der Teilnehmer unter Behandlung mit BR + Ibrutinib gegenüber 7,5 % im BR + Placebo-Arm beobachtet [OR (95 %-KI): 3,585 (1,074; 11,965); p = 0,0379].

Mittelwertdifferenzen:

Gesamtpopulation

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

BR-Population

Es wurde weder für den allgemeinen Gesundheitszustand noch für andere Funktionsskalen ein klinisch relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ermittelt. Die Lebensqualität war für die BR-Population zwischen beiden Studienarmen vergleichbar.

EORTC QLQ CLL 16

Compliance:

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

Mittelwertdifferenzen:

Gesamtpopulation

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

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

BR-Population

Der Fragebogen EORTC QLQ-CLL16 ist bisher nicht validiert, auch wenn die durch dieses Intrument erfasste Veränderung der Lebensqualität als patientenrelevanter Endpunkt angesehen wird. Aus diesem Grund werden nur Ergebnisse, die im Studienbericht aufgeführt sind, im Dossier dargestellt. Ein Zuschnitt der Ergebnisse für die BR-Population erfolgte nicht.

Für die Nutzendimension *Lebensqualität* ergibt sich für die BR-Popolation damit ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen.

Nebenwirkungen

Gesamtpopulation

In der Studie CLL3001 wurde für beinahe jeden Studienteilnehmer ein unerwünschtes Ereignis berichtet (96,9 vs. 97,2 %). Studienteilnehmer, die BR + Ibrutinib erhielten, hatten statistisch signifikant häufiger ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis als Teilnehmer, die BR + Placebo erhalten hatten [OR (95 %-KI): 1,419 (1,021; 1,971); p = 0,037]. Das Risiko, die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen abzubrechen, ein unerwünschtes Ereignis zu erleiden, welches zum Tod führt, oder ein unerwünschtes Ereignis mit einem Schweregrad von mindestens Grad drei zu erleiden, unterschied sich zwischen den Behandlungsarmen nicht signifikant. Auch der Zeitpunkt, zu dem Nebenwirkungen auftraten, war zwischen den Therapiearmen nicht signifikant unterschiedlich.

Bei den häufigsten unerwünschten Ereignissen, die bei mehr als 5 % der Studienteilnehmer in mindestens einem Studienarm auftraten, wurde für die Studienteilnehmer der Gesamtpopulation unter BR + Ibrutinib-Behandlung ein statistisch signifikant höheres Risiko für das Auftreten der unerwünschten Ereignisse Diarrhö, Muskelspasmen, Hypertension, Hämatome, Kontusion, Vorhofflimmern, Hautausschlag und Hautläsionen beobachtet. Im Fall von Diarrhö, Muskelspasmen, Hypertension, Hämatome, Kontusion und Vorhofflimmern war außerdem ein statistisch signifikanter Unterschied bei der Zeit bis zum ersten Auftreten der unerwünschten Ereignisse zuungunsten von Ibrutinib feststellbar.

Im Gegensatz dazu wurde für die Studienteilnehmer der Gesamtpopulation unter BR + Placebo-Behandlung ein statistisch signifikant höheres Risikos für das Auftreten von Dyspnoe, *Herpes Zoster* und Husten festgestellt. Die Zeit bis zum ersten Auftreten der unerwünschten Ereignisse Dyspnoe und *Herpes Zoster* war zudem bei Teilnehmern, die BR + Placebo erhielten, statistisch signifikant kürzer als bei Studienteilnehmer, die BR + Ibrutinib erhalten hatten.

Das Risiko das unerwünschte Ereignis Anämie mit einem CTC-Grad von mindestens drei zu erleiden, war im BR + Placebo-Arm (8,0 %) statistisch signifikant höher als im BR + Ibrutinib-Arm (3,5 %). Zudem war die Zeit bis zum ersten Auftreten einer Anämie unter BR + Placebo statistisch signifikant kürzer als unter BR + Ibrutinib [OR (95 %-KI): 0,414 (0,194; 0,887); p = 0,0233; HR (95 %-KI): 0,426 (0,203; 0,895); p = 0,0243]. Weitere unerwünschte Ereignisse mit einem CTC-Grad von mindestens drei unterschieden sich nicht signifikant zwischen den beiden Studienarmen der Gesamtpopulation.

Bei den häufigsten schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, die bei mehr als 2 % der Studienteilnehmer in mindestens einem Studienarm aufgetreten waren, lagen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Therapiearmen vor.

<u>BR-Population</u>

In der BR-Population der Studie CLL3001 wurde für beinahe jeden Studienteilnehmer ein unerwünschtes Ereignis berichtet (96,2 vs. 98,1 %). Studienteilnehmer der BR-Population, die BR + Ibrutinib erhielten, hatten statistisch signifikant häufiger ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis als Teilnehmer, die BR + Placebo erhalten hatten [OR (95 %-KI): 2,306 (1,045; 5,088); p = 0,0386]. Das Risiko, die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen abzubrechen, ein unerwünschtes Ereignis zu erleiden, welches zum Tod führt, oder ein unerwünschtes Ereignis mit einem Schweregrad von mindestens Grad drei zu erleiden, unterschied sich zwischen den Behandlungsarmen nicht signifikant. Auch der Zeitpunkt, zu dem Nebenwirkungen auftraten, war zwischen den Therapiearmen nicht wesentlich unterschiedlich.

Bei den häufigsten unerwünschten Ereignissen, die bei mehr als 5 % der Studienteilnehmer in mindestens einem Studienarm aufgetreten waren, wurde für die Studienteilnehmer der BR-Population unter BR + Ibrutinib-Behandlung ein statistisch signifikant höheres Risiko für das Auftreten der unerwünschten Ereignisse Bronchitis und Sinusitis beobachtet. Im Gegensatz dazu wurde für die Studienteilnehmer der BR-Population unter BR + Placebo-Behandlung ein statistisch signifikant höheres Risiko für das Auftreten einer Anämie festgestellt. Zudem war die Zeit bis zum ersten Auftreten einer Anämie bei Teilnehmern, die BR + Placebo erhielten, statistisch signifikant kürzer als bei Studienteilnehmer, die BR + Ibrutinib erhalten hatten.

Unerwünschte Ereignisse mit einem CTC-Grad von mindestens drei unterschieden sich zwischen den beiden Studienarmen der BR-Population nicht signifikant. Ferner wurde bei den häufigsten schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, die bei mehr als 2 % der Studienteilnehmer in mindestens einem Studienarm aufgetreten waren, keine Unterschiede zwischen den Studienarmen festgestellt.

Für die Nutzendimension *Nebenwirkungen* ergibt sich für die BR-Population damit kein Hinweis auf einen Zusatznutzen oder Schaden.

Für das Anwendungsgebiet der vorbehandelten Patienten mit CLL, die für eine Chemotherapie geeignet sind, führte eine Behandlung mit Ibrutinib in Kombination mit Bendamustin + Rituximab im Vergleich zu der Kontrolltherapie zu einer signifikanten und therapierelevanten Reduktion des **Mortalitätsrisikos.** Dieser Effekt lag **unter dem wahren Effekt, da in der aufgeführten Studie die Möglichkeit eines *Cross-overs*** vom Kontroll-Arm in den Interventions-Arm von den Patienten wahrgenommen wurde. In der Studie CLL3001 konnte auf Basis einer ITT-Analyse in der BR-Population der mindestens beträchtliche Mortalitätsvorteil von Ibrutinib in Kombination mit BR gegenüber Placebo in Kombination mit BR dargelegt werden.

Darüber hinaus zeigte sich auch beim **progressionsfreien Überleben eine erhebliche Überlegenheit der Kombinationstherapie** mit Ibrutinib gegenüber der Kontrolltherapie.

Trotz der zusätzlichen Gabe von Ibrutinib zu der BR-Therapie konnte generell **kein negativer Einfluss der Kombinationstherapie auf Symptome und auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität** im direkten Vergleich für die BR-Population ermittelt werden. Vielmehr zeigte sich, dass die zusätzliche Gabe von Ibrutinib zu **Vorteilen bei der sozialen Funktion führte**.

Bei den **unerwünschten Ereignissen** zeigt sich unter Berücksichtigung der längeren Behandlungszeiten kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Die *unerwünschten Ereignisse* waren konsistent mit den Ergebnissen zu den Symptomskalen des EORTC.

In der **Gesamtschau** führte die Kombinationstherapie mit Ibrutinib gegenüber einer Therapie mit BR, die als repräsentativ für die zweckmäßige Vergleichstherapie angesehen wird, zu einer nachhaltigen, bisher nicht erreichten, großen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 der Arzneimittel-Nutzenverordnung. Insbesondere führte sie in der BR-Population zu einer Verlängerung der Überlebensdauer und zu einer spürbaren Linderung der Erkrankung. Für die Zulassungspopulation ergibt sich ein Hinweis auf einen **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 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-161: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben	Beträchtlich (Hinweis)

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.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet *Ibrutinib in Kombination mit Bendamustin und Rituximab* konnten durch eine systematische Literaturrecherche keine RCTs für den direkten Vergleich identifiziert werden, welche explizit einen Behandlungsarm mit „patientenindividueller Chemotherapie" enthielten. Daher erfolgt die Bewertung auf Basis der CLL3001 Studie. BR wird hierbei als ein geeigneter Vertreter für die zweckmäßige Vergleichstherapie angesehen, da die Mehrheit der vorbehandelten Patienten mit CLL, die für eine Chemotherapie in Frage kommen, in Deutschland die Kombination BR erhält.

In einer systematischen Literaturrecherche wurde zudem nach Studien gesucht, die für indirekte Vergleiche gegenüber der zVT „patientenindividuelle Chemotherapie“ oder den von der zVT umfassten Kombinationstherapien (FCR, Clb + R) über den Brückenkomparator BR geeignet gewesen wären. Es konnten keine Studien identifiziert werden, in denen BR mit patientenindividueller, optimierter Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes oder mit Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab oder mit Chlorambucil + Rituximab verglichen wurde.

Die als Ergebnis der Literaturrecherche einzuschließende RCT NCT01456351, in welcher BR mit Fludarabin + Rituximab verglichen wird, wurde nach Beurteilung des Studiendesigns und der Studienpopulation als nicht hinreichend vergleichbar mit der Studie CLL3001 bewertet und der indirekte Vergleich daher aus methodischen Gründen nicht durchgeführt (siehe Abschnitt 4.3.2.3).

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.5) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.9) 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. 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:

[13] *Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.*
[14] *Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.*
[15] *Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.*
[16] *Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.*

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

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

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

Tabelle 4-162: Liste der eingeschlossenen Studien.

Studie	**Datenquellen**
CLL3001	Studienprotokoll [4]
	Studienbericht [38]
	Statistical Analysis Plan [41]
	Nachberechnungen CLL3001 [42]
	clinicaltrials.gov: NCT01611090 [44]
	ICTRP: NCT01611090 [45]
	clincialtrials.register: EudraCT2012-000600-15 [47]
	Pharmnet-Bund: EudraCT2012-000600-15 [46]
	Publikation Chanan-Khan et al.2016 [48]
	Poster Fraser et al. 2016 [56]
NCT 01456351	clinicaltrials.gov: NCT01456351 [53]
	ICTRP: NCT01456351 [54]
	Publikation Rummel et al. [55]

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. 2016. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2016-B-063.
2. Janssen-Cilag International NV. August 2016. Fachinformation Ibrutinib (IMBRUVICA®) 140 mg Hartkapseln.
3. Cella D, Lai JS, Chang CH, Peterman A & Slavin M. 2002. Fatigue in cancer patients compared with fatigue in the general United States population. Cancer 94(2): 528-538.
4. Pharmacyclics Inc. 2012. Protocol CLL3001.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. 2015. IQWiG Methodenpapier Version 4.2: Allgemeine Methoden.
6. Wong SS, Wilczynski NL & Haynes RB. 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.
7. Schulz KF, Altman DG, Moher D & Group C. 2010. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. Bmj 340: c332.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. 2011. Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie. https://www.iqwig.de/download/A10-05_Rapid_Report_Version_1-1_Surrogatendpunkte_in_der_Onkologie.pdf
9. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, Filiberti A, Flechtner H, Fleishman SB, de Haes JC & et al. 1993. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. Journal of the National Cancer Institute 85(5): 365-376.
10. Groenvold M, Klee MC, Sprangers MA & Aaronson NK. 1997. Validation of the EORTC QLQ-C30 quality of life questionnaire through combined qualitative and quantitative assessment of patient-observer agreement. Journal of clinical epidemiology 50(4): 441-450.
11. Cohen J. 1960. This Week's Citation Classic. Educational and Psychological Measurement. 20: 37-46.
12. Hjermstad MJ, Fossa SD, Bjordal K & Kaasa S. 1995. Test/retest study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality-of-Life Questionnaire. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 13(5): 1249-1254.

13. Zeng L, Chow E, Zhang L, Tseng LM, Hou MF, Fairchild A, Vassiliou V, Jesus-Garcia R, Alm El-Din MA, Kumar A, Forges F, Chie WC, Bedard G & Bottomley A. 2012. An international prospective study establishing minimal clinically important differences in the EORTC QLQ-BM22 and QLQ-C30 in cancer patients with bone metastases. Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer 20(12): 3307-3313.

14. 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).

15. Osoba D, Rodrigues, G., Myles, J., Zee, B., Pater, J. 1998. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. Journal of Clinical Oncology 16(1): 139-144.

16. EuroQol. 2015. EQ-5D-5L Value Sets. http://www.euroqol.org/about-eq-5d/valuation-of-eq-5d/eq-5d-5l-value-sets.html

17. Hurst N, Kind P, Ruta D, Hunter M & Stubbings A. 1997. Measuring the Health-related Quality of Life in Rheumatoid Arthritis: Validity, Responsivness and Reliability of Euroquol (ED-5D). British Journal of Rheumatology 36: 551-559.

18. 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.

19. Pickard AS, Neary MP & Cella D. 2007. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. Health and quality of life outcomes 5: 70.

20. Walters SJ & Brazier JE. 2005. Comparison of the minimally important difference for two health state utility measures: EQ-5D and SF-6D. Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation 14(6): 1523-1532.

21. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Dohner H, Hillmen P, Keating MJ, Montserrat E, Rai KR, Kipps TJ & International Workshop on Chronic Lymphocytic L. 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.

22. Die forschenden Pharma-Unternehmen (vfa). 2012. vfa - Position zu Endpunkten bei onkologischen Therapien.

23. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, Coiffier B, Fisher RI, Hagenbeek A, Zucca E, Rosen ST, Stroobants S, Lister TA, Hoppe RT, Dreyling M, Tobinai K, Vose JM, Connors JM, Federico M, Diehl V & International Harmonization Project on L. 2007. Revised response criteria for malignant lymphoma. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 25(5): 579-586.

24. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO). 2013. Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie 2013. Eine Standortbestimmung.

25. Beauchemin C, Johnston JB, Lapierre M & Aissa F. JL. 2012. Relationship between progression-free survival and overall survival in chronic lymphocytic leukemia. ESMO Congress 2012.

26. 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.

27. European Medicines Agency. 2012. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137128.pdf

28. European Medicines Agency. 2012. Appendix 1 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. Methodological consideration for using progression-free survival (PFS) or disease-free survival (DFS) in confirmatory trials.

29. 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.

30. Cheson BD, Byrd JC, Rai KR, Kay NE, O'Brien SM & Flinn IW. 2012. Novel Targeted Agents and the Need to Refine Clinical End Points in Chronic Lymphocytic Leukemia. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology.

31. 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.

32. Shanafelt TD, Bowen D, Venkat C, Slager SL, Zent CS, Kay NE, Reinalda M, Sloan JA & Call TG. 2007. Quality of life in chronic lymphocytic leukemia: an international survey of 1482 patients. British journal of haematology 139(2): 255-264.

33. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2014. Verfahrensordnung.

34. Szende A, Schaefer C, Goss TF, Heptinstall K, Knight R, Lubbert M, Deschler B, Fenaux P, Mufti GJ, Killick S & List AF. 2009. Valuation of transfusion-free living in MDS: results of health utility interviews with patients. Health and quality of life outcomes 7: 81.

35. 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).

36. Victorson D, Soni M & Cella D. 2006. Metaanalysis of the Correlation between Radiographic Tumor Response and Patient-Reported Outcomes. Cancer.

37. Cella D, Eton DT, Lai JS, Peterman AH & Merkel DE. 2002. Combining anchor and distribution-based methods to derive minimal clinically important differences on the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) anemia and fatigue scales. Journal of pain and symptom management 24(6): 547-561.

38. Pharmacyclics Inc. 2015. Clinical Study Report CLL3001.

39. Buchner H & Staburo GmbH. 2015. Appendix Analysen mit Crossover Korrekturmethoden für Gesamtüberleben_CLL3001, 1. Datenschnitt.

40. Buchner H & Staburo GmbH. 2016. PCI-32765CLL3001 Appendix: Analyses Using Crossover Correction Methods for Overall Survival, 2. Datenschnitt.

41. Janssen Research & Development. 2015. Statistical Analysis Plan CLL3001.

42. Janssen-Cilag GmbH. 2016. CLL3001_Nachberechnungen.

43. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE & Walter SD. 1997. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. Journal of clinical epidemiology 50(6): 683-691.

44. Clinical Trials Gov. 2016. Pharmacyclics_2016_NCT01611090_CTGOV https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01611090

45. WHO ICTRP. 2016. Pharmacyclics_2016_NCT01611090_WHOICTRP. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01611090

46. PharmNet Bund. 2016. Pharmacyclics_2016_EUCTR2012-000600-15 _PharmNet. https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/FlowController/DisplayDocuments#__DEFANCHOR__

47. EU-CTR. 2016. Pharmacyclics, Incorporated_2016_EUCTR2012-000600-15_CTEU. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2012-000600-15

48. Chanan-Khan A, Cramer P, Demirkan F, Fraser G, Silva RS, Grosicki S, Pristupa A, Janssens A, Mayer J, Bartlett NL, Dilhuydy MS, Pylypenko H, Loscertales J, Avigdor A, Rule S, Villa D, Samoilova O, Panagiotidis P, Goy A, Mato A, Pavlovsky MA, Karlsson C, Mahler M, Salman M, Sun S, Phelps C, Balasubramanian S, Howes A, Hallek M & investigators H. 2016. Ibrutinib combined with bendamustine and rituximab compared with placebo, bendamustine, and rituximab for previously treated chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma (HELIOS): a randomised, double-blind, phase 3 study. Lancet Oncol 17(2): 200-211.

49. Robins J, Hernan, MA., Brumback, B. 2000. Marginal Structural Models and Causal Inference in Epidemiology. Epidemiology 11(5): 550-560.

50. Robins JF, DM. 2000. Correcting for Noncompliance and Dependent Censoring in an AIDS Clinical Trial with Inverse Probability for Censoring Weighted (IPCW) Log-Rank Test. Biometrics 56: 779-788.

51. Robins J, Tsiatis, AA. 1991. Correcting for Non-Compliance in Randomized Trials Using Rank Preserving Structural Failure Time Models. Communications in Statistics-Theory and Methods 20(8): 2609-2631.

52. Branson M & Whitehead J. 2002. Estimating a treatment effect in survival studies in which patients switch treatment. Stat Med 21(17): 2449-2463.

53. Clinical Trials Gov. 2016. University of Giessen_2016_NCT01456351_CTGOV.

54. WHO ICTRP. 2016. University of Giessen_2014_NCT01456351_WHOICTRP.

55. Rummel M, Kaiser U, Balser C, Stauch M, Brugger W, Welslau M, Niederle N, Losem C, Boeck HP, Weidmann E, von Gruenhagen U, Mueller L, Sandherr M, Hahn L, Vereshchagina J, Kauff F, Blau W, Hinke A, Barth J & Study Group Indolent L. 2016. Bendamustine plus rituximab versus fludarabine plus rituximab for patients with relapsed indolent and mantle-cell lymphomas: a multicentre, randomised, open-label, non-inferiority phase 3 trial. Lancet Oncol 17(1): 57-66.

56. Fraser G, Cramer P, Demirkan F, Santucci Silva R, Pylypenko H, Grosicki S, Janssens A, Pristupa A, Mayer J, Dilhuydy MS, Loscertales J, Goy A, Avigdor A, Rule S, Phelps C, Mahler M, Salman M, Howes A, Balasubramanian S & Chanan-Khan A. 2016. Ibrutinib Plus Bendamustine and Rituximab in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma: A 2-Year Follow-up of the HELIOS Study. ASCO 2016.

57. Hallek M, Kay NE, Osterborg A, Chanan-Khan AA, Mahler M, Salman M, Wan Y, Sun S, Zhuang SH & Howes A. 2015. The HELIOS trial protocol: a phase III study of ibrutinib in combination with bendamustine and rituximab in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. Future Oncol 11(1): 51-59.

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	26.07.2016
Zeitsegment	1948 bis Datum der Suche
Suchfilter	-
Bezug	Abschnitt 4.2.3.2 Suche nach direkten Vergleichsstudien

#[a]	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
2	CCTR93	938308
3	CT=BENDAMUSTINE	80
4	FT=(BENDAMUSTIN# OR BENDAMUSTINHYDROCHLORID#)	105
5	FT=LEVACT	0
6	FT=(BENDAMUSTINUM OR CYTOSTASAN# OR TREANDA OR RIBOMUSTIN OR TREAKISYM)	1
7	FT=(%IMET 3393 OR %IMET3393 OR IMET 3393 OR IMET3393 OR SDX-105 OR SDX105)	0
8	3 TO 7	106
9	CT=RITUXIMAB	965
10	FT=RITUXIMAB	1354
11	FT=MABTHERA	31
12	FT=(RITUXIMABUM OR REDITUX OR RITUXAN OR RITUXIN OR RISTOVA OR IKGDAR)	14
13	FT=(IDEC C2B8 OR IDECC2B8 OR GP2013 OR GP 2013)	6
14	9 TO 13	1361
15	8 AND 14	57
16	CT=CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA	172
17	CT DOWN LEUKEMIA, LYMPHOCYTIC, CHRONIC, B-CELL	172
18	FT=(CHRONIC? AND LYMPH? AND LEUK#EM?)/SAME SENT	675
19	FT=(CHRONIC? AND B-CELL? AND LEUK#EM?)/SAME SENT	223
20	(CLL OR SLL)/(TI; AB)	472
21	FT=(SMALL-CELL? ?, LYMPHOM?.) OR (SMALLCELL? ?, LYMPHOM?.)	26
22	FT=(SMALL? AND LYMPHOCYT? AND LYMPHOM?)/SAME SENT	30
23	FT=((WELL, # # # DIFFERENTIATED) AND LYMPHOCYT? AND LYMPHOM?)/SAME SENT	8
24	16 TO 23	843
25	15 AND 24	24

a: Suchschritt 1: Treffer in allen Datenbanken (CCTR93; ME60; EM74: 55.240.001 Hits).

Datenbankname	ME60 (Medline)
Suchoberfläche	DIMDI
Datum der Suche	26.07.2016
Zeitsegment	1960 bis Datum der Suche
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong et al. 2006 [6]
Bezug	Abschnitt 4.2.3.2 Suche nach direkten Vergleichsstudien

#[a]	Suchbegriffe	Ergebnis
26	ME60	26274751
27	CT=BENDAMUSTINE	464
28	TE=BENDAMUSTINE HYDROCHLORIDE	464
29	FT=(BENDAMUSTIN# OR BENDAMUSTINHYDROCHLORID#)	797
30	FT=LEVACT	3
31	FT=(BENDAMUSTINUM OR CYTOSTASAN# OR TREANDA OR RIBOMUSTIN OR TREAKISYM)	39
32	FT=(%IMET 3393 OR %IMET3393 OR IMET 3393 OR IMET3393 OR SDX-105 OR SDX105)	10
33	27 TO 32	813
34	CT=RITUXIMAB	10028
35	TE=RITUXIMAB	10028
36	FT=RITUXIMAB	16115
37	FT=MABTHERA	154
38	FT=(RITUXIMABUM OR REDITUX OR RITUXAN OR RITUXIN OR RISTOVA OR IKGDAR)	252
39	FT=(IDEC C2B8 OR IDECC2B8 OR GP2013 OR GP 2013)	56
40	34 TO 39	16171
41	33 AND 40	394
42	CT=CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA	13312
43	CT DOWN LEUKEMIA, LYMPHOCYTIC, CHRONIC, B-CELL	13312
44	FT=(CHRONIC? AND LYMPH? AND LEUK#EM?)/SAME SENT	25373
45	FT=(CHRONIC? AND B-CELL? AND LEUK#EM?)/SAME SENT	15571
46	(CLL OR SLL)/(TI; AB)	12141
47	FT=(SMALL-CELL? ?, LYMPHOM?.) OR (SMALLCELL? ?, LYMPHOM?.)	1636
48	FT=(SMALL? AND LYMPHOCYT? AND LYMPHOM?)/SAME SENT	1667
49	FT=((WELL, # # # DIFFERENTIATED) AND LYMPHOCYT? AND LYMPHOM?)/SAME SENT	185
50	42 TO 49	29095
51	41 AND 50	169
52	DT=CONTROLLED CLINICAL TRIAL	90564

#[a]	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
53	DT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL	415681
54	CT=CONTROLLED CLINICAL TRIALS AS TOPIC	5154
55	CT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS AS TOPIC	103486
56	CT=RANDOMIZATION	86844
57	CT=DOUBLE BLIND STUDY	135237
58	DT=CLINICAL TRIAL, PHASE II	25670
59	DT=CLINICAL TRIAL, PHASE III	11062
60	DT=CLINICAL TRIAL, PHASE IV	1180
61	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE II AS TOPIC	6427
62	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE III AS TOPIC	7247
63	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE IV AS TOPIC	236
64	CT=CLINICAL TRIALS AS TOPIC AND FT=(PHASE II OR PHASE III OR PHASE IV OR PHASE 2 OR PHASE 3 OR PHASE 4)	6679
65	FT=(TRIAL# AND (PHASE II OR PHASE III OR PHASE IV OR PHASE 2 OR PHASE 3 OR PHASE 4))/SAME SENT	70684
66	FT=(STUD### AND (PHASE II OR PHASE III OR PHASE IV OR PHASE 2 OR PHASE 3 OR PHASE 4))/SAME SENT	46968
67	FT=(RANDOM? OR CONTROLLED? OR PLACEBO? OR DOUBLE-BLIND? OR OPEN-LABEL? OR OPEN STUD?)	1525197
68	(58 TO 66) AND 67	37758
69	52 TO 57 OR 68	693052
70	RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL/DT	415681
71	RANDOMIZED/(TI; AB; CT)	445476
72	PLACEBO/(TI; AB; CT)	177688
73	70 TO 72	707975
74	51 AND 69	19
75	51 AND 73	29
76	74 OR 75	32
77	76 AND LA=(ENGL; GERM)	31
a: Suchschritt 1-25: siehe Suche in Cochrane-Datenbank.		

Datenbankname	EM74 (Embase)
Suchoberfläche	DIMDI
Datum der Suche	26.07.2016
Zeitsegment	1974 bis Datum der Suche
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong et al. 2006 [6]
Bezug	Abschnitt 4.2.3.2 Suche nach direkten Vergleichsstudien

#[a]	Suchbegriffe	Ergebnis
78	EM74	28026942
79	CT=BENDAMUSTINE	3540
80	TE=BENDAMUSTINE	2386
81	FT=(BENDAMUSTIN# OR BENDAMUSTINHYDROCHLORID#)	3689
82	FT=LEVACT	12
83	FT=(BENDAMUSTINUM OR CYTOSTASAN# OR TREANDA OR RIBOMUSTIN OR TREAKISYM)	239
84	FT=(%IMET 3393 OR %IMET3393 OR IMET 3393 OR IMET3393 OR SDX-105 OR SDX105)	23
85	79 TO 84	3695
86	CT=RITUXIMAB	52374
87	TE=RITUXIMAB	38929
88	FT=RITUXIMAB	53921
89	FT=MABTHERA	1899
90	FT=(RITUXIMABUM OR REDITUX OR RITUXAN OR RITUXIN OR RISTOVA OR IKGDAR)	2834
91	FT=(IDEC C2B8 OR IDECC2B8 OR GP2013 OR GP 2013)	145
92	86 TO 91	53985
93	85 AND 92	2343
94	CT=CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA	29067
95	CT DOWN CHRONIC LYMPHATIC LEUKEMIA	29067
96	FT=(CHRONIC? AND LYMPH? AND LEUK#EM?)/SAME SENT	39270
97	FT=(CHRONIC? AND B-CELL? AND LEUK#EM?)/SAME SENT	7896
98	(CLL OR SLL)/(TI; AB)	20146
99	FT=(SMALL-CELL? ?, LYMPHOM?.) OR (SMALLCELL? ?, LYMPHOM?.)	2293
100	FT=(SMALL? AND LYMPHOCYT? AND LYMPHOM?)/SAME SENT	2454
101	FT=((WELL, # # # DIFFERENTIATED) AND LYMPHOCYT? AND LYMPHOM?)/SAME SENT	224
102	94 TO 101	46146
103	93 AND 102	1200
104	CT=CONTROLLED CLINICAL TRIAL	206990

#[a]	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
105	CT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL	420202
106	CT=OPEN STUDY	23604
107	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE II	21693
108	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE III	21980
109	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE IV	918
110	CT=PHASE 2 CLINICAL TRIAL	53960
111	CT=PHASE 3 CLINICAL TRIAL	23818
112	CT=PHASE 4 CLINICAL TRIAL	2157
113	CT=CLINICAL TRIALS AS TOPIC AND FT=(PHASE II OR PHASE III OR PHASE IV OR PHASE 2 OR PHASE 3 OR PHASE 4)	7827
114	FT=(TRIAL# AND (PHASE II OR PHASE III OR PHASE IV OR PHASE 2 OR PHASE 3 OR PHASE 4))/SAME SENT	139330
115	FT=(STUD### AND (PHASE II OR PHASE III OR PHASE IV OR PHASE 2 OR PHASE 3 OR PHASE 4))/SAME SENT	67087
116	FT=(RANDOM? OR CONTROLLED? OR PLACEBO? OR DOUBLE-BLIND? OR OPEN-LABEL? OR OPEN STUD?)	6160988
117	(107 TO 115) AND 116	94530
118	104 TO 106 OR 117	548696
119	RANDOM?/(TI; AB)	1093799
120	PLACEBO?/(TI; AB; CT)	374649
121	DOUBLE-BLIND?/(TI; AB)	169981
122	119 TO 121	1322285
123	103 AND 118	195
124	103 AND 122	184
125	123 OR 124	267
126	125 NOT SU=MEDLINE	262
127	126 AND LA=(ENGL; GERM)	259
128	CCTR93; ME60; EM74	55240001
129	25 OR 77 OR 127	314
130	check duplicates: unique in s=129	270
131	127 AND 130	223
a: Suchschritt 1-77: Siehe Suche in Cochrane-und Medline-Datenbank.		

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Datenbankname	CCTR93 (Cochrane Central Register of Controlled Trials)
Suchoberfläche	DIMDI
Datum der Suche	26.07.2016
Zeitsegment	1948 bis Datum der Suche
Suchfilter	-
Bezug	Abschnitt 4.2.3.2 Suche nach Studien für indirekte Vergleiche

#[a]	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
2	CCTR93	938308
3	CT=BENDAMUSTINE	80
4	FT=(BENDAMUSTIN# OR BENDAMUSTINHYDROCHLORID#)	105
5	FT=LEVACT	0
6	FT=(BENDAMUSTINUM OR CYTOSTASAN# OR TREANDA OR RIBOMUSTIN OR TREAKISYM)	1
7	FT=(%IMET 3393 OR %IMET3393 OR IMET 3393 OR IMET3393 OR SDX-105 OR SDX105)	0
8	3 TO 7	106
9	CT=RITUXIMAB	965
10	FT=RITUXIMAB	1354
11	FT=MABTHERA	31
12	FT=(RITUXIMABUM OR REDITUX OR RITUXAN OR RITUXIN OR RISTOVA OR IKGDAR)	14
13	FT=(IDEC C2B8 OR IDECC2B8 OR GP2013 OR GP 2013)	6
14	9 TO 13	1361
15	8 AND 14	57
16	CT=CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA	172
17	CT DOWN LEUKEMIA, LYMPHOCYTIC, CHRONIC, B-CELL	172
18	FT=(CHRONIC? AND LYMPH? AND LEUK#EM?)/SAME SENT	675
19	FT=(CHRONIC? AND B-CELL? AND LEUK#EM?)/SAME SENT	223
20	(CLL OR SLL)/(TI; AB)	472
21	FT=(SMALL-CELL? ?, LYMPHOM?.) OR (SMALLCELL? ?, LYMPHOM?.)	26
22	FT=(SMALL? AND LYMPHOCYT? AND LYMPHOM?)/SAME SENT	30
23	FT=((WELL, # # # DIFFERENTIATED) AND LYMPHOCYT? AND LYMPHOM?)/SAME SENT	8
24	16 TO 23	843
25	15 AND 24	24

a: Suchschritt 1: Treffer in allen Datenbanken (CCTR93; ME60; EM74: 55.240.001 Hits).

Datenbankname	ME60 (Medline)
Suchoberfläche	DIMDI
Datum der Suche	26.07.2016
Zeitsegment	1960 bis Datum der Suche
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong et al. 2006 [6]
Bezug	Abschnitt 4.2.3.2 Suche nach Studien für indirekte Vergleiche

#[a]	Suchbegriffe	Ergebnis
26	ME60	26274751
27	CT=BENDAMUSTINE	464
28	TE=BENDAMUSTINE HYDROCHLORIDE	464
29	FT=(BENDAMUSTIN# OR BENDAMUSTINHYDROCHLORID#)	797
30	FT=LEVACT	3
31	FT=(BENDAMUSTINUM OR CYTOSTASAN# OR TREANDA OR RIBOMUSTIN OR TREAKISYM)	39
32	FT=(%IMET 3393 OR %IMET3393 OR IMET 3393 OR IMET3393 OR SDX-105 OR SDX105)	10
33	27 TO 32	813
34	CT=RITUXIMAB	10028
35	TE=RITUXIMAB	10028
36	FT=RITUXIMAB	16115
37	FT=MABTHERA	154
38	FT=(RITUXIMABUM OR REDITUX OR RITUXAN OR RITUXIN OR RISTOVA OR IKGDAR)	252
39	FT=(IDEC C2B8 OR IDECC2B8 OR GP2013 OR GP 2013)	56
40	34 TO 39	16171
41	33 AND 40	394
42	CT=CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA	13312
43	CT DOWN LEUKEMIA, LYMPHOCYTIC, CHRONIC, B-CELL	13312
44	FT=(CHRONIC? AND LYMPH? AND LEUK#EM?)/SAME SENT	25373
45	FT=(CHRONIC? AND B-CELL? AND LEUK#EM?)/SAME SENT	15571
46	(CLL OR SLL)/(TI; AB)	12141
47	FT=(SMALL-CELL? ?, LYMPHOM?.) OR (SMALLCELL? ?, LYMPHOM?.)	1636
48	FT=(SMALL? AND LYMPHOCYT? AND LYMPHOM?)/SAME SENT	1667
49	FT=((WELL, # # # DIFFERENTIATED) AND LYMPHOCYT? AND LYMPHOM?)/SAME SENT	185
50	42 TO 49	29095
51	41 AND 50	169
52	DT=CONTROLLED CLINICAL TRIAL	90564

#[a]	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
53	DT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL	415681
54	CT=CONTROLLED CLINICAL TRIALS AS TOPIC	5154
55	CT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS AS TOPIC	103486
56	CT=RANDOMIZATION	86844
57	CT=DOUBLE BLIND STUDY	135237
58	DT=CLINICAL TRIAL, PHASE II	25670
59	DT=CLINICAL TRIAL, PHASE III	11062
60	DT=CLINICAL TRIAL, PHASE IV	1180
61	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE II AS TOPIC	6427
62	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE III AS TOPIC	7247
63	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE IV AS TOPIC	236
64	CT=CLINICAL TRIALS AS TOPIC AND FT=(PHASE II OR PHASE III OR PHASE IV OR PHASE 2 OR PHASE 3 OR PHASE 4)	6679
65	FT=(TRIAL# AND (PHASE II OR PHASE III OR PHASE IV OR PHASE 2 OR PHASE 3 OR PHASE 4))/SAME SENT	70684
66	FT=(STUD### AND (PHASE II OR PHASE III OR PHASE IV OR PHASE 2 OR PHASE 3 OR PHASE 4))/SAME SENT	46968
67	FT=(RANDOM? OR CONTROLLED? OR PLACEBO? OR DOUBLE-BLIND? OR OPEN-LABEL? OR OPEN STUD?)	1525197
68	(58 TO 66) AND 67	37758
69	52 TO 57 OR 68	693052
70	RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL/DT	415681
71	RANDOMIZED/(TI; AB; CT)	445476
72	PLACEBO/(TI; AB; CT)	177688
73	70 TO 72	707975
74	51 AND 69	19
75	51 AND 73	29
76	74 OR 75	32
77	76 AND LA=(ENGL; GERM)	31
a: Suchschritt 1-25: siehe Suche in Cochrane-Datenbank.		

Datenbankname	EM74 (Embase)
Suchoberfläche	DIMDI
Datum der Suche	26.07.2016
Zeitsegment	1974 bis Datum der Suche
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong et al. 2006 [6]
Bezug	Abschnitt 4.2.3.2 Suche nach Studien für indirekte Vergleiche

#[a]	Suchbegriffe	Ergebnis
78	EM74	28026942
79	CT=BENDAMUSTINE	3540
80	TE=BENDAMUSTINE	2386
81	FT=(BENDAMUSTIN# OR BENDAMUSTINHYDROCHLORID#)	3689
82	FT=LEVACT	12
83	FT=(BENDAMUSTINUM OR CYTOSTASAN# OR TREANDA OR RIBOMUSTIN OR TREAKISYM)	239
84	FT=(%IMET 3393 OR %IMET3393 OR IMET 3393 OR IMET3393 OR SDX-105 OR SDX105)	23
85	79 TO 84	3695
86	CT=RITUXIMAB	52374
87	TE=RITUXIMAB	38929
88	FT=RITUXIMAB	53921
89	FT=MABTHERA	1899
90	FT=(RITUXIMABUM OR REDITUX OR RITUXAN OR RITUXIN OR RISTOVA OR IKGDAR)	2834
91	FT=(IDEC C2B8 OR IDECC2B8 OR GP2013 OR GP 2013)	145
92	86 TO 91	53985
93	85 AND 92	2343
94	CT=CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA	29067
95	CT DOWN CHRONIC LYMPHATIC LEUKEMIA	29067
96	FT=(CHRONIC? AND LYMPH? AND LEUK#EM?)/SAME SENT	39270
97	FT=(CHRONIC? AND B-CELL? AND LEUK#EM?)/SAME SENT	7896
98	(CLL OR SLL)/(TI; AB)	20146
99	FT=(SMALL-CELL? ?, LYMPHOM?.) OR (SMALLCELL? ?, LYMPHOM?.)	2293
100	FT=(SMALL? AND LYMPHOCYT? AND LYMPHOM?)/SAME SENT	2454
101	FT=((WELL, # # # DIFFERENTIATED) AND LYMPHOCYT? AND LYMPHOM?)/SAME SENT	224
102	94 TO 101	46146
103	93 AND 102	1200
104	CT=CONTROLLED CLINICAL TRIAL	206990

#[a]	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
105	CT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL	420202
106	CT=OPEN STUDY	23604
107	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE II	21693
108	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE III	21980
109	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE IV	918
110	CT=PHASE 2 CLINICAL TRIAL	53960
111	CT=PHASE 3 CLINICAL TRIAL	23818
112	CT=PHASE 4 CLINICAL TRIAL	2157
113	CT=CLINICAL TRIALS AS TOPIC AND FT=(PHASE II OR PHASE III OR PHASE IV OR PHASE 2 OR PHASE 3 OR PHASE 4)	7827
114	FT=(TRIAL# AND (PHASE II OR PHASE III OR PHASE IV OR PHASE 2 OR PHASE 3 OR PHASE 4))/SAME SENT	139330
115	FT=(STUD### AND (PHASE II OR PHASE III OR PHASE IV OR PHASE 2 OR PHASE 3 OR PHASE 4))/SAME SENT	67087
116	FT=(RANDOM? OR CONTROLLED? OR PLACEBO? OR DOUBLE-BLIND? OR OPEN-LABEL? OR OPEN STUD?)	6160988
117	(107 TO 115) AND 116	94530
118	104 TO 106 OR 117	548696
119	RANDOM?/(TI; AB)	1093799
120	PLACEBO?/(TI; AB; CT)	374649
121	DOUBLE-BLIND?/(TI; AB)	169981
122	119 TO 121	1322285
123	103 AND 118	195
124	103 AND 122	184
125	123 OR 124	267
126	125 NOT SU=MEDLINE	262
127	126 AND LA=(ENGL; GERM)	259
128	CCTR93; ME60; EM74	55240001
129	25 OR 77 OR 127	314
130	check duplicates: unique in s=129	270
131	127 AND 130	223
a: Suchschritt 1-77: 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	27.07.2016
Suchstrategie	(BENDAMUSTIN OR BENDAMUSTINE HYDROCHLORIDE OR CIMET 3393 OR CYTOSTASAN OR IMET 3393 OR LEVACT OR TREANDA OR RIBOMUSTIN) AND (RITUXIMAB OR IDEC c2b8 OR MABTHERA OR RITUXAN OR RITUXIN) [Search Terms] 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	27.07.2016
Suchstrategie	(BENDAMUSTIN OR BENDAMUSTINE HYDROCHLORIDE OR CIMET 3393 OR CYTOSTASAN OR IMET 3393 OR LEVACT OR TREANDA OR RIBOMUSTIN) AND (RITUXIMAB OR IDEC c2b8 OR MABTHERA OR RITUXAN OR RITUXIN) AND („Phase II“ OR „Phase III“ OR „Phase IV“) [Trial Phase]
Treffer	80

Studienregister	**ICTRP Search Portal**
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	27.07.2016
Suchstrategie	RITUXIMAB AND BENDAMUSTIN* OR RITUXIMAB AND TREANDA OR RITUXIMAB AND RIBOMUSTIN
Treffer	166

Studienregister	**Klinische Prüfungen PharmNet.Bund**
Internetadresse	https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/Gate#__DEFANCHOR__
Datum der Suche	27.07.2016
Suchstrategie	RITUXIMAB OR MABTHERA OR RITUXAN AND BENDAMUSTIN [Textfelder] AND (“Phase II” OR “Phase III” OR “Phase IV”) [Trial Phase]
	RITUXIMAB OR MABTHERA OR RITUXAN AND BENDAMUSTIN [Title] AND (“Phase II” OR “Phase III” OR “Phase IV”) [Trial Phase]
	RITUXIMAB OR MABTHERA OR RITUXAN AND BENDAMUSTIN [Active Substance] AND (“Phase II” OR “Phase III” OR “Phase IV”) [Trial Phase]
	RITUXIMAB OR MABTHERA OR RITUXAN AND BENDAMUSTIN [Product name/ code] AND (“Phase II” OR “Phase III” OR “Phase IV”) [Trial Phase]
Treffer	28

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Studienregister	**clinicaltrials.gov**
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	27.07.2016
Suchstrategie	(BENDAMUSTIN OR BENDAMUSTINE HYDROCHLORIDE OR CIMET 3393 OR CYTOSTASAN OR IMET 3393 OR LEVACT OR TREANDA OR RIBOMUSTIN) AND (RITUXIMAB OR IDEC c2b8 OR MABTHERA OR RITUXAN OR RITUXIN) [Search Terms] 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	27.07.2016
Suchstrategie	(BENDAMUSTIN OR BENDAMUSTINE HYDROCHLORIDE OR CIMET 3393 OR CYTOSTASAN OR IMET 3393 OR LEVACT OR TREANDA OR RIBOMUSTIN) AND (RITUXIMAB OR IDEC c2b8 OR MABTHERA OR RITUXAN OR RITUXIN) AND („Phase II“ OR „Phase III“ OR „Phase IV“) [Trial Phase]
Treffer	80

Studienregister	**ICTRP Search Portal**
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	27.07.2016
Suchstrategie	RITUXIMAB AND BENDAMUSTIN* OR RITUXIMAB AND TREANDA OR RITUXIMAB AND RIBOMUSTIN
Treffer	166

Studienregister	**Klinische Prüfungen PharmNet.Bund**
Internetadresse	https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/Gate#__DEFANCHOR__
Datum der Suche	27.07.2016
Suchstrategie	RITUXIMAB OR MABTHERA OR RITUXAN AND BENDAMUSTIN [Textfelder] AND (“Phase II” OR “Phase III” OR “Phase IV”) [Trial Phase]
	RITUXIMAB OR MABTHERA OR RITUXAN AND BENDAMUSTIN [Title] AND (“Phase II” OR “Phase III” OR “Phase IV”) [Trial Phase]
	RITUXIMAB OR MABTHERA OR RITUXAN AND BENDAMUSTIN [Active Substance] AND (“Phase II” OR “Phase III” OR “Phase IV”) [Trial Phase]
	RITUXIMAB OR MABTHERA OR RITUXAN AND BENDAMUSTIN [Product name/ code] AND (“Phase II” OR “Phase III” OR “Phase IV”) [Trial Phase]
Treffer	28

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

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

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

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
1	Chanan-Khan A, Fraser G, Cramer P, Demirkan F, Silva RS, Pylypenko H, Grosicki S, Janssens A, Pristupa A, Goy A, Mayer J, Dilhuydy M, Loscertales J, Bartlett N, Avigdor A, Rule S, Sun S, Phelps C, Mahler M, Salman M, Howes A & Hallek M 2016. Ibrutinib combined with bendamustine/ rituximab (BR) in previously treated small lymphocytic lymphoma (SLL): Analysis of patients in the HELIOS trial. *Leukemia and Lymphoma*, 92-3. Abstract No. 111	Publikationstyp: Konferenz-Abstract
2	Chanan-Khan A, Cramer P, Demirkan F, Fraser G, Silva RS, Pylypenko H, Grosicki S, Janssens A, Pristupa A, Goy A, Mayer J, Dilhuydy MS, Loscertales J, Bartlett NL, Avigdor A, Rule S, Sun S, Phelps C, Mahler M, Salman M, Howes A & Hallek M 2015. Insights into the management of adverse events in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma: Experience from the phase 3 helios study of ibrutinib combined with bendamustine/rituximab. *Blood*, 2936.	Publikationstyp: Konferenz-Abstract
3	Chanan-Khan A, Cramer P, Demirkan F, Fraser G, Silva RS, Pylypenko H, Grosicki S, Janssens A, Pristupa A, Mayer J, Dilhuydy M, Loscertales J, Bartlett NL, Avigdor A, Rule S, Sun S, Mahler M, Salman M, Howes AJ & Hallek MJ 2015. Ibrutinib combined with bendamustine and rituximab (BR) in previously treated chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma (CLL/SLL): First results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study. *Journal of Clinical Oncology*.	Publikationstyp: Konferenz-Abstract
4	Chanan-Khan A, Cramer P, Fraser G, Silva RS, Grosicki S, Pristupa A, Dilhuydy MS, Goy A, Mato AR, Damle R, Phelps C, Mahler M, Salman M, Schaffer M, Howes A & Balasubramanian S 2015. Impact of high risk prognostic parameters and addition of ibrutinib to bendamustine/rituximab (BR) on outcomes for patients with relapsed chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma (CLL/SLL) from the phase 3 double-blind helios trial. *Blood*, 1732.	Publikationstyp: Konferenz-Abstract

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
5	Fraser G, Chanan-Khan A, Cramer P, Demirkan F, Silva RS, Pylypenko H, Grosicki S, Janssens A, Pristupa A, Goy A, Mayer J, Dilhuydy M, Loscertales J, Bartlett N, Avigdor A, Rule S, Sun S, Phelps C, Mahler M, Salman M, Howes A & Hallek M 2016. Ibrutinib combined with bendamustine/ rituximab (BR) in previously treated chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma (CLL/SLL): Subgroup efficacy analyses from the HELIOS trial. *Leukemia and Lymphoma*, 98-100. Abstract No. 118	Publikationstyp: Konferenz-Abstract
6	Hallek M, Kay NE, Osterborg A, Chanan-Khan AA, Mahler M, Salman M, Wan Y, Sun S, Zhuang SH & Howes A 2015. The HELIOS trial protocol: a phase III study of ibrutinib in combination with bendamustine and rituximab in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. *Future Oncol*, 11, 51-9.	Keine Studienergebnisse enthalten
7	Cramer P, Chanan-Khan A, Demirkan F, Fraser G, Santucci Silva R, Pylypenko H, Grosicki S, Janssens A, Pristupa A, Mayer J, Dilhuydy MS, Loscertales J, Bartlett NL, Avigdor A, Rule S, Sun S, Mahler M, Salman M, Howes A & Hallek M 2015. Ibrutinib combined with bendamustine/rituximab in previously treated chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma (CLL/SLL): First results from a randomized, double-blind, phase 3 study. *Haematologica*, 55-6.	Publikationstyp: Konferenz-Abstract
8	Cramer P, Chanan-Khan A, Fraser G, Demirkan F, Silva RS, Pylypenko H, Grosicki S, Janssens A, Goy A, Mayer J, Dilhuydy MS, Loscertales J, Bartlett NL, Avigdor A, Rule S, Sun S, Phelps C, Mahler M, Salman M, Schaffer M, Balasubramanian S, Howes A & Hallek M 2015. Improvement of quality of response with ibrutinib plus bendamustine/rituximab vs placebo plus bendamustine/rituximab for previously treated chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma (CLL/SLL). *Blood*, 2938.	Publikationstyp: Konferenz-Abstract
9	Cramer P, Chanan-Khan A, Fraser G, Demirkan F, Silva RS, Pylypenko H, Grosicki S, Janssens A, Pristupa A, Goy A, Mayer J, Dilhuydy M, Loscertales J, Barlett N, Avigdor A, Rule S, Sun S, Phelps C, Mahler M, Salman M, Howes A & Hallek M 2016. Ibrutinib combined with bendamustine/ rituximab (BR) in previously treated chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma (CLL/SLL): Safety analysis in the HELIOS trial. *Leukemia and Lymphoma*, 93-4. Abstract No. 112	Publikationstyp: Konferenz-Abstract
10	Traina S, Fraser G, Cramer P, Silva RS, Grosicki S, Dilhuydy MS, Mahler M, Salman M & Howes A 2015. Ibrutinib plus bendamustine/rituximab (BR) is associated with greater reductions in fatigue than placebo plus BR among patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia and fatigue. *Blood*, 267.	Publikationstyp: Konferenz-Abstract

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
1	Leblond V, Laribi K, Ilhan O, Aktan M, Unal A, Rassam SMB, Schuh A, Widenius T, Johansson P, Raposo J, Meddeb B, Moreno C, Oertel SHK & Michallet AS 2012. Rituximab in combination with bendamustine or chlorambucil for treating patients with chronic lymphocytic leukemia: Interim results of a phase IIIB study (mable). *Blood*.	Publikationstyp: Konferenz-Abstract
2	Michallet A;Aktan M;Schuh A;Widenius T;Johansson P;Raposo J;Meddeb B;Moreno C;Hiddemann W;Bernhardt A;Kellershohn K;Messeri D;Osborne S;Leblond V 2016. Rituximab in combination with bendamustine or chlorambucil for the treatment of chronic lymphocytic leukemia: Primary results from the randomised phase IIIb MABLE study. *Leukemia and Lymphoma***,** 149. Abstract No. 177	Publikationstyp: Konferenz-Abstract

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[a]		
1	Anne Beaven, M.C.B.D.U. 25-7-2016. ClinicalTrials.gov: IIT CTI Bendamustine, Rituximab, Pixantrone in Relapsed/Refractory B Cell Non-Hodgkin's Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01491841	Studientyp, Intervention
2	Asan Medical Center Cheolwon Suh. 24-4-2016. ClinicalTrials.gov: Bendamustine Plus Subcutaneous Rituximab in Patients With Diffuse Large B-cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02753062	Indikation
3	Bayer. 13-7-2016. ClinicalTrials.gov: Study of Copanlisib in Combination With Standard Immunochemotherapy in Relapsed Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma (iNHL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02626455	Intervention
4	Celgene Corporation. 5-7-2016. 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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02733042	Studientyp
5	Celgene Corporation The Lymphoma Academic Research Organisation. 5-4-2016. ClinicalTrials.gov: Combined Rituximab and Lenalidomide Treatment for Untreated Patients With Follicular Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01476787	Indikation
6	Cephalon Teva Pharmaceutical Industries. 28-10-2014. ClinicalTrials.gov: Bendamustine Hydrochloride in Combination With Rituximab in Patients With Relapsed Refractory Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00891839	Indikation
7	Cephalon Teva Pharmaceutical Industries. 8-5-2014. ClinicalTrials.gov: Safety and Activity of SDX-105 (Bendamustine) in Patients With Rituximab Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00069758	Studientyp, Intervention
8	Cephalon Teva Pharmaceutical Industries. 8-5-2014. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of Treandaâ„¢ (Bendamustine HCl) in Patients With Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL) Who Are Refractory to Rituximab. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00139841	Studientyp, Intervention

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
9	Cephalon Teva Pharmaceutical Industries. 8-5-2014. ClinicalTrials.gov: SDX-105 in Combination With Rituxan for Patients With Relapsed Indolent or Mantle Cell Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00076349	Indikation
10	Cephalon Teva Pharmaceutical Industries. 7-4-2014. ClinicalTrials.gov: Study to Assess the Effect of Treatment With Bendamustine in Combination With Rituximab on QT Interval in Patients With Advanced Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL) or Mantle Cell Lymphoma (MCL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01073163	Studientyp, Intervention
11	Charite University, B.G.W.i.n.a.w.o.s.o.P.M.K.K. 15-3-2011. ClinicalTrials.gov: Bendamustine and Temsirolimus in Patients With Relapsed or Refractory Mantle Cell Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01170052	Indikation
12	Dana-Farber Cancer Institute Massachusetts General Hospital. 7-8-2015. ClinicalTrials.gov: Rituximab/Bendamustine + Rituximab/Cytarabine for Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01661881	Indikation
13	Dartmouth-Hitchcock Medical Center Cephalon Spectrum Pharmaceuticals, I. 4-5-2016. ClinicalTrials.gov: Bendamustine and Rituximab Followed by 90-yttrium (Y) Ibritumomab Tiuxetan for Untreated Follicular Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01234766	Indikation
14	Eastern Cooperative Oncology Group National Cancer Institute (NCI). 13-3-2015. ClinicalTrials.gov: Bendamustine Hydrochloride and Rituximab With or Without Bortezomib Followed by Rituximab With or Without Lenalidomide in Treating Patients With High-Risk Stage II, Stage III, or Stage IV Follicular Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01216683	Indikation
15	Eastern Cooperative Oncology Group National Cancer Institute (NCI). 22-3-2016. ClinicalTrials.gov: Rituximab, Bendamustine Hydrochloride, and Bortezomib Followed by Rituximab and Lenalidomide in Treating Older Patients With Previously Untreated Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01415752	Indikation
16	Fondazione Italiana Linfomi ONLUS. 22-8-2013. ClinicalTrials.gov: A Phase II Study of Bendamustine in Combination With Rituximab as Initial Treatment for Patients With Indolent Non-follicular Non-Hodgkin's Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01929265	Studientyp, Intervention
17	Fondazione Italiana Linfomi ONLUS. 15-11-2013. ClinicalTrials.gov: Rituximab Plus Bendamustine as Front Line Treatment in Frail Elderly (>70 Years) Patients With DLBCL: a Phase II Multicenter Study of the FIL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01990144	Indikation
18	Fondazione Italiana Linfomi ONLUS. 12-6-2015. ClinicalTrials.gov: Bendamustine/Lenalidomide/Rituximab: Combination as a Second-Line Therapy for 1st Relapsed-Refractory MCL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01737177	Indikation

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
19	Fondazione Italiana Linfomi ONLUS. 14-7-2015. ClinicalTrials.gov: Phase II Study of Ageâ€ Adjusted Rituximab, Bendamustine, Cytarabine as Induction Therapy in Older Patients With Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01662050	Indikation
20	Fondazione Italiana Linfomi ONLUS. 11-3-2015. ClinicalTrials.gov: Rituximab and Lenalidomide vs Rituximab Alone as Maintenance After R-Bendamustine for Relapsed/Refractory FL Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02390869	Indikation
21	Fondazione Italiana Linfomi ONLUS. 4-1-2016. ClinicalTrials.gov: Fase II Study With BRB for Non-Hodgkin Lymphoplasmacytic Lymphoma/Waldenstrom Macroglobulinemia's. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02371148	Indikation
22	Fondazione Italiana Linfomi ONLUS Centro di Riferimento per l'Epidemiologia e la Prev.Oncologica Piemonte. 29-2-2016. ClinicalTrials.gov: Brief Chemoimmunotherapy With R+B+M Followed by R in Elderly Patients Advanced Stage Untreated Follicular Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01523860	Indikation
23	French Innovative Leukemia Organisation Janssen, L.M.P.L. 15-3-2016. ClinicalTrials.gov: Rituximab, Bortezomib,Bendamustine , Dexamethasone, Patients With Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00740415	Indikation
24	French Innovative Leukemia Organisation Lymphoma Study Association Janssen-Cilag Ltd.Mundipharma Pte Ltd.Roche Pharma AG Chugai Pharma Europe Ltd. 15-3-2016. ClinicalTrials.gov: Study of Mantle Cell Lymphoma Treatment by RiBVD. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01457144	Indikation
25	Genentech, I.A.p.s.A. 1-7-2016. ClinicalTrials.gov: A Study of Navitoclax in Addition to Bendamustine and Rituximab in Patients With Relapsed Diffuse Large B-Cell Lymphoma (NAVIGATE). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01423539	Indikation
26	Genentech, I.R.P.A. 8-11-2015. ClinicalTrials.gov: A Study to Investigate the Efficacy and Safety of Bendamustine Compared With Bendamustine+RO5072759 (GA101) in Patients With Rituximab-Refractory, Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma (GADOLIN). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01059630	Intervention
27	Georg Hess, M.W.i.n.a.w.o.s.o.P.M.P.L.J.G.U.M. 9-11-2015. ClinicalTrials.gov: Temsirolimus, Bendamustine and Rituximab for Relapsed Follicular Lymphoma or Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01078142	Indikation
28	German CLL Study Group Mundipharma Research GmbH & Co KG Roche Pharma AG Celgene Corporation. 17-4-2014. ClinicalTrials.gov: A Safety and Efficacy Trial of a Combination of Bendamustine, Rituximab and Lenalidomid in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01558167	Studientyp, Intervention

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
29	German CLL Study Group National Cancer Institute (NCI). 23-8-2013. ClinicalTrials.gov: Alemtuzumab in Treating Patients With B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00634881	Intervention
30	German CLL Study Group National Cancer Institute (NCI). 23-8-2013. ClinicalTrials.gov: Bendamustine and Rituximab in Treating Patients With Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00274989	Studientyp, Intervention
31	German CLL Study Group Roche Pharma AG Mundipharma Pte Ltd. 14-3-2012. ClinicalTrials.gov: FCR or BR in Patients With Previously Untreated B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00769522	Population, Intervention
32	Gilead Sciences. 24-5-2016. ClinicalTrials.gov: A Randomized, Double-Blind and Placebo-Controlled Study of Idelalisib in Combination With Bendamustine and Rituximab for Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01569295	Intervention
33	Gilead Sciences. 24-5-2016. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Idelalisib (GS-1101) in Combination With Bendamustine and Rituximab for Previously Treated Indolent Non-Hodgkin Lymphomas. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01732926	Intervention
34	Gilead Sciences. 24-6-2016. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Idelalisib in Combination With Bendamustine and Rituximab in Subjects With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01980888	Population, Intervention
35	Grupo EspaÃ±ol de Linfomas y Transplante Autologo de MÃ©dula Ã“sea. 26-5-2014. ClinicalTrials.gov: Trial of Bendamustine And Rituximab for Patients With Previously Untreated Extranodal Mucosa-Associated Lymphoid Tissue (MALT) Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01015248	Indikation
36	Grupo EspaÃ±ol de Linfomas y Transplante Autologo de MÃ©dula Ã“sea. 16-4-2015. ClinicalTrials.gov: R-BMD GELTAMO Relapsed Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01133158	Studientyp, Intervention
37	Grupo Oncologico para el Tratamiento y el Estudio de los Linfomas. 22-8-2013. ClinicalTrials.gov: Trial of Rituximab, Bendamustine (RB) for Patients With Follicular Lymphoma Refractory or Relapsed After Treatment With R-chemotherapy in First Line. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01127841	Indikation
38	Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto. 29-1-2015. ClinicalTrials.gov: GIMEMA CLL0809 Study (BendOfa). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01244451	Studientyp, Intervention
39	Helse Fonna. 23-2-2016. ClinicalTrials.gov: Bendamustine and Rituximab Combination Therapy for Cold Agglutinin Disease. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02689986	Indikation
40	Hoffmann-La Roche. 24-6-2015. ClinicalTrials.gov: A Study of MabThera Added to Bendamustine or Chlorambucil in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (MaBLe). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01056510	Intervention

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
41	Hoffmann-La Roche. 1-3-2016. ClinicalTrials.gov: A Study of Patient Preference With Subcutaneous Versus Intravenous MabThera/Rituxan (Rituximab) in Patients With CD20+ Diffuse Large B-Cell Lymphoma or CD20+ Follicular Non-Hodgkin's Lymphoma Grades 1, 2 or 3a. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01724021	Indikation
42	Hoffmann-La Roche. 1-7-2016. ClinicalTrials.gov: A Study of Polatuzumab Vedotin (DCDS4501A) in Combination With Rituximab or Obinutuzumab Plus Bendamustine in Participants With Relapsed or Refractory Follicular or Diffuse Large B-Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02257567	Indikation
43	Hoffmann-La Roche. 1-7-2016. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of MabThera/Rituxan (Rituximab) in Patients With Diffuse Large B Cell Lymphoma or Follicular Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01889069	Indikation
44	Hoffmann-La Roche AbbVie. 1-7-2016. ClinicalTrials.gov: A Study Evaluating the Safety and Efficacy of GDC-0199 (ABT-199) Plus Bendamustine + Rituximab (BR) in Comparison With BR or GDC-0199 Plus Rituximab in Patients With Relapsed and Refractory Follicular Non-Hodgkin's Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02187861	Indikation
45	Hoffmann-La Roche AbbVie. 1-7-2016. ClinicalTrials.gov: A Study of GDC-0199 (ABT-199) Plus MabThera/Rituxan (Rituximab) Compared With Bendamustine Plus MabThera/Rituxan (Rituximab) in Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02005471	Intervention
46	Hoffmann-La Roche German Low Grade Lymphoma Study Group Institute of Cancer Research, U.K. 1-7-2016. ClinicalTrials.gov: A Study of Obinutuzumab (RO5072759) Plus Chemotherapy in Comparison With MabThera/Rituxan (Rituximab) Plus Chemotherapy Followed by GA101 or MabThera/Rituxan Maintenance in Patients With Untreated Advanced Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma (GALLIUM). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01332968	Indikation, Population
47	Infinity Pharmaceuticals, I. 29-6-2016. ClinicalTrials.gov: A Study of Duvelisib in Combination With Rituximab and Bendamustine vs Placebo in Combination With Rituximab and Bendamustine in Subjects With Previously-Treated Indolent Non-Hodgkin Lymphoma (BRAVURA). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02576275	Intervention
48	Janssen Research & Development, L.P. 17-6-2016. 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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01974440	Indikation

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
49	Janssen Research & Development, L.P. 18-5-2016. ClinicalTrials.gov: A Study of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor Ibrutinib Given in Combination With Bendamustine and Rituximab in Patients With Newly Diagnosed Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01776840	Indikation
50	Jurgen Barth Sponsor GmbH University of Giessen. 17-6-2015. ClinicalTrials.gov: Significance of Duration of Maintenance Therapy With Rituximab in Non-Hodgkin Lymphomas. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00877214	Population
51	Ludwig-Maximilians - University of Munich Hoffmann-La Roche Janssen-Cilag G.m.b.H. 18-2-2016. ClinicalTrials.gov: Combination of PCI-32765 With Obinutuzumab in Untreated Follicular Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02689869	Indikation
52	Lund University Hospital Mundipharma Pte Ltd.Celgene Roche Pharma AG. 28-4-2016. ClinicalTrials.gov: Lenalidomide, Bendamustine and Rituximab as First-line Therapy for Patients Over 65 Years With Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00963534	Indikation
53	Lundbeck Canada Inc. 16-10-2014. ClinicalTrials.gov: Bendamustine Hydrochloride (HCl) in Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma That Has Progressed During or Following Treatment With a Rituximab Regimen or Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01500083	Studientyp, Population
54	M.D.Anderson Cancer Center. 10-8-2015. ClinicalTrials.gov: Fludarabine, Bendamustine, and Rituximab (FBR) in Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01096992	Studientyp, Intervention
55	M.D.Anderson Cancer Center. 30-6-2016. ClinicalTrials.gov: Trial of Immune Reconstitution With Activated T-Cells Following Lymphodepleting Chemotherapy in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02530515	Intervention
56	M.D.Anderson Cancer Center Celgene Corporation. 27-5-2016. ClinicalTrials.gov: Nonmyeloablative Stem Cell Transplantation for Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00899431	Intervention
57	M.D.Anderson Cancer Center Cephalon. 26-5-2016. ClinicalTrials.gov: Bendamustine, Mitoxantrone, and Rituximab (BMR) for Patients With Untreated High Risk Follicular Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00901927	Indikation
58	M.D.Anderson Cancer Center Pfizer. 24-2-2016. ClinicalTrials.gov: CMC-544 and Allogeneic Transplantation for CD22 Positive-Lymphoid Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01664910	Studientyp, Intervention
59	M.D.Anderson Cancer Center Spectrum Pharmaceuticals, I. 14-4-2016. ClinicalTrials.gov: Zevalin-Containing Nonmyeloablative Conditioning for Stem Cell Transplantation (SCT). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01490723	Studientyp, Intervention

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
60	MedImmune LLC. 1-3-2016. ClinicalTrials.gov: A Phase 2, Multicenter, Open-label Study of MEDI-551 in Adults With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01466153	Intervention
61	Meirav Kedmi MD Johnson & Johnson Sheba Medical Center. 21-4-2016. ClinicalTrials.gov: Study of Ibrutinib in Combination With Bendamustine and Rituximab for Patients With Relapsed/Refractory Aggressive BCL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02747732	Studientyp, Indikation
62	Millennium Pharmaceuticals, I. 11-1-2012. ClinicalTrials.gov: A Phase II Study of VELCADE (Bortezomib) in Combination With Bendamustine and Rituximab in Subjects With Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00636792	Indikation
63	MorphoSys AG ICON Clinical Research. 5-7-2016. ClinicalTrials.gov: A Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of MOR208 With Bendamustine (BEN) Versus Rituximab (RTX) With BEN in Adult Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cel Lymphoma (DLBCL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02763319	Indikation
64	Mundipharma Research Limited. 8-2-2016. ClinicalTrials.gov: A Trial to Investigate the Efficacy of Bendamustine in Patients With Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL) Refractory to Rituximab. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01289223	Indikation
65	National Cancer Institute (NCI). 5-6-2013. ClinicalTrials.gov: Obatoclax Mesylate, Rituximab, and Bendamustine Hydrochloride in Treating Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01238146	Indikation
66	National Cancer Institute (NCI). 14-10-2015. ClinicalTrials.gov: Veliparib, Bendamustine Hydrochloride, and Rituximab in Treating Patients With Relapsed or Refractory Lymphoma, Multiple Myeloma, or Solid Tumors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01326702	Studientyp, Intervention
67	National Cancer Institute (NCI). 20-5-2016. ClinicalTrials.gov: Akt Inhibitor MK2206, Bendamustine Hydrochloride, and Rituximab in Treating Patients With Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01369849	Studientyp, Intervention
68	National Cancer Institute (NCI). 25-7-2016. ClinicalTrials.gov: Rituximab and Bendamustine Hydrochloride, Rituximab and Ibrutinib, or Ibrutinib Alone in Treating Older Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01886872	Population
69	National Cancer Institute (NCI) National Institutes of Health Clinical Center (CC). 27-5-2016. ClinicalTrials.gov: Randomized Phase II Trial of Rituximab With Either Pentostatin or Bendamustine for Multiply Relapsed or Refractory Hairy Cell Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01059786	Indikation

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
70	National Research Center for Hematology, R. 19-4-2015. ClinicalTrials.gov: Bendamustine in Combination With Rituximab as a First-line Therapy Followed by Maintenance Therapy With Rituximab in Patients With Follicular Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02423837	Indikation
71	Novartis. 15-3-2016. ClinicalTrials.gov: Ofatumumab and Bendamustine Combination Therapy Compared With Bendamustine Monotherapy in Indolent B-cell Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL) Unresponsive to Rituximab or a Rituximab-Containing Regimen. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01077518	Indikation
72	Novartis. 8-3-2016. ClinicalTrials.gov: Ofatumumab and Bendamustine Followed by Maintenance Ofatumumab for Rituximab Relapsed Indolent B-cell Non-Hodgkin's Lymphoma (B-NHL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01294579	Studientyp, Intervention
73	Novartis. 3-4-2016. ClinicalTrials.gov: Ofatumumab Plus Bendamustine in Frontline and Relapsed Chronic Lymphocytic Leukaemia (CLL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01520922	Studientyp, Population
74	NOXXON Pharma AG. 22-1-2016. ClinicalTrials.gov: NOX-A12 in Combination With Bendamustine and Rituximab in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01486797	Studientyp, Intervention
75	Pfizer UCB Pharma. 29-5-2014. ClinicalTrials.gov: A Study Of Inotuzumab Ozogamicin Plus Rituximab For Relapsed/Refractory Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma Patients Who Are Not Candidates For Intensive High-Dose Chemotherapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01232556	Indikation
76	Pharmatech Cephalon. 18-4-2016. ClinicalTrials.gov: Bendamustine Combined With Rituximab for Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00831597	Indikation
77	Sanofi. 7-10-2015. ClinicalTrials.gov: Open Label Treatment Extension Study With SAR245408 or SAR245409 as a Monotherapy or as a Combination Regimen. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01587040	Studientyp, Intervention
78	SCRI Development Innovations, L.M.P.I.C. 4-4-2016. ClinicalTrials.gov: Trial of Bendamustine, Bortezomib, and Rituximab in Patients With Previously Untreated Low Grade Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01029730	Studientyp, Intervention, Population
79	Seattle Genetics, I. 10-3-2016. ClinicalTrials.gov: Study of Rituximab and Bendamustine With or Without Brentuximab Vedotin for CD30 Positive Diffuse Large B-cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02594163	Indikation
80	Seoul National University Hospital Gyeongsang National University Hospital Korea Cancer Center Hospital Seoul National University Boramae Hospital Hallym University Medical Center Inje University Gangnam Severance Hospital Chonbuk National University Hosp. 22-4-2016. ClinicalTrials.gov: Bendamustine Plus Rituximab (BR) for Relapsed or Progressive Marginal Zone B-cell Lymphoma (MZBCL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02433795	Indikation

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
81	Shandong Lanjin Pharmaceuticals Co., L. 1-8-2012. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy Study of Bendamustine to Treat Non-Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01570049	Studientyp, Indikation
82	Southwest Oncology Group National Cancer Institute (NCI). 5-3-2015. ClinicalTrials.gov: S0902 Bendamustine and Rituximab in Treating Patients With B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia That Has Not Responded to Previous Treatment. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00939328	Studientyp, Intervention
83	Southwest Oncology Group National Cancer Institute (NCI). 21-4-2016. ClinicalTrials.gov: S1106 Rituximab With Combination Chemotherapy or Bendamustine Hydrochloride Followed by Consolidation Chemotherapy and Stem Cell Transplantation in Older Patients With Previously Untreated Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01412879	Indikation
84	St.Bortolo Hospital. 25-9-2012. ClinicalTrials.gov: Immunochemotherapy With Rituximab-Bendamustine-Cytarabine (R-BAC) for Patients With Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00992134	Indikation
85	Swiss Group for Clinical Cancer Research. 14-4-2016. ClinicalTrials.gov: Rituximab, Bendamustine Hydrochloride, and Lenalidomide in Treating Patients With Aggressive B-Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00987493	Indikation
86	SymBio Pharmaceuticals. 29-5-2013. ClinicalTrials.gov: Study of SyB L-0501 in Combination With Rituximab to Treat Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01118845	Indikation
87	Teva Branded Pharmaceutical Products, R.I.T.P.I. 18-7-2016. ClinicalTrials.gov: Bendamustine in the Treatment of Chinese Patients With Indolent Non-Hodgkin Lymphoma Refractory to Rituximab Treatment. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01596621	Studientyp
88	Teva Branded Pharmaceutical Products, R.I.T.P.I. 4-2-2016. ClinicalTrials.gov: Study of Bendamustine Hydrochloride and Rituximab (BR) Compared With R-CVP or R-CHOP in the First-Line Treatment of Patients With Advanced Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL) or Mantle Cell Lymphoma (MCL) - Referred to as the BRIGHT Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00877006	Indikation
89	The Lymphoma Academic Research Organisation. 7-4-2015. ClinicalTrials.gov: BRIEF Bendamustine and Rituximab In Elderly Follicular. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01313611	Indikation
90	The Lymphoma Academic Research Organisation Celgene Corporation. 13-4-2016. ClinicalTrials.gov: A Phase 3 Open Label Randomized Study to Compare the Efficacy and Safety of Rituximab Plus Lenalidomide (CC-5013) Versus Rituximab Plus Chemotherapy Followed by Rituximab in Subjects With Previously Untreated Follicular Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01650701	Indikation

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
91	UNC Lineberger Comprehensive Cancer Center Cephalon. 11-2-2016. ClinicalTrials.gov: Bendamustine + Rituximab in Older Patients With Previously Untreated Diffuse Large B-cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01234467	Indikation
92	University Hospital, C. 3-5-2016. ClinicalTrials.gov: CyBeR Association in Relapsed/Refractory DLBCL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02758925	Indikation
93	University of Aarhus. 5-2-2016. ClinicalTrials.gov: Phase 1/2 Study of the Combination of Pixantrone, Etoposide, Bendamustine and, in CD20 Positive Tumors, Rituximab in Patients With Relapsed Aggressive Non-Hodgkin Lymphomas of B- or T-cell Phenotype - the P[R]EBEN Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02678299	Indikation
94	University of Arizona. 12-4-2016. ClinicalTrials.gov: Brentuximab Vedotin, Bendamustine, and Rituximab in Patients With Relapsed or Refractory B-cell Non-Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02623920	Studientyp, Intervention
95	University of Chicago National Cancer Institute (NCI). 31-3-2016. ClinicalTrials.gov: Bendamustine, Obinutuzumab, and Dexamethasone in Older Patients With Diffuse Large B-cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02420210	Indikation
96	University of Göttingen Roche Pharma AG Mundipharma Research GmbH & Co KG. 21-2-2013. ClinicalTrials.gov: Rituximab and Bendamustine in Very Elderly Patients or Elderly Medically Non Fit Patients With Aggressive B-cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01686321	Indikation
97	University of Giessen. 13-3-2012. ClinicalTrials.gov: Bendamustine Plus Rituximab Versus CHOP Plus Rituximab. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00991211	Population
98	University of Giessen. 11-2-2013. ClinicalTrials.gov: Bendamustine Plus Rituximab Versus Fludarabine Plus Rituximab. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01456351	Intervention
99	University of Kentucky Cephalon. 10-1-2012. ClinicalTrials.gov: Frontline Treatment With Bendamustine in Combination With Rituximab in Adults Age 65 or Older With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00758693	Population
100	University of Liverpool GlaxoSmithKline Napp Pharmaceuticals Limited Chugai Pharma USA. 12-10-2012. ClinicalTrials.gov: A Trial Looking at Ofatumumab for People With Chronic Lymphocytic Leukaemia Who Cannot Have More Intensive Treatment. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01678430	Intervention
101	University of Magdeburg. 5-10-2006. ClinicalTrials.gov: Treatment of Patients With Relapsed or Primary Refractory Aggressive B- Cell NHL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00385125	Indikation
102	University of Rochester Millennium Pharmaceuticals, I.C. 15-7-2015. ClinicalTrials.gov: Pilot Study of Bortezomib, Bendamustine and Rituximab on Non-Hodgkin's Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00547534	Studientyp, Intervention

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
103	University of Washington National Cancer Institute (NCI). 13-6-2016. ClinicalTrials.gov: Bendamustine Hydrochloride, Rituximab, Etoposide, and Carboplatin in Treating Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma or Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01165112	Indikation
104	University of Wisconsin, M.C.C. 21-4-2016. ClinicalTrials.gov: Study of Bendamustine/Rituxan Induction Chemotherapy With Revlimid Maintenance for Relapsed/Refractory CLL and SLL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00974233	Studientyp, Intervention
105	University of Wisconsin, M.C.C.G.I. 22-7-2015. ClinicalTrials.gov: Phase II Study of Bendamustine and Rituximab Induction Chemoimmunotherapy Followed by Maintenance Rituximab (RituxanÂ®) and Lenalidomide (RevlimidÂ®) in Relapsed and Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) and Small Lymphocytic Lymphoma (SLL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01754870	Studientyp, Intervention
106	University of Wisconsin, M.C.C.G.I. 18-7-2016. ClinicalTrials.gov: Phase II Study of Bendamustine and Rituximab Induction Chemoimmunotherapy Followed by Maintenance Rituximab (RituxanÂ®) and Lenalidomide (RevlimidÂ®) in Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) and Small Lymphocytic Lymphoma (SLL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01754857	Studientyp, Population
107	Yale University Celgene Corporation. 22-10-2014. ClinicalTrials.gov: Maintenance Therapy: Lenalidomide Following Bendamustine and Rituximab Induction Therapy for Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01465230	Studientyp, Intervention
EU Clinical Trials Register[a]		
108	Abbott. 23-11-2011. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 1b/2 Study of TRU-016 in Combination with Rituximab and Bendamustine in Subjects with Relapsed Indolent Lymphoma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023335-41	Intervention
109	AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG. 26-2-2014. ClinicalTrialsRegister.eu: A MULTICENTER, PHASE III, OPEN-LABEL, RANDOMIZED STUDY IN RELAPSED/REFRACTORY PATIENTS WITH CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA TO EVALUATE THE BENEFIT OF GDC-0199 (ABT-199) PLUS RITUXIMAB COMPARED WITH.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002110-12	Intervention
110	AGMT - Arbeitsgemeinschaft Medikamentöse Tumortherapie Gemeinnützige GmbH. 17-1-2008. ClinicalTrialsRegister.eu: Multizentrische Studie Ã¼ber die CardiotoxizitÃ¤t von R-CHOP (Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednisolon) v. R-COMP (Rituximab, Cyclophosphamid, liposomalem Doxorubicin, Vinc.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004970-24	Indikation

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
111	Associazione Malattie Sangue Onlus. 17-6-2008. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase II study of the combination Bendamustine and sc Alemtuzumab for patients with refractory or relapsed B-cell chronic lynphocytic leukemia. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001824-30	Studientyp, Intervention
112	Biogen Idec Italia S.r.l. 28-5-2015. ClinicalTrialsRegister.eu: Flu-like syndrome Inhibition Giving anti-histaminic Therapy. Randomized cross-over, single-center, randomized, placebo-controlled, double-blind study to evaluate the efficacy of cetirizine on Flu-l.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001055-12	Indikation
113	Biogen Idec Ltd. 10-10-2007. ClinicalTrialsRegister.eu: Estudio en fase 1/2, abierto, adaptativo, aleatorio de doxorrubicina liposOmica con o sin M200 (volociximab) para el tratamiento de pacientes con cÃ¡ncer de ovario epitelial avanzado o cÃ¡ncer perito.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000509-31	Indikation
114	Biogen Idec Research Limited. 10-11-2014. ClinicalTrialsRegister.eu: A Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Assess the Impact of Natalizumab versus Fingolimod on Central Nervous System Tissue Damage and Recovery in Active Relapsing-Remitting Multiple Scleros.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004622-29	Indikation
115	Celgene Corporation. 11-4-2011. ClinicalTrialsRegister.eu: A PHASE 2, MULTICENTER, RANDOMIZED OPEN-LABEL STUDY TO DETERMINE THE EFFICACY OF LENALIDOMIDE (REVLIMIDÂ®) VERSUS INVESTIGATOR'S CHOICE IN PATIENTS WITH RELAPSED OR REFRACTORY MANTLE CELL LYMPHOMA. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003389-25	Indikation
116	CENTRE LEON BERARD. 21-5-2014. ClinicalTrialsRegister.eu: BENEFIT - A multicenter phase II study evaluating BeEAM (Bendamustine, Etoposide, Cytarabine, Melphalan) prior to autologous stem cell transplant for first and second chemosensitive relapses in pat.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000076-16	Indikation
117	CTI Biopharma, C. 24-12-2012. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized Multicenter Study Comparing Pixantrone + Rituximab with Gemcitabine + Rituximab in Patients with Aggressive B-cell Non-Hodgkin Lymphoma Who Have Relapsed after Therapy with CHOP-R or a.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001790-86	Indikation
118	Department of Medicine, H.H. 23-10-2012. ClinicalTrialsRegister.eu: Therapy for chronic cold agglutinin disease: A prospective, non-randomized international multicenter trial on the safety and efficacy of bendamustine and rituximab combination therapy. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004835-30	Indikation

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
119	Eli Lilly and Company limited. 25-10-2006. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-label, Single Arm, Phase 2 Study of Rituximab, Gemcitabine, and Oxaliplatin plus Oral Enzastaurin as Treatment for Patients with Relapsed Diffuse Large B-Cell Lymphoma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001985-17	Indikation
120	FONDAZIONE CENTRO S.RAFFAELE DEL MONTE TABOR. 3-10-2011. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase II trial on safety and activity of intensive short-term chemoimmunotherapy in HIV-positive patients with Burkitt's lymphoma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003487-75	Indikation
121	Fondazione Italiana Linfomi. 9-6-2014. ClinicalTrialsRegister.eu: FASE II STUDY WITH BORTEZOMIB, RITUXIMAB AND BENDAMUSTIN â€“BRB- FOR NON-HODGKIN LYMPHOPLASMACYTIC LYMPHOMA/WALDENSTROM MACROGLOBULINEMIA'S PATIENTS AT FIRST RELAPSE. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005129-22	Studientyp, Intervention
122	FONDAZIONE ITALIANA LINFOMI ONLUS. 30-12-2010. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase II study of Bendamustine in Combination With Rituximab as Initial Treatment for Patients With Indolent non-follicular Non-Hodgkin's Lymphoma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019248-37	Population, Intervention
123	FONDAZIONE ITALIANA LINFOMI ONLUS. 21-8-2012. ClinicalTrialsRegister.eu: A multicenter, phase III, randomized study to evaluate the efficacy of a response-adapted strategy to define maintenance after standard chemoimmunotherapy in patients with advanced-stage Follicular.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003170-60	Indikation
124	FONDAZIONE ITALIANA LINFOMI ONLUS. 27-6-2012. ClinicalTrialsRegister.eu: BENDAMUSTINE, LENALIDOMIDE AND RITUXIMAB (R2-B)COMBINATION AS A SECOND-LINE THERAPY FOR FIRST RELAPSED-REFRACTORY MANTLE CELL LYMPHOMAS: A PHASE II STUDY. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005461-21	Indikation
125	FONDAZIONE ITALIANA LINFOMI ONLUS. 27-9-2012. ClinicalTrialsRegister.eu: R-CHOP-14 or R-CHOP-21 & consolidation PETâ€“oriented radiotherapy (RT) in diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) patients with low risk profile according to age-adjusted IPI (0 with bulky or 1). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003769-14	Indikation

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
126	FONDAZIONE ITALIANA LINFOMI ONLUS. 8-10-2013. ClinicalTrialsRegister.eu: A PHASE III MULTICENTER, RANDOMIZED STUDY COMPARING CONSOLIDATION WITH (90)YTTRIUM-LABELED IBRITUMOMAB TIUXETAN (ZEVALINÂ®) RADIOIMMUNOTHERAPY VS AUTOLOGOUS STEM CELL TRANSPLANTATION (ASCT) IN PATIE.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000251-14	Indikation
127	GELTAMO (Grupo Cooperativo EspaÃ±ol de Linfoma/Trasplante AutOlogo de MÃ©dula Ã“sea). 26-3-2013. ClinicalTrialsRegister.eu: Randomized phase II study of treatment with R-CHOP vs Bortezomib-R-CAP for young patients with poor IPI diffuse large B-cell lymphoma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005138-12	Indikation
128	GELTAMO (Grupo EspaÃ±ol de Linfoma y Transplante Autologo de MÃ©dula Ã“sea). 6-4-2009. ClinicalTrialsRegister.eu: Estudio Fase II abierto prospectivo no aleatorizado para valorar la combinacion de rituximab, bendamustina, mitoxantrone, dexametasona (R-BMD) en pacientes con Linfoma Folicular refractarios o en r.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005687-13	Indikation
129	GELTAMO (Grupo EspaÃ±ol de Linfoma y Transplante Autologo de MÃ©dula Ã“sea). 25-5-2009. ClinicalTrialsRegister.eu: Estudio fase II prospectivo, abierto, multicÃ©ntrico de Gemcitabina, Oxaliplatino y Dexametasona + Rituximab en pacientes con linfomas agresivos (difuso de cÃ©luls grandes B y del manto) en recaÃ-da o.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007305-36	Indikation
130	Gilead Sciences, I. 10-6-2011. 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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022155-33	Studientyp, Intervention
131	GlaxoSmithKline Research and Development Limited. 22-6-2010. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Open Label Study of Ofatumumab and Bendamustine Combination Therapy Compared with Bendamustine Monotherapy in Indolent B-cell Non-Hodgkin's Lymphoma Unresponsive to Rituximab or a Ri.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004177-17	Intervention
132	GOTEL (Grupo Oncologico para el Tratamiento de las Enfermedades Linfoides). 2-4-2009. ClinicalTrialsRegister.eu: Estudio Fase II abierto prospectivo no aleatorizado para valorar la combinacion de rituximab, bendamustina (R-B) en pacientes con Linfoma Folicular refractarios o en recaÃ-da tras tratamiento con R.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007650-35	Indikation

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
133	Grupo Espanol para el Tratamiento y Estudio de los Linfomas (GOTEL). 19-10-2014. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase II clinical trial to evaluate the combination of lenalidomide with R-GDP (rituximab, gemcitabine, dexamethasone and cisplatin) in patients diagnosed with refractory diffuse large B-cell lymph.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001620-29	Indikation
134	Helsinn Healthcare SA. 24-11-2009. ClinicalTrialsRegister.eu: Multicenter, Phase IV, Open-Label, Uncontrolled Study to Assess the Efficacy and Safety of a Single Intravenous Dose of Palonosetron 0.25 mg (AloxiÂ®, OnicitÂ®, PaloxiÂ®) in the Prevention of Chemothe.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007827-14	Studientyp, Intervention
135	HOVON Foundation. 11-6-2013. ClinicalTrialsRegister.eu: ReBeL study: a randomized phase I/II trial of lenalidomide and rituximab with or without bendamustine in patients â‰¥ 18 years with relapsed follicular lymphoma A HOVON/GLSG/NCRI study. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000097-56	Indikation
136	INTERNATIONAL EXTRANODAL LYMPHOMA STUDY GROUP (IELSG). 25-10-2012. ClinicalTrialsRegister.eu: Bendamustine and Rituximab for the treatment of Splenic Marginal Zone Lymphoma. The IELSG-36 phase II prospective study. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000880-28	Indikation
137	Istituto Clinico Humanitas - Humanitas Cancer Center. 17-8-2013. ClinicalTrialsRegister.eu: OFATUMUMAB-BENDAMUSTINE FOR RELAPSED/REFRACTORY INDOLENT LYMPHOMA: A MULTICENTER PHASE 2 TRIAL. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005338-13	Studientyp, Intervention
138	Karyopharm Therapeutics, I. 4-12-2014. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2b Open-label, Randomized, Two-arm Study comparing high and low doses of Selinexor (KPT-330) in Patients with Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001977-15	Indikation
139	Leeds Teaching Hospitals NHS Trust. 9-2-2009. ClinicalTrialsRegister.eu: ADMIRE: Does the ADdition of Mitoxantrone Improve REsponse to FCR chemotherapy in patients with CLL: A randomised Phase II Trial of fludarabine, cyclophosphamide and rituximab (FCR) with or withou.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006342-25	Population
140	Leeds Teaching Hospitals NHS Trust. 25-6-2009. ClinicalTrialsRegister.eu: Attenuated dose Rituximab with ChemoTherapy In CLL: A randomised, phase IIB trial in previously untreated patients with Chronic Lymphocytic Leukaemia (CLL) to compare fludarabine, cyclophosphamide .. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010998-20	Population, Intervention

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
141	Medical University of Graz. 4-5-2015. ClinicalTrialsRegister.eu: Molecular-biological tumor profiling for drug treatment selection in patients with advanced and refractory carcinoma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005341-44	Studientyp, Indikation
142	Nordic Lymphoma Group. 23-6-2009. ClinicalTrialsRegister.eu: Lenalidomide, bendamustine and rituximab as first-line therapy for patients >65 years with mantle cell lymphoma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007246-60	Indikation
143	Novartis Farma. 2-4-2013. ClinicalTrialsRegister.eu: A two-year, double-blind, randomized, multicenter, active controlled study to evaluate the safety and efficacy of fingolimod administered orally once daily versus interferon Î²-1a i.m. once weekly .. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005677-23	Indikation
144	Novartis Pharma Services AG. 19-9-2012. ClinicalTrialsRegister.eu: A 3-year, multi-center study to evaluate optical coherence tomography as an outcome measure in patients with multiple sclerosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001437-16	Indikation
145	Pfizer Inc. 16-2-2011. ClinicalTrialsRegister.eu: AN OPEN-LABEL, RANDOMIZED, PHASE 3 STUDY OF INOTUZUMAB OZOGAMICIN ADMINISTERED IN COMBINATION WITH RITUXIMAB COMPARED TO DEFINED INVESTIGATOR'S CHOICE THERAPY IN SUBJECTS WITH RELAPSED OR REFRACTOR.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020147-12	Indikation
146	SCS Boehringer Ingelheim Comm.V. 21-10-2015. ClinicalTrialsRegister.eu: An open label multicenter Phase Ib/II trial to determine the dose of BI 836826 in combination with gemcitabine and oxaliplatin (GemOx) and the efficacy of BI 836826-GemOx versus rituximab (R)- in c.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004794-16	Indikation
147	Seattle Genetics, I. 5-4-2016. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase 2 study of brentuximab vedotin in combination with standard of care treatment (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone [RCHOP]) or RCHP (rituximab, cyclophosph.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004741-54	Indikation
148	Trubion Pharmaceuticals. 19-10-2010. 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.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019554-41	Intervention

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
149	Universität zu Köln. 10-4-2006. ClinicalTrialsRegister.eu: Multicentre phase II trial of Bendamustine in combination with rituximab for patients with previously untreated or relapsed chronic lymphocytic leukemia. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001596-34	Population
150	Universität zu Köln. 18-5-2012. 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 high-risk patients with .. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004698-98	Intervention
151	Universitätsklinikum Münster. 13-3-2014. ClinicalTrialsRegister.eu: A 32-week, monocentric, exploratory, single arm study to assess immune function and MRI disease activity in patients with relapsing remitting multiple sclerosis (RRMS) transferred from previous tre.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number: 2013-004622-29	Indikation
152	Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-UniversitÃ¤t Mainz. 7-1-2010. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase I/II trail to evaluate the safety, feasibility and efficacy of the addition of temsirolimus (Toriselâ„¢) to a regimen of bendamustine and rituximab for the treatment of patients with follicul.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013351-30	Indikation
153	University Hospital Southampton NHS Foundation Trust. 20-12-2010. ClinicalTrialsRegister.eu: A randomised evaluation of molecular guided therapy for diffuse large B-cell lymphoma with Bortezomib. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022422-32	Indikation
154	University of Birmingham. 10-2-2015. ClinicalTrialsRegister.eu: CALiBRe: Assessment of the Mechanism of Action of idelalisib (CAL-101) in B-cell Receptor Pathway Inhibition in CLL. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003631-36	Studientyp, Intervention
155	Wyeth Pharmaceuticals Inc, a.w.o.s.o.P.I.5.A.R.C.P.1.U. 29-7-2011. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized Phase 4 Study Comparing 2 Intravenous Temsirolimus (TEMSR) Regimens in Subjects With Relapsed, Refractory Mantle Cell Lymphoma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015498-11	Indikation
International Clinical Trials Registry Platform (WHO)[a]		
156	-SRIM Study Group. 21-7-2016. WHO ICTRP: Phase II study to evaluate efficacy and safety of retherapy with bendamustine and rituximab regimens in patients with relapsed/refractory indolent B-cell lymphomas and mantle cell lymphomas. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000011152	Studientyp

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
157	Acerta Pharma, B.V. 11-4-2016. WHO ICTRP: A Study of ACP-196 in Combination With Bendamustine and Rituximab in Subjects With Mantle Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02717624	Indikation
158	Adam, O. 20-6-2016. WHO ICTRP: Vincristine Sulfate Liposome Injection (MarqiboÂ®), Bendamustine and Rituximabâ€"Phase I Trial in Indolent B-cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02257242	Studientyp
159	AIIMS. 21-7-2016. WHO ICTRP: The efficacy of Lenalidomide - Rituximab (LR) vs Bendamustine Ã¢??Rituximab (BR) in untreated follicular. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2016/05/006904	Indikation
160	Alliance for Clinical Trials in Oncology. 21-7-2016. WHO ICTRP: Rituximab, Bendamustine Hydrochloride, and Lenalidomide in Treating Patients With Refractory or Relapsed Indolent Non-Hodgkin Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01429025	Studientyp, Intervention
161	Anderson Cancer Center, M.D. 10-8-2015. WHO ICTRP: Autologous ROR1R-CAR-T Cells for Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02194374	Studientyp, Intervention
162	Anderson Cancer Center, M.D. 19-10-2015. WHO ICTRP: Fludarabine, Bendamustine and Rituximab Conditioning for Patients With Lymphoid Malignancies. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00880815	Studientyp, Intervention
163	Astellas Pharma Europe, B.V. 21-7-2016. WHO ICTRP: Ribomustin in the First Line Therapy of Chronic Lymphocytic Leukemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02110394	Intervention, Population
164	Astellas Pharma Europe, B.V. 14-3-2016. WHO ICTRP: Ribomustin in the Second Line Therapy of Relapsed or Refractory Indolent B-cell Non-Hodgkin's Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02072967	Studientyp, Intervention
165	Boehringer, I., I. 9-5-2016. WHO ICTRP: A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, MULTI-CENTER, MULTI-NATIONAL PHASE III TRIAL TO COMPARE EFFICACY AND SAFETY OF BI 695500 PLUS CHEMOTHERAPY VERSUS RITUXIMAB PLUS CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH UNTREATED FOLLICULAR NON-HODGKINÂ´S LYMPHOMA. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-116-12	Indikation
166	Canadian Cancer Trials Group. 11-4-2016. WHO ICTRP: Economic Analysis of Alliance A041202 CLL Study. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02414022	Studientyp
167	Comprehensive Cancer Center of Wake Forest University. 10-8-2015. WHO ICTRP: CPI-613, Bendamustine Hydrochloride, and Rituximab in Treating Patients With Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02168907	Indikation

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
168	Cooperative study between the West Japan Hematology Study Group and Clinical Research Support Center Kyushu. 21-7-2016. WHO ICTRP: A prospective study of the predictive capabilities of 18[F]-FDG-PET in patients with first relapsed/refractory follicular lymphoma following treatment with Bendamustine+Rituximab therapy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000013756	Studientyp, Intervention
169	Czech CLL Study Group. 16-3-2015. WHO ICTRP: Observational Study in CLL Patients Receiving BR. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02381899	Studientyp, Intervention
170	Dartmouth-Hitchcock Medical Center. 17-5-2016. WHO ICTRP: BR in Patients With CLL With Comorbidities and/or Renal Dysfunction. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01832922	Studientyp, Intervention
171	Department of Hematology and Rheumatology, K.U.F.o.M. 21-7-2016. WHO ICTRP: Phase II study of Bendamustine-Rituximab therapy for CD20-positive untreated and advanced follicular lymphoma with poor response to R-CHOP therapy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000013795	Indikation
172	Department of Hematology, I.M.C.S.M.U. 21-7-2016. WHO ICTRP: Phase 1/2 study of the combination of Bendamustine and Rituximab for treatment of relapsed or refractory indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma and mantle cell lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005428	Studientyp, Intervention
173	DrMBAgarwal. 21-7-2016. WHO ICTRP: AN INVESTIGATOR INITIATED OBSERVATIONAL STUDY TO EVALUATE THE RESPONSE RATE AND TOXICITY (SAFETY) OF THE COMBINATION OF BENDAMUSTINE AND RITUXIMAB (BR) IN FRESH ADULT CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA PATIENTS. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2011/05/001772	Studientyp, Population
174	Emergent Product Development Seattle LLC. 19-2-2015. WHO ICTRP: A Study of TRU-016 in Combination With Rituximab and Bendamustine in Subjects With Relapsed Indolent Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01317901	Intervention
175	Genentech, I. 21-7-2016. WHO ICTRP: A Study of Venetoclax (GDC-0199, ABT-199) in Combination With Bendamustine And MabThera/Rituxan in Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01671904	Intervention
176	Georgetown University. 23-3-2015. WHO ICTRP: Trial of Bendamustine, Lenalidomide and Rituximab in Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) and Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00864942	Studientyp

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
177	Gifu University Hospital. 21-7-2016. WHO ICTRP: Phase II study of bendamustine, rituximab and cytarabine for patients with relapsed or refractory follicular lymphoma or mantle cell lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000009797	Indikation
178	Gilead, S. 25-5-2015. 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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01088048	Studientyp, Intervention
179	Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto. 27-6-2016. WHO ICTRP: Efficacy and Safety of Bendamustine Plus Rituximab in Chronic Lympocytic Leukemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02491398	Studientyp, Intervention
180	Gruppo Italiano, S.L. 19-2-2015. WHO ICTRP: Bendamustine and Rituximab As Salvage Therapy In Patients With Chronic Lymphoproliferative Disorders. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01224769	Studientyp, Intervention
181	Gruppo Italiano, S.L. 19-2-2015. WHO ICTRP: Efficacy and Safety Study of Bendamustine With or Without Rituximab in Chronic Lymphoproliferative Disorders. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01832597	Studientyp, Intervention
182	Hiroshima University. 21-7-2016. WHO ICTRP: Evaluation on efficacy and safety of a combination therapy of rituximab with bendamustin in the patients with relapsed or resistnat low grade B-cell non-Hodgkin lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000008638	Studientyp
183	Incyte Corporation. 21-7-2016. WHO ICTRP: A Phase 1/2, Open-Label, Dose Escalation, Safety and Tolerability Study of INCB050465 and INCB039110 in Subjects With Previously Treated B-Cell Malignancies. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02018861	Studientyp
184	Juntendo, Y.C.S.G. 21-7-2016. WHO ICTRP: A randomized phase2 study of bendamustine plus Rituximab for relapsing or refractory follicular lymphoma comparing 90 mg/sqm BR vs. 120 mg/sqm BR. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000009243	Indikation
185	Kanagawa Clinical Oncology study Group. 21-7-2016. WHO ICTRP: Phase II trial of bendamustine plus rituximab treatment for relapsed or refractory low grade B-cell non Hodgkin lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005386	Studientyp

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
186	Keio BRB Study group. 21-7-2016. WHO ICTRP: A clinical phase II study assessing the safety and efficacy of readministration of bendamustine monotherapy or bendamustine/rituximab for relapsed low grade B cell non-Hodgkin lymphoma or mantle cell lymphoma patients previously treated with bendamustine containing chemothearpy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010923	Studientyp
187	Keio BRB Study group. 21-7-2016. WHO ICTRP: Clinical PhII Study: Investigation for safety and efficacy of bendamustine and rituximab, B-R combination therapy for the patients of recurrent and/or refractory low-grade B cell lymphoma or mantle cell lymphoma previously treated with one or two regimen including rituximab. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005613	Studientyp
188	Kinki University School of Medecine. 21-7-2016. WHO ICTRP: Phase 1/2 study of the combination of Bendamustine and Rituximab for treatment of elderly relapsed or refractory indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma and mantle cell lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006513	Studientyp
189	Kristie, B. 18-4-2016. WHO ICTRP: Rituxan/Bendamustine/PCI-32765 in Relapsed DLBCL, MCL, or Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01479842	Studientyp
190	Kyoto Prefectural University of Medicine/. 21-7-2016. WHO ICTRP: Phase 2 study evaluating the efficacy and safety of the combination of Bendamustine, Rituximab and Dexamethazone (RBenda-D) for treatment of CD20-positive relapsed or refractory indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma and mantle cell lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000008145	Studientyp
191	Kyoto University Hematology Study Group. 21-7-2016. WHO ICTRP: Phase II clinical trial of combination chemotherapy with bendamustine and rituximab for relapsed or refractory CD20 positive indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma and mantle cell lymphoma patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000008024	Studientyp
192	Massachusetts General Hospital. 19-2-2015. WHO ICTRP: Lenalidomide Plus Bendamustine and Rituximab for Untreated CLL/SLL. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01400685	Population, Intervention
193	Novartis, P. 19-2-2015. WHO ICTRP: Study of HCD122 (Lucatumumab) and Bendamustine Combination Therapy in CD40+ Rituximab-refractory Follicular Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01275209	Indikation

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
194	Pharmacyclics. 19-2-2015. WHO ICTRP: Safety and Tolerability Study of PCI-32765 Combined With Fludarabine/Cyclophosphamide/Rituximab (FCR) and Bendamustine/Rituximab (BR) in Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01292135	Studientyp
195	Plymouth Hospitals, N.H.S. 28-12-2015. WHO ICTRP: ENRICH Ibrutinib for untreated mantle cell lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN11038174	Indikation
196	Presage, B. 29-6-2015. WHO ICTRP: Feasibility of Assessing Lymphoma Response to Precise Local Injection of Candidate Chemotherapy Agents. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01831505	Studientyp
197	prior sponsor, A. 19-2-2015. WHO ICTRP: Study of ABT-263 When Administered in Combination With Either Fludarabine/Cyclophosphamide/Rituximab or Bendamustine/Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00868413	Studientyp
198	prior sponsor, A. 2-5-2016. WHO ICTRP: A Study Evaluating the Safety and Pharmacokinetics of ABT-199 in Combination With Bendamustine/Rituximab (BR) in Subjects With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01594229	Studientyp
199	Roche Ltd, F.H.-L. 24-7-2012. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-012072-28-ES	Intervention
200	Sanofi. 11-4-2016. WHO ICTRP: Study Combining SAR245409 With Rituximab or Bendamustine Plus Rituximab in Patients With Indolent Lymphoma, Mantle Cell Lymphoma and Chronic Lymphocytic Leukemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01410513	Studientyp
201	SCRI Development Innovations, L.L.C. 21-7-2016. WHO ICTRP: Study of IPI-145 in Combination With Rituximab or Bendamustine/Rituximab in Hematologic Malignancies. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01871675	Studientyp
202	Society of Lymphoma Treatment in Japan (SoLTJ). 21-7-2016. WHO ICTRP: Phase II study of remission induction therapy with bendamustine and rituximab combination (BR) therapy followed by consolidation therapy with 90Y-labeled iburitumomab tiuxetan for relapsed follicular lymphoma.(BRiZ2012 protocol). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000008793	Indikation
203	Tokyo, w., #39, & medical university. 21-7-2016. WHO ICTRP: Analysis of Rituximab intensification therapy for low grade B-cell lymphoma refractory to Bendamustine. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000007110	Studientyp

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
204	University of California, S.F. 18-1-2016. WHO ICTRP: Carfilzomib With Bendamustine and Rituximab in Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02187133	Studientyp
205	University of Kansas. 13-4-2015. WHO ICTRP: Peripheral Blood Stem Cell (PBSC) Mobilization in Patients With Relapsed Lymphoma Treated With Bendamustine. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01022021	Studientyp
206	Washington University School of Medicine. 2-5-2016. WHO ICTRP: Bendamustine and Rituximab Alternating With Cytarabine and Rituximab for Untreated Mantle Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02728531	Indikation
207	Weill Medical College of Cornell University. 19-2-2015. WHO ICTRP: Lymphoma Bridge Transplant Study. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02059239	Studientyp
PharmNet.Bund[a]		
a: Studien, die in mehr als einem Register identifiziert wurden, werden einmalig aufgeführt. Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums: *Clinical Trials.GOV*: Last updated *EU Clinical Trials Register:* Start Date *International Clincial Trials Registry Platform WHO*: Last refreshed on *PharmNet.Bund:* Bescheiddatum Bundesbehörde		

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
Clinical Trials.GOV[a]		
1	Anne Beaven, M.C.B.D.U. 25-7-2016. ClinicalTrials.gov: IIT CTI Bendamustine, Rituximab, Pixantrone in Relapsed/Refractory B Cell Non-Hodgkin's Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01491841	Studientyp, Intervention
2	Asan Medical Center Cheolwon Suh. 24-4-2016. ClinicalTrials.gov: Bendamustine Plus Subcutaneous Rituximab in Patients With Diffuse Large B-cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02753062	Indikation
3	Bayer. 13-7-2016. ClinicalTrials.gov: Study of Copanlisib in Combination With Standard Immunochemotherapy in Relapsed Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma (iNHL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02626455	Intervention
4	Celgene Corporation. 5-7-2016. 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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02733042	Studientyp

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
5	Celgene Corporation The Lymphoma Academic Research Organisation. 5-4-2016. ClinicalTrials.gov: Combined Rituximab and Lenalidomide Treatment for Untreated Patients With Follicular Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01476787	Indikation
6	Cephalon Teva Pharmaceutical Industries. 28-10-2014. ClinicalTrials.gov: Bendamustine Hydrochloride in Combination With Rituximab in Patients With Relapsed Refractory Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00891839	Indikation
7	Cephalon Teva Pharmaceutical Industries. 8-5-2014. ClinicalTrials.gov: Safety and Activity of SDX-105 (Bendamustine) in Patients With Rituximab Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00069758	Studientyp, Intervention
8	Cephalon Teva Pharmaceutical Industries. 8-5-2014. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of Treandaâ„¢ (Bendamustine HCl) in Patients With Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL) Who Are Refractory to Rituximab. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00139841	Studientyp, Intervention
9	Cephalon Teva Pharmaceutical Industries. 8-5-2014. ClinicalTrials.gov: SDX-105 in Combination With Rituxan for Patients With Relapsed Indolent or Mantle Cell Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00076349	Indikation
10	Cephalon Teva Pharmaceutical Industries. 7-4-2014. ClinicalTrials.gov: Study to Assess the Effect of Treatment With Bendamustine in Combination With Rituximab on QT Interval in Patients With Advanced Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL) or Mantle Cell Lymphoma (MCL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01073163	Studientyp, Intervention
11	Charite University, B.G.W.i.n.a.w.o.s.o.P.M.K.K. 15-3-2011. ClinicalTrials.gov: Bendamustine and Temsirolimus in Patients With Relapsed or Refractory Mantle Cell Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01170052	Indikation
12	Dana-Farber Cancer Institute Massachusetts General Hospital. 7-8-2015. ClinicalTrials.gov: Rituximab/Bendamustine + Rituximab/Cytarabine for Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01661881	Indikation
13	Dartmouth-Hitchcock Medical Center Cephalon Spectrum Pharmaceuticals, I. 4-5-2016. ClinicalTrials.gov: Bendamustine and Rituximab Followed by 90-yttrium (Y) Ibritumomab Tiuxetan for Untreated Follicular Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01234766	Indikation
14	Eastern Cooperative Oncology Group National Cancer Institute (NCI). 13-3-2015. ClinicalTrials.gov: Bendamustine Hydrochloride and Rituximab With or Without Bortezomib Followed by Rituximab With or Without Lenalidomide in Treating Patients With High-Risk Stage II, Stage III, or Stage IV Follicular Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01216683	Indikation

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
15	Eastern Cooperative Oncology Group National Cancer Institute (NCI). 22-3-2016. ClinicalTrials.gov: Rituximab, Bendamustine Hydrochloride, and Bortezomib Followed by Rituximab and Lenalidomide in Treating Older Patients With Previously Untreated Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01415752	Indikation
16	Fondazione Italiana Linfomi ONLUS. 22-8-2013. ClinicalTrials.gov: A Phase II Study of Bendamustine in Combination With Rituximab as Initial Treatment for Patients With Indolent Non-follicular Non-Hodgkin's Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01929265	Studientyp, Intervention
17	Fondazione Italiana Linfomi ONLUS. 15-11-2013. ClinicalTrials.gov: Rituximab Plus Bendamustine as Front Line Treatment in Frail Elderly (>70 Years) Patients With DLBCL: a Phase II Multicenter Study of the FIL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01990144	Indikation
18	Fondazione Italiana Linfomi ONLUS. 12-6-2015. ClinicalTrials.gov: Bendamustine/Lenalidomide/Rituximab: Combination as a Second-Line Therapy for 1st Relapsed-Refractory MCL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01737177	Indikation
19	Fondazione Italiana Linfomi ONLUS. 14-7-2015. ClinicalTrials.gov: Phase II Study of Ageâ€Adjusted Rituximab, Bendamustine, Cytarabine as Induction Therapy in Older Patients With Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01662050	Indikation
20	Fondazione Italiana Linfomi ONLUS. 11-3-2015. ClinicalTrials.gov: Rituximab and Lenalidomide vs Rituximab Alone as Maintenance After R-Bendamustine for Relapsed/Refractory FL Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02390869	Indikation
21	Fondazione Italiana Linfomi ONLUS. 4-1-2016. ClinicalTrials.gov: Fase II Study With BRB for Non-Hodgkin Lymphoplasmacytic Lymphoma/Waldenstrom Macroglobulinemia's. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02371148	Indikation
22	Fondazione Italiana Linfomi ONLUS Centro di Riferimento per l'Epidemiologia e la Prev.Oncologica Piemonte. 29-2-2016. ClinicalTrials.gov: Brief Chemoimmunotherapy With R+B+M Followed by R in Elderly Patients Advanced Stage Untreated Follicular Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01523860	Indikation
23	French Innovative Leukemia Organisation Janssen, L.M.P.L. 15-3-2016. ClinicalTrials.gov: Rituximab, Bortezomib,Bendamustine , Dexamethasone, Patients With Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00740415	Indikation
24	French Innovative Leukemia Organisation Lymphoma Study Association Janssen-Cilag Ltd.Mundipharma Pte Ltd.Roche Pharma AG Chugai Pharma Europe Ltd. 15-3-2016. ClinicalTrials.gov: Study of Mantle Cell Lymphoma Treatment by RiBVD. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01457144	Indikation

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
25	Genentech, I.A.p.s.A. 1-7-2016. ClinicalTrials.gov: A Study of Navitoclax in Addition to Bendamustine and Rituximab in Patients With Relapsed Diffuse Large B-Cell Lymphoma (NAVIGATE). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01423539	Indikation
26	Genentech, I.R.P.A. 8-11-2015. ClinicalTrials.gov: A Study to Investigate the Efficacy and Safety of Bendamustine Compared With Bendamustine+RO5072759 (GA101) in Patients With Rituximab-Refractory, Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma (GADOLIN). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01059630	Intervention
27	Georg Hess, M.W.i.n.a.w.o.s.o.P.M.P.L.J.G.U.M. 9-11-2015. ClinicalTrials.gov: Temsirolimus, Bendamustine and Rituximab for Relapsed Follicular Lymphoma or Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01078142	Indikation
28	German CLL Study Group Mundipharma Research GmbH & Co KG Roche Pharma AG Celgene Corporation. 17-4-2014. ClinicalTrials.gov: A Safety and Efficacy Trial of a Combination of Bendamustine, Rituximab and Lenalidomid in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01558167	Studientyp, Intervention
29	German CLL Study Group National Cancer Institute (NCI). 23-8-2013. ClinicalTrials.gov: Alemtuzumab in Treating Patients With B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00634881	Intervention
30	German CLL Study Group National Cancer Institute (NCI). 23-8-2013. ClinicalTrials.gov: Bendamustine and Rituximab in Treating Patients With Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00274989	Studientyp, Intervention
31	German CLL Study Group Roche Pharma AG Mundipharma Pte Ltd. 14-3-2012. ClinicalTrials.gov: FCR or BR in Patients With Previously Untreated B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00769522	Populaton, Intervention
32	Gilead Sciences. 24-5-2016. ClinicalTrials.gov: A Randomized, Double-Blind and Placebo-Controlled Study of Idelalisib in Combination With Bendamustine and Rituximab for Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01569295	Intervention
33	Gilead Sciences. 24-5-2016. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Idelalisib (GS-1101) in Combination With Bendamustine and Rituximab for Previously Treated Indolent Non-Hodgkin Lymphomas. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01732926	Intervention
34	Gilead Sciences. 24-6-2016. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Idelalisib in Combination With Bendamustine and Rituximab in Subjects With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01980888	Populaton, Intervention
35	Grupo EspaÃ±ol de Linfomas y Transplante AutÃ³logo de MÃ©dula Ã“sea. 26-5-2014. ClinicalTrials.gov: Trial of Bendamustine And Rituximab for Patients With Previously Untreated Extranodal Mucosa-Associated Lymphoid Tissue (MALT) Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01015248	Indikation

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
36	Grupo EspaÃ±ol de Linfomas y Transplante AutÃ³logo de MÃ©dula Ã“sea. 16-4-2015. ClinicalTrials.gov: R-BMD GELTAMO Relapsed Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01133158	Studientyp, Intervention
37	Grupo OncolÃ³gico para el Tratamiento y el Estudio de los Linfomas. 22-8-2013. ClinicalTrials.gov: Trial of Rituximab, Bendamustine (RB) for Patients With Follicular Lymphoma Refractory or Relapsed After Treatment With R-chemotherapy in First Line. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01127841	Indikation
38	Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto. 29-1-2015. ClinicalTrials.gov: GIMEMA CLL0809 Study (BendOfa). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01244451	Studientyp, Intervention
39	Helse Fonna. 23-2-2016. ClinicalTrials.gov: Bendamustine and Rituximab Combination Therapy for Cold Agglutinin Disease. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02689986	Indikation
40	Hoffmann-La Roche. 1-3-2016. ClinicalTrials.gov: A Study of Patient Preference With Subcutaneous Versus Intravenous MabThera/Rituxan (Rituximab) in Patients With CD20+ Diffuse Large B-Cell Lymphoma or CD20+ Follicular Non-Hodgkin's Lymphoma Grades 1, 2 or 3a. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01724021	Indikation
41	Hoffmann-La Roche. 1-7-2016. ClinicalTrials.gov: A Study of Polatuzumab Vedotin (DCDS4501A) in Combination With Rituximab or Obinutuzumab Plus Bendamustine in Participants With Relapsed or Refractory Follicular or Diffuse Large B-Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02257567	Indikation
42	Hoffmann-La Roche. 1-7-2016. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of MabThera/Rituxan (Rituximab) in Patients With Diffuse Large B Cell Lymphoma or Follicular Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01889069	Indikation
43	Hoffmann-La Roche AbbVie. 1-7-2016. ClinicalTrials.gov: A Study Evaluating the Safety and Efficacy of GDC-0199 (ABT-199) Plus Bendamustine + Rituximab (BR) in Comparison With BR or GDC-0199 Plus Rituximab in Patients With Relapsed and Refractory Follicular Non-Hodgkin's Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02187861	Indikation
44	Hoffmann-La Roche AbbVie. 1-7-2016. ClinicalTrials.gov: A Study of GDC-0199 (ABT-199) Plus MabThera/Rituxan (Rituximab) Compared With Bendamustine Plus MabThera/Rituxan (Rituximab) in Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02005471	Intervention
45	Hoffmann-La Roche German Low Grade Lymphoma Study Group Institute of Cancer Research, U.K. 1-7-2016. ClinicalTrials.gov: A Study of Obinutuzumab (RO5072759) Plus Chemotherapy in Comparison With MabThera/Rituxan (Rituximab) Plus Chemotherapy Followed by GA101 or MabThera/Rituxan Maintenance in Patients With Untreated Advanced Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma (GALLIUM). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01332968	Indikation, Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
46	Infinity Pharmaceuticals, I. 29-6-2016. ClinicalTrials.gov: A Study of Duvelisib in Combination With Rituximab and Bendamustine vs Placebo in Combination With Rituximab and Bendamustine in Subjects With Previously-Treated Indolent Non-Hodgkin Lymphoma (BRAVURA). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02576275	Intervention
47	Janssen Research & Development, L.P. 8-7-2016. 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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01611090	Vergleichstherapie[b]
48	Janssen Research & Development, L.P. 17-6-2016. 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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01974440	Indikation
49	Janssen Research & Development, L.P. 18-5-2016. ClinicalTrials.gov: A Study of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor Ibrutinib Given in Combination With Bendamustine and Rituximab in Patients With Newly Diagnosed Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01776840	Indikation
50	Jurgen Barth Sponsor GmbH University of Giessen. 17-6-2015. ClinicalTrials.gov: Significance of Duration of Maintenance Therapy With Rituximab in Non-Hodgkin Lymphomas. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00877214	Population
51	Ludwig-Maximilians - University of Munich Hoffmann-La Roche Janssen-Cilag G.m.b.H. 18-2-2016. ClinicalTrials.gov: Combination of PCI-32765 With Obinutuzumab in Untreated Follicular Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02689869	Indikation
52	Lund University Hospital Mundipharma Pte Ltd.Celgene Roche Pharma AG. 28-4-2016. ClinicalTrials.gov: Lenalidomide, Bendamustine and Rituximab as First-line Therapy for Patients Over 65 Years With Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00963534	Indikation
53	Lundbeck Canada Inc. 16-10-2014. ClinicalTrials.gov: Bendamustine Hydrochloride (HCl) in Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma That Has Progressed During or Following Treatment With a Rituximab Regimen or Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01500083	Studientyp, Population
54	M.D.Anderson Cancer Center. 10-8-2015. ClinicalTrials.gov: Fludarabine, Bendamustine, and Rituximab (FBR) in Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01096992	Studientyp, Intervention
55	M.D.Anderson Cancer Center. 30-6-2016. ClinicalTrials.gov: Trial of Immune Reconstitution With Activated T-Cells Following Lymphodepleting Chemotherapy in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02530515	Intervention

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
56	M.D.Anderson Cancer Center Celgene Corporation. 27-5-2016. ClinicalTrials.gov: Nonmyeloablative Stem Cell Transplantation for Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00899431	Intervention
57	M.D.Anderson Cancer Center Cephalon. 26-5-2016. ClinicalTrials.gov: Bendamustine, Mitoxantrone, and Rituximab (BMR) for Patients With Untreated High Risk Follicular Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00901927	Indikation
58	M.D.Anderson Cancer Center Pfizer. 24-2-2016. ClinicalTrials.gov: CMC-544 and Allogeneic Transplantation for CD22 Positive-Lymphoid Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01664910	Studientyp, Intervention
59	M.D.Anderson Cancer Center Spectrum Pharmaceuticals, I. 14-4-2016. ClinicalTrials.gov: Zevalin-Containing Nonmyeloablative Conditioning for Stem Cell Transplantation (SCT). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01490723	Studientyp, Intervention
60	MedImmune LLC. 1-3-2016. ClinicalTrials.gov: A Phase 2, Multicenter, Open-label Study of MEDI-551 in Adults With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01466153	Intervention
61	Meirav Kedmi MD Johnson & Johnson Sheba Medical Center. 21-4-2016. ClinicalTrials.gov: Study of Ibrutinib in Combination With Bendamustine and Rituximab for Patients With Relapsed/Refractory Aggressive BCL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02747732	Studientyp, Indikation
62	Millennium Pharmaceuticals, I. 11-1-2012. ClinicalTrials.gov: A Phase II Study of VELCADE (Bortezomib) in Combination With Bendamustine and Rituximab in Subjects With Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00636792	Indikation
63	MorphoSys AG ICON Clinical Research. 5-7-2016. ClinicalTrials.gov: A Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of MOR208 With Bendamustine (BEN) Versus Rituximab (RTX) With BEN in Adult Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cel Lymphoma (DLBCL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02763319	Indikation
64	Mundipharma Research Limited. 8-2-2016. ClinicalTrials.gov: A Trial to Investigate the Efficacy of Bendamustine in Patients With Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL) Refractory to Rituximab. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01289223	Indikation
65	National Cancer Institute (NCI). 5-6-2013. ClinicalTrials.gov: Obatoclax Mesylate, Rituximab, and Bendamustine Hydrochloride in Treating Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01238146	Indikation
66	National Cancer Institute (NCI). 14-10-2015. ClinicalTrials.gov: Veliparib, Bendamustine Hydrochloride, and Rituximab in Treating Patients With Relapsed or Refractory Lymphoma, Multiple Myeloma, or Solid Tumors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01326702	Studientyp, Intervention

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
67	National Cancer Institute (NCI). 20-5-2016. ClinicalTrials.gov: Akt Inhibitor MK2206, Bendamustine Hydrochloride, and Rituximab in Treating Patients With Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01369849	Studientyp, Intervention
68	National Cancer Institute (NCI). 25-7-2016. ClinicalTrials.gov: Rituximab and Bendamustine Hydrochloride, Rituximab and Ibrutinib, or Ibrutinib Alone in Treating Older Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01886872	Population
69	National Cancer Institute (NCI) National Institutes of Health Clinical Center (CC). 27-5-2016. ClinicalTrials.gov: Randomized Phase II Trial of Rituximab With Either Pentostatin or Bendamustine for Multiply Relapsed or Refractory Hairy Cell Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01059786	Indikation
70	National Research Center for Hematology, R. 19-4-2015. ClinicalTrials.gov: Bendamustine in Combination With Rituximab as a First-line Therapy Followed by Maintenance Therapy With Rituximab in Patients With Follicular Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02423837	Indikation
71	Novartis. 15-3-2016. ClinicalTrials.gov: Ofatumumab and Bendamustine Combination Therapy Compared With Bendamustine Monotherapy in Indolent B-cell Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL) Unresponsive to Rituximab or a Rituximab-Containing Regimen. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01077518	Indikation
72	Novartis. 8-3-2016. ClinicalTrials.gov: Ofatumumab and Bendamustine Followed by Maintenance Ofatumumab for Rituximab Relapsed Indolent B-cell Non-Hodgkin's Lymphoma (B-NHL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01294579	Studientyp, Intervention
73	Novartis. 3-4-2016. ClinicalTrials.gov: Ofatumumab Plus Bendamustine in Frontline and Relapsed Chronic Lymphocytic Leukaemia (CLL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01520922	Studientyp, Population
74	NOXXON Pharma AG. 22-1-2016. ClinicalTrials.gov: NOX-A12 in Combination With Bendamustine and Rituximab in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01486797	Studientyp, Intervention
75	Pfizer UCB Pharma. 29-5-2014. ClinicalTrials.gov: A Study Of Inotuzumab Ozogamicin Plus Rituximab For Relapsed/Refractory Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma Patients Who Are Not Candidates For Intensive High-Dose Chemotherapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01232556	Indikation
76	Pharmatech Cephalon. 18-4-2016. ClinicalTrials.gov: Bendamustine Combined With Rituximab for Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00831597	Indikation
77	Sanofi. 7-10-2015. ClinicalTrials.gov: Open Label Treatment Extension Study With SAR245408 or SAR245409 as a Monotherapy or as a Combination Regimen. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01587040	Studientyp, Intervention

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
78	SCRI Development Innovations, L.M.P.I.C. 4-4-2016. ClinicalTrials.gov: Trial of Bendamustine, Bortezomib, and Rituximab in Patients With Previously Untreated Low Grade Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01029730	Studientyp, Intervention, Population
79	Seattle Genetics, I. 10-3-2016. ClinicalTrials.gov: Study of Rituximab and Bendamustine With or Without Brentuximab Vedotin for CD30 Positive Diffuse Large B-cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02594163	Indikation
80	Seoul National University Hospital Gyeongsang National University Hospital Korea Cancer Center Hospital Seoul National University Boramae Hospital Hallym University Medical Center Inje University Gangnam Severance Hospital Chonbuk National University Hosp. 22-4-2016. ClinicalTrials.gov: Bendamustine Plus Rituximab (BR) for Relapsed or Progressive Marginal Zone B-cell Lymphoma (MZBCL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02433795	Indikation
81	Shandong Lanjin Pharmaceuticals Co., L. 1-8-2012. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy Study of Bendamustine to Treat Non-Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01570049	Studientyp, Indikation
82	Southwest Oncology Group National Cancer Institute (NCI). 5-3-2015. ClinicalTrials.gov: S0902 Bendamustine and Rituximab in Treating Patients With B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia That Has Not Responded to Previous Treatment. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00939328	Studientyp, Intervention
83	Southwest Oncology Group National Cancer Institute (NCI). 21-4-2016. ClinicalTrials.gov: S1106 Rituximab With Combination Chemotherapy or Bendamustine Hydrochloride Followed by Consolidation Chemotherapy and Stem Cell Transplantation in Older Patients With Previously Untreated Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01412879	Indikation
84	St.Bortolo Hospital. 25-9-2012. ClinicalTrials.gov: Immunochemotherapy With Rituximab-Bendamustine-Cytarabine (R-BAC) for Patients With Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00992134	Indikation
85	Swiss Group for Clinical Cancer Research. 14-4-2016. ClinicalTrials.gov: Rituximab, Bendamustine Hydrochloride, and Lenalidomide in Treating Patients With Aggressive B-Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00987493	Indikation
86	SymBio Pharmaceuticals. 29-5-2013. ClinicalTrials.gov: Study of SyB L-0501 in Combination With Rituximab to Treat Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01118845	Indikation
87	Teva Branded Pharmaceutical Products, R.I.T.P.I. 18-7-2016. ClinicalTrials.gov: Bendamustine in the Treatment of Chinese Patients With Indolent Non-Hodgkin Lymphoma Refractory to Rituximab Treatment. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01596621	Studientyp

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
88	Teva Branded Pharmaceutical Products, R.I.T.P.I. 4-2-2016. ClinicalTrials.gov: Study of Bendamustine Hydrochloride and Rituximab (BR) Compared With R-CVP or R-CHOP in the First-Line Treatment of Patients With Advanced Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL) or Mantle Cell Lymphoma (MCL) - Referred to as the BRIGHT Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00877006	Indikation
89	The Lymphoma Academic Research Organisation. 7-4-2015. ClinicalTrials.gov: BRIEF Bendamustine and Rituximab In Elderly Follicular. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01313611	Indikation
90	The Lymphoma Academic Research Organisation Celgene Corporation. 13-4-2016. ClinicalTrials.gov: A Phase 3 Open Label Randomized Study to Compare the Efficacy and Safety of Rituximab Plus Lenalidomide (CC-5013) Versus Rituximab Plus Chemotherapy Followed by Rituximab in Subjects With Previously Untreated Follicular Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01650701	Indikation
91	UNC Lineberger Comprehensive Cancer Center Cephalon. 11-2-2016. ClinicalTrials.gov: Bendamustine + Rituximab in Older Patients With Previously Untreated Diffuse Large B-cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01234467	Indikation
92	University Hospital, C. 3-5-2016. ClinicalTrials.gov: CyBeR Association in Relapsed/Refractory DLBCL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02758925	Indikation
93	University of Aarhus. 5-2-2016. ClinicalTrials.gov: Phase 1/2 Study of the Combination of Pixantrone, Etoposide, Bendamustine and, in CD20 Positive Tumors, Rituximab in Patients With Relapsed Aggressive Non-Hodgkin Lymphomas of B- or T-cell Phenotype - the P[R]EBEN Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02678299	Indikation
94	University of Arizona. 12-4-2016. ClinicalTrials.gov: Brentuximab Vedotin, Bendamustine, and Rituximab in Patients With Relapsed or Refractory B-cell Non-Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02623920	Studientyp, Intervention
95	University of Chicago National Cancer Institute (NCI). 31-3-2016. ClinicalTrials.gov: Bendamustine, Obinutuzumab, and Dexamethasone in Older Patients With Diffuse Large B-cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02420210	Indikation
96	University of GÃ¶ttingen Roche Pharma AG Mundipharma Research GmbH & Co KG. 21-2-2013. ClinicalTrials.gov: Rituximab and Bendamustine in Very Elderly Patients or Elderly Medically Non Fit Patients With Aggressive B-cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01686321	Indikation
97	University of Giessen. 13-3-2012. ClinicalTrials.gov: Bendamustine Plus Rituximab Versus CHOP Plus Rituximab. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00991211	Population
98	Hoffmann-La Roche. 24-6-2015. ClinicalTrials.gov: A Study of MabThera Added to Bendamustine or Chlorambucil in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (MaBLe). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01056510	Population, Endpunkte[c]

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
99	University of Kentucky Cephalon. 10-1-2012. ClinicalTrials.gov: Frontline Treatment With Bendamustine in Combination With Rituximab in Adults Age 65 or Older With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00758693	Population
100	University of Liverpool GlaxoSmithKline Napp Pharmaceuticals Limited Chugai Pharma USA. 12-10-2012. ClinicalTrials.gov: A Trial Looking at Ofatumumab for People With Chronic Lymphocytic Leukaemia Who Cannot Have More Intensive Treatment. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01678430	Intervention
101	University of Magdeburg. 5-10-2006. ClinicalTrials.gov: Treatment of Patients With Relapsed or Primary Refractory Aggressive B- Cell NHL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00385125	Indikation
102	University of Rochester Millennium Pharmaceuticals, I.C. 15-7-2015. ClinicalTrials.gov: Pilot Study of Bortezomib, Bendamustine and Rituximab on Non-Hodgkin's Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00547534	Studientyp, Intervention
103	University of Washington National Cancer Institute (NCI). 13-6-2016. ClinicalTrials.gov: Bendamustine Hydrochloride, Rituximab, Etoposide, and Carboplatin in Treating Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma or Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01165112	Indikation
104	University of Wisconsin, M.C.C. 21-4-2016. ClinicalTrials.gov: Study of Bendamustine/Rituxan Induction Chemotherapy With Revlimid Maintenance for Relapsed/Refractory CLL and SLL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00974233	Studientyp, Intervention
105	University of Wisconsin, M.C.C.G.I. 22-7-2015. ClinicalTrials.gov: Phase II Study of Bendamustine and Rituximab Induction Chemoimmunotherapy Followed by Maintenance Rituximab (RituxanÂ®) and Lenalidomide (RevlimidÂ®) in Relapsed and Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) and Small Lymphocytic Lymphoma (SLL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01754870	Studientyp, Intervention
106	University of Wisconsin, M.C.C.G.I. 18-7-2016. ClinicalTrials.gov: Phase II Study of Bendamustine and Rituximab Induction Chemoimmunotherapy Followed by Maintenance Rituximab (RituxanÂ®) and Lenalidomide (RevlimidÂ®) in Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) and Small Lymphocytic Lymphoma (SLL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01754857	Studientyp, Population
107	Yale University Celgene Corporation. 22-10-2014. ClinicalTrials.gov: Maintenance Therapy: Lenalidomide Following Bendamustine and Rituximab Induction Therapy for Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01465230	Studientyp, Intervention
EU Clinical Trials Register[a]		
108	Abbott. 23-11-2011. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 1b/2 Study of TRU-016 in Combination with Rituximab and Bendamustine in Subjects with Relapsed Indolent Lymphoma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023335-41	Intervention

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
109	AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG. 26-2-2014. ClinicalTrialsRegister.eu: A MULTICENTER, PHASE III, OPEN-LABEL, RANDOMIZED STUDY IN RELAPSED/REFRACTORY PATIENTS WITH CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA TO EVALUATE THE BENEFIT OF GDC-0199 (ABT-199) PLUS RITUXIMAB COMPARED WITH.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002110-12	Intervention
110	AGMT - Arbeitsgemeinschaft MedikamentÃ¶se Tumortherapie Gemeinnützige GmbH. 17-1-2008. ClinicalTrialsRegister.eu: Multizentrische Studie Ã¼ber die CardiotoxizitÃ¤t von R-CHOP (Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednisolon) v. R-COMP (Rituximab, Cyclophosphamid, liposomalem Doxorubicin, Vinc.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004970-24	Indikation
111	Associazione Malattie Sangue Onlus. 17-6-2008. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase II study of the combination Bendamustine and sc Alemtuzumab for patients with refractory or relapsed B-cell chronic lynphocytic leukemia. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001824-30	Studientyp, Intervention
112	Biogen Idec Italia S.r.l. 28-5-2015. ClinicalTrialsRegister.eu: Flu-like syndrome Inhibition Giving anti-histaminic Therapy. Randomized cross-over, single-center, randomized, placebo-controlled, double-blind study to evaluate the efficacy of cetirizine on Flu-l.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001055-12	Indikation
113	Biogen Idec Ltd. 10-10-2007. ClinicalTrialsRegister.eu: Estudio en fase 1/2, abierto, adaptativo, aleatorio de doxorrubicina liposÃ³mica con o sin M200 (volociximab) para el tratamiento de pacientes con cÃ¡ncer de ovario epitelial avanzado o cÃ¡ncer perito.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000509-31	Indikation
114	Biogen Idec Research Limited. 10-11-2014. ClinicalTrialsRegister.eu: A Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Assess the Impact of Natalizumab versus Fingolimod on Central Nervous System Tissue Damage and Recovery in Active Relapsing-Remitting Multiple Scleros.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004622-29	Indikation
115	Celgene Corporation. 11-4-2011. ClinicalTrialsRegister.eu: A PHASE 2, MULTICENTER, RANDOMIZED OPEN-LABEL STUDY TO DETERMINE THE EFFICACY OF LENALIDOMIDE (REVLIMIDÂ®) VERSUS INVESTIGATORâ€™S CHOICE IN PATIENTS WITH RELAPSED OR REFRACTORY MANTLE CELL LYMPHOMA. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003389-25	Indikation

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
116	CENTRE LEON BERARD. 21-5-2014. ClinicalTrialsRegister.eu: BENEFIT - A multicenter phase II study evaluating BeEAM (Bendamustine, Etoposide, Cytarabine, Melphalan) prior to autologous stem cell transplant for first and second chemosensitive relapses in pat.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000076-16	Indikation
117	CTI Biopharma, C. 24-12-2012. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized Multicenter Study Comparing Pixantrone + Rituximab with Gemcitabine + Rituximab in Patients with Aggressive B-cell Non-Hodgkin Lymphoma Who Have Relapsed after Therapy with CHOP-R or a.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001790-86	Indikation
118	Department of Medicine, H.H. 23-10-2012. ClinicalTrialsRegister.eu: Therapy for chronic cold agglutinin disease: A prospective, non-randomized international multicenter trial on the safety and efficacy of bendamustine and rituximab combination therapy. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004835-30	Indikation
119	Eli Lilly and Company limited. 25-10-2006. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-label, Single Arm, Phase 2 Study of Rituximab, Gemcitabine, and Oxaliplatin plus Oral Enzastaurin as Treatment for Patients with Relapsed Diffuse Large B-Cell Lymphoma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001985-17	Indikation
120	FONDAZIONE CENTRO S.RAFFAELE DEL MONTE TABOR. 3-10-2011. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase II trial on safety and activity of intensive short-term chemoimmunotherapy in HIV-positive patients with Burkitt's lymphoma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003487-75	Indikation
121	Fondazione Italiana Linfomi. 9-6-2014. ClinicalTrialsRegister.eu: FASE II STUDY WITH BORTEZOMIB, RITUXIMAB AND BENDAMUSTIN â€“BRB- FOR NON-HODGKIN LYMPHOPLASMACYTIC LYMPHOMA/WALDENSTROM MACROGLOBULINEMIAâ€™S PATIENTS AT FIRST RELAPSE. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005129-22	Studientyp, Intervention
122	FONDAZIONE ITALIANA LINFOMI ONLUS. 30-12-2010. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase II study of Bendamustine in Combination With Rituximab as Initial Treatment for Patients With Indolent non-follicular Non-Hodgkinâ€™s Lymphoma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019248-37	Populaton, Intervention
123	FONDAZIONE ITALIANA LINFOMI ONLUS. 21-8-2012. ClinicalTrialsRegister.eu: A multicenter, phase III, randomized study to evaluate the efficacy of a response-adapted strategy to define maintenance after standard chemoimmunotherapy in patients with advanced-stage Follicular.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003170-60	Indikation

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
124	FONDAZIONE ITALIANA LINFOMI ONLUS. 27-6-2012. ClinicalTrialsRegister.eu: BENDAMUSTINE, LENALIDOMIDE AND RITUXIMAB (R2-B)COMBINATION AS A SECOND-LINE THERAPY FOR FIRST RELAPSED-REFRACTORY MANTLE CELL LYMPHOMAS: A PHASE II STUDY. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005461-21	Indikation
125	FONDAZIONE ITALIANA LINFOMI ONLUS. 27-9-2012. ClinicalTrialsRegister.eu: R-CHOP-14 or R-CHOP-21 & consolidation PETâ€“oriented radiotherapy (RT) in diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) patients with low risk profile according to age-adjusted IPI (0 with bulky or 1). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003769-14	Indikation
126	FONDAZIONE ITALIANA LINFOMI ONLUS. 8-10-2013. ClinicalTrialsRegister.eu: A PHASE III MULTICENTER, RANDOMIZED STUDY COMPARING CONSOLIDATION WITH (90)YTTRIUM-LABELED IBRITUMOMAB TIUXETAN (ZEVALINÂ®) RADIOIMMUNOTHERAPY VS AUTOLOGOUS STEM CELL TRANSPLANTATION (ASCT) IN PATIE.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000251-14	Indikation
127	GELTAMO (Grupo Cooperativo EspaÃ±ol de Linfoma/Trasplante AutÃ³logo de MÃ©dula Ã“sea). 26-3-2013. ClinicalTrialsRegister.eu: Randomized phase II study of treatment with R-CHOP vs Bortezomib-R-CAP for young patients with poor IPI diffuse large B-cell lymphoma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005138-12	Indikation
128	GELTAMO (Grupo EspaÃ±ol de Linfoma y Transplante AutÃ³logo de MÃ©dula Ã“sea). 6-4-2009. ClinicalTrialsRegister.eu: Estudio Fase II abierto prospectivo no aleatorizado para valorar la combinaciÃ³n de rituximab, bendamustina, mitoxantrone, dexametasona (R-BMD) en pacientes con Linfoma Folicular refractarios o en r.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005687-13	Indikation
129	GELTAMO (Grupo EspaÃ±ol de Linfoma y Transplante AutÃ³logo de MÃ©dula Ã“sea). 25-5-2009. ClinicalTrialsRegister.eu: Estudio fase II prospectivo, abierto, multicÃ©ntrico de Gemcitabina, Oxaliplatino y Dexametasona + Rituximab en pacientes con linfomas agresivos (difuso de cÃ©luls grandes B y del manto) en recaÃ-da o.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007305-36	Indikation
130	Gilead Sciences, I. 10-6-2011. 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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022155-33	Studientyp, Intervention

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
131	GlaxoSmithKline Research and Development Limited. 22-6-2010. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Open Label Study of Ofatumumab and Bendamustine Combination Therapy Compared with Bendamustine Monotherapy in Indolent B-cell Non-Hodgkinâ€™s Lymphoma Unresponsive to Rituximab or a Ri.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004177-17	Intervention
132	GOTEL (Grupo OncolÃ³gico para el Tratamiento de las Enfermedades Linfoides). 2-4-2009. ClinicalTrialsRegister.eu: Estudio Fase II abierto prospectivo no aleatorizado para valorar la combinaciÃ³n de rituximab, bendamustina (R-B) en pacientes con Linfoma Folicular refractarios o en recaÃ-da tras tratamiento con R.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007650-35	Indikation
133	Grupo EspaÃ±ol para el Tratamiento y Estudio de los Linfomas (GOTEL). 19-10-2014. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase II clinical trial to evaluate the combination of lenalidomide with R-GDP (rituximab, gemcitabine, dexamethasone and cisplatin) in patients diagnosed with refractory diffuse large B-cell lymph.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001620-29	Indikation
134	Helsinn Healthcare SA. 24-11-2009. ClinicalTrialsRegister.eu: Multicenter, Phase IV, Open-Label, Uncontrolled Study to Assess the Efficacy and Safety of a Single Intravenous Dose of Palonosetron 0.25 mg (AloxiÂ®, OnicitÂ®, PaloxiÂ®) in the Prevention of Chemothe.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007827-14	Studientyp, Intervention
135	HOVON Foundation. 11-6-2013. ClinicalTrialsRegister.eu: ReBeL study: a randomized phase I/II trial of lenalidomide and rituximab with or without bendamustine in patients â‰¥ 18 years with relapsed follicular lymphoma A HOVON/GLSG/NCRI study. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000097-56	Indikation
136	INTERNATIONAL EXTRANODAL LYMPHOMA STUDY GROUP (IELSG). 25-10-2012. ClinicalTrialsRegister.eu: Bendamustine and Rituximab for the treatment of Splenic Marginal Zone Lymphoma. The IELSG-36 phase II prospective study. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000880-28	Indikation
137	Istituto Clinico Humanitas - Humanitas Cancer Center. 17-8-2013. ClinicalTrialsRegister.eu: OFATUMUMAB-BENDAMUSTINE FOR RELAPSED/REFRACTORY INDOLENT LYMPHOMA: A MULTICENTER PHASE 2 TRIAL. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005338-13	Studientyp, Intervention
138	Janssen-Cilag International NV. 5-9-2012. ClinicalTrialsRegister.eu: Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 3 Study of Ibrutinib, a Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, in Combination with Bendamustine and Rituximab (BR) in Subjects With Relapsed or.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000600-15	Vergleichstherapie

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
139	Karyopharm Therapeutics, I. 4-12-2014. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2b Open-label, Randomized, Two-arm Study comparing high and low doses of Selinexor (KPT-330) in Patients with Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001977-15	Indikation
140	Leeds Teaching Hospitals NHS Trust. 9-2-2009. ClinicalTrialsRegister.eu: ADMIRE: Does the ADdition of Mitoxantrone Improve REsponse to FCR chemotherapy in patients with CLL: A randomised Phase II Trial of fludarabine, cyclophosphamide and rituximab (FCR) with or withou.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006342-25	Population
141	Leeds Teaching Hospitals NHS Trust. 25-6-2009. ClinicalTrialsRegister.eu: Attenuated dose Rituximab with ChemoTherapy In CLL: A randomised, phase IIB trial in previously untreated patients with Chronic Lymphocytic Leukaemia (CLL) to compare fludarabine, cyclophosphamide .. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010998-20	Population, Intervention
142	Medical University of Graz. 4-5-2015. ClinicalTrialsRegister.eu: Molecular-biological tumor profiling for drug treatment selection in patients with advanced and refractory carcinoma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005341-44	Studientyp, Indikation
143	Nordic Lymphoma Group. 23-6-2009. ClinicalTrialsRegister.eu: Lenalidomide, bendamustine and rituximab as first-line therapy for patients >65 years with mantle cell lymphoma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007246-60	Indikation
144	Novartis Farma. 2-4-2013. ClinicalTrialsRegister.eu: A two-year, double-blind, randomized, multicenter, active controlled study to evaluate the safety and efficacy of fingolimod administered orally once daily versus interferon Î²-1a i.m. once weekly .. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005677-23	Indikation
145	Novartis Pharma Services AG. 19-9-2012. ClinicalTrialsRegister.eu: A 3-year, multi-center study to evaluate optical coherence tomography as an outcome measure in patients with multiple sclerosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001437-16	Indikation
146	Pfizer Inc. 16-2-2011. ClinicalTrialsRegister.eu: AN OPEN-LABEL, RANDOMIZED, PHASE 3 STUDY OF INOTUZUMAB OZOGAMICIN ADMINISTERED IN COMBINATION WITH RITUXIMAB COMPARED TO DEFINED INVESTIGATORâ€™S CHOICE THERAPY IN SUBJECTS WITH RELAPSED OR REFRACTOR.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020147-12	Indikation

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
147	SCS Boehringer Ingelheim Comm.V. 21-10-2015. ClinicalTrialsRegister.eu: An open label multicenter Phase Ib/II trial to determine the dose of BI 836826 in combination with gemcitabine and oxaliplatin (GemOx) and the efficacy of BI 836826-GemOx versus rituximab (R)- in c.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004794-16	Indikation
148	Seattle Genetics, I. 5-4-2016. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase 2 study of brentuximab vedotin in combination with standard of care treatment (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone [RCHOP]) or RCHP (rituximab, cyclophosph.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004741-54	Indikation
149	Trubion Pharmaceuticals. 19-10-2010. 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.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019554-41	Intervention
150	UniversitÃ¤t zu KÃ¶ln. 10-4-2006. ClinicalTrialsRegister.eu: Multicentre phase II trial of Bendamustine in combination with rituximab for patients with previously untreated or relapsed chronic lymphocytic leukemia. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001596-34	Population
151	UniversitÃ¤t zu KÃ¶ln. 18-5-2012. 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 high-risk patients with .. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004698-98	Intervention
152	UniversitÃ¤tsklinikum Münster. 13-3-2014. ClinicalTrialsRegister.eu: A 32-week, monocentric, exploratory, single arm study to assess immune function and MRI disease activity in patients with relapsing remitting multiple sclerosis (RRMS) transferred from previous tre.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004616-21	Indikation
153	UniversitÃ¤tsmedizin der Johannes Gutenberg-UniversitÃ¤t Mainz. 7-1-2010. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase I/II trail to evaluate the safety, feasibility and efficacy of the addition of temsirolimus (Toriselâ„¢) to a regimen of bendamustine and rituximab for the treatment of patients with follicul.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013351-30	Indikation
154	University Hospital Southampton NHS Foundation Trust. 20-12-2010. ClinicalTrialsRegister.eu: A randomised evaluation of molecular guided therapy for diffuse large B-cell lymphoma with Bortezomib. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022422-32	Indikation

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
155	University of Birmingham. 10-2-2015. ClinicalTrialsRegister.eu: CALiBRe: Assessment of the Mechanism of Action of idelalisib (CAL-101) in B-cell Receptor Pathway Inhibition in CLL. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003631-36	Studientyp, Intervention
156	Wyeth Pharmaceuticals Inc, a.w.o.s.o.P.I.5.A.R.C.P.1.U. 29-7-2011. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized Phase 4 Study Comparing 2 Intravenous Temsirolimus (TEMSR) Regimens in Subjects With Relapsed, Refractory Mantle Cell Lymphoma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015498-11	Indikation
International Clinical Trials Registry Platform (WHO)[a]		
157	-SRIM Study Group. 21-7-2016. WHO ICTRP: Phase II study to evaluate efficacy and safety of retherapy with bendamustine and rituximab regimens in patients with relapsed/refractory indolent B-cell lymphomas and mantle cell lymphomas. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000011152	Studientyp
158	Acerta Pharma, B.V. 11-4-2016. WHO ICTRP: A Study of ACP-196 in Combination With Bendamustine and Rituximab in Subjects With Mantle Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02717624	Indikation
159	Adam, O. 20-6-2016. WHO ICTRP: Vincristine Sulfate Liposome Injection (MarqiboÂ®), Bendamustine and Rituximabâ€"Phase I Trial in Indolent B-cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02257242	Studientyp
160	AIIMS. 21-7-2016. WHO ICTRP: The efficacy of Lenalidomide - Rituximab (LR) vs Bendamustine Ã¢??Rituximab (BR) in untreated follicular. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2016/05/006904	follicular NHL
161	Alliance for Clinical Trials in Oncology. 21-7-2016. WHO ICTRP: Rituximab, Bendamustine Hydrochloride, and Lenalidomide in Treating Patients With Refractory or Relapsed Indolent Non-Hodgkin Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01429025	Studientyp, Intervention
162	Anderson Cancer Center, M.D. 10-8-2015. WHO ICTRP: Autologous ROR1R-CAR-T Cells for Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02194374	Studientyp, Intervention
163	Anderson Cancer Center, M.D. 19-10-2015. WHO ICTRP: Fludarabine, Bendamustine and Rituximab Conditioning for Patients With Lymphoid Malignancies. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00880815	Studientyp, Intervention
164	Astellas Pharma Europe, B.V. 21-7-2016. WHO ICTRP: Ribomustin in the First Line Therapy of Chronic Lymphocytic Leukemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02110394	Intervention, Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
165	Astellas Pharma Europe, B.V. 14-3-2016. WHO ICTRP: Ribomustin in the Second Line Therapy of Relapsed or Refractory Indolent B-cell Non-Hodgkin's Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02072967	Studientyp
166	Boehringer, I., I. 9-5-2016. WHO ICTRP: A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, MULTI-CENTER, MULTI-NATIONAL PHASE III TRIAL TO COMPARE EFFICACY AND SAFETY OF BI 695500 PLUS CHEMOTHERAPY VERSUS RITUXIMAB PLUS CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH UNTREATED FOLLICULAR NON-HODGKINÂ´S LYMPHOMA. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-116-12	Indikation
167	Canadian Cancer Trials Group. 11-4-2016. WHO ICTRP: Economic Analysis of Alliance A041202 CLL Study. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02414022	Studientyp
168	Comprehensive Cancer Center of Wake Forest University. 10-8-2015. WHO ICTRP: CPI-613, Bendamustine Hydrochloride, and Rituximab in Treating Patients With Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02168907	Studientyp, Intervention
169	Cooperative study between the West Japan Hematology Study Group and Clinical Research Support Center Kyushu. 21-7-2016. WHO ICTRP: A prospective study of the predictive capabilities of 18[F]-FDG-PET in patients with first relapsed/refractory follicular lymphoma following treatment with Bendamustine+Rituximab therapy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000013756	Indikation
170	Czech CLL Study Group. 16-3-2015. WHO ICTRP: Observational Study in CLL Patients Receiving BR. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02381899	Studientyp
171	Dartmouth-Hitchcock Medical Center. 17-5-2016. WHO ICTRP: BR in Patients With CLL With Comorbidities and/or Renal Dysfunction. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01832922	Studientyp
172	Department of Hematology and Rheumatology, K.U.F.o.M. 21-7-2016. WHO ICTRP: Phase II study of Bendamustine-Rituximab therapy for CD20-positive untreated and advanced follicular lymphoma with poor response to R-CHOP therapy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000013795	Indikation
173	Department of Hematology, I.M.C.S.M.U. 21-7-2016. WHO ICTRP: Phase 1/2 study of the combination of Bendamustine and Rituximab for treatment of relapsed or refractory indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma and mantle cell lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005428	Studientyp, Intervention

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
174	DrMBAgarwal. 21-7-2016. WHO ICTRP: AN INVESTIGATOR INITIATED OBSERVATIONAL STUDY TO EVALUATE THE RESPONSE RATE AND TOXICITY (SAFETY) OF THE COMBINATION OF BENDAMUSTINE AND RITUXIMAB (BR) IN FRESH ADULT CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA PATIENTS. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2011/05/001772	Firstline
175	Emergent Product Development Seattle LLC. 19-2-2015. WHO ICTRP: A Study of TRU-016 in Combination With Rituximab and Bendamustine in Subjects With Relapsed Indolent Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01317901	Intervention
176	Genentech, I. 21-7-2016. WHO ICTRP: A Study of Venetoclax (GDC-0199, ABT-199) in Combination With Bendamustine And MabThera/Rituxan in Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01671904	Intervention
177	Georgetown University. 23-3-2015. WHO ICTRP: Trial of Bendamustine, Lenalidomide and Rituximab in Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) and Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00864942	Studientyp
178	Gifu University Hospital. 21-7-2016. WHO ICTRP: Phase II study of bendamustine, rituximab and cytarabine for patients with relapsed or refractory follicular lymphoma or mantle cell lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000009797	Indikation
179	Gilead, S. 25-5-2015. 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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01088048	Studientyp, Intervention
180	Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto. 27-6-2016. WHO ICTRP: Efficacy and Safety of Bendamustine Plus Rituximab in Chronic Lympocytic Leukemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02491398	Studientyp
181	Gruppo Italiano, S.L. 19-2-2015. WHO ICTRP: Bendamustine and Rituximab As Salvage Therapy In Patients With Chronic Lymphoproliferative Disorders. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01224769	Studientyp, Intervention
182	Gruppo Italiano, S.L. 19-2-2015. WHO ICTRP: Efficacy and Safety Study of Bendamustine With or Without Rituximab in Chronic Lymphoproliferative Disorders. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01832597	Studientyp, Intervention

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
183	Hiroshima University. 21-7-2016. WHO ICTRP: Evaluation on efficacy and safety of a combination therapy of rituximab with bendamustin in the patients with relapsed or resistnat low grade B-cell non-Hodgkin lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000008638	Studientyp
184	Incyte Corporation. 21-7-2016. WHO ICTRP: A Phase 1/2, Open-Label, Dose Escalation, Safety and Tolerability Study of INCB050465 and INCB039110 in Subjects With Previously Treated B-Cell Malignancies. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02018861	Studientyp
185	Juntendo, Y.C.S.G. 21-7-2016. WHO ICTRP: A randomized phase2 study of bendamustine plus Rituximab for relapsing or refractory follicular lymphoma comparing 90 mg/sqm BR vs. 120 mg/sqm BR. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000009243	Indikation
186	Kanagawa Clinical Oncology study Group. 21-7-2016. WHO ICTRP: Phase II trial of bendamustine plus rituximab treatment for relapsed or refractory low grade B-cell non Hodgkin lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005386	Studientyp
187	Keio BRB Study group. 21-7-2016. WHO ICTRP: A clinical phase II study assessing the safety and efficacy of readministration of bendamustine monotherapy or bendamustine/rituximab for relapsed low grade B cell non-Hodgkin lymphoma or mantle cell lymphoma patients previously treated with bendamustine containing chemothearpy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010923	Studientyp
188	Keio BRB Study group. 21-7-2016. WHO ICTRP: Clinical PhII Study: Investigation for safety and efficacy of bendamustine and rituximab, B-R combination therapy for the patients of recurrent and/or refractory low-grade B cell lymphoma or mantle cell lymphoma previously treated with one or two regimen including rituximab. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005613	Studientyp
189	Kinki University School of Medecine. 21-7-2016. WHO ICTRP: Phase 1/2 study of the combination of Bendamustine and Rituximab for treatment of elderly relapsed or refractory indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma and mantle cell lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006513	Studientyp
190	Kristie, B. 18-4-2016. WHO ICTRP: Rituxan/Bendamustine/PCI-32765 in Relapsed DLBCL, MCL, or Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01479842	Studientyp

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
191	Kyoto Prefectural University of Medicine/. 21-7-2016. WHO ICTRP: Phase 2 study evaluating the efficacy and safety of the combination of Bendamustine, Rituximab and Dexamethazone (RBenda-D) for treatment of CD20-positive relapsed or refractory indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma and mantle cell lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000008145	Studientyp
192	Kyoto University Hematology Study Group. 21-7-2016. WHO ICTRP: Phase II clinical trial of combination chemotherapy with bendamustine and rituximab for relapsed or refractory CD20 positive indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma and mantle cell lymphoma patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000008024	Studientyp
193	Massachusetts General Hospital. 19-2-2015. WHO ICTRP: Lenalidomide Plus Bendamustine and Rituximab for Untreated CLL/SLL. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01400685	Population, Intervention
194	Novartis, P. 19-2-2015. WHO ICTRP: Study of HCD122 (Lucatumumab) and Bendamustine Combination Therapy in CD40+ Rituximab-refractory Follicular Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01275209	Indikation
195	Pharmacyclics. 19-2-2015. WHO ICTRP: Safety and Tolerability Study of PCI-32765 Combined With Fludarabine/Cyclophosphamide/Rituximab (FCR) and Bendamustine/Rituximab (BR) in Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01292135	Studientyp
196	Plymouth Hospitals, N.H.S. 28-12-2015. WHO ICTRP: ENRICH Ibrutinib for untreated mantle cell lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN11038174	Indikation
197	Presage, B. 29-6-2015. WHO ICTRP: Feasibility of Assessing Lymphoma Response to Precise Local Injection of Candidate Chemotherapy Agents. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01831505	Studientyp
198	prior sponsor, A. 19-2-2015. WHO ICTRP: Study of ABT-263 When Administered in Combination With Either Fludarabine/Cyclophosphamide/Rituximab or Bendamustine/Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00868413	Studientyp
199	prior sponsor, A. 2-5-2016. WHO ICTRP: A Study Evaluating the Safety and Pharmacokinetics of ABT-199 in Combination With Bendamustine/Rituximab (BR) in Subjects With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01594229	Studientyp

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
200	Sanofi. 11-4-2016. WHO ICTRP: Study Combining SAR245409 With Rituximab or Bendamustine Plus Rituximab in Patients With Indolent Lymphoma, Mantle Cell Lymphoma and Chronic Lymphocytic Leukemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01410513	Studientyp
201	SCRI Development Innovations, L.L.C. 21-7-2016. WHO ICTRP: Study of IPI-145 in Combination With Rituximab or Bendamustine/Rituximab in Hematologic Malignancies. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01871675	Studientyp
202	Society of Lymphoma Treatment in Japan (SoLTJ). 21-7-2016. WHO ICTRP: Phase II study of remission induction therapy with bendamustine and rituximab combination (BR) therapy followed by consolidation therapy with 90Y-labeled iburitumomab tiuxetan for relapsed follicular lymphoma.(BRiZ2012 protocol). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000008793	Indikation
203	Tokyo, w., #39, & medical university. 21-7-2016. WHO ICTRP: Analysis of Rituximab intensification therapy for low grade B-cell lymphoma refractory to Bendamustine. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000007110	Studientyp
204	University of California, S.F. 18-1-2016. WHO ICTRP: Carfilzomib With Bendamustine and Rituximab in Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02187133	Studientyp
205	University of Kansas. 13-4-2015. WHO ICTRP: Peripheral Blood Stem Cell (PBSC) Mobilization in Patients With Relapsed Lymphoma Treated With Bendamustine. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01022021	Studientyp
206	Washington University School of Medicine. 2-5-2016. WHO ICTRP: Bendamustine and Rituximab Alternating With Cytarabine and Rituximab for Untreated Mantle Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02728531	Indikation
207	Weill Medical College of Cornell University. 19-2-2015. WHO ICTRP: Lymphoma Bridge Transplant Study. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02059239	Studientyp
PharmNet.Bund[a]		

a: Studien, die in mehr als einem Register identifiziert wurden, werden einmalig aufgeführt.
b: Eigenstudie des pU, wurde als direkte Evidenz in Abschnitt 4.3.1 eingeschlossen.
c: Die Studienpopulation von NCT01056510 beinhaltet Erstlinien- und vorbehandelte Patienten. Daten zu patientenrelevanten Endpunkten sind nur für die Erstlinienpopulation verfügbar. Der Therapiearm der vorbehandelten Patienten wurde vorzeitig abgebrochen.

Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums:

Clinical Trials.GOV: Last updated

EU Clinical Trials Register: Start Date

International Clincial Trials Registry Platform WHO: Last refreshed on

PharmNet.Bund: Bescheiddatum Bundesbehörde

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-163 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 4-163 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-163 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PCI-32765CLL3001 (= CLL3001)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	**Zielsetzung und Fragestellung:** Bewertung der Wirksamkeit von Ibrutinib in Kombination mit Bendamustin und Rituximab (BR) im Vergleich zu BR in Patienten mit refraktärer oder rezidivierter CLL /SLL
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	**Allokation:** randomisiert (Zuteilungsverhältnis: 1:1; Randomisierungseinheit: Studienteilnehmer); Stratifizierung der Randomisierung nach Refraktärität gegenüber einer Purinanalogabasierten Vortherapie (ja vs. nein) und Anzahl der Vortherapien (1 vs. > 1). **Verblindung:** doppel-blind **Studienhorizon**t: n. a. da ereignisgesteuert **Design:** zweiarmig, parallel, placebokontrolliert **Studienorganisation:** multizentrisch **Phase:** III
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Amendment 1 (12/2012) • Behandlung mit starken CYP2D6-Inhibitoren wird aus den Ausschlusskriterien entfernt Amendment 3 (01/2014) • Ermöglichung einer Ibrutinib-Behandlung in nachfolgender Therapielinie für Patienten, die im Placebo-Arm eine IRC-bestätigte Krankheitsprogression aufwiesen.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
4	Probanden/Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	**Einschlusskriterien:** • ≥ 18 Jahre • Diagnose einer CLL/SLL entsprechend IWCLL 2008 [21] • aktive Erkrankung, die mind. 1 der IWCLL 2008-Kriterien zur Notwendigkeit einer Therapie erfüllt: o Anzeichen eines progressiven Knochenmarkversagens, manifestiert durch Entwicklung oder Verschlechterung einer Anämie oder einer Thrombozytopenie o massive (d. h. mind. 6 cm unter dem linken Rippenbogen) progressive oder symptomatische Splenomegalie o massive (d. h. mind. 10 cm im Durchmesser) Lymphknoten; progressive oder symptomatische Lymphadenopathie o progressive Lymphozytose (Steigerung > 50 % in zwei Monaten) oder Verdopplungszeit der Lymphozyten < sechs Monate o konstitutionelle Symptome • messbare (mind. ein Lymphknoten > 1,5 cm) Lymphknotenerkrankung, bestätigt durch CT • rezidive oder refraktäre CLL nach mind. einer systemischen Vortherapie mit mind. 2 Zyklen eines Chemotherapie-beinhaltenden Regimes • ECOG PS von 0 oder 1 • Vorliegen der folgenden Laborparameter innerhalb von 7 Tagen vor Randomisierung: o absolute Anzahl neutrophiler Granulozyten (ANC) ≥ 1000 Zellen/µL o Thrombozytenzahl ≥ 75.000 Zellen/µL und mehr als 7 Tage seit der letzten Transfusionsgabe o Serum Aspartattransaminase (AST/GOT) oder Alanin-transaminase (ALT/SGPT) < 2,5-fache des oberen Limits der Normalwerte (upper limit of normal, ULN)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		○ gesamt-Bilirubin ≤ 1,5x ULN (ausgenommen aufgrund eines Gilbert's Syndroms) ○ Kreatinin ≤ 2 x ULN und geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) ≥ 40 ml/min • Frauen im gebärfähigen Alter und Männer, die mit einer Frau im gebärfähigen Alter sexuell aktiv sind, müssen während und nach der Studie eine sichere Verhütungsmethode verwenden. Einverständnis der Männer während und nach der Studie kein Sperma zu spenden. Frauen betrifft diese Regelung 12 Monate nach der letzten Rituximab-Dosis oder einen Monat nach der letzten Studienmedikation. Männer: 6 Monate nach der letzten Dosis Bendamustin, 12 Monate nach der letzten Dosis Rituximab oder nach der letzten Studienmedikation • Frauen im gebärfähigen Alter: negativer Serum- oder Urinschwangerschaftstest in der *Screening*-Phase • Fähigkeit zum Verständnis der Studienvorgaben und Bereitschaft diese einzuhalten **Ausschlusskriterien:** • kürzlich erfolgte therapeutische Interventionen: ○ Nitrosoharnstoffe innerhalb von 6 Wochen vor Randomisierung ○ Antikörper zur Krebstherapie innerhalb von 4 Wochen vor Randomisierung ○ Radio- oder Toxin-konjugierte Antikörpertherapie innerhalb von zehn Wochen vor Randomisierung ○ Erhalt jeglicher Chemotherapie oder Radiotherapie innerhalb von 3 Wochen vor Randomisierung ○ Größere Operationen innerhalb von 4 Wochen vor Randomisierung • frühere Behandlung mit Ibrutinib oder anderen BTK-Inhibitoren oder frühere Randomisierung in einer Ibrutinib-Studie • gleichzeitige Teilnahme an einer anderen therapeutischen, klinischen Studie

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• dokumentierte Deletion des kurzen Arms von Chromosom 17 (del17p13.1) in ≥ 20 % der Zellen, festgestellt durch FISH und/oder zytogenetische Voruntersuchungen • Patienten, die bereits eine Bendamustin-enthaltende Vortherapie erhalten haben und nicht auf diese ansprachen oder innerhalb von 2 Jahren rezidivierend waren • Tumorverkleinerung als Therapieziel vor einer Stammzelltransplantation • Erhalt einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation • bekanntes ZNS-Lymphom oder -Leukämie oder Richter- Transformation • unkontrollierte autoimmunhämolytische Anämien (AIHA) oder idiopathische Thrombozytopenie *purpura* (ITP) • chronischer Einsatz von Kortikosteroiden von ≥ 20 mg/Tag • frühere maligne Erkrankung; ausgenommen maligne Erkrankungen: o mit Intention einer kurativen Therapie und keiner bekannten, aktiven Erkrankung für ≥ 3 Jahre vor Randomisierung o adäquat behandelter Nicht-Melanom-Hautkrebs oder Lentigo-maligna-Melanom o in situ Zervix-Karzinom (jeweils ohne Anzeichen einer aktiven Erkrankung) • Schlaganfall oder intrakranielle Blutung oder gegenwärtig aktive, klinisch relevante kardiovaskuläre Erkrankung oder Myokardinfarkt (jeweils innerhalb von 6 Monaten vor Randomisierung) oder jegliche kardiologische Klasse 3 oder Klasse 4 Erkrankung (klassifiziert nach *New York Heart Association Functional Classification*) • Notwendigkeit der Antikoagulation mit Warfarin oder die Behandlung mit einem starken CYP 3A4/5- und/oder CYP2D6-Inhibitor • bekannte HIV- oder Hepatitis C-Infektion oder aktive Hepatitis B-Infektion • stillende oder schwangere Frauen oder Männer, die planen während oder 3 Monate nach der Studienteilnahme, Vater zu werden

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• gegenwärtige akute systemische Infektion oder jegliche lebensbedrohliche Erkrankung, medizinischer Zustand oder Dysfunktion eines Organsystems, die aus Sicht des Prüfarztes die Patientensicherheit oder die Studie gefährden könnte
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Studienorganisation: Asher Chanan-Khan, MD, Mayo Clinic, Jacksonville, Florida, USA 133 Studienzentren in 21 Ländern: Kanada (7), USA (25), Belgien (4), Tschechische Republik (3), Frankreich (7), Deutschland (13), Griechenland (4), Israel (8), Polen (5), Portugal (4), Russland (17), Spanien (6), Schweden (2), Türkei (8), Ukraine (7), UK (4), Argentinien (2), Brasilien (3), Kolumbien (1), Mexiko (2), Südkorea (1)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	*Screening*-Phase: ≤ 30 Tage vor Randomisierung Behandlungsphase: **A und B**: **Bendamustin Hydrochlorid, Rituximab** • Bendamustin Hydrochlorid (i. v.) 70 mg/m^2 über 30 min. für bis zu 6 Zyklen (1 Zyklus = 28 Tage) o Zyklus 1: Tag 2 und 3 o Zyklus 2-6: Tag 1 und 2 • Rituximab (i. v.) o Zyklus 1: Tag 1 375 mg/m^2 o Zyklus 2-6: Tag 1 500 mg/m^2 **A: Placebo** • (p. o.) 3 Kapseln/d **B: Ibrutinib** • (p. o.) 420 mg/d (3 Kapseln à 140 mg) *Follow-up*-Phase: • nach Krankheitsprogression: Zeitraum vom Zeitpunkt der Krankheitsprogression bis Tod, *Lost to Follow up*, Widerruf der Einwilligung oder Studienende • nach Behandlung: Zeitraum von Therapieende bis Krankheitsprogression

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**Primäres Zielkriterium:** • PFS (IRC) **Sekundäre Zielkriterien:** • Nebenwirkungen und Verträglichkeit der Ibrutinib-BR Kombinationstherapie • ORR • Gesamtansprechen (OS) • Anzahl an Patienten mit MRD-negativer Rückbildung • hämatologische Verbesserung • Verbesserung der erkrankungsbedingten und von Patienten berichteten Symptomen • PRO (EORTC QLQ-C30, EQ-5D-5L, EORTC QLQ-CLL 16, FACIT-Fatigue) • Charakterisierung pharmakokinetischer Eigenschaften (PKE) von Ibrutinib und deren potentieller Einfluss auf die PKE von BR • potentielle Beziehung zwischen dem Ausmaß der Exposition von Ibrutinib und relevanten klinischen oder Biomarker-Informationen • Untersuchung von Biomarkern, die mit BCR und kompensatorischer Signalwegen in Verbindung stehen und dessen Assoziation mit Resistenzen gegenüber einer Ibrutinib-Behandlung **Erhebungsmethoden und -zeitpunkte:** • Ansprechen: alle 12 Wo. • Gesamtüberleben: alle 12 Wo. • Nebenwirkungen: *Screening*-Phase, kontinuierlich ab Zyklus 1 bis *End of Treatment Visit* • EORTC QLQ-C30, EQ-5D-5L, EORTC QLQ CLL 16, FACIT-Fatigue: Zyklus 1-12, ab Zyklus 13 jeden 3. Zyklus (jeweils an Tag 1), *End of Treatment Visit*, *Follow-up*-Phase • Biomarker: Zyklus 1 an Tag 1 und 15, *End of Treatment Visit* • PKE: Zyklus 1 an Tag 1, 2 und 15; Zyklus 2-6 an Tag 1 und 2; Zyklus 7-12 an Tag 1 • MRD: alle 12 Wo., *Follow up*-Phase • krankheitsbedingte Symptome: *Screening*-Phase, alle 12 Wo.; Zyklus 1 an Tag 1 und 15; Zyklus 2-6 an Tag 1; Zyklus 7-12 an Tag 1, *End of Treatment Visit*, *Follow-up*-Phase

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Hämatologie: *Screening*-Phase, alle 12 Wo.; Zyklus 1 an Tag 1, 8 und15; Zyklus 2-6 an Tag 1 und 15; Zyklus 7-12 an Tag 1; ab Zyklus 13 jeden 3. Zyklus (jeweils an Tag 1), *End of Treatment Visit*, *Follow-up*-Phase *Follow-up*: • vor Fortschreiten der Krankheit alle 12 Wochen • nach Fortschreiten der Krankheit alle 16 Wochen **Definitionen:** • PFS: Zeitspanne von Randomisierung bis Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache • OS: Zeitraum von Randomisierung bis Tod jeglicher Ursache • Ansprechen: Anzahl der Pat. mit nachweisbarer Erkrankung, die das beste Ansprechen entweder bezüglich CR, Cri, PR oder nPR erreichen • hämatologische Verbesserung: Hämoglobin > 11 g/dL, wenn *Baseline* ≤ 11 g/dL oder Erhöhung um ≥ 2 g/dL über *Baseline*; Thrombozyten ≥ 100,000 Zellen/µL, wenn *Baseline* ≤ 100,000 Zellen/µL oder Erhöhung um ≥ 50 % über *Baseline* • Zeit bis zur Verbesserung im FACIT-Fatigue *Score* • Anteil der Pat. mit MRD-negativer Rückbildung: Anteil der Pat., die den Status MRD-negative Erkrankung erlangen (< CLL Zellen pro 10.000 Leukozyten)
b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn vorgenommen.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Geplante Aufnahme von ca. 580 Teilnehmern (290 pro Arm) 342 PFS-Ereignisse nötig, um einen HR von 0,7 zwischen den Studienarmen nachzuweisen (einseitiges Signifikanzniveau = 0,025; Teststärke = 90 %)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	• geplante Zwischenanalyse für PFS (Wirksamkeit und *Futility*) nach 50 % der geplanten Ereignisse (= 171) • Berechnung der *Stopping Boundaries* erfolgte durch *Lan Demets spending function*; für die Überprüfung des Endpunkts PFS wurden die *Stopping Boundaries* für den 1-seitigen Typ I-Fehler auf 0,025 und für den Typ II-Fehler auf 0,10 festgelegt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte anhand IWRS
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Bei Randomisierung wurde stratifiziert nach: • Refraktärität gegenüber Purinanaloga-Therapie (ja vs. nein) • Anzahl der früheren Therapielinien (1 vs. > 1)
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax/Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Zentrale Randomisierung. Der Randomisierungscode war denjenigen, die die Studie durchführten oder die Daten analysierten nicht bekannt.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Erstellung der Randomisierungsliste durch ein IWRS
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden/Patienten und/oder b) diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten, und/oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) verblindet b) verblindet c) verblindet Randomisierungscodes verbleiben innerhalb des IWRS und werden den Forschern nicht mitgeteilt.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Placebo-Kapseln waren denen von Ibrutinib hinsichtlich Aussehen, Geschmack und Darreichungsform gleich
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	• PFS: Schätzung durch Kaplan Meier-Kurven; Vergleich der Gruppen durch stratifizierten Log Rank-Test; unterstützende Analysen durch nicht-stratifizierten Log Rank-Test und ein Cox Regressionsmodell

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• OS: Vergleich der Gruppen durch stratifizierten Log Rank-Test; Schätzung der Überlebenskurven durch Kaplan Meier-Kurven • Gesamtansprechen: Vergleich der Gruppen durch Cochran-Mantel-Haenszel-Test • Anteil MRD-negativer Rückbildungen: Vergleich durch *Fisher's exact*-Test • Anteil Studienteilnehmer mit hämatologischer Verbesserung: Vergleich durch chi²-Test
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	• Sensitivitätsanalyse für PFS: Beginn einer nachfolgenden antineoplastischen Therapie wird als Ereignis gewertet • Zensierung von Patienten bei letzter Untersuchung ohne Krankheits-progression vor Beginn einer nachfolgenden antineoplastischen Therapie • *Follow-up* mit Krankheitserfassung • Analyse anhand eines nicht-stratifizierten Log Rank-Tests und nicht-stratifiziertes Cox Regressions-Modells • Prüfarzt-Auswertung Subgruppenanalysen: • Alter • Geschlecht • Ethnizität • geographische Region • Krankheitsstadium bei *Screening* • Refraktärität gegenüber einer Purinanaloga-basierten Therapie • Anzahl der Vortherapien • Diagnose (CLL/SLL) • RAI-Status bei *Screening*-Phase • *Baseline* ECOG • *Bulky* Disease • Chromosom 11q-Deletion • Serum β_2 Mikroglobulin zur *Baseline* • erhöhter LDH-Wert zur *Baseline* • IgVH-Mutationsstatus • ZAP-70 Wert • CD-38 Status • Komplex aberranter Karyotyp • gleichzeitige Einnahme jeglicher CYP3A-Inhibitoren • gleichzeitige Einnahem starker CYP3A-Inhibitoren

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) n = 578 A: n = 289 B: n = 289 b) n = 574 A: n = 287 B: n = 287 c) n = 578 A: n = 289 B: n = 289
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	A: n = 189 • Intervention nie erhalten (n = 2) o Nebenwirkung: n = 1 o Wiederruf durch Pat.: n = 1 • Intervention abgebrochen[b]: o Krankheitsprogression: n = 130 o Nebenwirkung: n = 34 o Tod: n = 8 o *Lost to follow-up*: n = 1 o Entscheidung des Prüfarztes: n = 4 o Widerruf des I*nformed Consent*: n = 12 B: n = 86 • Intervention nie erhalten (n = 2) o Nebenwirkung: n = 1 o Prüfarztentscheidung: n = 1 • Intervention abgebrochen[b]: o Krankheitsprogression: n = 14 o Nebenwirkung: n = 41 o Tod: n = 9 o *Lost to follow-up*: n = 1 o Entscheidung des Prüfarztes: n = 4 • Widerruf des *Informed Consent*: n = 17
14	Aufnahme/Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung	Studienaufnahme: 19.09.2012 Nachbeobachtung: 12.01.2015 (*data Cut off*) Langzeit-Nachbeobachtung: laufend
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Beendigung der Studie nach Prüfplan

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
a: nach CONSORT 2010. b: beinhaltet auch Teilnehmer, die keine Intervention erhalten haben ALT: Alanintransaminase; ANC: absolute Anzahl neutrophiler Granulozyten; AST: Serum Aspartattransaminase; BR: Bendamustin und Rituximab; CLL: Chronische Lymphatische Leukämie; CR: *Complete Response* (vollständiges Ansprechen); CRi: CR mit unvollständiger Knochenmark Erholung; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; FISH: Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung; HR: Hazard-Ratio; ITP: idiopathische Thrombozytopenie purpura; i. v.: intravenös; MRD: *Minimal Residual Disease* (minimal verbleibende Erkrankung; n. a.: nicht anwendbar; OS: *Overall Survival* (Gesamtüberleben); PFS: *Progressionfree Survival* (Progressionsfreies Überleben); PKE: Charakterisierung pharmakokinetischer Eigenschaften; p. o.: per os; PR: *Partial Response* (partielle Ansprechen); PS: *Progression Score*; SLL: Kleinzellig Lymphozytisches Lymphom		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

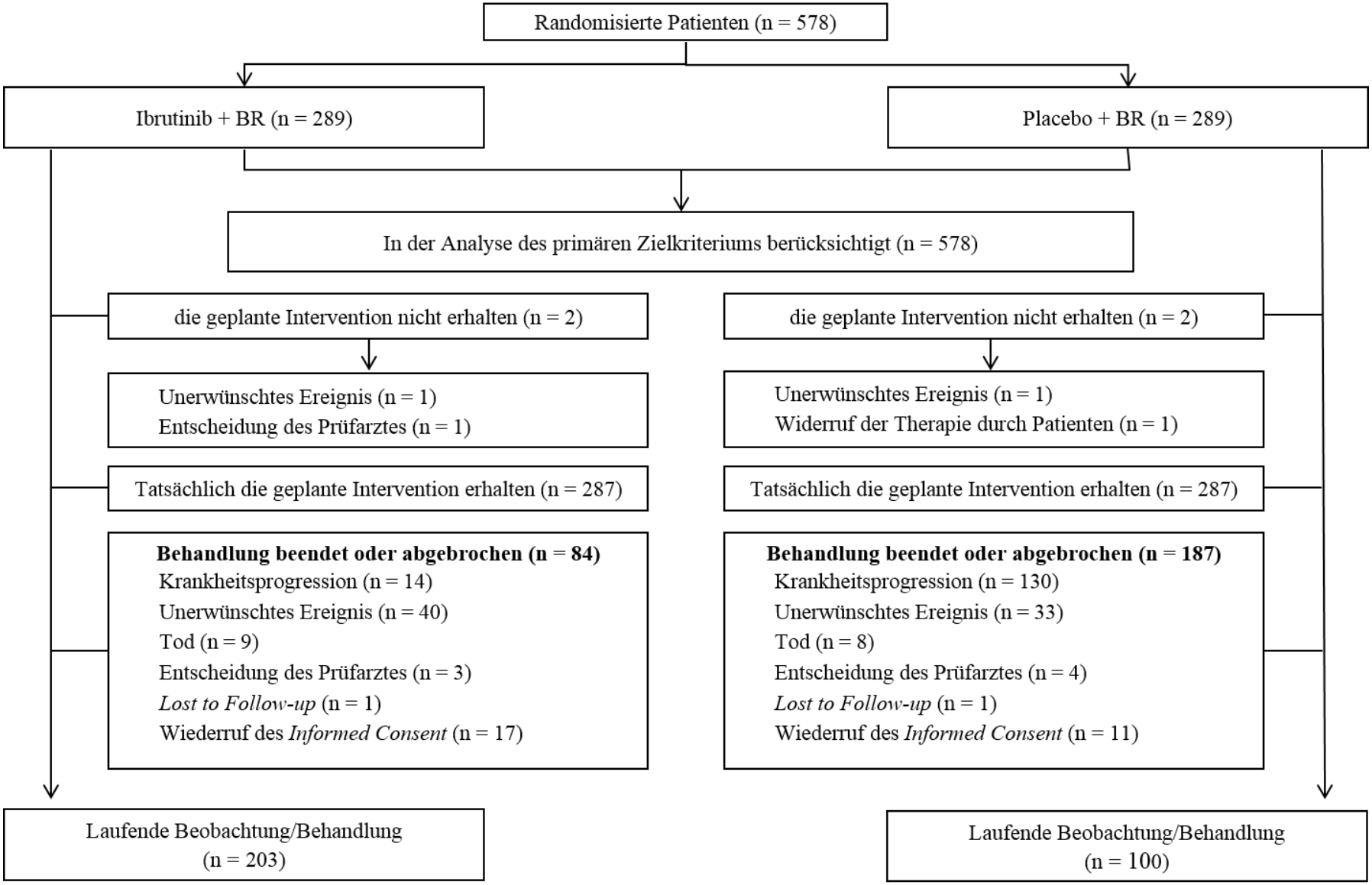

Randomisierte Patienten (n = 578)
Ibrutinib + BR (n = 289)
Placebo + BR (n = 289)
In der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt (n = 578)
die geplante Intervention nicht erhalten (n = 2)
die geplante Intervention nicht erhalten (n = 2)
Unerwünschtes Ereignis (n = 1)
Entscheidung des Prüfarztes (n = 1)
Unerwünschtes Ereignis (n = 1)
Widerruf der Therapie durch Patienten (n = 1)
Tatsächlich die geplante Intervention erhalten (n = 287)
Tatsächlich die geplante Intervention erhalten (n = 287)
Behandlung beendet oder abgebrochen (n = 84)
Krankheitsprogression (n = 14)
Unerwünschtes Ereignis (n = 40)
Tod (n = 9)
Entscheidung des Prüfarztes (n = 3)
Lost to Follow-up (n = 1)
Wiederruf des Informed Consent (n = 17)
Behandlung beendet oder abgebrochen (n = 187)
Krankheitsprogression (n = 130)
Unerwünschtes Ereignis (n = 33)
Tod (n = 8)
Entscheidung des Prüfarztes (n = 4)
Lost to Follow-up (n = 1)
Wiederruf des Informed Consent (n = 11)
Laufende Beobachtung/Behandlung (n = 203)
Laufende Beobachtung/Behandlung (n = 100)

Tabelle 4-164 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie NCT01456351

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	**Zielsetzung und Fragestellung:** Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Bendamustin oder Fludarabin in Kombination mit Rituximab bei Patienten mit refraktärem, indolentem Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) und Mantelzell-Lymphom (*Mantel Cell Lymphoma*, MCL)
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	**Allokation:** randomisiert (Zuteilungsverhältnis: 1:1; Randomisierungseinheit: Studienteilnehmer); Stratifizierung der Randomisierung nach histologischem Lymphom Subtyp und nach der letzten vorherigen Therapie, die die Studienteilnehmer erhalten hatten. **Verblindung:** keine **Studienhorizont:** k. A. **Design:** zweiarmig, parallel, Nicht-Unterlegenheitsstudie **Studienorganisation:** multizentrisch **Phase:** III
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Amendment (Juli 2006) • Erhöhung der Stichprobengröße auf 240 Teilnehmer • Gabe einer Rituximab-Erhaltungstherapie (375 mg/m² Rituximab, einzeln, einmalig alle drei Monate für bis zu zwei Jahre) bei Patienten mit follikulärem Lymphom, die auf Rituximab in Kombination mit Bendamustin oder mit Fludarabin ansprachen.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
4	Probanden/Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	**Einschlusskriterien:** • ≥ 18 Jahre • Patienten mit histologisch verifiziertem (histologischer Bericht nicht älter als sechs Monate) CD20-positiven B-Zell-Lymphom der folgenden Entitäten: • Follikuläres Lymphom Grad 1 und 2 • Immunozytom und lymphoplasmo-zytisches Lymphom (Waldenström's Makroglobulinämie) • Randzonen-Lymphome, nodal und generalisiert • Mantelzell-Lymphome • Kleine lymphozytische Lymphome (CLL ohne leukämische Eigenschaften) • Nicht-spezifiziertes/klassifiziertes Lymphom von geringer Malignität • Wiederkehrende Erkrankung (Remissionsdauer mindestens 3 Monate), unabhängig vom Typ oder der Quantität vorheriger Therapien, mit Ausnahme von Rituximab-beinhaltenden Regimen oder wenn die Remissionsdauer >1 Jahr nach Rituximab-beinhaltenden Regimen beträgt, oder refraktär auf vorherige Therapien (Progression während der Therapie oder innerhalb von 3 Monaten nach Beendung), mit Ausnahme der refraktären Erkrankung gegenüber Purinanaloga oder Bendamustin • Therapiebedarf, mit Ausnahme von Mantelzell-Lymphomen • Stadium II (*Bulky Disease* > 7,5 cm), III oder IV • Schriftliche Einwilligungserklärung • WHO *Performance Status* 0-2 • Histologie nicht älter als 6 Monate • Abgesehen von MCL, wurden Patienten mit definierter Behandlungsindikation eingeschlossen, einschließlich B-Symptomen, hämatopoetischem Versagen (Hämoglobin < 110 g/L, Granulozyten < 1500 pro µL, und Thrombozyten < 100.000 Zellen pro µL), große Tumorlast (drei Bereiche > 5 cm

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• oder ein Bereich > 5 cm), schneller Progression (Anstieg der Tumormasse > 50 % in sechs Monaten) und Komplikationen durch die Erkrankung (z. B. Schmerzen, Milzinfarkt oder Hyperviskositätssyndrom) **Ausschlusskriterien:** • Voraussetzungen nicht erfüllt • Möglichkeit zur ersten, potentiellen kurativen Radiotherapie • Refraktär auf Rituximab-beinhaltendes Regime • Komorbiditäten wie schwere Erkrankungen des Herzen, der Lunge, der Leber oder der Niere, schwere Hypertension oder Diabetes, aktive Autoimmunerkrankung und aktive Infektionen (z. B. Hepatitis) die Antibiotika benötigen • HIV-positive Patienten, Patienten mit schweren psychiatrischen Erkrankungen, anamnestischen Malignomen, sekundären Malignomen, stillende oder schwangere Frauen • Potentiell heilbare Patienten oder Patienten bei welchen *non-compliance* (keine Zustimmung) erwartet werden kann
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Studienorganisation: Jurgen Barth, Universität Giessen Prof. Mathias Rummel, Universität Giessen 55 Studienzentren in Deutschland (Universitäre Krankenhäuser, allgemeine Krankenhäuser, Privatpraxen)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	**A**: **Bendamustin + Rituximab** • Bendamustin: 90 mg/m^2 an Tag 1 und 2, gegeben als 30 minütige Infusion) • Rituximab: 375 mg/m², Tag 1 Alle 28 Tage für maximal sechs 28-Tageszyklen **B: Fludarabin + Rituximab** • Fludarabin: 25 mg/m², Tage 1-3 • Rituximab: 375 mg/m², Tag 1 Alle 28 Tage für maximal sechs 28-Tageszyklen

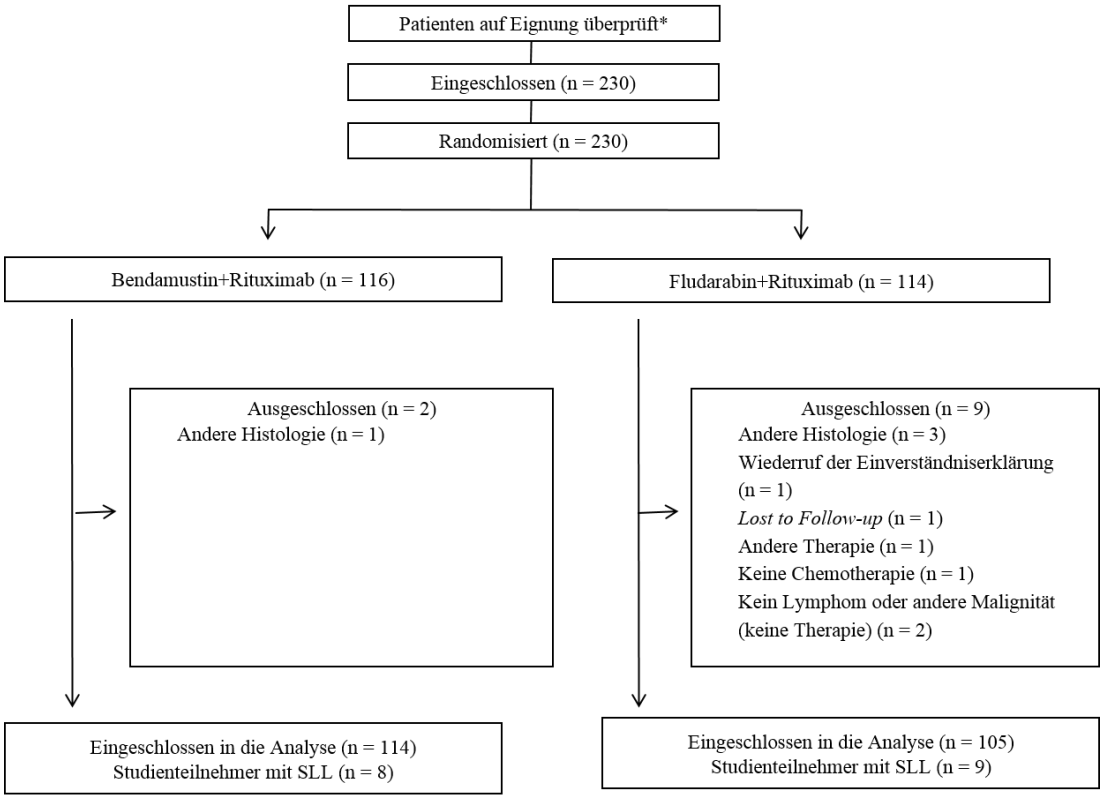
Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Generell: Prophylaktische Gabe von Antibiotika oder Wachstumsfaktoren war nicht generell empfohlen, außer in Fällen von schwerer Granulozytopenie
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**Primäres Zielkriterium:** • PFS (IRC) **Sekundäre Zielkriterien:** • Gesamtansprechen (OR) • Vollständiges Ansprechen (CR) • Gesamtüberleben (OS) • Akute toxische Effekte • Späte toxische Effekte der Behandlung **Erhebungsmethoden und -zeitpunkte:** • Wiederaufnahme der Erkrankung der Patienten mittels klinischer Erfassung und CT-Imaging nach drei Behandlungszyklen • Im Falle von Ansprechen: Behandlungsverlängerung für max. sechs Zyklen • Bei vollständigem Ansprechen mit bestätigender Knochenmarkbiopsie die vor dem Ende des sechsten Zyklus eintrat, konnten zwei consolidative Zyklen für maximal sechs Zyklen verabreicht werden • Remissionsdauer oder PFS erfasst durch klinische Bewertung alle drei Monate und durch CT Scan und Sonographische Untersuchung alle sechs Monate bis Rückfall. **Definitionen:** • PFS: Zeit zwischen erster Behandlung und einer der folgenden Ereignisse: Krankheitsprogression, Rückfall nach Ansprechen oder Tod jeglicher Ursache
b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	K. A.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Geplante Aufnahme von 230 Teilnehmern Erwartete Aufnahme von 156 Teilnehmern Erhöhte Aufnahme von 240 Teilnehmern HR von 1,0, Zweiseitiges Signifikanzniveau, Log-Rank Test, Teststärke = 95 %
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	k. A.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	K. A.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Bei Randomisierung wurde stratifiziert nach: • histologischem Subtyp vom Lymphom • der letzten vorherigen Therapie, die die Studienteilnehmer erhalten hatten
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	Studienteilnehmer wurden einer präspezifizierten Randomisierungsliste mit vertauschten Blöcken von zufällig gewählter Blockgröße, zugewiesen. Patienten, Ärzte und Individuen die die *Outcomes* erfassen und die Daten analysieren waren gegenüber der Behandlungszuteilung nicht verblindet. Alle Daten wurden in der StiL Hauptverwaltung aufgezeichnet.
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?	Die Randomisierung wurde durch die StiL Hauptverwaltung (Giessen, Deutschland; durch Wissenschaftlicher Service Pharma GmbH) durchgeführt.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden/Patienten und/oder b) diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten, und/oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	d) nicht verblindet e) nicht verblindet f) nicht verblindet
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	• Schätzung durch Kaplan Meier-Kurven; Vergleich der Gruppen durch Log Rank-Test und Cox Regressionsmodell mit schrittweisem, rückwärtigem Variablen-selektionsansatz ($p > 0,1$) für Multivariate Analysen und zur Berechnung von HR mit Konfidenzintervall • Toxische Effekte: Vergleich mit Fisher's Exakt oder Chi-Quadrat-Test • Ausgenommen vom primären Endpunkt waren alle statistischen Tests exploratorisch und nicht prospektiv definiert und es wurden keine Adjustierungen für Vielfältigkeit vorgenommen • Alle Tests sind zweiseitig
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	• Post-hoc *superiority analysis*

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) n = 230 A: n = 116 B: n = 114 b) n = 219 A: n = 114 B: n = 105 c) n = 219 A: n = 114 B: n = 105
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	A: n = 2 • Andere Histologie (n = 2) B: n = 9 • Anderer Histologie (n = 3) • Widerruf der Einverständniserklärung (n = 1) • *Lost to follow-up* (n = 1) • Andere Therapie (n = 1) • Keine Chemotherapie (n = 1) • Kein Lymphom oder andere Malignität (keine Therapie) (n = 2)
14	Aufnahme/Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung	Studienbeginn: 09.2003 Primäres Ende der Studie/ der Datenerhebung: 08.2010 Beendigung der Studie: 12.2010
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	k. A.

a: nach CONSORT 2010.
BR: Bendamustin und Rituximab; CR: *Complete Response* (vollständiges Ansprechen); CT: Computertomographie; HR: Hazard-Ratio; k. A.: Keine Angabe; NHL: Non-Hodgkin-Lymphom; MCL: *Mantel Cell Lymphoma* (Mantelzell-Lymphom); OR: *Overall Response* (Gesamtansprechen); OS: *Overall Survival* (Gesamtüberleben); PFS: *Progressionfree Survival* (Progressionsfreies Überleben)

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



*Beurteilung zum Einschluss von Patienten erfolgte durch Ärzte der beteiligten Zentren, keine weiteren Informationen hierzu verfügbar.

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 4-165 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CLL3001

Studie: CLL3001

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll CLL3001 [4]	A
Studienbericht CLL3001 [38]	B
Studienregister clinicaltrial.gov: NCT01611090 [44] ICTRP: EudraCT2012-000600-15 [45] clinicaltrials.register: EudraCT2012-000600-15 [47] PharmNet-Bund: EudraCT2012-000600-15 [46]	C
Publikation Hallek et al. [57]	D
Publikation Chanan-Khan et al. [48]	E

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:
A, B, C, D,E

1.

<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:
A, B, D

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> 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, D

<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, C, D, E

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E

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, D

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

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:
A, B, D

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung der Teilnehmer in der Studie CLL3001 erfolgte computergestützt durch ein *Interactive Web Response*-System. Sowohl Studienteilnehmer als auch die behandelnden Prüfärzte waren verblindet. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es wurden auf Studienebene keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial der Studie CLL3001 ist somit als niedrig anzusehen.

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt
Endpunkt: Mortalität (Gesamtüberleben)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
   A, B, C, D, E

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☐ **ja** ☒ **nein**

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

Es war Studienteilnehmern der BR + Placebo-Gruppe möglich, aufgrund von Krankheitsprogression zum Interventions-Arm zu wechseln. Dieses *Cross-over* bedingt eine potenzielle Verzerrung des Endpunkts zuugunsten von Ibrutinib + Bendumstin + Rituximab

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Daten zum Gesamtüberleben wurden verblindet erhoben. Ein Abgleich der Studienunterlagen ergab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
Durch die konservative Auswertung der Daten nach dem ITT-Prinzip, geht mit dem *Cross-over* der Teilnehmer der BR + Placebo-Gruppe eine Überschätzung des Therapieeffektes im Kontroll-Arm einher. 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 Ergebniss zugunsten von BR + Ibrutinib für diesen Endpunkt trotzdem von einer hohen Ergebnissicherheit ausgegangen werden.

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
A, B, C, D, E

Die Studie CLL3001 wurde im doppel-blinden Design durchgeführt. Die erhobenen Daten wurden an ein unabhängiges, verblindetes Komitee übermittelt. Ansprechen auf die Therapie und Krankheitsprogression wurden durch das verblindete Komitee anhand der IWCLL 2008-Kriterien festgelegt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die erhobenen Daten wurden an ein unabhängiges, verblindetes Komitee übermittelt. Ansprechen auf die Therapie und Krankheitsprogression wurden durch das verblindete Komitee anhand der IWCLL 2008-Kriterien festgelegt. Ein Abgleich der Studienunterlagen ergab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar 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, C, D, E

Die Studie CLL3001 wurde im doppel-blinden Design durchgeführt. Die erhobenen Daten wurden an ein unabhängiges, verblindetes Komitee übermittelt. Ansprechen auf die Therapie und Krankheitsprogression wurden durch das verblindete Komitee anhand der IWCLL 2008-Kriterien festgelegt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die erhobenen Daten wurden an ein unabhängiges, verblindetes Komitee übermittelt. Ansprechen auf die Therapie und Krankheitsprogression wurden durch das verblindete Komitee anhand der IWCLL 2008-Kriterien festgelegt. Ein Abgleich der Studienunterlagen ergab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar 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, D

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie CLL3001 wurde im doppel-blinden Design durchgeführt.

Endpunkt: Lebensqualität (FACIT-Fatigue, EORTC QLQ-C30, EQ-5D-5L, EORTC QLQ-CLL16)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
A, B, C, D
Bei der Studie CLL3001 handelt sich um eine doppel-blinde Phase-III-Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Ein Abgleich der Studienunterlagen ergab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar darstellt, so dass ein möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Die Studie CLL3001 wurde im doppel-blinden Design durchgeführt. Ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit auf die Ergebnisse des Endpunktes *Lebensqualität* und eine hieraus resultierende mögliche Verzerrung kann ausgeschlossen werden. Aus diesen Gründen ist das Verzerrungspotenzial für *Lebensqualität* als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Nebenwirkungen

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
A, B, C, D

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie CLL3001 wurde im doppel-blinden Design durchgeführt. Ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit auf die Ergebnisse des Endpunktes *Nebenwirkungen* und eine hieraus resultierende mögliche Verzerrung kann ausgeschlossen werden.

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: