Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ibrutinib (IMBRUVICA®)

Janssen-Cilag GmbH

Modul 4 A

IMBRUVICA® in Kombination mit Obinutuzumab zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 30.08.2019

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis **4**
Abbildungsverzeichnis **11**
Abkürzungsverzeichnis **13**
4 Modul 4 – allgemeine Informationen **17**
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 18
4.2 Methodik 39
4.2.1 Fragestellung 39
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung 43
4.2.3 Informationsbeschaffung 50
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 50
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche 50
4.2.3.3 Suche in Studienregistern 52
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien 54
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise 55
4.2.5 Informationssynthese und -analyse 58
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien 58
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien 60
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika 60
4.2.5.2.2 Patientenrelevanz der erhobenen Endpunkte und deren Operationalisierung 61
4.2.5.2.3 Analysepopulationen 69
4.2.5.2.4 Erläuterungen zur verwendeten statistischen Methodik 78
4.2.5.3 Meta-Analysen 79
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen 80
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren 81
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche 84
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen 86
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 86
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 86
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 86
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche 88
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern 91
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 92
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 93
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen 93
4.3.1.2.1.1 Studiendesign 99
4.3.1.2.1.2 Patientenpopulation 99
4.3.1.2.1.3 Intervention 99

4.3.1.2.1.4 Vergleichstherapie ... 99
4.3.1.2.1.5 Dauer der Therapie ... 100
4.3.1.2.1.6 Analysezeitraum ... 100
4.3.1.2.1.7 Datenschnitte ... 100
4.3.1.2.1.8 Endpunkte ... 101
4.3.1.2.1.9 Patientencharakteristika ... 101
4.3.1.2.1.10 Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ... 101
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 102
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 103
4.3.1.3.1 Endpunkt - RCT ... 105
4.3.1.3.1.1 Mortalität - Gesamtüberleben ... 106
4.3.1.3.1.2 Morbidität - Progressionsfreies Überleben (PFS) - RCT ... 112
4.3.1.3.1.3 Morbidität - Zeit bis zur nachfolgenden CLL-Therapie – RCT ... 123
4.3.1.3.1.4 Morbidität – Gesamtansprechen - RCT ... 127
4.3.1.3.1.5 Morbidität - EQ-5D VAS – RCT ... 135
4.3.1.3.1.6 Sicherheit und Verträglichkeit – RCT ... 146
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT ... 204
4.3.1.3.2.1 Teilpopulation - FCR-ungeeignete ... 205
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 220
4.3.2 Weitere Unterlagen ... 225
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 225
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 225
4.3.2.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 225
4.3.2.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 227
4.3.2.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern ... 230
4.3.2.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 231
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 232
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 233
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT ... 233
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 236
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 236
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 236
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 236
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 237
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 237
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 238
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 239
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 239
4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 239
4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 241
4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern ... 244

4.3.2.3.1.4 Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 245
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 247
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 258
4.3.2.3.3.1 Endpunkt Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen ... 258
4.3.2.3.3.2 Endpunkt progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen ... 262
4.3.2.3.3.3 Endpunkt Gesamtansprechen – weitere Untersuchungen ... 267
4.3.2.3.3.4 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen ... 269
4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen ... 270
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ... 271
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 271
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 272
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 287
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... 288
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 288
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 288
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ... 288
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten ... 289
4.6 Liste der eingeschlossenen Studien ... 290
4.7 Referenzliste ... 292
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche ... 297
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern ... 308
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) ... 313
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern) ... 316
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT ... 393
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten ... 435
Anhang 4-G : Weitere Analysen - FCR-ungeeignete Population (konservativ) und Studienpopulation ... 473
Anhang 4-H : Kaplan-Meier-Kurven für die ITT-Population, Teilpopulation FCR-ungeeignet und Zuschnitt FCR-ungeeignet (konservativ) ... 538

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Übersicht der Studienergebnisse ... 24
Tabelle 4-2: Ein - und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) ... 46
Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung für die Teilpopulation 3 17p-Deletion/TP53-Mutation und/oder Chemo-Immuntherapie ungeeignet (Suche nach RCT für einen indirekten Vergleich) ... 48
Tabelle 4-4: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung für die Teilpopulation 3 17p-Deletion/TP53-Mutation und/oder Chemo-Immuntherapie ungeeignet (Suche nach weiteren Untersuchungen für einen historischen Vergleich mit der zVT) ... 49
Tabelle 4-5: Übersicht über durchgeführte Literaturrecherchen ... 52
Tabelle 4-6: Anforderungen an die Aussage zur Beleglage ... 58
Tabelle 4-7: Endpunkte der Nutzendimension *Sicherheit und Verträglichkeit* ... 67
Tabelle 4-8: Darstellung der Kriterien und deren Definition für den Zuschnitt der Teilpopulation FCR-ungeeignet ... 71
Tabelle 4-9: Klinische Stadieneinteilung der CLL nach Binet (1981) ... 75
Tabelle 4-10: Klinische Stadieneinteilung der CLL nach Rai (1975) ... 76
Tabelle 4-11: Analysepopulationen in der Studie iLLUMINATE ... 77
Tabelle 4-12: Präspezifizierte Subgruppenanalysen der iLLUMINATE-Studie ... 82
Tabelle 4-13: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 87
Tabelle 4-14: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 87
Tabelle 4-15: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 91
Tabelle 4-16: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 93
Tabelle 4-17: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 94
Tabelle 4-18: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 96
Tabelle 4-19: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 97
Tabelle 4-20: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 102
Tabelle 4-21: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 103
Tabelle 4-22: Übersicht zur Darstellung der in Modul 4.3.1.3 gezeigten Ergebnisse ... 104

Tabelle 4-23: Operationalisierung von Gesamtüberleben ... 106
Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 106
Tabelle 4-25: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum 2. Datenschnitt ... 108
Tabelle 4-26: Operationalisierung von progressionsfreiem Überleben ... 112
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für progressionsfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 113
Tabelle 4-28: Ergebnisse für Morbidität – progressionsfreies Überleben (IRC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum 1. Datenschnitt ... 114
Tabelle 4-29: Ergebnisse für Morbidität – progressionsfreies Überleben (INV) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum 1. Datenschnitt ... 117
Tabelle 4-30: Ergebnisse für Morbidität – progressionsfreies Überleben (INV) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum 2. Datenschnitt ... 120
Tabelle 4-31: Operationalisierung von der Zeit bis zur nachfolgenden CLL-Therapie ... 123
Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Zeit bis zur nachfolgenden CLL-Therapie in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 123
Tabelle 4-33: Ergebnisse für Morbidität – Zeit bis zur nachfolgenden CLL-Therapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum 2. Datenschnitt ... 124
Tabelle 4-34: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtansprechens ... 127
Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für das Gesamtansprechen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 128
Tabelle 4-36: Ergebnisse für Morbidität – Gesamtansprechen (IRC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum 1. Datenschnitt ... 129
Tabelle 4-37: Ergebnisse für Morbidität – Gesamtansprechen (INV) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum 1. Datenschnitt ... 131
Tabelle 4-38: Ergebnisse für Morbidität – Gesamtansprechen (INV) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum 2. Datenschnitt ... 133
Tabelle 4-39: Operationalisierung EQ-5D VAS Fragebogens ... 135
Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ-5D VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 136
Tabelle 4-41: *Compliance* für die EQ-5D VAS in der FCR-ungeeigneten Teilpopulation ... 137
Tabelle 4-42: *Compliance* für die EQ-5D VAS in der Sensitivitätsanalyse des konservativen Zuschnitts der FCR-ungeeigneten Patienten ... 139
Tabelle 4-43: *Compliance* für die EQ-5D VAS in der Studienpopulation ... 141
Tabelle 4-44: Ergebnisse für Morbidität – EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 144
Tabelle 4-45: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen ... 147
Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit und Verträglichkeit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 149

Tabelle 4-47: Übersicht über unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 152

Tabelle 4-48: Übersicht über PT *Infusionsreaktionen* (IRR)* mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum 2. Datenschnitt ... 161

Tabelle 4-49: Detaildarstellung der ≥ 10 %- häufigsten jeglichen unerwünschten Ereignisse nach der Klassifikation *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation FCR-ungeeignet ... 169

Tabelle 4-50: Detaildarstellung der ≥ 5 %- häufigsten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse nach der Klassifikation *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation FCR-ungeeignet ... 178

Tabelle 4-51: Detaildarstellung der ≥ 5 %- häufigsten schweren unerwünschten Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3) nach der Klassifikation *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation FCR-ungeeignet ... 182

Tabelle 4-52: Detaildarstellung der ≥ 1 %- häufigsten unerwünschten Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten nach der Klassifikation *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation FCR-ungeeignet ... 187

Tabelle 4-53: Detaildarstellung der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse nach der Klassifikation *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation FCR-ungeeignet ... 195

Tabelle 4-54: Detaildarstellung der ≥ 10 % häufigsten jeglichen unerwünschten Ereignisse nach der Klassifikation *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Sensitivitätsanalyse – FCR-ungeeignet (konservativ) ... 199

Tabelle 4-55: Detaildarstellung der ≥ 5 %- häufigsten schweren unerwünschten Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3) nach der Klassifikation *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Sensitivitätsanalyse – FCR-ungeeignet (konservativ) ... 201

Tabelle 4-56: Ergebnisse der Interaktionstests der Mortalitäts- und Morbiditätsendpunkte der Studie iLLUMINATE ... 205

Tabelle 4-57: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p < 0,05; Endpunkt Progressionsfreies Überleben (INV) zum 2. Datenschnitt ... 207

Tabelle 4-58: Zusätzliche Subgruppenanalyse IGHV-Mutationsstatus für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben (INV) zum 2. Datenschnitt ... 207

Tabelle 4-59: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p < 0,05; Endpunkt Gesamtansprechen (IRC) zum 1. Datenschnitt ... 208

Tabelle 4-60: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p < 0,05; Endpunkt Gesamtansprechen (INV) zum 2. Datenschnitt ... 209

Tabelle 4-61: Ergebnisse der Interaktionstests für die Endpunktkategorie Sicherheit und Verträglichkeit der Studie iLLUMINATE zum 2. Datenschnitt ... 211

Tabelle 4-62: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p < 0,05; Endpunktkategorie Sicherheit und Verträglichkeit zum 2. Datenschnitt ... 213

Tabelle 4-63: Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit auf SOC- und PT-Ebene der Studie iLLUMINATE zum 2. Datenschnitt.... 216

Tabelle 4-64: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p < 0,05; Endpunktkategorie Sicherheit und Verträglichkeit auf SOC- und PT-Ebene zum 2. Datenschnitt.... 217

Tabelle 4-65: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Studien für indirekte Vergleiche 226

Tabelle 4-66: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.... 227

Tabelle 4-67: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem Brückenkomparator Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab für einen möglichen indirekten Vergleich in der Teilpopulation 17p-Deletion/TP53-Mutation und/oder Chemo-Immuntherapie ungeeignet 230

Tabelle 4-68: Studienpool – RCT für indirekte Vergleiche 232

Tabelle 4-69: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 233

Tabelle 4-70: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.... 233

Tabelle 4-71: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.... 234

Tabelle 4-72: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche 234

Tabelle 4-73: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.... 235

Tabelle 4-74: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 237

Tabelle 4-75: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.... 237

Tabelle 4-76: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 238

Tabelle 4-77: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 240

Tabelle 4-78: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 240

Tabelle 4-79: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – Weitere Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ibrutinib für einen möglichen historischen Vergleich in der Teilpopulation 17p-Deletion/TP53 Mutation Chemo-Immuntherapie ungeeignet.... 244

Tabelle 4-80: Studienpool – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.... 246

Tabelle 4-81: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Weitere Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie 248

Tabelle 4-82: Charakterisierung der Interventionen – Weitere Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 251
Tabelle 4-83: Charakterisierung der Studienpopulationen – Weitere Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 252
Tabelle 4-84: Operationalisierung von Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen ... 258
Tabelle 4-85: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in weiteren Untersuchungen ... 259
Tabelle 4-86: Ergebnisse für Mortalität – Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 260
Tabelle 4-87: Operationalisierung von progressionsfreiem Überleben – weitere Untersuchungen ... 262
Tabelle 4-88: Bewertung des Verzerrungspotenzials für progressionsfreies Überleben in weiteren Untersuchungen ... 263
Tabelle 4-89: Ergebnisse für Morbidität – progressionsfreies Überleben aus weiteren Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 264
Tabelle 4-90: Operationalisierung von Gesamtansprechen – weitere Untersuchungen ... 267
Tabelle 4-91: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtansprechen in weiteren Untersuchungen ... 268
Tabelle 4-92: Ergebnisse für Morbidität – Gesamtansprechen aus weiteren Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 269
Tabelle 4-93: Übersicht der Studienergebnisse ... 273
Tabelle 4-94: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens ... 287
Tabelle 4-95 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie iLLUMINATE (PCYC-1130-CA) ... 393
Tabelle 4-96 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Burger 2019 ... 415
Tabelle 4-97 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Woyach 2018 ... 420
Tabelle 4-98 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Ahn 2018 ... 427
Tabelle 4-99 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für iLLUMINATE-Studie ... 436
Tabelle 4-100 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie Burger et al., 2019 ... 451
Tabelle 4-101 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie Woyach et al., 2018 ... 456
Tabelle 4-102 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie Ahn et al., 2018 ... 462
Tabelle 4-103 (Anhang): Charakterisierung der Sensitivitätsanalyse – FCR-ungeeignete (konservativ) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 473

Tabelle 4-104 (Anhang): Ergebnisse der Interaktionstests für die Endpunktkategorien Mortalität und Morbidität der Studie iLLUMINATE in der Analysepopulation FCR-ungeeignet (konservativ) ... 475

Tabelle 4-105 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p < 0,05; Endpunkt progressionsfreies Überleben (IRC) zum 1. Datenschnitt (26.03.2018) ... 477

Tabelle 4-106 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p < 0,05; Endpunkt progressionsfreies Überleben (INV) zum 2. Datenschnitt (26.02.2019) ... 478

Tabelle 4-107 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p < 0,05; Endpunkt Gesamtansprechen (IRC) zum 1. Datenschnitt (26.03.2018) ... 479

Tabelle 4-108 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p < 0,05; Endpunkt Gesamtansprechen (INV) zum 2. Datenschnitt (26.02.2019) ... 480

Tabelle 4-109 (Anhang): Ergebnisse der Interaktionstests für die Endpunktkategorie Sicherheit und Verträglichkeit der Studie iLLUMINATE in der Analysepopulation FCR-ungeeignet (konservativ) zum 2. Datenschnitt (26.02.2019) ... 481

Tabelle 4-110 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p < 0,05; Endpunkt unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten zum 2. Datenschnitt (26.02.2019) ... 483

Tabelle 4-111 (Anhang): Detaildarstellung der unerwünschten Ereignisse mit einer Häufigkeit ≥ 10 % nach der Klassifikation SOC und PT in der Studie iLLUMINATE in der Analysepopulation FCR-ungeeignet (konservativ) zum 2. Datenschnitt (26.02.2019) ... 484

Tabelle 4-112 (Anhang): Detaildarstellung der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse mit einer Häufigkeit ≥ 5 % nach der Klassifikation SOC und PT in der Studie iLLUMINATE in der Analysepopulation FCR-ungeeignet (konservativ) zum 2. Datenschnitt (26.02.2019) ... 493

Tabelle 4-113 (Anhang): Detaildarstellung der unerwünschten Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3 mit einer Häufigkeit ≥ 5 % nach der Klassifikation SOC und PT in der Studie iLLUMINATE in der Analysepopulation FCR-ungeeignet (konservativ) zum 2. Datenschnitt (26.02.2019) ... 496

Tabelle 4-114 (Anhang): Detaildarstellung der unerwünschten Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, mit einer Häufigkeit ≥ 1 % nach der Klassifikation SOC und PT in der Studie iLLUMINATE in der Analysepopulation FCR-ungeeignet (konservativ) zum 2. Datenschnitt (26.02.2019) ... 501

Tabelle 4-115 (Anhang): Ergebnisse der Interaktionstests für die Endpunktkategorien Mortalität und Morbidität der Studie iLLUMINATE in der ITT-Population ... 507

Tabelle 4-116 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p < 0,05; Endpunkt progressionsfreies Überleben (IRC) zum 1. Datenschnitt (26.03.2018) ... 509

Tabelle 4-117 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p < 0,05; Endpunkt progressionsfreies Überleben (INV) zum 2. Datenschnitt (26.02.2019) ... 510

Tabelle 4-118 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p < 0,05; Endpunkt Gesamtansprechen (IRC) zum 1. Datenschnitt (26.03.2018) ... 511

Tabelle 4-119 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p < 0,05; Endpunkt Gesamtansprechen (INV) zum 2. Datenschnitt (26.02.2019) ... 512

Tabelle 4-120 (Anhang): Ergebnisse der Interaktionstests für die Endpunktkategorie Sicherheit und Verträglichkeit der Studie iLLUMINATE in der ITT-Population zum 2. Datenschnitt (26.02.2019) ... 513

Tabelle 4-121 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p < 0,05; Endpunkt jegliche unerwünschte Ereignisse zum 2. Datenschnitt (26.02.2019) ... 515

Tabelle 4-122 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p < 0,05; Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zum 2. Datenschnitt (26.02.2019) ... 516

Tabelle 4-123 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p < 0,05; Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad ≥ 3 zum 2. Datenschnitt (26.02.2019) ... 517

Tabelle 4-124 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p < 0,05; Endpunkt unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten zum 2. Datenschnitt (26.02.2019) ... 518

Tabelle 4-125 (Anhang): Detaildarstellung der unerwünschten Ereignisse mit einer Häufigkeit ≥ 10 % nach der Klassifikation SOC und PT in der Studie iLLUMINATE in der ITT-Population zum 2. Datenschnitt (26.02.2019) ... 520

Tabelle 4-126 (Anhang): Detaildarstellung der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse mit einer Häufigkeit ≥ 5 % nach der Klassifikation SOC und PT in der Studie iLLUMINATE in der ITT-Population zum 2. Datenschnitt (26.02.2019) ... 528

Tabelle 4-127 (Anhang): Detaildarstellung der unerwünschten Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3 mit einer Häufigkeit ≥ 5 % nach der Klassifikation SOC und PT in der Studie iLLUMINATE in ITT-Population zum 2. Datenschnitt (26.02.2019) ... 531

Tabelle 4-128 (Anhang): Detaildarstellung der unerwünschten Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, mit einer Häufigkeit ≥ 1 % nach der Klassifikation SOC und PT in der Studie iLLUMINATE in der ITT-Population zum 2. Datenschnitt (26.02.2019) ... 535

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 89

Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 90

Abbildung 4-3: Kaplan-Meier Kurve für das Gesamtüberleben für die FCR-ungeeignete Teilpopulation, Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab, 2.Datenschnitt..... 109

Abbildung 4-4: Kaplan-Meier Kurve für das Gesamtüberleben für den Zuschnitt FCR-ungeeignete Teilpopulation (konservativ) als Sensitivitätsanalyse, Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab, 2.Datenschnitt 110

Abbildung 4-5: Kaplan-Meier Kurve für das Gesamtüberleben für die Studienpopulation, Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab, 2.Datenschnitt 110

Abbildung 4-6: Kaplan-Meier Kurve für das progressionsfreie Überleben (IRC) zum 1. Datenschnitt für die Teilpopulation FCR-ungeeignete, Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab, 1.Datenschnitt..... 116

Abbildung 4-7: Kaplan-Meier Kurve für das progressionsfreie Überleben (IRC) zum 1. Datenschnitt für die Sensitivitätsanalyse – FCR-ungeeignete (konservativ), Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab, 1.Datenschnitt 116

Abbildung 4-8: Kaplan-Meier Kurve für das progressionsfreie Überleben (IRC) zum 1. Datenschnitt für die Studienpopulation, Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab, 1.Datenschnitt..... 117

Abbildung 4-9: Kaplan-Meier Kurve für das progressionsfreie Überleben (INV) zum 1. Datenschnitt für die Teilpopulation FCR-ungeeignete, Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab, 1. Datenschnitt..... 119

Abbildung 4-10: Kaplan-Meier Kurve für das progressionsfreie Überleben (INV) zum 2. Datenschnitt für die Teilpopulation FCR-ungeeignete, Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab, 2. Datenschnitt..... 122

Abbildung 4-11: Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur nachfolgenden Therapie für die FCR-ungeeignete Teilpopulation, Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab, 2. Datenschnitt..... 126

Abbildung 4-12: Kaplan-Meier Kurve für jegliche unerwünschte Ereignisse, Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab, Teilpopulation FCR-ungeeignet 156

Abbildung 4-13: Kaplan-Meier Kurve für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab, Teilpopulation FCR-ungeeignet 156

Abbildung 4-14: Kaplan-Meier Kurve für schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3), Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab, Teilpopulation FCR-ungeeignet 157

Abbildung 4-15: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen, Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab, Teilpopulation FCR-ungeeignet 157

Abbildung 4-16: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab, Teilpopulation FCR-ungeeignet 158

Abbildung 4-17: Kaplan-Meier Kurve für die PT Infusionsreaktion – jegliche unerwünschte Ereignisse, Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab, Teilpopulation FCR-ungeeignet 166

Abbildung 4-18: Kaplan-Meier Kurve für die PT Infusionsreaktion – schwerwiegende unerwünschte Ereignisse Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab, Teilpopulation FCR-ungeeignet 166

Abbildung 4-19: Kaplan-Meier Kurve für die PT Infusionsreaktion – schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE > 3), Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab, Teilpopulation FCR-ungeeignet 167

Abbildung 4-20: Kaplan-Meier Kurve für die PT Infusionsreaktion – unerwünschte Ereignisse die zum Therapieabbruch führen, Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab, Teilpopulation FCR-ungeeignet 167

Abbildung 21: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 228

Abbildung 4-22: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien für indirekte Vergleiche in der Teilpopulation 17p-Deletion/TP53 Mutation und/oder Chemo-Immuntherapie ungeeignet 229

Abbildung 23: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 242

Abbildung 4-24: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Teilpopulation 17p-Deletion/TP53 Mutation und/oder Chemo-Immuntherapie ungeeignet 243

Abbildung 4-25: Kaplan-Meier Kurve für das Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Ibrutinib Monotherapie) 261

Abbildung 4-26: Kaplan-Meier Kurve für das Gesamtüberleben für die Teilpopulation 17p-Deletion/TP53-Mutation, Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab, 2.Datenschnitt 261

Abbildung 4-27: Kaplan-Meier Kurve für das progressionsfreie Überleben (PFS) aus weiteren Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Ibrutinib-Monotherapie) 265

Abbildung 4-28: Kaplan-Meier Kurve für das progressionsfreie Überleben (PFS) aus weiteren Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Ibrutinib-Monotherapie) 265

Abbildung 4-29: Kaplan-Meier Kurve für das progressionsfreie Überleben für die Teilpopulation 17p-Deletion/TP53-Mutation, Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab, 2.Datenschnitt 266

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANC	Absolute Anzahl neutrophiler Granulozyten *(Absolute Neutrophil Count)*
CHMP	*Committee for Medicinal Products for Human Use*
CIRS	*Cumulative Illness Rating Scale*
CIT	Chemo-Immuntherapie
CLL	chronische lymphatische Leukämie
cm	Zentimeter
CONSORT	*Consolidated Standards of Reporting Trials*
CTC	*Common Terminology Criteria*
CTCAE	*Common Terminology Criteria of Adverse Events*
d. h.	das heißt
Del	Deletion
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
dl	Deziliter
ECOG PS	*Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur *(European Medicines Agency)*
EMBASE	*Excerpta Medica Database®*
EQ-5D-5L	*Euro QoL 5 Dimension 5 Level Questionnaire*
EU	Europäische Union
EU-CTR	*EU-Clinical Trials Register*
FCR	Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab
FDA	*Food and Drug Administration*
FISH	Fluoreszenz-*in-situ*-Hybridisierung
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ggf.	gegebenenfalls
Hb	Hämoglobin
HR	*Hazard Ratio*

Abkürzung	**Bedeutung**
i. v.	intravenös
ICTRP	*International Clinical Trials Registry Platform Search Portal*
IGHV	*Immunoglobulin Heavy Chain Variable Region*
IgM	Immunglobin M
INV	Prüfarzt *(Investigator)*
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRC	unabhängiges Bewertungsgremium *(Independent Review Committee)*
IRR	Infusionsreaktion *(Infusion Related Reaction)*
ITT	*Intention to treat*
IWCLL	*International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia*
IWRS	*Interactive Web Response-System*
k. A.	keine Angabe
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
L	Liter
LSMD	Differenzen der Kleinsten-Quadrat-Mittelwerte *(Least Square Mean Differences)*
LS-MW	Kleinste-Quadrat-Mittelwerte *(Least Square Mean)*
m	männlich
m^2	Quadratmeter
max.	maximal
MedDRA	*Medical Dictionary for Regulatory Activities*
MEDLINE	*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online®*
mg	Milligramm
ml	Milliliter
MMRM	gemischtes Modell mit Messwiederholungen *(Mixed Model Repeated Measures)*
MRD	minimale Resterkrankung *(Minimal Residual Disease)*

Abkürzung	**Bedeutung**
MTC	*Mixed Treatment Comparison*
MW	Mittelwert
n	Anzahl gültiger Beobachtungen
N	Anzahl Patienten in der Analyse-Population
NA	nicht abschätzbar
NCCN	*National Comprehensive Cancer Network*
OR	*Odds Ratio*
ORR	Gesamtansprechen *(Overall Response Rate)*
OS	Gesamtüberleben (*Overall Survival*)
p. o.	oral verabreicht *(per os)*
PD	*Progressive disease*
PFS	progressionsfreies Überleben (*Progression-free Survival*)
PRAC	*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*
PT	*Preferred Term*
RCT	randomisierte kontrollierte klinische Studie *(Randomized Controlled Trial)*
RD	Risikodifferenz
RR	relatives Risiko
SAP	statischer Analyseplan *(Statistical Analysis Plan)*
SD	Standardabweichung *(Standard Deviation)*
SE	Standardfehler *(Standard Error)*
SGB	Sozialgesetzbuch
SLL	kleinzelliges lymphozytisches Lymphom *(Small Lymphocytic Lymphoma)*
SMD	standardisierte mittlere Differenz
SMQ	*Standardised MedDRA Query*
SOC	*System Organ Class*

Abkürzung	**Bedeutung**
Std.	Stunde
STE	*Surrogate Threshold Effects*
STROBE	*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TEAE	unter Behanung auftretende unerwünschte Ereignisse *(Treatment-Emergent Adverse Event)*
TP53	*Tumor Protein p53*
TREND	*Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design*
TTnT	Zeit bis zur nachfolgenden Therapie *(Time To next Treatment)*
UE	unerwünschtes Ereignis
USA	Vereinigte Staaten von Amerika *(United States of America)*
VAS	visuelle Analogskala
Verfo	Verfahrenordnung
Vgl.	vergleiche
vs.	*versus*
w	weiblich
WHO	*World Health Organization*
z. B.	zum Beispiel
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

– Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)

– Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.1)

– 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 Sozialgesetzbuch Fünftes Buch (SGB V) soll der medizinische Nutzen und Zusatznutzen für den Wirkstoff Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab bei erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) bewertet werden.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mehrere Teilpopulationen identifiziert, welche Unterschiede hinsichtlich ihrer Therapieoptionen aufweisen und für die er unterschiedliche Vergleichstherapien als zweckmäßig definiert:

Teilpopulation 1 (FCR-geeignet): Für nicht vorbehandelte CLL Patienten, für die eine Therapie mit Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) infrage kommt, benennt der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT):

- Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab.

Teilpopulation 2 (FCR-ungeeignet): Für nicht vorbehandelte CLL Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt, benennt der G-BA als zVT:

- Bendamustin in Kombination mit Rituximab oder Ofatumumab

oder

- Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab oder Ofatumumab als zVT.

Teilpopulation 3 (17p-Deletion / TP53-Mutation und/oder CIT-ungeeignet): Für nicht vorbehandelte CLL Patienten mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist, benennt der G-BA als zVT:

- Ibrutinib

Die Janssen-Cilag GmbH folgt den Festlegungen des G-BA zur zVT weitestgehend. Jedoch werden abweichend von der vom G-BA im Beratungsgespräch benannten zVT die Kombinationstherapien, die den Wirkstoff Ofatumumab beinhalten, nicht mehr als Teil der zVT berücksichtigt, da Ofatumumab seit dem 28. Februar 2019 keine Zulassung mehr für das Anwendungsgebiet besitzt (1).

Daher lautet die zVT für die Teilpopulation 2 nach Ansicht von Janssen-Cilag folgendermaßen:

Teilpopulation 2 (FCR-ungeeignet): Für nicht vorbehandelte CLL Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommen

- Bendamustin in Kombination mit Rituximab

oder

- Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab

Gemäß § 6 Absatz 2a der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) wählt die Janssen-Cilag GmbH Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab als zVT.

Datenquellen

Verschiedene Datenquellen werden zur Informationsbeschaffung herangezogen. Informationsquellen sind interne Informationssysteme und Datenbanken der Janssen-Cilag GmbH. Zusätzlich werden gemäß Verfahrensordnung (VerfO) eine systematische Literaturrecherche in den Datenbanken *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online®* (*MEDLINE), Excerpta Medica Database® (EMBASE) und Cochrane Central Register of Controlled Trials* durchgeführt, die durch eine Suche in den Studienregistern *clinicaltrials.gov*, *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal* (ICTRP), *EU-Clinical Trials Register* (EU-CTR), die Datenbank *Klinische Prüfungen PharmNet.Bund* (www.pharment-bund.de) ergänzt werden.

Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Ibrutinib + Obinutuzumab im Sinne des § 35a SGB V wird auf Basis der Zulassungsstudien PCYC-1130-CA iLLUMINATE (Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab vs. Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab, NCT02264574, im Folgenden „iLLUMINATE“) bewertet (2). Die iLLUMINATE-Studie ist eine multizentrische, offene, randomisierte und kontrollierte Phase-III-Studie. Zudem werden ergänzend die durch die systematische Literaturrecherchen identifizierten randomisierten und kontrollierten Studien von Burger et al. 2019 und Woyach et al. 2018 sowie die einarmige Studie von Ahn et al. 2018 hinzugezogen (3-5).

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Für die Ableitung des medizinischen Nutzens und des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet werden prospektive, randomisierte, kontrollierte Studien eingeschlossen, die Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab im zu bewertenden Anwendungsgebiet untersuchen. Es werden erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL berücksichtigt, die entweder für eine Therapie mit FCR infrage kommen oder für eine Therapie mit FCR nicht infrage kommen oder mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation bzw. für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist und die gemäß der Zulassung für die Behandlung mit Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab infrage kommen. Die Dosierung der Substanzkombination richtet sich nach der Fachinformation von Ibrutinib. In Frage kommende Studien liefern Ergebnisse in den Endpunktkategorien Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit. Eine Einschränkung der Studiendauer wird nicht vorgenommen. Die Studien können abgeschlossen oder noch laufend sein, es müssen jedoch Ergebnisse in Form von Vollpublikationen oder Berichten vorliegen, die eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglichen.

In Abhängigkeit von der zVT ergeben sich für die vom G-BA definierten drei Teilpopulationen unterschiedliche Ein- und Ausschlusskriterien hinsichtlich der Vergleichstherapien:

- Für Teilpopulation 1 (FCR-geeignet) werden Studien eingeschlossen, die als Vergleichsintervention eine Therapie mit Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab verwenden.

- Für Teilpopulation 2 (FCR-ungeeignet) muss als Vergleichsintervention Bendamustin in Kombination mit Rituximab oder Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab verwendet werden.

- Für Teilpopulation 3 werden Studien eingeschlossen, die als Vergleichsintervention Ibrutinib verwenden.

Für Studien, die für adjustierte indirekte Vergleiche eingeschlossen werden sollen, muss der Brückenkomparator Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab im Vergleich zur jeweiligen zVT verwendet werden.

Für Studien, die für nicht adjustierte historische Vergleiche eingeschlossen werden sollen, ist das Einschlusskriterium die Verwendung der jeweiligen für die Teilpopulation relevante zVT.

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

Die Aussagekraft der zugrunde gelegten iLLUMINATE-Studie sowie der ergänzend für einen historischen Vergleich eingeschlossenen Studien von Burger et al. 2019, Woyach et al. 2018 sowie Ahn et al. 2018 wird gemäß den in der Verfahrensordnung des G-BA vorgegebenen Kriterien zur Einschätzung des Verzerrungspotentials bewertet (6). Die Bewertungsgrundlage

bilden, soweit verfügbar, die Studienprotokolle, der statistische Analyseplan, die Studienberichte sowie die Registereinträge zu den eingeschlossenen Studien.

Methodische Qualität (Anhang 4-F)

- Auf Studienebene (Verzerrungspotenzial nach Einschätzung der Randomisierungssequenz, zeitlicher Parallelität der Patientengruppen, Verdeckung der Gruppenzuteilung, Verblindung von Patienten und behandelnden Personen, Berichterstattung und sonstiger Verzerrungsaspekte)
- Auf Endpunktebene (Verzerrungspotenzial je Endpunkt nach Einschätzung der Verblindung, Umsetzung des Intention to treat-(ITT)-Prinzips, Berichterstattung und sonstiger Verzerrungsaspekte)

Das Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingestuft, wenn eine Verzerrung der Ergebnisse unwahrscheinlich erscheint und keine Anhaltspunkte für verzerrende Aspekte vorhanden sind, bei deren Behebung die Grundaussage der Ergebnisse in relevanter Weise verändert worden wäre.

Informationssynthese und -analyse

Die eingeschlossenen Studien werden anhand eines *Consolidated Standards of Reporting Trials* (CONSORT)-Statement 2010 (Items 2b bis 14) bzw. für einarmige Studienmittels eines *Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Designs* (TREND)-Statement beschrieben und in einem Flow-Chart dargestellt (Anhang 4-E). Es erfolgt unter anderem die Beschreibung von Studienziel, Methodik (Design, Charakteristika der Studienteilnehmer, Intervention(en), Zielkriterien, Fallzahl, Erzeugung der Behandlungsfolge, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (Allocation Concealment), Durchführung der Randomisierung, Verblindung, statistische Methoden) und der Ergebnisdarstellung (Patientenfluss, Anzahl Studienteilnehmer, Aufnahme/Rekrutierung). Die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte der eingeschlossenen Studien werden berichtet. Die Ergebnisse der in die Bewertung einbezogenen Endpunkte werden den Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit zugeordnet und zusammenfassend beschrieben. Eine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse im Rahmen einer Meta-Analyse wird nicht durchgeführt.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Der medizinische Nutzen und Zusatznutzen für Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab im zu bewertenden Anwendungsgebiet werden im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab bewertet.

Folgende Endpunkte werden in der iLLUMINATE-Studie erhoben und im Dossier berichtet.

Mortalität

- *Gesamtüberleben (OS)*

Morbidität

Die Morbidität wurde anhand der folgenden Endpunkte operationalisiert:

- *Progressionsfreies Überleben (PFS)*
- *Zeit bis zur nachfolgenden Therapie (TTNT)*
- *Gesamtansprechen (ORR)*
- *EuroQoL 5 Dimensions (EQ-5D) Visuelle Analogskala (VAS)*

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Daten zur Lebensqualität wurden in der Zulassungsstudie iLLUMINATE nicht erhoben.

Sicherheit und Verträglichkeit

Die Sicherheit und Verträglichkeit wurden anhand der folgenden Endpunkte operationalisiert:

- *Jegliches unerwünschte Ereignis (UE)*
- *Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE)*
- *Schweres unerwünschte Ereignis (CTCAE Grad ≥ 3)*
- *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten*
- *Unerwünschte Ereignisse nach System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT)*
    - *Jegliches unerwünschte Ereignis nach SOC und PT ≥ 10 %*
    - *Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis nach SOC und PT ≥ 5 %*
    - *Schweres unerwünschte Ereignis (CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC und PT ≥ 5 %*
    - *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten nach SOC und PT ≥ 1 %*
- *Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (schwere Blutungen)*
- *PT Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion* ((IRR) im Weiteren als Infusionsreaktion bezeichnet (präspezifizierter sekundärer Endpunkt)

Folgende Endpunkte werden als patientenrelevant angesehen und zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen:

- *Gesamtüberleben (OS)*

- *EQ-5D VAS*
- *Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE)*
- *Schweres unerwünschte Ereignis (CTCAE Grad ≥ 3)*
- *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten*
- *Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (schwere Blutungen)*
- *Spezifische unerwünschte Ereignisse*

Für die iLLUMINATE Studie werden in der vorliegenden Nutzenbewertung die Ergebnisse der Auswertung zum 2. Datenschnitt berichtet. Für den Endpunkt *progressionsfreies Überleben* (IRC) werden die Ergebnisse zum 1. Datenschnitts berichtet.

Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt über alle Wirksamkeits- und Verträglichkeitsendpunkte inkl. Subgruppendarstellung für die Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten. Um einer möglichen Unsicherheit hinsichtlich der Ergebnisse für die Teilpopulation FCR-ungeeignet zu begegnen, wurde zusätzlich ein konservativerer Zuschnitt für die FCR-ungeeigneten Patienten definiert (siehe Abschnitt 4.2.5.2.3). Die Ergebnisse dieses konservativen FCR-Zuschnitts werden im Rahmen einer Sensitivitätsbetrachtung berichtet. Es werden die Ergebnisse zu ausgewählten Wirksamkeits- und allen Verträglichkeitsendpunkten dargestellt.

Um ferner die Konsistenz der Ergebnisse der Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten und des Zuschnitts FCR-ungeeignet (konservativ) bezogen auf die gesamte iLLUMINATE-Studie aufzuzeigen, werden zusätzlich alle Ergebnisse zu den Wirksamkeits- und Verträglichkeitsendpunkten für die Studienpopulation präsentiert.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Teilpopulation 1 (FCR-geeignete Patienten)

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab gegenüber der zVT FCR liegen keine geeigneten Daten vor. Ein Zusatznutzen ist daher nicht belegt.

Teilpopulation 2 (FCR-ungeeignete Patienten)

Die Bewertung des Zusatznutzen gegenüber der zVT erfolgt auf der Basis der Studie iLLUMINATE, die Ibrutinib + Obinutuzumab mit Chlorambucil + Obinutuzumab vergleicht. Für die Ableitung des Zusatznutzens wurde ein Zuschnitt der Gesamtstudie herangezogen, der Patienten umfasst, die nicht für eine Therapie mit FCR geeignet sind (Abschnitt 4.2.5.2.3). Die Ergebnisse für die Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten sind wie in Abschnitt 4.3 dargestellt weitestgehend konsistent mit der Sensitivitätsanalyse FCR-ungeeignet (konservativ) und der gesamten Studienpopulation. Der Zusatznutzen wird anhand des 2. Datenschnittes abgeleitet.

Tabelle 4-1: Übersicht der Studienergebnisse

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten iLLUMINATE – Teilpopulation FCR-ungeeignet (Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab)	
Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert [a]	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens / Schadens**
Mortalität	
Gesamtüberleben 2. Datenschnitt	**Kein Zusatznutzen**
Median: NA vs. NA Monate HR = 1,21 [0,55; 2,68], p = 0,6379	
Morbidität	
Progressionsfreies Überleben (IRC) 1. Datenschnitt (ergänzend dargestellt)	**Kein Zusatznutzen**
Median: N.A. vs.20,24 Monate HR = 0,25 [0,14; 0,46], p < 0,0001	
Progressionsfreies Überleben (INV) 2. Datenschnitt (ergänzend dargestellt)	
Median: N.A. vs.22,11 Monate HR = 0,26 [0,15; 0,47], p < 0,0001	
Zeit bis zur nachfolgenden CLL-Therapie 2. Datenschnitt (ergänzend dargestellt)	
Median: NA vs. 32,76 Monate HR = 0,05 [0,01; 0,19], p < 0,0001	
Gesamtansprechen (INV) 2. Datenschnitt (ergänzend dargestellt)	
91,9 % vs. 81,9 % OR = 2,39 [0,83; 6,90] p = 0,1674	
EQ-5D VAS 2. Datenschnitt	
LS-MW (SE): 1,89 (1,29) vs. 5,62 (1,37) Punkte SMD = -0,34 [-0,68; 0,00]	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
Es wurden keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben.	**Kein Zusatznutzen**

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten iLLUMINATE – Teilpopulation FCR-ungeeignet (Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab)	
Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert [a]	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens / Schadens**
Sicherheit und Verträglichkeit 2. Datenschnitt	
Jegliche UE (ergänzend dargestellt)	**Beträchtlicher Zusatznutzen, Hinweis**
HR = 0,65 [0,46;0,92], p = 0,0139	
Schwerwiegende UE	
HR = 0,52 [0,28; 0,97], p (Wald) = 0,0399, p (Wilcoxon) = 0,0173	
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	
HR = 0,48 [0,31; 0,73], p (Wald)= 0,0007, p (Wilcoxon) = 0,0004	
UE, die zum Therapieabbruch führen	
HR = 0,51 [0,17; 1,50], p = 0,2195	
UE von besonderem Interesse (schwere Blutungen)	
HR = NA [NA;NA]	
PT Infusionsreaktionen [b]	
Jegliche UE HR = 0,43 [0,24; 0,76]; p = 0,0036 *Schwerwiegende UE* HR = 0,64 [0,11; 3,85]; p = 0,6290 *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* HR = 0,38 [0,07; 1,96]; p = 0,2480 *UE, die zum Therapieabbruch führen* HR = NA [NA; NA] NA	
Spezifische UE	
SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystem* *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* HR = 0,49 [0,29; 0,80]; p = 0,0049 PT *Neutropenie* *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* HR = 0,44 [0,25; 0,79]; p = 0,0032	
SOC *Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen* *Jegliche UE* HR = 0,43 [0,26; 0,72]; p = 0,0012	
SOC *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes* *Jegliche UE* HR=2,00 [1,07; 3,76]; p = 0,0305	

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten iLLUMINATE – Teilpopulation FCR-ungeeignet (Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab)	
Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert [a]	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens / Schadens**
SOC *Herzerkrankungen* *Jegliche UE* HR = 5,13 [1,75; 15,06]; p = 0,0029	
PT *Anämie* *Jegliche UE* HR=0,42 [0,18; 0,97]; p =0,0423	
PT *Übelkeit* *Jegliche UE* HR = 0,25 [0,10; 0,64]; p = 0,0038	
a: Für alle patientenrelevanten Endpunkte werden die Daten zum 2. Datenschnitt dargestellt Für den Endpunkt *PFS* (IRC) werden die Ergebnisse zum 1. Datenschnitts berichtet. b: PT Infusionsreaktion ist als sekundärer Endpunkt präspezifiziert. Abkürzungen: CLL: chronische lymphatische Leukämie; CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; EQ-5D VAS: visuelle Analogskala des *EuroQoL 5 Dimensions 5 Levels Questionnaire*; HR: *Hazard Ratio*; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; INV: Prüfarzt *(Investigator)*; IRC: unabhängiges Bewertungsgremium *(Independent Review Committee)*; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analysepopulation; NA: nicht abschätzbar; OR: *Odds Ratio*; ORR: Gesamtansprechen *(Overall Response Rate)*; PFS: progressionsfreies Überleben *(Progression-free Survival)*; PT: *Preferred Term*; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung *(Standard Deviation)*; SE: Standardfehler *(Standard Error)*; SMD: standardisierte mittlere Differenz; SOC: *System Organ Class*; UE: unerwünschte Ereignisse; vs: *versus*	

Mortalität

Gesamtüberleben

Die Verlängerung des *Gesamtüberlebens*, d. h. die Verzögerung des Ereignisses Tod, ist ein unbestritten patientenrelevanter Endpunkt und das primäre Therapieziel bei der Behandlung der CLL.

Zum 2. Datenschnitt sind in der FCR-ungeeigneten Teilpopulation nach einer Nachbeobachtungsdauer von 40,7 Monaten insgesamt 15 Todesfälle (20,5 %) im Ibrutinib + Obinutuzumab-Arm und 12 Todesfälle (16,7 %) im Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm aufgetreten.

Das mediane *Gesamtüberleben* wird in der Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten in beiden Studienarmen nicht erreicht.

Für das *Gesamtüberleben* zeigt sich zum 2. Datenschnitt für die Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ibrutinib + Obinutuzumab und Chlorambucil + Obinutuzumab. Die *Hazard Ratio* beträgt 1,21 (95 %-KI: [0,55; 2,68]; p = 0,6379).

In der Kategorie Mortalität ergibt sich für die Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten für Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab daher **kein Beleg für einen Zusatznutzen** gegenüber Chlorambucil + Obinutuzumab.

Die Aussagen zum Zusatznutzen werden durch die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse FCR-ungeeignete Patienten (konservativ) und durch die Analyse der gesamten Studienpopulation gestützt.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Ergebnisse zum *progressionsfreien Überleben* werden ergänzend dargestellt.

Neben der Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit ist die Verlängerung der *progressionsfreien Zeit* ein zentrales Therapieziel bei der Behandlung der CLL. Neben dem Ansprechen dient das *progressionsfreie Überleben* als Indikator für die Wirksamkeit einer Therapie und ist ein wichtiges Kriterium für die Fortführung der begonnenen Therapie bzw. den Wechsel zu einer anderen Behandlung.

Das mediane *progressionsfreie Überleben (IRC)* wird zum 1. Datenschnitt in der Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten im Interventionsarm Ibrutinib + Obinutuzumab noch nicht erreicht. Im Kontrollarm Chlorambucil + Obinutuzumab beträgt das mediane *progressionsfreie Überleben (IRC)* 20,24 Monate (95 %-KI [15,11; 23,82]).

Für das *progressionsfreie Überleben (IRC)* zeigt sich zum 1. Datenschnitt in der Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Ibrutinib + Obinutuzumab im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab mit einer *Hazard Ratio* von 0,25 (95 %-KI [0,14; 0,46], p < 0,0001). Demnach verringert Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab das Risiko eine Krankheitsprogression zu erleiden bzw. zu versterben statistisch signifikant um 75 % im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab.

Das mediane *progressionsfreie Überleben (INV)* wird zum 2. Datenschnitt in der Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten im Interventionsarm Ibrutinib + Obinutuzumab noch nicht erreicht. Im Kontrollarm Chlorambucil + Obinutuzumab beträgt das mediane *progressionsfreie Überleben (INV)* 22,11 Monate (95 %-KI: [18,43; 27,70]).

Für das *progressionsfreie Überleben (INV)* zeigt sich zum 2. Datenschnitt in der Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Ibrutinib + Obinutuzumab im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab mit einer *Hazard Ratio* von 0,26 (95 %-KI [0,15; 0,47], p < 0,0001). Demnach verringert Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab das Risiko eine Krankheitsprogression zu erleiden bzw. zu versterben statistisch signifikant um 74 % im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab.

Zeit bis zur nachfolgenden CLL-Therapie

Ergebnisse zum Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden CLL-Therapie* werden ergänzend dargestellt.

Der Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden CLL-Therapie* zeigt die therapeutische Konsequenz von Wirksamkeitsunterschieden bzw. Unterschieden in der progressionsfreien Zeit. Die Entscheidung über die Einleitung einer Rezidivtherapie erfolgt auf Basis der patienten- und krankheitsspezifischen Aspekte sowie einer Risiko-Nutzen-Abwägung.

Die mediane *Zeit bis zur nachfolgenden CLL-Therapie* wird zum 2. Datenschnitt in der Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten im Ibrutinib + Obinutuzumab-Arm nicht erreicht und beträgt im Chlorambucil + Obinutuzumab 32,67 Monate (95 %-KI [23,00; NA]).

Für die *Zeit bis zur nachfolgenden CLL-Therapie* zeigt sich zum 2. Datenschnitt in der Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Ibrutinib + Obinutuzumab im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab mit einer *Hazard Ratio* von 0,05 (95 %-KI [0,01; 0,19], p < 0,0001). Durch Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab verringert sich somit das Risiko für eine nachfolgende CLL-Therapie statistisch signifikant um 95 % im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab

Gesamtansprechen

Ergebnisse zum Endpunkt *Gesamtansprechen (INV)* werden ergänzend dargestellt.

Das *Gesamtansprechen (INV)* auf die Therapie ist ein erster messbarer Indikator für die Wirksamkeit einer Behandlung. Das Ansprechen ist relevant für die Entscheidung über die Fortführung der eingeleiteten Therapie

Zum 2. Datenschnitt ist in der Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten im Ibrutinib + Obinutuzumab-Arm bei 67 Studienteilnehmer (91,8 %) und im Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm bei 59 Studienteilnehmern (81,9 %) ein *Gesamtansprechen* zu beobachten.

Für den Vergleich des *Gesamtansprechens* zwischen Ibrutinib + Obinutuzumab und Chlorambucil + Obinutuzumab ergibt sich für den 2. Datenschnitt in der Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten eine *Odds Ratio* von 2,39 (95 %-KI [0,83; 6,90], p = 0,1674) und damit kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

EQ-5D VAS

In der *VAS* des *EQ-5D* schätzen die Studienteilnehmer ihren Gesundheitszustand auf einer Skala von 100 (bester Gesundheitszustand) bis 0 (schlechtester Gesundheitszustand) ein.

Der mittels der *EQ-5D VAS* erhobene Gesundheitszustand wird für die iLLUMINATE im Rahmen eines gemischten Modells mit Messwiederholungen (*Mixed Model Repeated Measures*, MMRM) ausgewertet.

Zum 2. Datenschnitt ist in der Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten sowohl im Ibrutinib + Obinutuzumab-Arm also auch im Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm eine leichte Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands gemessen anhand der *VAS* des *EQ-5D* im Vergleich zum Ausgangswert zu beobachten. Die LS-Mittelwertdifferenz beträgt -3,73 (95 %-KI [-7,43; -0,03], p = 0,0482). Für den Vergleich zwischen dem Ibrutinib + Obinutuzumab- und dem Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm ergibt sich eine standardisierte mittlere Differenz von -0,34 (95 %-KI [-0,8; 0,00]). Der Unterschied zwischen den Therapiearmen ist somit nicht klinisch relevant hinsichtlich der Irrelevanzschwelle.

Zusammenfassung Morbidität

Hinsichtlich des *progressionsfreien Überlebens* zeigt sich ein deutlicher Wirksamkeitsvorteil von Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab gegenüber der Chemo-Immuntherapie Chlorambucil + Obinutuzumab. Für das *progressionsfreie Überleben (INV)* ergibt sich für die Teilpopulation FCR-ungeeignete Patienten zum 2. Datenschnitt für Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab eine deutliche Risikoreduktion um 74 % gegenüber Chlorambucil + Obinutuzumab.

Dieser klinisch relevante Wirksamkeitsvorteil spiegelt sich ebenfalls im Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden CLL-Therapie*. Für die *Zeit bis zur nachfolgenden CLL-Therapie* zeigt sich für Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab eine Risikoreduktion von 95 % gegenüber einer Behandlung mit Chlorambucil + Obinutuzumab.

Das *progressionsfreie Überleben* und die *Zeit bis zur nachfolgenden CLL-Therapie* werden aufgrund ihrer klinischen Relevanz ergänzend beschrieben, aber nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Für die Teilpopulation FCR-ungeeignete Patienten zeigt sich im *EQ-5D VAS* kein klinisch relevanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

In der Nutzenkategorie Morbidität ergibt sich für die Teilpopulation FCR-ungeeignet Patienten für Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab daher **kein Beleg für einen Zusatznutzen** gegenüber Chlorambucil + Obinutuzumab.

Die Aussagen zum Zusatznutzen werden durch die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse FCR-ungeeignete Patienten (konservativ) und durch die Analyse der gesamten Studienpopulation gestützt.

Sicherheit und Verträglichkeit

Die mediane Nachbeobachtungdauer für die Sicherheitsendpunkte beträgt in der Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten zum 2. Datenschnitt 40,5 Monaten im Ibrutinib + Obinutuzumab-Arm und 6,1 Monaten im Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm. Aufgrund des Unterschieds in der medianen Nachbeobachtungdauer für die Sicherheitsendpunkte werden für die Ableitung des Zusatznutzens in der Kategorie Sicherheit und Verträglichkeit zeitadjustierte Auswertungen der unerwünschten Ereignisse herangezogen.

Jegliche unerwünschte Ereignisse

Ergebnisse zum Endpunkt *jegliche unerwünschte Ereignisse* werden ergänzend dargestellt.

Im Vergleich der Studienarme zueinander ergibt sich zum 2. Datenschnitt für die Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten ein statistisch signifikanter Vorteil von Ibrutinib + Obinutuzumab gegenüber Chlorambucil + Obinutuzumab in der zeitadjustierten Auswertung *jeglicher unerwünschten Ereignisse.* Die *Hazard Ratio* beträgt 0,65 (95 %-KI [0,46; 0,92], p = 0,0139).

Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab verringert somit das Risiko ein unerwünschtes Ereignis zu erleiden um 35 % im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Im Vergleich *der* Studienarme zueinander ergibt sich zum 2. Datenschnitt für die Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten ein statistisch signifikanter Vorteil von Ibrutinib + Obinutuzumab gegenüber Chlorambucil + Obinutuzumab in der zeitadjustierten Auswertung der *schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse.* Die *Hazard Ratio* beträgt 0,52 (95 %-KI [0,28; 0,97], p (Wald-Test) = 0,0399, p (Wilcoxon-Test = 0,0173).

Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab verringert somit das Risiko ein *schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis* zu erleiden um 48 % im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab.

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3)

Im Vergleich der Studienarme zueinander ergibt sich zum 2. Datenschnitt für die Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten ein statistisch signifikanter Vorteil von *Ibrutinib* + Obinutuzumab gegenüber Chlorambucil + Obinutuzumab in der zeitadjustierten Auswertung der *schweren unerwünschten Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3).* Die *Hazard Ratio* beträgt 0,48 p (Wald-Test) = 0,0007, p (Wilcoxon-Test) = 0,0004).

Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab verringert somit das Risiko ein *schweres unerwünschtes Ereignis (CTCAE-Grad ≥3)* zu erleiden um 52 % im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab.

Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen

Im Vergleich der Studienarme zueinander ergibt sich zum 2. Datenschnitt für die Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ibrutinib + Obinutuzumab und Chlorambucil + Obinutuzumab in der zeitadjustierten Auswertung der *unerwünschten Ereignisse, die zum Therapieabbruch* führen. Die *Hazard Ratio* beträgt 0,51 (95 %-KI [0,17; 1,50], p = 0,2195).

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Schwere Blutungen)

Zum 2. Datenschnitt ist in der Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten im Ibrutinib + Obinutuzumab-Arm bei 1 Studienteilnehmer (1,4 %) und im Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm bei keinem Studienteilnehmer (0 %) ein *unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (schwere Blutungen)* aufgetreten. Bei dem Ereignis im Ibrutinib + Obinutuzumab-Arm handelte es sich um eine Ekchymose vom CTCAE- Grad ≥3.

Eine zeitadjustierte Analyse kann aufgrund fehlender Ereignisse im Kontrollarm nicht durchgeführt werden.

PT Infusionsreaktionen

In der PT *Infusionsreaktionen*, die als sekundärer Endpunkt präspezifiziert war, tritt zum 2. Datenschnitt für die Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten ein statistisch signifikanter Vorteil von Ibrutinib + Obinutuzumab gegenüber Chlorambucil + Obinutuzumab in der zeitadjustierten Auswertung *jeglicher unerwünschter Ereignisse* auf. Die *Hazard Ratio* beträgt 0,43 (95 %-KI [0,24; 0,76], p=0,0036).

Ein statistisch signifikanter Unterschied in der PT *Infusionsreaktionen* zeigt sich für die Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten nicht für die zeitadjustierte Auswertung *schwerer unerwünschter Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3)* (HR = 0,38; 95 %-KI [0,07; 1,96], p = 0,2480) oder *schwerwiegender unerwünschter Ereignisse* (HR = 0,64; 95 %-KI [0,11; 3,85], p = 0,6290). In der PT *Infusionsreaktionen* ist zum 2. Datenschnitt in der Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten im Ibrutinib + Obinutuzumab-Arm bei keinem Studienteilnehmer (0,0 %) und im Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm bei 2 Studienteilnehmern (2,8 %) ein Ereignis in der Kategorie *unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen*, aufgetreten. Eine zeitadjustierte Analyse kann aufgrund fehlender Ereignisse im Interventionsarm nicht durchgeführt werden.

Klinische Betrachtung

Infusionsreaktionen stellen eine bekannte Problematik bei der Verabreichung von anti-CD20-Antikörpern dar. Beim Einsatz von Obinutuzumab wurden in der Vergangenheit dabei eine höhere Rate an Infusionsreaktionen als bei der Verabreichung von Rituximab beobachtet (7).

Infusionsreaktionen treten für gewöhnlich und auch innerhalb der iLLUMINATE bei der ersten oder 2. Verabreichung bzw. Behandlungszyklus von Obinutuzumab auf.

In der PT *Infusionsreaktionen* tritt der Vorteil von Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab überwiegend in nicht schweren unerwünschten Ereignissen mit einem CTCAE-Grad 1-2 auf.

Spezifische unerwünschte Ereignissen

SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems*

In der SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* tritt zum 2. Datenschnitt für die Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten ein statistisch signifikanter Vorteil von Ibrutinib + Obinutuzumab gegenüber Chlorambucil + Obinutuzumab in der zeitadjustierten Auswertung *schwerer unerwünschter Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3)* auf. Die *Hazard Ratio* beträgt 0,49 (95 %-KI [0, 29; 0,80], p = 0,0049).

In den weiteren Kategorien (*jegliche UE, schwerwiegende UE, und UE, die zum Therapieabbruch führen*) zeigen sich für die Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten in der zeitadjustierten Analyse keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen in der SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems*.

Klinische Betrachtung

Insgesamt verringert Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab für die SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* das Risiko ein *schweres unerwünschtes Ereignis (CTCAE-Grad ≥ 3)* zu erleiden um 51 % im Vergleich zur Chemo-Immuntherapie Chlorambucil + Obinutuzumab.

Hämatologische Toxizität ist ein bekanntes Risiko beim Einsatz von Chemo-Immuntherapien für die Behandlung der CLL. Da die hämatologische Toxizität innerhalb der iLLUMINATE anhand der IWCLL 2008 Kriterien bewertet wurde, war sichergestellt, dass die CLL als zu behandelnde Grunderkrankung zu Therapiebeginn nicht in die Bewertung der hämatologischen Nebenwirkungen eingegangen ist.

PT *Neutropenie*

In der PT *Neutropenie* tritt zum 2. Datenschnitt für die Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten ein statistisch signifikanter Vorteil von Ibrutinib + Obinutuzumab gegenüber Chlorambucil + Obinutuzumab in der zeitadjustierten Auswertung *schwerer unerwünschter Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3)* auf. Die *Hazard Ratio* beträgt 0,44 (95 %-KI [0,25; 0,76], p = 0,0032).

Ergänzend ist zu beobachten, dass dieser statistisch signifikante Unterschied zugunsten des Interventionsarms Ibrutinib + Obinutuzumab in der PT *Neutropenie* sich für die Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten ebenfalls für die zeitadjustierte Auswertung *jeglicher unerwünschter Ereignisse* zeigt. Die *Hazard Ratio* beträgt 0,43 (95 %-KI [0,27; 0,69], p = 0,0005).

In den weiteren Kategorien (*schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen*) zeigen sich für die Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten in der zeitadjustierten Analyse keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen in der PT *Neutropenie*.

Klinische Betrachtung

Die PT *Neutropenie* ist ein Bestandteil der SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems*, die für die Teilpopulation FCR-ungeeignete Patienten in der zeitadjustierten Analyse ebenfalls einen statistisch signifikanten Vorteil von Ibrutinib + Obinutuzumab gegenüber Chlorambucil + Obinutuzumab für *jegliche unerwünschte Ereignisse* zeigt.

Neutropenien gehören zu den typischen Nebenwirkungen von Chemo-Immuntherapien bei der Behandlung der CLL und können ein erhöhtes Risiko für Infektionen zur Folge haben.

Insgesamt verringert Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab für die PT *Neutropenie* das Risiko ein *schweres unerwünschtes Ereignis (CTCAE-Grad ≥ 3)* zu erleiden um 56 % im Vergleich zur Chemo-Immuntherapie Chlorambucil + Obinutuzumab

PT *Anämie*

In der PT *Anämie* tritt zum 2. Datenschnitt für die Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten ein statistisch signifikanter Vorteil von Ibrutinib + Obinutuzumab gegenüber Chlorambucil + Obinutuzumab in der zeitadjustierten Auswertung *jeglicher unerwünschter Ereignisse* auf (HR=0,42 95 %-KI [0,18; 0,97], p=0,0423).

In den weiteren Kategorien (*schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3) und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse*) zeigen sich für die Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten in der zeitadjustierten Analyse keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen in der PT *Anämie*. In der PT *Anämie* ist zum 2. Datenschnitt in der Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten im Ibrutinib + Obinutuzumab-Arm bei keinem Studienteilnehmer (0,0%) und im Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm bei 1 Studienteilnehmer (1,4 %) ein Ereignis in der Kategorie *unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen*, aufgetreten. Eine zeitadjustierte Analyse kann aufgrund fehlender Ereignisse im Interventionsarm nicht durchgeführt werden.

Klinische Betrachtung

Die PT *Anämie* ist ein Bestandteil der SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems.* Bei Anämien handelt es ich um bekannte erkrankungsbezogene Komplikationen bzw. typische Nebenwirkungen der zur Behandlung der CLL eingesetzten Therapieregime und tritt laut Fachinformation von Obinutuzumab sehr häufig beim Einsatz von Obinutuzumab in Kombination mit Chemotherapie auf (8).

In der PT *Anämie* tritt der Vorteil von Ibrutinib + Obinutuzumab überwiegend in nicht schweren unerwünschten Ereignissen mit einem CTCAE-Grad 1-2 auf.

SOC *Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen*

In der SOC *Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen* tritt zum 2. Datenschnitt für die Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten ein statistisch signifikanter Vorteil von Ibrutinib + Obinutuzumab gegenüber Chlorambucil + Obinutuzumab in der zeitadjustierten Auswertung *jeglicher unerwünschten Ereignisse* auf. Die *Hazard Ratio* beträgt 0,43 (95 %-KI [0,26; 0,72], p = 0,0012).

In den weiteren Kategorien *schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3)* und *schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* zeigen sich für die Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten in der zeitadjustierten Analyse keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen in der SOC *Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen*. In der SOC *Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen* ist zum 2. Datenschnitt in der Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten im Ibrutinib + Obinutuzumab-Arm bei keinem Studienteilnehmer (0,0%) und im Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm bei 4 Studienteilnehmern (5,6 %) ein Ereignis in der Kategorie *unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen*, aufgetreten. Eine zeitadjustierte Analyse kann aufgrund fehlender Ereignisse im Interventionsarm nicht durchgeführt werden.

Klinische Betrachtung

Die PT *Infusionsreaktionen,* wie oben beschrieben als sekundärer Endpunkt ausgewertet wurde und ein Bestandteil der SOC *Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen* ist, zeigt für die Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten zum 2. Datenschnitt ebenfalls einen statistisch signifikanten Vorteil für Ibrutinib + Obinutuzumab in der zeitadjustierten Analyse *jeglicher unerwünschter Ereignisse*.

In der SOC *Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen* tritt der Vorteil von Ibrutinib + Obinutuzumab überwiegend in nicht schweren unerwünschten Ereignissen mit einem CTCAE-Grad 1-2 auf.

SOC *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes*

In der SOC *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes* tritt zum 2. Datenschnitt für die Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten ein statistisch signifikanter Nachteil von Ibrutinib + Obinutuzumab gegenüber Chlorambucil + Obinutuzumab in der zeitadjustierten Auswertung *jeglicher unerwünschter Ereignisse* auf (HR=2,00 95 %-KI [1,07; 3,76], p=0,0305).

In der SOC *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes* ist zum 2. Datenschnitt in der Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten im Ibrutinib + Obinutuzumab-Arm bei 4 Studienteilnehmern (5,5%) und im Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm bei keinem Studienteilnehmer (0,0 %) ein Ereignis in der Kategorie *schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)* aufgetreten. Eine zeitadjustierte Analyse kann aufgrund fehlender Ereignisse im Kontrollarm nicht durchgeführt werden. In der SOC *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes* sind in der Teilpopulation FCR-ungeeignete Patienten in beiden Behandlungsarmen keine Ereignisse in den Kategorien *schwerwiegende UE* und *UE, die zum Therapieabbruch führen* aufgetreten.

Klinische Betrachtung

Im *European Union Risk Management Plan* werden nur schwere kutane unerwünschte Reaktionen unter den potentiellen Risiken aufgeführt.

In der SOC *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes* tritt der Nachteil überwiegend in nicht schweren unerwünschten Ereignissen mit einem CTCAE-Grad 1-2 auf.

SOC *Herzerkrankungen*

In der SOC *Herzerkrankungen* tritt zum 2. Datenschnitt für die Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten ein statistisch signifikanter Nachteil von Ibrutinib + Obinutuzumab gegenüber Chlorambucil + Obinutuzumab in der zeitadjustierten Auswertung *jeglicher unerwünschter Ereignisse* auf. Die *Hazard Ratio* beträgt 5,13 (95 %-KI [1,75; 15,06], p = 0,0029).

In der SOC *Herzerkrankungen* ist zum 2. Datenschnitt in der Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten im Ibrutinib + Obinutuzumab-Arm bei 10 Studienteilnehmern (13,7 %) und im Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm bei keinem Studienteilnehmer (0,0 %) ein Ereignis in der Kategorie *schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3)* aufgetreten. Schwerwiegende Ereignisse in der SOC *Herzerkrankungen* sind in der Teilpopulation FCR-ungeeignete Patienten bei 9 Studienteilnehmern (12,3 %) im Ibrutinib + Obinutuzumab-Arm und bei keinem Studienteilnehmer (0,0 %) im Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm aufgetreten. Zeitadjustierte Analysen können für die Teilpopulation FCR-ungeeignete Patienten aufgrund fehlender Ereignisse im Kontrollarm nicht durchgeführt werden.

Um dennoch eine Aussage zur zeitadjustierten Auswertung der schweren und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse in der SOC *Herzerkrankungen* treffen zu können, wird an dieser Stelle auf die gesamte Studienpopulation verwiesen. In der gesamten Studienpopulation traten zum 2. Datenschnitt in den Kategorien *schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3)* und *schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* jeweils Ereignisse in der SOC *Herzerkrankungen* im Kontrollarm auf, sodass für die Studienpopulation zeitadjustierte Analysen vorliegen. In der Studienpopulation waren bei 15,9 % der Studienteilnehmer im Interventionsarm und bei 0,9 % der Studienteilnehmer in Kontrollarm *schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3)* sowie bei 15 % der Studienteilnehmer in Interventionsarm und bei 0,9 % der Studienteilnehmer in Kontrollarm *schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* aufgetreten. Die Ereignisse in der Studienpopulation sind damit in vergleichbarer Häufigkeit wie in der Teilpopulation FCR-ungeeignete Patienten aufgetreten. Der Unterschied in der zeitadjustierten Analyse ist für *schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3) und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* in der Studienpopulation dabei jeweils nicht statistisch signifikant.

In der Teilpopulation FCR-ungeeignete Patienten haben zum 2. Datenschnitt 3 Studienteilnehmer (4,1 %) im Ibrutinib + Obinutuzumab-Arm und kein Studienteilnehmer im Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm die Therapie aufgrund eines Ereignisses in der SOC *Herzerkrankungen* abgebrochen. Eine zeitadjustierte Analyse kann in der SOC Herzerkrankungen in der Kategorie *unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen* für die Teilpopulation FCR-ungeeignete Patienten aufgrund fehlender Ereignisse im Kontrollarm nicht durchgeführt werden.

Klinische Betrachtung

Kardiale Arrhythmien wurden bereits in der Vergangenheit beim Einsatz von Ibrutinib beobachtet. Laut Fachinformation sollten Patienten, die Ibrutinib erhalten, regelmäßig auf kardiale Arrhythmien untersucht werden und bei Bedarf sollte ein vorübergehendes Absetzten der Medikation in Betracht gezogen werden.

In der SOC *Herzerkrankungen* tritt der Nachteil in der Teilpopulation FCR-ungeeignete Patienten überwiegend in nicht schweren unerwünschten Ereignissen mit einem CTCAE-Grad 1-2 auf.

PT *Übelkeit*

In der PT *Übelkeit* tritt zum 2. Datenschnitt für die Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten ein statistisch signifikanter Vorteil von Ibrutinib + Obinutuzumab gegenüber Chlorambucil + Obinutuzumab in der zeitadjustierten Auswertung *jeglicher unerwünschten Ereignisse* auf. Die *Hazard Ratio* beträgt 0,25 (95 %-KI [0,10; 0,64], p = 0,0038).

In den weiteren Kategorien (*schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3), schwerwiegende UE, und UE, die zum Therapieabbruch führen*) traten in der Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten in der PT *Übelkeit* jeweils keine Ereignisse in beiden Behandlungsarmen auf.

Klinische Betrachtung

Übelkeit stellt eine typische Nebenwirkung beim Einsatz von Chemotherapien dar.

In der PT *Übelkeit* tritt der Vorteil von Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab ausschließlich in nicht schweren unerwünschten Ereignissen mit einem CTCAE-Grad 1-2 auf.

Zusammenfassung Sicherheit und Verträglichkeit

Im Vergleich von Ibrutinib + Obinutuzumab und Chlorambucil + Obinutuzumab zeigt sich, dass Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab deutlich besser verträglich als das Chemo-Immunregime Chlorambucil + Obinutuzumab ist.

Die deutlich bessere Verträglichkeit von Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab gegenüber der Chemo-Immuntherapie Chlorambucil + Obinutuzumab lässt sich für *schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* und *schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3)* beobachten. Insbesondere *schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* sind per Definition z.B. mit lebensbedrohlichen Situationen oder Krankenhausaufenthalten verbunden.

In der Teilpopulation FCR-ungeeignete Patienten führt Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab ungefähr zu einer Halbierung des Risikos für das Auftreten eines *schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen*s bzw. *schweren unerwünschten Ereignisses (CTCAE Grad ≥ 3)* gegenüber einer Therapie mit Chlorambucil + Obinutuzumab. Dies entspricht einer relevanten Vermeidung schwerer bzw. schwerwiegender Nebenwirkungen.

Zusammenfassend liegt für Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab basierend auf den Vorteilen bei *schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen* und *schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE Grad ≥ 3)* ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** in der Nutzenkategorie Sicherheit und Verträglichkeit vor.

Die Aussagen zum Zusatznutzen werden durch die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse FCR-ungeeignete Patienten (konservativ) und durch die Analyse der gesamten Studienpopulation gestützt.

Gesamtschau

Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab zeigt in der Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten eine Risikoreduktion um 48 % für *schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* und um 52 % für *schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3)* gegenüber der zVT Chlorambucil + Obinutuzumab. Für die **Nutzenkategorie Sicherheit und Verträglichkeit** ergibt sich aufgrund der relevanten Vermeidung schwerer bzw. schwerwiegender Nebenwirkungen ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Da sich in den **Nutzenkategorien Mortalität und Morbidität** zwischen den Studienarmen keine Unterschiede zeigen, liegt für diese Kategorien **kein Beleg für einen Zusatznutzen** vor. Ergebnisse für die **Nutzenkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität** liegen für die iLLUMINATE nicht vor, sodass für diese Kategorie **kein Beleg für einen Zusatznutzen** gibt.

Zusammenfassend ergibt sich für die Teilpopulation 2 der FCR-ungeeigneten Patienten aufgrund einer bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens in der Gesamtschau ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.**

Teilpopulation 3 (17p-Deletion/TP53-Mutation und/oder Chemo-Immuntherapie ungeeignet)

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab gegenüber der zVT Ibrutinib liegen keine geeigneten Daten vor. Ein Zusatznutzen ist daher nicht belegt.

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.

Fragestellung

Modul 4 beantwortet die Fragen nach dem medizinischen Nutzen und dem medizinischen Zusatznutzens für den Wirkstoff Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab im Vergleich zu Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter CLL.

Patientenpopulation

Die für die betrachtete Fragestellung in Frage kommende Patientenpopulation umfasst erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL.

Intervention

Bei der zur Bewertung stehenden Intervention handelt es sich um den Tyrosinkinase-Inhibitor Ibrutinib in Kombination mit dem humanisierten monoklonalen Antikörper Obinutuzumab. Die Dosierungen der einzelnen Substanzen der Kombinationstherapie entsprechen den zugelassenen und in der Fachinformation von Ibrutinib beschriebenen Dosierungen (9).

Ibrutinib wird gemäß Fachinformation in einer Dosis von 420 mg täglich (Beginn an Tag 1 von Woche 1) appliziert (9). Zusätzlich wird für maximal sechs Zyklen Obinutuzumab (100 mg als i. v.-Infusion an Tag 1, 900 mg als i. v.-Infusion an Tag 2, 1.000 mg als i. v.-Infusion an Tag 8 und Tag 15 im ersten Zyklus und jeweils 1.000 mg an Tag 1 von jedem Zyklus) verabreicht.

Vergleichstherapie

Für den Wirkstoff Ibrutinib in dem hier beschriebenen Anwendungsgebiet nahm die Janssen-Cilag GmbH am 28. November 2018 nach § 8 AM-NutzenV ein Beratungsgespräch beim G-BA in Anspruch (Vorgangsnummer 2018-B-211) (10). In diesem Gespräch hat der G-BA mehrere Teilpopulationen identifiziert, welche Unterschiede hinsichtlich ihrer Therapieoptionen aufweisen und für welche daher unterschiedliche Vergleichstherapien als zweckmäßig anzusehen sind (10).

Teilpopulation 1: Für nicht vorbehandelte CLL Patienten, für die eine Therapie mit Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) infrage kommt, benennt der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT):

- Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab.

Teilpopulation 2: Für nicht vorbehandelte CLL Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt, benennt der G-BA als zVT:

- Bendamustin in Kombination mit Rituximab oder Ofatumumab

oder

- Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab oder Ofatumumab als zVT.

Teilpopulation 3: Für nicht vorbehandelte CLL Patienten mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist, benennt der G-BA als zVT:

- Ibrutinib

Die Janssen-Cilag GmbH folgt den Festlegungen des G-BA zur zVT weitestgehend. Jedoch werden abweichend von der vom G-BA im Beratungsgespräch benannten zVT die Kombinationstherapien, die den Wirkstoff Ofatumumab beinhalten, nicht mehr als Teil der zVT berücksichtigt, da Ofatumumab seit dem 28. Februar 2019 keine Zulassung mehr für das Anwendungsgebiet besitzt (1).

Daher lautet die zVT für die Teilpopulation 2 nach Ansicht von Janssen-Cilag folgendermaßen:

Teilpopulation 2: Für nicht vorbehandelte CLL Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommen:

- Bendamustin in Kombination mit Rituximab

oder

- Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab

Gemäß § 6 Absatz 2a der AM-NutzenV wählt die Janssen-Cilag GmbH Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab als zVT.

Für die **Teilpopulation 1** (FCR-geeignet) liegen keine Daten vor. Eine Teilpopulation der FCR-geeigneten Patienten lässt sich auf Basis der iLLUMINATE Studie nicht darstellen, da auch nach Zuschnitt der eindeutig als FCR-ungeeignet definierten Patienten unklar ist, ob die verbleibenden Patienten als FCR-geeignet oder ungeeignet definiert werden können.

Auch findet sich keine weitere Evidenz im Vergleich zur zVT, die zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden könnten.

Für die **Teilpopulation 2** (FCR-ungeeignet) werden die Ergebnisse der iLLUMINATE-Studie (iLLUMINATE) zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.

Für die vom G-BA vorgegebene **Teilpopulation 3** (Patienten mit 17p-Deletion/TP53-Mutation und/oder für Chemo-Immuntherapie ungeeignet) kann in der iLLUMINATE Studie nur durch die **Teilpopulation** der Patienten mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation abgebildet werden. In Modulabschnitt 4.3.2.3 werden Ergebnisse aus einem indirekten historischen Vergleich mit Daten der Studien Burger 2019, Woyach 2018 und Ahn 2018 dargestellt.

Endpunkte

Die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens erfolgt unter Bezug auf die patientenrelevanten Nutzendimensionen *Mortalität*, *Morbidität*, *Lebensqualität* sowie *unerwünschte Ereignisse* auf Grundlage der in der Studie iLLUMINATE erhobenen klinischen Endpunkte (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1).

Mortalität

- *Gesamtüberleben (OS)*

Morbidität

Die Morbidität wurde anhand der folgenden Endpunkte operationalisiert:

- *Progressionsfreies Überleben (PFS)*

- *Zeit bis zur nachfolgenden Therapie (TTNT)*
- *Gesamtansprechen (ORR)*
- *EQ-5D Visuelle Analogskala (VAS)*

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Daten zur Lebensqualität wurden in der Zulassungsstudie iLLUMINATE nicht erhoben.

Sicherheit und Verträglichkeit

Die Sicherheit und Verträglichkeit wurden anhand der folgenden Endpunkte operationalisiert:

- *Jegliches unerwünschte Ereignis (UE)*
- *Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE)*
- *Schweres unerwünschte Ereignis (CTCAE Grad ≥ 3)*
- *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten*
- *Unerwünschte Ereignisse nach System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT)*
    - *Jegliches unerwünschte Ereignis nach SOC und PT ≥ 10 %*
    - *Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis nach SOC und PT ≥ 5 %*
    - *Schweres unerwünschte Ereignis (CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC und PT ≥ 5 %*
    - *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten nach SOC und PT ≥ 1 %*
- *Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (schwere Blutungen)*
- *Spezifische unerwünschte Ereignisse*
- *PT Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion* ((IRR) im Weiteren als Infusionsreaktion bezeichnet (präspezifizierter sekundärer Endpunkt)

Studientypen

Die Darstellung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab wird anhand kontrollierter randomisierter Studien (*randomized controled trial*, RCT) (Evidenzstufe 1b) dargelegt. Ergänzend werden Daten aus einer einarmigen Studie gezeigt (Evidenzstudie IV). Die methodische Qualität der Studien wird anhand ihres Verzerrungspotenzials geprüft (siehe Anhang 4-F).

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.

Für die systematische Auswahl von Studien für die Nutzenbewertung wurde ein mehrstufiger Recherche- und Selektionsprozess durchgeführt. In Abhängigkeit von der vom G-BA definierten Teilpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet mit jeweils unterschiedlichen zweckmäßigen Vergleichstherapien waren mehrere Recherchen mit unterschiedlichen Ein- und Ausschlusskriterien notwendig, um Evidenz für die Bewertung des Zusatznutzens zu identifizieren. Eine Beschreibung der Rechercheschritte zur Informationsbeschaffung erfolgt in Abschnitt 4.2.3.

Ein-/Ausschlusskriterien für Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ziel der Definition von Ein- und Ausschlusskriterien ist es, diejenigen Studien zu identifizieren, die grundsätzlich für die Beantwortung der Fragestellung gemäß Abschnitt 4.2.1 geeignet sind. Die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien sind daher wie folgt definiert und begründet:

Patientenpopulation

Es werden erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL berücksichtigt, die entweder für eine Therapie mit FCR infrage kommen oder für eine Therapie mit FCR nicht infrage kommen oder mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation bzw. für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist und die gemäß der Zulassung für die Behandlung mit Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab infrage kommen.

Intervention

Die zu bewertende Intervention ist Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab.

Dosierung

Gemäß der Fachinformation von Ibrutinib wird Ibrutinib in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet in Kombination mit Obinutuzumab wie folgt angewandt (9):

Ibrutinib

- Tägliche, orale Einnahme von 420 mg Ibrutinib bis zur Krankheitsprogression oder unzumutbare Toxizität
- Die erste Dosis Ibrutinib wird nach Eintreffen des Patienten im Studienzentrum verabreicht (Tag 1). Für alle weiteren Tage wird den Patienten Ibrutinib zur Selbstverabreichung zur Verfügung gestellt. Der Wirkstoff sollten jeweils zur selben Tageszeit mit 240 ml Wasser im Ganzen eingenommen werden.

Obinutuzumab

- Zyklus 1:
  100 mg an Tag 1 über 4 Std. je 25 mg
  900 mg an Tag 2 je 50 mg bis max. 400 mg je Std.
  1.000 mg an Tag 8 und 15 je 100 mg bis max. 400 mg je Std.
- Zyklus 2-6:
  1.000 mg an Tag 1 je 100 mg bis max. 400 mg je Std.

Vergleichstherapie

Für den Wirkstoff Ibrutinib in dem hier beschriebenen Anwendungsgebiet nahm die Janssen-Cilag GmbH am 28. November2018 nach § 8 AM-NutzenV ein Beratungsgespräch beim G-BA in Anspruch (Vorgangsnummer 2018-B-211) (10). In diesem Gespräch hat der G-BA mehrere Teilpopulationen identifiziert, welche Unterschiede hinsichtlich ihrer Therapieoptionen aufweisen und für welche daher unterschiedliche Vergleichstherapien als zweckmäßig anzusehen sind (10). Abweichend von den vom G-BA im Beratungsgespräch benannten Vergleichstherapien werden die Kombinationstherapien, die den Wirkstoff Ofatumumab beinhalten, nicht mehr als Teil der zVT berücksichtigt, da Ofatumumab seit dem 28. Februar 2019 keine Zulassung mehr für das Anwendungsgebiet besitzt (1).

Teilpopulation 1*:* Für nicht vorbehandelte CLL Patienten, für die eine Therapie mit FCR infrage kommen, benennt der GBA als zVT:

- Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab.

Teilpopulation 2*:* Für nicht vorbehandelte CLL Patienten, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommen, ist die zVT:

Bendamustin in Kombination mit Rituximab *oder*

- Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab

Teilpopulation 3*:* Für nicht vorbehandelte CLL Patienten mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist, benennt der G-BA als zVT:

- Ibrutinib.

Endpunkte

Laut § 35b Abs. 1 SGB V und 2. Kapitel, 3. Abschnitt § 11 Abs. 7 VerfO des G-BA (6) sind zur Bewertung des Zusatznutzens insbesondere patientenrelevante Endpunkte zu Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität (Symptome), gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen (Sicherheit und Verträglichkeit) zu berücksichtigen. Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt der genannten Kategorien soll in den zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogenen Studien berichtet sein. Die Diskussion zur Patientenrelevanz und Validität der betrachteten Endpunkte findet sich in Abschnitt 4.2.5.2.2.

Studiendesign

Randomisierte klinische Studien sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt werden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Sofern Evidenz dieser Güte gefunden wird, werden zur Bestimmung des Zusatznutzens Studien geringerer Evidenzstufe (nicht randomisiert, nicht kontrolliert) von der Evaluation ausgeschlossen.

Studiendauer

Bei klinischen Studien in der Onkologie handelt es sich um ereignisgesteuerte Studien. Aufgrund der individuellen Dauer der Behandlung (abhängig vom Therapieergebnis, in der Regel bis zum Auftreten von Krankheitsprogression oder nicht tolerierbaren unerwünschten Ereignissen) kann die Studiendauer nicht als einschränkendes Kriterium zur Auswahl der Studien herangezogen werden.

Publikationstyp

Es werden Vollpublikationen oder verfügbare Berichte berücksichtigt, die den Kriterien des CONSORT-Statements genügen und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglichen. Ebenfalls berücksichtigt werden Doppelpublikationen, die zusätzliche Informationen liefern. Ausgeschossen werden Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation. Ebenfalls ausgeschlossen werden Kongressabstracts oder Poster zur Darstellung von Studienergebnissen sowie Reviewartikel.

Studienstatus

Es werden abgeschlossene oder laufende Studien mit vorliegenden Ergebnissen berücksichtigt.

Tabelle 4-2: Ein - und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel)

Kriterium		Teilpopulation	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
1	**Patienten-population**	1	Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt	Patientenpopulation nicht dem Label entsprechend	Konsistenz mit der Fachinformation von Ibrutinib (9)
		2	Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt		
		3	Patienten mit nicht vorbehandelter CLL mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist		
2	**Intervention**	1 - 3	Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab	Intervention abweichend	Zieltechnologie der Nutzenbewertung in Konsistenz mit der Fachinformation von Ibrutinib
3	**Vergleichs-therapie**	1	FCR	Vergleichstherapie abweichend	Kein Vergleich gegen die genannte zVT
		2	Bendamustin in Kombination mit Rituximab oder Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab		
		3	Ibrutinib		
4	**Endpunkt(e)[a]**	1 - 3	Mortalität Morbidität Lebensqualität Sicherheit und Verträglichkeit	Keine Endpunkte, die zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder Sicherheit und Verträglichkeit verwendet werden können	Auswahl der Nutzendimensionen gem. § 5 Abs. 2 VerfO

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

a: Operationalisierungen siehe Abschnitt 4.3.1.3
b: Werden keine RCT identifiziert, wird auf die nächstbeste verfügbare Evidenz zurückgegriffen; die Kriterien Studientyp und Vergleichstherapie entfallen ggf..
c: Studien, deren Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister publiziert wurden (z. B. clinicaltrials.gov) können ebenfalls berücksichtigt werden.

Abkürzungen: Abs.: Absatz; CLL: Chronische lymphatische Leukämie; CONSORT: *Consolidated Standards of Reporting Trials*; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie *(Randomized Controlled Trial)*; TP53: *Tumor Protein p53*; VerfO: Verfahrensordnung; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung für die Teilpopulation 3 17p-Deletion/TP53-Mutation und/oder Chemo-Immuntherapie ungeeignet (Suche nach RCT für einen indirekten Vergleich)

Kriterium		Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
1	**Patienten-population**	3. Teilpopulation: Patienten mit nicht vorbehandelter CLL mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist	Patientenpopulation nicht dem Label entsprechend	Konsistenz mit der Fachinformation von Ibrutinib (9)
2	**Intervention**	Chlorambucil + Obinutuzumab	Intervention abweichend	Brückenkomparator
3	**Vergleichstherapie**	Ibrutinib (Monotherapie)	Vergleichstherapie abweichend	zVT
4	**Endpunkt(e)** [a]	Mortalität Morbidität Lebensqualität Sicherheit und Verträglichkeit	Keine Endpunkte, die zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder Sicherheit und Verträglichkeit verwendet werden können	Auswahl der Nutzendimensionen 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	Gemäß § 5 Abs. 3 VerfO ist Ergebnis-unsicherheit 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 Mindest-studiendauer nicht praktikabel ist.
7	**Publikationstyp** [b]	Vollpublikation oder Bericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und so eine Einschätzung der Studien-ergebnisse ermöglicht	Keine Primärpublikation, Review-Artikel, Abstract, Fallberichte	Siehe Anforder-ungen der VerfO Abschnitt 4.2.2

a: Operationalisierungen siehe Abschnitt 4.3.1.3
b: Studien, deren Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister publiziert wurden (z. B. clinicaltrials.gov) können ebenfalls berücksichtigt werden.

Abkürzungen: Abs.: Absatz; CLL: chronische lymphatische Leukämie; CONSORT: *Consolidated Standards of Reporting Trials*; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie *(Randomized Controlled Trial)*; TP53: *Tumor Protein p53*; VerfO: Verfahrensordnung; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

Tabelle 4-4: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung für die Teilpopulation 3 17p-Deletion/TP53-Mutation und/oder Chemo-Immuntherapie ungeeignet (Suche nach weiteren Untersuchungen für einen historischen Vergleich mit der zVT)

Kriterium		Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
1	**Patienten-population**	3. Teilpopulation: Patienten mit nicht vorbehandelter CLL mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist	Patientenpopulation nicht dem Label entsprechend	Konsistenz mit der Fachinformation von Ibrutinib (9)
2	**Intervention**	Ibrutinib (Monotherapie)	Intervention abweichend	zVT
3	**Vergleichs-therapie**	Nicht eingeschränkt	Nicht anwendbar	Vergleichende Daten werden für den historischen Vergleich nicht herangezogen.
4	**Endpunkt(e)** [a]	Mortalität Morbidität Lebensqualität Sicherheit und Verträglichkeit	Keine Endpunkte, die zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder Sicherheit und Verträglichkeit verwendet werden können	Auswahl der Nutzen-dimensionen gem. § 5 Abs. 2 VerfO
5	**Studientyp**	Alle Humanstudientypen	Studien, die nicht bei Menschen durchgeführt wurden.	Studien müssen in der Zielpopulation durchgeführt werden.
6	**Studiendauer**	Nicht eingeschränkt, da ereignisgesteuert	Nicht anwendbar	Klinische Studien in der Onkologie sind ereignisgesteuert, so dass eine Mindest-studiendauer nicht praktikabel ist.
7	**Publikationstyp** [b]	Vollpublikation oder Bericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und so eine Einschätzung der Studien-ergebnisse ermöglicht	Keine Primärpublikation, Fallbericht, Review-Artikel, Abstract, Fallberichte	Siehe Anforderungen der VerfO Abschnitt 4.2.2

a: Operationalisierungen siehe Operationalisierungen siehe Abschnitt 4.3.1.3
b: Studien, deren Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister publiziert wurden (z. B. clinicaltrials.gov) können ebenfalls berücksichtigt werden.

Abkürzungen: Abs.: Absatz; CLL: chronische lymphatische Leukämie; CONSORT: *Consolidated Standards of Reporting Trials*; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie *(Randomized Controlled Trial)*; TP53: *Tumor Protein p53*; VerfO: Verfahrensordnung; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Übersicht über die bibliographischen Literaturrecherchen

Die bibliographischen Literaturrecherchen erfolgen für die Teilpopulationen in mehreren Schritten:

- Für alle drei Teilpopulationen wird eine systematische Literaturrecherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab) durchgeführt (Anhang 4-A1). Auf Selektionsebene wird unter Berücksichtigung der in Tabelle 4-2, Tabelle 4-3 und Tabelle 4-4 definierten Ein- und Ausschlusskriterien für die einzelnen Teilpopulationen geprüft, ob direkte Evidenz im Vergleich zur jeweiligen zVT vorlag. Wird für eine Teilpopulation Evidenz identifiziert, die eine Bewertung des Zusatznutzens im Vergleich zur zVT erlaubt, werden die Studien eingeschlossen und keine weitere Recherche durchgeführt.

- Für die Teilpopulationen 1 und 3 wurde keine direkte Evidenz identifiziert.

    - Aus diesem Grund wird für die Teilpopulation 3 eine systematische Recherche nach RCT für einen adjustierten indirekten Vergleich über den Brückenkomparator Chlorambucil + Obinutuzumab durchgeführt.

    - Eine Teilpopulation der FCR-geeigneten Patienten lässt sich auf Basis der iLLUMINATE Studie nicht darstellen, da auch nach Zuschnitt der eindeutig als FCR-ungeeignet definierten Patienten unklar ist, ob die verbleibenden Patienten als FCR-geeignet oder ungeeignet definiert werden können. Aus diesem Grund wird keine weitere systematische Literaturrecherche nach indirekten Vergleichen für die Teilpopulation 1 vorgenommen.

- Für die Teilpopulation 3 wurde keine Evidenz für einen adjustierten indirekten Vergleich über den Brückenkomparator Chlorambucil + Obinutuzumab identifiziert. Entsprechend wird für die Teilpopulation 3 ergänzend eine systematische Recherche nach weiteren Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Ibrutinib) für einen historischen Vergleich durchgeführt.

In der Tabelle 4-5 sind die Rechercheschritte aufgeführt, für die die im Abschnitt 4.2.2 dargestellten unterschiedlichen Ein- und Ausschlusskriterien definiert wurden.

Tabelle 4-5: Übersicht über durchgeführte Literaturrecherchen

Recherche schritt	Thema der Recherche	Teilpopulation 1	Teilpopulation 2	Teilpopulation 3
1	Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	ja	ja	ja
	Evidenz identifiziert	nein	ja	nein
2	Suche nach RCT für einen adjustierten indirekten Vergleich	nein	nein	ja
	Evidenz identifiziert	-	-	nein
3	Suche nach weiteren Untersuchungen mit der zVT für einen historischen Vergleich	nein	nein	ja
	Evidenz identifiziert	-	-	ja
Abkürzungen: RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie *(Randomized Controlled Trial)*; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie				

Zur Identifizierung von relevanten Primärpublikationen wurden systematische bibliographische Literaturrecherchen durchgeführt (Suchzeitpunkt 23.07.2019). Diese erfolgten für die in Abschnitt 4.2.1 formulierte Fragestellung. Für die Recherche wurde auf der Suchoberfläche von Ovid® jeweils einzeln in den Datenbanken *MEDLINE, EMBASE* und in der Datenbank *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.

Sollte die Suche hinsichtlich des Studientyps auf randomisierte kontrollierte Studien eingeschränkt werden, wurde der validierte und in der VerfO empfohlene *Wong-Filter*, sowie in *MEDLINE* zusätzlich der *Cochrane*-Filter verwendet (11, 12).

Es wurden ausschließlich in Fachzeitschriften veröffentlichte Vollpublikationen berücksichtigt. Die relevanten Publikationen wurden anschließend wie im Abschnitt 4.2.3.4 beschrieben selektiert.

Die Ergebnisse der einzelnen Literaturrecherchen sind in Abschnitt 4.3.1.1.2, 4.3.2.1.1.2 und 4.3.2.3.1.2 dargestellt. Die detaillierte Suchstrategie für die jeweilige Datenbank wurde in Anhang 4-A dokumentiert.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

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

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

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern clinicaltrials.gov (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.

Neben der bibliographischen Literaturrecherche wurden zur Identifizierung von relevanten Studien für die in Abschnitt 4.2.1 formulierte Fragestellung die Studienregister *clinicaltrials.gov*, ICTRP, EU-CTR, die Datenbank *Klinische Prüfungen PharmNet.Bund* (www.pharment-bund.de) nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien mit der Intervention Ibrutinib durchsucht (Suchzeitpunkt: 18.07.2019).

Wie unter Abschnitt 4.2.3.2 beschreiben erfolgte auch für die Suche in Studienregistern eine sequenzielle Recherche.

- Für alle drei Teilpopulationen wurde eine Registerrecherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt. Hierfür wurden Studien mit der Intervention „Ibrutinib“ gesucht. Auf die Verwendung der vollständig relevanten Wirkstoffkombination „Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab“ wurde in dem ersten Schritt der Studienregisterrecherche verzichtet, um die Suche nicht übermäßig einzuschränken. Die Einschränkung der Suchergebnisse auf Studien mit der Intervention „Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab“ erfolgte wie in Abschnitt 4.2.3.4 dargestellt im anschließenden Schritt der Selektion relevanter Studien.

- Für die Teilpopulationen 1 und 3 wurde keine direkte Evidenz identifiziert.
    - Aus diesem Grund wurde für die Teilpopulation 3 eine Registerrecherche nach RCT für einen adjustierten indirekten Vergleich über den Brückenkomparator Chlorambucil + Obinutuzumab durchgeführt.
    - Eine Teilpopulation der FCR-geeigneten Patienten lässt sich auf Basis der iLLUMINATE Studie nicht darstellen, da auch nach Zuschnitt der eindeutig als FCR-ungeeignet definierten Patienten unklar ist, ob die verbleibenden Patienten als FCR-geeignet oder ungeeignet definiert werden können. Aus diesem Grund wurde keine weitere Registerrecherche nach indirekten Vergleichen für die Teilpopulation 1 vorgenommen.

- Für die Teilpopulation 3 wurde keine direkte Evidenz für einen adjustierten indirekten Vergleich über den Brückenkomparator Chlorambucil + Obinutuzumab identifiziert.

- Entsprechend wurde für die Teilpopulation 3 ergänzend eine Registerrecherche nach weiteren Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Ibrutinib) für einen historischen Vergleich durchgeführt.

Die Ergebnisse der einzelnen Studienregisterrecherchen sind in Abschnitt 4.3.1.1.3, 4.3.2.1.1.3 und 4.3.2.3.1.3 dargestellt. Die detaillierten Suchstrategien für das jeweilige Studienregister sind in Anhang 4-B dokumentiert.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

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

Bibliographische Literaturrecherche

Die im Rahmen der bibliographischen Literaturrecherche identifizierten Publikationen wurden von zwei Personen unabhängig voneinander unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 auf ihre Relevanz hin überprüft.

In einem ersten Schritt wurden Publikationen ausgeschlossen, deren Titel und *Abstract* eindeutig eine Einstufung als *nicht relevant* zuließ. Bei Unklarheiten wurde im nachfolgenden Schritt der Volltext gesichtet, um festzustellen, ob alle Einschlusskriterien erfüllt waren. Voneinander abweichende Einstufungen der beiden unabhängigen Bewerter wurden bis zur Konsensfindung 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 4-16) eingeschlossen. Der Selektionsprozess wurde elektronisch dokumentiert.

Für einen Einschluss als RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel musste die Intervention „Ibrutinib + Obinutuzumab“ verwendet worden sein (Tabelle 4-2).

Für einen Einschluss als RCT für einen möglichen adjustierten indirekten Vergleich musste die Intervention mit dem Brückenkomparator „Chlorambucil + Obinutuzumab“ sowie die jeweilige zweckmäßige Vergleichstherapie verwendet worden sein (Tabelle 4-3).

Für einen Einschluss als weitere Untersuchung mit der zVT für einen möglichen historischen Vergleich musste für die Teilpopulation 17p-Deletion/TP53-Mutation und/oder Chemo-Immuntherapie ungeeignet und die Intervention „Ibrutinib“ verwendet worden sein (Tabelle 4-4).

Suche in Studienregistern

Die aus der Suche in Studienregistern identifizierten Studien werden unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 durch zwei Personen unabhängig voneinander auf ihre Relevanz hin bewertet. Im ersten Schritt werden Studien ausgeschlossen, deren Titel eindeutig eine Einstufung als nicht relevant zulässt. Studien, die beide bewertenden Personen anhand des Titels potenziell als relevant erachten, werden anhand ihres Registereintrages auf Relevanz geprüft. Voneinander abweichende Einstufungen der beiden bewertenden Personen werden bis zu einer Konsensfindung diskutiert, ggf. unter Einbeziehung einer dritten bewertenden Person. Bei Erfüllung aller Einschlusskriterien (Tabelle 4-2, Tabelle 4-3 und Tabelle 4-4) wird die betreffende Studie in den Studienpool der zu bewertenden Studien eingeschlossen. Der Selektionsprozess wird elektronisch dokumentiert.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

Die Bewertung der eingeschlossenen randomisierten Studie iLLUMINATE erfolgte auf Studien- und Endpunktebene.

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.

A. Verzerrungspotenzial auf Studienebene

In die Beurteilung des Verzerrungspotentials auf Studienebene flossen Aspekte des Studiendesigns, darunter die Erzeugung der Randomisierungssequenz, die Verdeckung der Gruppenzuteilung und die Verblindung von Studienteilnehmern und der behandelnden Personen, ein. Zudem wurde untersucht, ob Verzerrungen bei der Berichterstattung der Ergebnisse vorliegen. Hierzu wurden die Angaben im Studienprotokoll, im Studienbericht, im Statistischen Analyseplan und in Studienregistern abgeglichen.

Um weitere Verzerrungen zu erkennen, wurden die Transparenz und Plausibilität des Patientenflusses sowie die Vergleichbarkeit der Gruppen bewertet. Die Transparenz der Beschreibung der Methodik und Studiendurchführung und ggf. nachträgliche Änderungen 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.

B. Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Auf Endpunktebene wurden Aspekte zur Verblindung der Endpunkterheber, zur adäquaten Umsetzung des *Intention to treat* (ITT)-Prinzips, zur Berichterstattung und weitere potenziell verzerrende Punkte berücksichtigt.

Das Verzerrungspotenzial wurde als *niedrig* eingestuft, wenn sich keine Anhaltspunkte für Verzerrungen finden, die die Aussage der Ergebnisse bei Behebung grundlegend verändert hätten.

C. 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 wurde von einer mäßigen qualitativen Ergebnissicherheit ausgegangen. Nicht randomisierten vergleichenden Studien wurde eine geringe qualitative Ergebnissicherheit zugeordnet.

Für die Bewertung der Aussagekraft der randomisierten Studien wurde das Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene jeweils auf Grundlage des Studienprotokolls, des statistischen Analyseplans, des Studienberichts und der Einträge in Studienregistern als Quelle bestimmt. Mit Hilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F wurde gemäß den Vorgaben des G-BA das Verzerrungspotenzial sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene bestimmt. Die Ergebnisse der Analyse wurden auf Studienebene in Abschnitt 4.3.1.2.2 und auf Endpunktebene in Abschnitt 4.3.1.3 dargestellt. Dem Anhang 4-F ist die detaillierte Dokumentation zum Verzerrungspotenzial zu entnehmen.

Tabelle 4-6: 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: (13)						

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.

[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.

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.

Für die bei der Informationssynthese resultierende und für die Ableitung des Zusatznutzens in diesem Dossier herangezogene Studie iLLUMINATE (PCYC-1130-CA), sowie der für einen historischen Vergleich für die Teilpopulation 3 eingeschlossenen Studien von Burger et al. 2019 (3) und Woyach et al. 2018 (5) erfolgt die Darstellung des Designs und der Methodik entsprechend den Anforderungen des CONSORT-Statements 2010 (14).

Die Beschreibung der Studien gemäß CONSORT-Statement findet sich in Anhang 4-E (Item 2b-14 inklusive eines Flussdiagramms für den Patientenfluss). Demgemäß werden das Ziel der Studien und die dazugehörigen Hypothesen, das Studiendesign, die Studienpopulation, die Interventionen und die betrachteten Zielgrößen dargestellt (Item 2b-6). Zur Bewertung der Aussagekraft der Studien werden die Details zur Bestimmung der Fallzahl, die Erzeugung der Randomisierungssequenz, die Zuteilung der Patienten auf die Behandlungsarme, die Verblindung und zuletzt die Verwendung adäquater statistischer Analysemethoden beschrieben (Item 7-12). Darüber hinaus werden Angaben zur Zahl der randomisierten, behandelten und für die Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigten Patienten gemacht. Studienabbrüche oder Ausschlüsse von Patienten nach der Randomisierung werden klar und anschaulich unter Angabe der Gründe erläutert. Zudem wird der Zeitraum der Studie sowie die einzelnen Datenschnitte inklusive der jeweiligen Nachbeobachtungsdauern angegeben (Item 13-14).

Die Methodik der eingeschlossenen Studien, die Interventionen sowie die Charakteristika der Studienpopulationen wird in Tabelle 4-18 und Tabelle 4-19 dargestellt.

Als Informationsquellen für die Beschreibung des Designs und der Methodik der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studie im Rahmen des CONSORT-Statements und in Abschnitt 4.3.1 werden, soweit verfügbar, die Protokolle, der Statistische Analyseplan sowie Studienberichte und Publikationen herangezogen.

Die Informationen der für einen historischen Vergleich für die Teilpopulation 3 eingeschlossenen Studie von Ahn 2018 (4) wurden anhand der Items 2 bis 22 des TREND-Statements 2004 (15) in Anhang 4-E beschrieben. Dazu wurden Angaben zum Studienziel, Methodik (Design, Probanden, Interventionen, Zielkriterien, Fallzahl, statistische Methoden) und Resultaten (Patientenfluss, Anzahl Studienteilnehmer und Aufnahme/Rekrutierung) gemacht.

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.

4.2.5.2.1 Patientencharakteristika

Für die in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie iLLUMINATE mit dem zu bewertenden Arzneimittel, werden folgende *Baseline*-Charakteristika dargestellt:

Demografische Charakteristika

- Alter
- Geschlecht
- Herkunft
- Ethnizität
- *Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status* (ECOG PS) zu *Baseline*
- Zeit von der ersten Diagnose bis zur Randomisierung

Krankheitsspezifische Charakteristika

- *Cumulative Illness Rating Scale-Score* (CIRS-Score)
- Geschätzte Kreatin-*Clearance*
- Histologie bei Diagnose

- Rai-Stadium bei *Screening*
- Tumormasse (*Bulky Disease*)
- Zytopenie
    - Hämoglobin-Wert
    - Thrombozytenzahl
    - Neutrophilenzahl
- Autoimmune Zytopenie
- Chromosomenanomalie
    - 17p-Deletion
    - 11q-Deletion
    - TP53-Mutation
    - *Immunoglobulin heavy-chain variable region* (IGHV)-Status

Für die für Teilpopulation 3 ergänzend dargestellten Studien von Burger 2019, Woyach 2018 und Ahn 2018 sind die Patientencharakteristika in Abschnitt 4.3.2.3.2, Tabelle 4-83 dargestellt.

4.2.5.2.2 Patientenrelevanz der erhobenen Endpunkte und deren Operationalisierung

Gemäß § 2 Absatz 3 der AM-NutzenV besteht der Nutzen eines Arzneimittels in einem patientenrelevanten therapeutischen Effekt. Entscheidend ist daher, welche therapeutischen Ziele erreicht werden sollen. Diese sind indikations-, krankheits- und patientenspezifisch.

Zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens wurden gemäß § 3 Absatz 1 und 2, 5. Kapitel der VerfO des G-BA Ergebnisse bezüglich patientenrelevanter Endpunkte in den Nutzendimensionen *Mortalität, Morbidität* und *Sicherheit und Verträglichkeit* herangezogen (6).

Die folgenden Angaben zur Operationalisierung, Validität und Patientenrelevanz der erhobenen Endpunkte beziehen sich auf die pivotale Studie iLLUMINATE. Details zur Operationalisierung der Endpunkte der für Teilpopulation 3 ergänzend dargestellten Studien von Burger 2019, Woyach 2018 und Ahn 2018 sind den Tabellen zur Operationalisierung in Abschnitt 4.3.2.3.3 zu entnehmen.

Mortalität

Gesamtüberleben

Operationalisierung

Daten zum Gesamtüberleben wurden in der Studie iLLUMINATE erhoben. Hierfür wurde der Zeitraum von Randomisierung bis Tod jeglicher Ursache erfasst.

Validität

Die Validität des Endpunktes Gesamtüberleben ist durch die eindeutige und objektive Definition (das Versterben des Patienten) gegeben. Der patientenrelevante Endpunkt *Gesamtüberleben* in der Kategorie Mortalität unterliegt keiner subjektiven Interpretation und ist daher auch bei Studien in einem offenen Studiendesign als valide und unverzerrt anzusehen.

Patientenrelevanz

Die Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit gilt entsprechend des § 2 Satz 3 AM-NutzenV als harter und patientenrelevanter Endpunkt (13). Eine Verlängerung des Überlebens ist für den erkrankten Patienten von direktem Nutzen, wodurch dieser Endpunkt unmittelbar patientenrelevant ist.

Morbidität

Die Morbidität wird in der Studie iLLUMINATE durch die *a priori* definierten Endpunkte *progressionsfreies Überleben*, *Zeit bis zur nachfolgenden CLL-Therapie* und *Gesamtansprechen* operationalisiert. Darüber hinaus werden Daten zu den Krankheitssymptomen der Patienten gezeigt, die anhand des *EuroQoL 5 Dimensions 5 Levels* (EQ-5D-5L)-Fragebogens erhoben werden.

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Operationalisierung

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

Neben der Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit ist die Verlängerung der *progressionsfreien Zeit* ein Therapieziel bei der Behandlung der CLL. P*rogressionsfreies Überleben* ist ein kombinierter Endpunkt aus den Nutzenkategorien Mortalität und Morbidität (Ansprechen). In der iLLUMINATE-Studie wurde hierfür die Zeitspanne von Randomisierung bis Krankheitsprogression oder dem Eintritt des Todes jeglicher Ursache definiert. Eine Krankheitsprogression wurde für Teilnehmer der iLLUMINATE-Studie anhand der IWCLL 2008-Kriterien (16) beurteilt. Die Kriterien wurden modifiziert, sodass entsprechend der Empfehlungen der Leitlinien des *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) das Auftreten einer isolierten behandlungsabhängigen Lymphozytose nicht berücksichtigt wurde (17).

Validität

Innerhalb klinischer Studien dokumentiert das progressionsfreie Überleben den direkten Effekt einer Behandlung auf die Erkrankung unter Verwendung objektiver und quantitativer Methodik und ist als wertvoller Endpunkt für klinische Studien mit krankheitsmodifizierend wirkenden Substanzen anerkannt (18, 19). Das Therapieziel der Progressionsfreiheit erhält seine Relevanz vor dem Hintergrund, dass unbehandelte oder unzureichend behandelte Patienten z. B. unter belastenden Symptomen oder lebensbedrohlichen Komplikationen leiden. Der Endpunkt *progressionsfreies Überleben* ist ein Maß für das Erreichen des oben genannten Therapieziels.

Das vorliegende Anwendungsgebiet ist durch häufige Rezidive geprägt, welche die weiteren Behandlungsoptionen mit jeder erneuten Progression zusätzlich einschränken. Diesem Aspekt wird daher ein besonderes Gewicht zugesprochen. *Progressionsfreies Überleben* ist ein wichtiger Endpunkt (20), da er den Zeitpunkt des erneuten Fortschreitens der Erkrankung angibt und somit im Studienverlauf früher interpretierbar ist als das Gesamtüberleben. In der CLL kann die Wirksamkeit der Therapie dadurch zu einem früheren Zeitpunkt bewertet werden.

Das progressionsfreie Überleben ist zudem klinisch relevant, da es auch bei Studien mit kleinen Fallzahlen oder einer kurzen Studiendauer robuste Aussagen über die Effektivität einer Therapie ermöglicht (21).

Patientenrelevanz

Die eigenständige Patientenrelevanz des Endpunktes *progressionsfreies Überleben* in Nutzenbewertungsverfahren ist Gegenstand national und international geführter, kontroverser Diskussionen (22). Auch im Plenum des G-BA bestehen unterschiedliche Auffassungen hinsichtlich der eigenständigen Patientenrelevanz des Endpunktes *progressionsfreies Überleben* (22). Als unstrittig kann jedoch die Bedeutung des Endpunktes innerhalb klinischer Studien zur Dokumentation des direkten Effekts einer Behandlung auf das Tumorwachstum unter Verwendung objektiver und quantitativer Methodik gelten. Progressionsfreies Überleben wird von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (*European Medicines Agency,* EMA) und der *Food and Drug Administration* (FDA) neben der Heilungsrate und dem Gesamtüberleben als einer der primären Studienendpunkte bei Studien zu Krebstherapien gefordert (18, 19, 23). Aufgrund der unterschiedlichen Auffassungen bezüglich der eigenständigen Patientenrelevanz und der eindeutigen klinischen Relevanz wird das progressionsfreie Überleben zur Unterstützung dargestellt, aber nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Zeit bis zur nachfolgenden CLL-Therapie

Operationalisierung

In der iLLUMINATE-Studie wurde hierfür die Zeitspanne von Randomisierung bis zur Initiierung von einer nachfolgenden Behandlung für CLL/kleinzelliges lymphozytisches Lymphom (*small lymphocytic lymphoma*, SLL) oder Richter-Transformation definiert.

Validierung

Der Endpunkt unterliegt keiner subjektiven Interpretation und wird als valide erachtet.

Patientenrelevanz

Die Entscheidung zum Beginn der nächsten Therapie erfolgt auf Basis der patienten- und krankheitsspezifischen Aspekte unter einer Risiko-Nutzen-Abwägung. Der Beginn der nächsten Therapie erfolgt ausschließlich, wenn eine ernsthafte Verschlechterung der Symptomatik oder Komplikationen unmittelbar droht, die von einer gravierenden Verschlechterung der Lebensqualität begleitet wird. Deshalb ist die Verlängerung der Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie als klinisch relevant zu betrachten. Der Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden CLL-Therapie* wird berichtet, aber nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Gesamtansprechen

Operationalisierung

Das Ansprechen ist in der zur Bewertung herangezogenen Studie iLLUMINATE operationalisiert als der Anteil der Studienteilnehmer, die während oder nach der Behandlung mit der Studienmedikation aber vor Beginn einer nachfolgenden CLL-Therapie gemäß den Kriterien des Internationalen Workshops zur chronischen lymphatischen Leukämie (IWCLL-2008) mit Modifikation für die behandlungsbedingte Lymphozytose (24) ein partielles Ansprechen oder besser erreicht haben (zum 1 Datenschnitt beurteilt durch ein unabhängiges Bewertungsgremium (*Independent Review Committee,* IRC). Diese Kriterien sind international anerkannt und werden in der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) aufgeführt (25).

Validität

Der Endpunkt unterliegt keiner subjektiven Interpretation und wird als valide erachtet.

Patientenrelevanz

Das Erreichen einer bestmöglichen Remission mit rascher Symptomkontrolle und Normalisierung CLL-bedingter Komplikationen ist ein wesentliches Ziel der Behandlung. Das *Ansprechen* auf die Therapie misst die Reduktion der CLL-Zellen im Knochenmark und ist der früheste messbare Erfolg einer Behandlung. Es gibt Auskunft über die Wirksamkeit und Prognose einer Therapie. Die Reduktion der Tumorzellen bzw. deren Verschwinden bildet sich primär in einer Senkung des M-Proteins in Blut oder Serum ab. Der Endpunkte *Gesamtansprechen* ist relevant für die Entscheidung über die Fortführung der eingeleiteten Therapie.

Der Endpunkt *Gesamtansprechen* wird berichtet, aber nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

EQ-5D VAS

Operationalisierung

Der EQ-5D ist ein generisches Messinstrument zur Messung des Gesundheitszustandes. Es ist aus zwei Komponenten zusammengesetzt.

Die erste Komponente, ein deskriptiver Teil, setzt sich aus fünf Dimensionen mit je fünf Antwortmöglichkeiten (EQ-5D-5L) zu verschiedenen Aspekten zur Beurteilung der Lebensqualität zusammen (Mobilität, die Fähigkeit, für sich selbst zu sorgen, alltägliche Tätigkeiten, Schmerzen und Angst/Niedergeschlagenheit). Die Antworten werden anhand standardisierter Berechnungsvorgaben in einen Indexwert umgerechnet. Die zweite Komponente bildet eine visuelle Analogskala, die wie ein Thermometer gestaltet ist und deren Werte senkrecht angeordnet sind. Auf dieser 20 cm langen Skala haben die Befragten die Möglichkeit, ihren Gesundheitszustand zwischen 100 (bester vorstellbarer Gesundheitszustand) und 0 (schlechtester vorstellbarer Gesundheitszustand) selbst einzuschätzen (26).

Die erhobenen Daten für den Endpunkt EQ-5D werden im Rahmen eines gemischten Modells mit Messwiederholungen (*Mixed Model Repeated Measures*, MMRM) ausgewertet. Es werden Differenzen der Kleinsten-Quadrate-Mittelwerte (*Least Square Mean Differences*, LSMD), 95 % KI und p-Wert berechnet, wobei als abhängige Variable die Veränderung gegenüber dem Basiswert verwendet wird. Als unabhängige Variablen werden der Baselinewert als stetige Variable, der Behandlungsarm und der Besuch im Modell berücksichtigt. Die Interaktion im Behandlungsarm wird als fester Effekt und Patient als zufälliger Effekt in das MMRM-Model aufgenommen.

Erhebungszeitpunkte:

- Innerhalb eines Zeitraums von 30 Tagen vor Randomisierung (zur Baseline)
- Anschließend zu Beginn eines jeden Zyklus (1-6) à 28 Tage jeweils an Tag 1 (+ 2 Tage). Ab Zyklus 7 bis 33 jeden zweiten Zyklus á 56 Tage jeweils an Tag 1 (+ 2 Tage). Ab Zyklus 36 jeden dritten Zyklus á 84 Tage jeweils an Tag 1 (+ 2 Tage).

Validität

Das Erhebungsinstrument EQ-5D ist ein verlässliches Messinstrument und ist als valides generisches Instrument zur patientenberichteten Erhebung des Gesundheitszustands weitverbreitet (27). Der G-BA hat das Instrument auch mit beiden Komponenten bereits anerkannt (28). Es liegen für den EQ-5D-5 in zahlreichen Indikationen und Bevölkerungsgruppen (nach Geschlecht, Alter und Nationalität) Normwerte vor, die eine objektive Interpretation der Ergebnisse gewährleisten (26, 29).

Durch die Validierungsstudie von König et al. (30) kann das Erhebungsinstrument EQ-5D VAS als validiert angesehen werden. Dieses wird durch Validierungsstudien auch in anderen Indikationen bestätigt (Rheumatoide Arthritis (26), Ösophaguskarzinom (31)). Eine Validierungsstudie nur mit Patienten mit CLL ist zum Zeitpunkt der Dossiererstellung nicht bekannt.

Die EQ-5D VAS ist einfach in der Handhabung, validiert und sensitiv für Änderungen und ausreichend verlässlich zur Unterscheidung von verschiedenen Patientenpopulationen (26).

Patientenrelevanz

Der Gesundheitszustand der Patienten wird anhand der EQ-5D VAS adäquat operationalisiert und ist entsprechend § 2 Satz 3 AMNutzen-V als patientenrelevant zu betrachten (6).

Sicherheit und Verträglichkeit

Alle Arzneimittel üben neben erwünschten auch unerwünschten 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.

Unerwünschte Ereignisse 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.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen im Allgemeinen, aber auch speziell im Hinblick auf Arzneimittel zur Behandlung der CLL 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.

Operationalisierung

Tabelle 4-7: Endpunkte der Nutzendimension *Sicherheit und Verträglichkeit*

Endpunkte	**iLLUMINATE**
Übersicht über UE	• jegliches UE • jegliches SUE • UE, die zum Therapieabbruch führten • jegliches UE ≥ CTCAE-Grad 3
Detaildarstellung UE nach SOC und PT	• jegliches UE mit Häufigkeit ≥ 10 % • SUE mit Häufigkeit ≥ 5 % • Schwere UE CTCAE ≥ Grad 3 ≥ 5 % • UE, die zum Therapieabbruch führten mit Häufigkeit ≥ 1 %
UE von besonderem Interesse (schwere Blutungen)[a]	• alle hämorrhagischen Ereignisse Grad 3 oder höher • alle schwerwiegenden hämorrhagischen Ereignisse jeglicher Grade • Alle Blutungen oder Hämatome, die das zentrale Nervensystem betreffen jeglicher Grade
PT *Infusionsreaktionen*[b]	• jegliches UE mit Häufigkeit ≥ 10 % • SUE mit Häufigkeit ≥ 5 % • Schwere UE ≥ CTCAE-Grad 3 ≥ 5 % • UE, die zum Therapieabbruch führten mit Häufigkeit ≥ 1 %
Gegebenenfalls Spezifische UE	• UE mit relevanten Schwellenwerten und • UE mit relevantem Unterschied und • UE mit Patientenrelevanz oder • wenn sie relevant für das Krankheitsbild bzw. die Therapie
a: Quelle (32) b: Die PT *Infusionsreaktionen* ist ein präspezifizierter sekundärer Endpunkt. Abkürzungen: CTCAE: *Common Terminology Criteria of Adverse Events;* PT: *Preferred Term;* SOC: *System Organ* Class; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis.	

Sicherheit und Verträglichkeit werden in der Studie iLLUMINATE als unter Behandlung auftretende unerwünschte Ereignisse (*Treatment-Emergent Adverse Event*, TEAE) erfasst. TEAEs sind dabei definiert als unerwünschte Ereignisse, die nach der Einnahme der ersten Dosis der Studienmedikation bis zu 30 Tage nach Einnahme der letzten Dosis der Studienmedikation auftraten, die unabhängig vom Zeitpunkt des Auftretens vom Studienarzt als therapiebedingt eingestuft werden, oder die bereits zur *Baseline* vorlagen und sich nach der ersten Dosis der Studienmedikation verschlechterten bzw. vom Studienarzt als therapiebedingt eingestuft wurden. Im Weiteren wird die Bezeichnung unerwünschte Ereignisse im Sinne dieser Definition von TEAE verwendet. Die erhobenen Endpunkte der Nutzendimensionen Sicherheit und Verträglichkeit in der Studie iLLUMINATE sind in Tabelle 4-7 dargestellt.

Die Häufigkeit aller unerwünschten Ereignisse, die unter der Behandlung aufgetreten sind, wird für jede Behandlungsgruppe separat mittels SOC und PT dargestellt. Die Darstellung der unerwünschten Ereignisse jeweils auf SOC und PT Ebene erfolgt ergänzend und wird nicht zur Ableitung des Zusatznutzen herangezogen.

Als *unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse* werden *schwere Blutungen* definiert. Dabei handelt es sich um eine angepasste *Standardised MedDRA Query* (SMQ). Diese umfasst alle hämorrhagischen Ereignisse vom Grad 3 oder höher, alle schwerwiegenden hämorrhagischen Ereignisse und alle Blutungen oder Hämatome, die das zentrale Nervensystem betreffen. Alle relevanten PTs werden ausgewertet.

Ein *spezifisches unerwünschtes Ereignis* auf SOC und PT Ebene wird auf Basis folgender Kriterien operationalisiert.

1. Unerwünschtes Ereignis mit den Schwellenwerten *jegliches unerwünschtes Ereignis mit Häufigkeit ≥ 10 %, schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis mit Häufigkeit ≥ 5 %, schweres unerwünschtes Ereignis ≥ CTCAE-Grad 3 ≥ 5 %* oder *unerwünschtes Ereignis, das zum Therapieabbruch führt mit Häufigkeit ≥ 1 %* identifiziert wird

   UND

2. Unerwünschtes Ereignis mit relevantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen

   UND

3. Unerwünschtes Ereignis mit Relevanz für den Patienten oder das unerwünschte Ereignis weist eine Relevanz hinsichtlich des Krankheitsbildes bzw. der Therapie auf

Die Ergebnisse der *spezifischen unerwünschten Ereignisse* werden zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Validität

Die Endpunkte zu *unerwünschten Ereignissen* wurden für die nicht hämatologischen unerwünschten Ereignisse nach den NCI CTCAE-Kriterien (Version 4.03) und für die hämatologischen unerwünschten Ereignisse nach den IWCLL 2008 Kriterien erfasst. Somit sind sie gemäß internationalen Standards erfasst und validiert.

Patientenrelevanz

Das Auftreten unerwünschter Ereignisse ist entsprechend § 2 Satz 3 AMNutzen-V als patientenrelevant zu betrachten (6).

Infusionsreaktionen

Operationalisierung

Infusionsbezogene Reaktionen (IRR) werden in der vorliegenden Studie iLLUMINATE als PT erhoben und stellen gemäß Statistischem Analyseplan und CSR einen präspezifizierten sekundären Endpunkt dar. Die PT *Infusionsreaktionen* wird definiert als *unerwünschtes Ereignis*, das im Zusammenhang oder möglicherweise im Zusammenhang mit einer Infusion von Obinutuzumab auftritt.

In den CTCAE Version 4.03 wird PT *Infusionsreaktionen* definiert als eine Störung durch eine heftige unerwünschte Reaktion gegenüber Infusion mit einer pharmakologischen oder biologischen Substanz. Die Ausprägung für das unerwünschte Ereignis PT *Infusionsreaktionen* wird in 5 Schweregraden ausgedrückt: 1) leichte vorübergehende Reaktion ohne angezeigte Infusionsunterbrechung oder Eingriff bis 5) Tod.

Validität

Der Endpunkte PT *Infusionsreaktionen* wurden nach den CTCAE Version 4.03 erhoben und somit gemäß internationalen Standards erfasst und ist validiert.

Patientenrelevanz

Es ist bekannt, dass bei der Verabreichung von Obinutuzumab nichtallergische bzw. allergische Reaktionen auftreten können. Zu den nichtallergischen akuten Überempfindlichkeitsreaktionen zählen typische infusionsabhängige Reaktionen, die gewöhnlich bereits bei erster Anwendung auftreten und bei Folgeanwendung in ihrer Symptomatik abnehmen (33). Der Endpunkt wird im Abschnitt zur Sicherheit und Verträglichkeit mit dargestellt.

4.2.5.2.3 Analysepopulationen

Studienpopulation

Für die Studie iLLUMINATE werden die Analysen der betrachteten Endpunkte an den folgenden Analysepopulationen aller Studienteilnehmer durchgeführt:

- *Intention to treat*-Population:
  definiert als die Population aller randomisierten Studienteilnehmer.
- *Safety*-Population:
  definiert als die Population aller Studienteilnehmer, die mindestens einmal Studienmedikation erhalten haben.

Der G-BA definiert insgesamt drei Teilpopulationen mit den entsprechenden zweckmäßigen Vergleichstherapien:

Teilpopulation 1 (FCR-geeignet):

Für Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt.

Teilpopulation 2 (FCR-ungeeignet): Für Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt.

Teilpopulation 3 (17p-Deletion/TP53-Mutation und/oder CIT-ungeeignet): Für Patienten mit nicht vorbehandelter CLL mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist.

Mit den Daten der iLLUMINATE Studie ist es möglich durch einen entsprechenden Zuschnitt die Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten darzustellen. Darüber hinaus sind Patienten mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation in der Studie eingeschlossen und als eigenständige Subgruppe ausgewertet. Die Patienten mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation aus der Studie iLLUMINATE können stellvertretend für die gesamte Teilpopulation der 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation und/oder CIT-ungeeigneten Patienten herangezogen werden.

Die genaue Beschreibung des Zuschnitts der Teilpopulationen 2 (FCR-ungeeignete Patienten) und der Teilpopulation (17p-Deletion/TP53-Mutation und/oder CIT-ungeeignet) wird im Folgenden beschrieben.

Teilpopulation FCR-ungeeignet

Janssen-Cilag fragt im Rahmen des Beratungsgesprächs beim G-BA nach § 8 AM-NutzenV (Vorgangsnummer 2018-B-211) am 28. November 2018 konkret nach, welches die Kriterien zur Definition einer Population sind, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt (10). In seiner Stellungnahme weist der G-BA darauf hin, dass die Abgrenzung der Patientenpopulation gemäß den Kriterien des allgemein anerkannten Stands der medizinischen Erkenntnisse erfolgen sollte. Sollte es für die jeweils herangezogene Definition keinen medizinischen Konsens geben, dann ist diese entsprechend unter Nennung der Entscheidungskriterien im Dossier darzulegen und zu begründen.

Folgende Kriterien bestimmen nach Aussage des G-BA insbesondere die Eignung für eine FCR-Therapie: Alter, Nierenfunktion, Thrombozytopenie, Anämie, Autoimmun-Zytopenie, Allgemeinzustand, Komorbidität und der 17p-Deletion und/oder TP53 Mutationsstatus.

Die Janssen-Cilag GmbH hat sämtliche vom G-BA vorgeschlagenen Kriterien bei der Abgrenzung der Teilpopulation berücksichtigt. Nach Prüfung des allgemeinen Stands der medizinischen Erkenntnis ließ sich feststellen, dass die Kriterien jedoch nicht gleichermaßen bedeutsam für eine FCR-Eignung sind. Daher wurde für den Zuschnitt der Studienpopulation eine Gewichtung der Kriterien vorgenommen, die ihre unterschiedliche Relevanz berücksichtigt.

Hinreichende Kriterien (hinreichende Ausschlussgründe für eine FCR-Therapie)

- 17p-Deletion/TP53-Mutation
- Kreatinin-Clearance < 70 ml/min (Nierenfunktionsstörung)
- Autoimmun-Zytopenie

Kombinationskriterien (Hinweise für eine Nicht-Eignung für eine FCR-Therapie)

- Alter > 65 Jahre
- ECOG Status ≥ 2 (Allgemeinzustand)
- CIRS > 6 (Komorbidität)
- Anämie und/oder reduzierte Thrombozytenanzahl

Bei der Umsetzung des Zuschnitts gelten Patienten bereits bei Vorliegen einer der hinreichenden Kriterien als nicht für eine Therapie mit FCR geeignet. Patienten, bei denen eine Nierenfunktionsstörung oder eine Autoimmun-Zytopenie vorliegt, sollten zwar keine Fludarabin-haltige Therapie bekommen, sind jedoch prinzipiell für eine Chemo-Immuntherapie geeignet und wurden daher in die Teilpopulation 2 (FCR-ungeeignet) eingeschlossen. Patienten mit 17p-Deletion/TP53-Mutation sind weder für eine FCR-Therapie noch für eine andere Chemo-Immuntherapie geeignet und wurden daher aus der Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten ausgeschlossen. Patienten, bei denen eine 17p-Deletion/TP53-Mutation vorliegt, sind stattdessen Teil der Teilpopulation 3 (17p-Deletion/TP53-Mutation und/oder Chemo-Immuntherapie ungeeignet).

Tabelle 4-8: Darstellung der Kriterien und deren Definition für den Zuschnitt der Teilpopulation FCR-ungeeignet

Kriterien	**Definition**
Hinreichende Kriterien	
17p- und TP53 Mutationsstatus	nicht vorhanden
Kreatin-*Clearance*[b]	< 70 ml/min
Autoimmun-Zytopenie[c]	vorhanden

Kriterien	Definition
Kombinationskriterien	
Alter[a]	> 65 Jahre
ECOG PS*	≥ 2
CIRS*	> 6
Anzahl der Thrombozyten und/oder Hämoglobin*	< 100,000/µl oder < 10 g/dl
a: Kombination aus mind. 2 der genannten Kriterien. In den Tragenden Gründen aus dem Verfahren IMBRUVICA® als Einzelsubstanz zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter CLL (Vorgangsnummer 2016-07-01-D-249) (34) sollten die Kriterien Alter, ECOG, CIRS oder Anzahl der Thrombozyten/Hämoglobin jeweils nicht als alleiniges Kriterium zur Ableitung, ob ein Patient FCR geeignet ist oder nicht, herangezogen werden. b: geschätzt mittels Cockcroft-Gault-Formel. c: n = 2 Patienten in der iLLUMINATE betroffen. Abkürzungen: Del: Deletion; CIRS: *Cumulative Illness Rating Scale*, dl: Deziliter; ECOG PS: *Eastern Cooperative Oncology Group Performace Status*, FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; g: Gramm, ml: Milliliter, min: Minute; TP53: *Tumor Protein p53*; µl: Mikroliter.	

Die darunter genannten Kombinationskriterien sind als Hinweise darauf zu deuten, dass ein Patient nicht für eine FCR-Therapie geeignet ist. Sie sind jedoch alleinstehend noch kein zwingender Ausschlussgrund. Daher wurden Patienten in die Teilpopulation FCR-ungeeignet eingeschlossen, sofern mindestens zwei Kombinationskriterien und damit Hinweise auf eine FCR-Nichteignung vorlagen.

Der Zuschnitt für die Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten wurde wie im Folgenden beschrieben operationalisiert.

17p-Deletion/TP53-Mutation

Alle Patienten mit einer 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation wurden aus der Teilpopulation 2 der FCR-ungeeigneten Patienten ausgeschlossen, da Patienten mit 17p-Deletion/TP53-Mutation aufgrund des schlechten Ansprechens nicht für eine Chemo-Immuntherapie geeignet sind. Für diese Patienten stellt Ibrutinib als Einzelsubstanz die zVT dar.

Kreatin-Clearance < 70 ml/min

Alle Patienten aus der iLLUMINATE mit einer geschätzten Kreatinin-*Clearance* von < 70 ml/min wurden in die Teilpopulation 2 eingeschlossen. Laut der Fachinformation von Fludarabin sollte bei Vorliegen einer Kreatin-*Clearance* von < 70 ml/min keine volle Dosis von Fludarabin verabreicht werden. Eine Kreatinin-*Clearance* < 70 ml/min bis 30 ml/min bedeutet eine mittelgradige Nierenfunktionsstörung, bei der die Nieren der Ausscheidungsfunktion nicht mehr in vollem Umfang nachkommen können. Die Ausscheidung bzw. Elimination von Hauptmetaboliten bei der Zufuhr von z. B. Chemotherapeutika wie FCR kann bei eingeschränkter Nierenfunktion nicht im vollen Umfang erfolgen und die Substanzen oder Abbauprodukte bleiben länger als bei nicht eingeschränkter oder nur leicht eingeschränkter Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-*Clearance* > 70ml/min) im Blut/Körper und können mehr Schäden verursachen. Dieser Schwellenwert von < 70 ml/min wird ebenfalls in der aktuellen S3-Leitlinie zur Behandlung der CLL als Voraussetzung für eine Therapie mit FCR angeführt (35).

Autoimmun-Zytopenie

Patienten mit Autoimmun-Zytopenie wurden ebenfalls in die Teilpopulation 2 FCR-ungeeignet eingeschlossen. Bei der Autoimmun-Zytopenie werden vom Immunsystem Antikörper gegen den eigenen Körper gebildet. Dies kann durch Erkrankungen, Medikamente oder Infektionen ausgelöst werden. Bei der CLL kann sich im Krankheitsverlauf das Immunsystem gegen die eigenen Blutzellen richten. Dieses Krankheitsbild wird als Autoimmun-Zytopenie bezeichnet. Die Autoimmun-Zytopenie bleibt grundsätzlich bestehen, selbst wenn die ursprünglichen auslösenden Einflussfaktoren nicht mehr vorhanden sind. Wenn bereits eine Autoimmun-Zytopenie besteht, ist die zusätzliche Gabe von Fludarabin schädlich. Es besteht die Gefahr für eine akute Verschlechterung des Gesundheitszustandes für den Patienten.

Alter > 65 Jahre

Die Abgrenzung des Alters > 65 Jahre wird entsprechend der Angaben aus der S3-Leitlinie entnommen (35). Die S3-Leitlinie empfiehlt, dass körperlich fitte Patienten mit wenig Begleiterkrankungen ohne 17p-Deletion/TP53-Mutation bis maximal 65 Jahren in der Erstlinientherapie FCR angeboten wird. Die gleiche Empfehlung wird ebenfalls in der Onkopedia-Leitlinie zur Behandlung der CLL gegeben (25). Die Evidenz für diesen *Cut-off* Wert stammt aus der CLL 10-Studie, in der sich zeigte, dass unter FCR im Vergleich zu BR insbesondere bei Patienten über 65 Jahren häufiger Nebenwirkungen auftraten und FCR damit bei diesen Patienten weniger gut verträglich war (36).

ECOG PS ≥ 2

Die Onkopedia-Leitlinie empfiehlt FCR nur für Patienten mit einem guten Allgemeinzustand. Der ECOG ist ein etabliertes Instrument zur Messung des Allgemeinzustandes. Der ECOG wird auf einer Skala von 0 (uneingeschränkte normale Aktivität) bis 5 (Tod) erhoben. In seinen Tragenden Gründen zum Verfahren D-249 äußerte der G-BA, dass ein ECOG PS von 1 nicht für die Feststellung ausreichend ist, ob ein Patient von einer FCR-Therapie ausgeschlossen werden kann. Aus diesem Grund wird der ECOG für den Zuschnitt der FCR-ungeeigneten Teilpopulation mit einem Performance Status von ≥ 2 und in Kombination mit weiteren Kriterien (z. B. Alter, CIRS etc.) berücksichtigt.

CIRS > 6

Die CIRS hat sich in Studien als nützliches Instrument zur Quantifizierung und Bewertung des Schweregrades der Begleiterkrankungen etabliert. Ein Gesamtscore von über 6 hat sich als geeignet erwiesen, um Patienten zu identifizieren, die aufgrund ihrer Komorbiditätslast keine volle Dosis mit Fludarabin erhalten sollten (25, 35). Für die Erhebung der Begleiterkrankungen werden 14 Organsysteme des Patienten hinsichtlich ihrer Schädigung, Funktionsstörung und Aktivitätsbeeinträchtigung bewertet. Der Grad der Organsystemstörung wird auf einer Skala von 0 (keine Schädigung/Erkrankung des Organs/System) bis 4 (sehr schwere: die Schädigung/Erkrankung ist lebensbedrohlich, eine Behandlung ist dringend notwendig oder aussichtslos, die Prognose ist ernst) eingeschätzt (37). Der Gesamtscore wird über alle 14 Organsysteme gebildet, indem der Grad der Organsystemstörung (0-4) über die Organsysteme addiert wird. Wenn es zwei oder mehr Erkrankungen/Beschwerden eines Organsystems gibt, sollte die Krankheit mit dem höchsten Schweregrad bewertet werden.

Für die iLLUMINATE Studie wurde nicht die ursprüngliche Version des CIRS, sondern die von Parmalee et al. und Mistry et al. überarbeitete Version verwendet (38, 39).

Die verwendete CIRS-Bewertungsskala enthält keine CLL-induzierte Krankheiten oder Organschäden. Ziel dieser Bewertungsskala ist es, eine andere Komorbidität als die CLL beim Patienten zu beurteilen, damit ist das Ergebnis des CIRS nicht durch die CLL beeinflusst (32).

Kriterium Blutbildung

Im Beratungsgesprächs mit dem G-BA am 28.11.2018 (Vorgangsnummer 2018-B-211) wurde empfohlen, ebenfalls die Thrombozytopenie und die Anämie als Kriterien hinsichtlich einer FCR-Eignung heranzuziehen (10). Bei mit Fludarabin behandelten Patienten wurde über schwere Knochenmarksuppression, insbesondere Anämie, Thrombozytopenie und Neutropenie, berichtet (40). Eine erniedrigte Anzahl der Thrombozyten führt, je nach Ausprägung, zu Erhöhung von Blutungsereignissen, die von leichten Blutungen bis hin zu schweren Blutungsereignissen führen können. Eine Anämie bedeutet u. a. eine Verminderung der Hämoglobin-Konzentration im Blut und dies kann klinische Folgen wie z. B: Blässe, Leistungsminderung, Konzentrationsschwäche und eine erhöhte Infektanfälligkeit zur Folge haben.

Über die Anzahl der Thrombozyten sowie das Hämoglobin werden diese Kriterien für den Zuschnitt der FCR-ungeeigneten Patienten mitberücksichtigt. Als Schwellenwerte für den Zuschnitt der FCR-ungeeigneten Patienten wird für die Anzahl Thrombozyten ein Wert von < 100,000/µl und für das Hämoglobin ein Wert von < 10 g/dl definiert. Gemäß der CTCAE Kriterien entspricht ein Hämoglobinwert von < 10 g/dl einer Anämie mit einem Grad 2.

In der CLL erfolgt eine Stadieneinteilung entweder nach den Kriterien der Binet- oder der Rai-Klassifikation (35), um das individuelle Krankheitsstadium eines Betroffenen festzulegen. Beide Klassifikationssysteme berücksichtigen die Lymphozytenanzahl im Blut, die Anzahl betroffener Lymphknotenregionen, eine etwaige Milz- oder Lebervergrößerung sowie eine eventuell vorliegende Anämie oder Verminderung der Thrombozyten (Thrombopenie). Wenn keine Anämie oder Thrombopenie besteht und nur die Lymphknoten, Milz oder Leber vergrößert sind, spricht man von einem Binet-Stadium A oder B bzw. Rai-Stadium I oder II. Ein Binet-Stadium C bzw. Rai-Stadium III oder IV liegt immer dann vor, wenn eine Anämie (Hämoglobinkonzentration erniedrigt) oder eine Thrombopenie (Anzahl der Thrombozyten) erniedrigt) besteht.

Tabelle 4-9: Klinische Stadieneinteilung der CLL nach Binet (1981)

Stadium	**Anzahl der betroffenen Lymphknotenregionen (in der klinischen Untersuchung tastbar vergrößert)** [a]	**Hämoglobin [g/dl]**	**Thrombozyten [g/l]**
A	< 3	≥ 10,0	≥ 100,0
B	≥ 3	≥ 10,0	≥ 100,0
C	irrelevant	< 10,0	< 100,0

a: definierte Lymphknotenregionen sind hier zervikale Lymphknoten (hierunter werden occipi-tale/nuchale, submandibuläre, zervikale, supraklavikuläre, infraklavikuläre, präauriculäre, retroauriculäre und/oder oropharyngeale Lymphknoten als eine Region betrachtet) Lymphknoten, axilläre Lymphknoten, inguinale Lymphknoten, sowie Leber, Milz.

Abkürzungen: CLL: chronische lymphatische Leukämie

Quelle: (35)

Tabelle 4-10: Klinische Stadieneinteilung der CLL nach Rai (1975)

Stadium	Lymphadenopathie	Hepato- oder Splenomegalie	Hämoglobin [g/dl]	Thrombozyten [G/l]
0	keine	keine	≥ 11,0	≥ 100,0
I	≥ 1	keine	≥ 11,0	≥ 100,0
II	irrelevant	≥ 1	≥ 11,0	≥ 100,0
III	irrelevant	irrelevant	< 11,0	≥ 100,0
IV	irrelevant	irrelevant	irrelevant	< 100,0
Abkürzungen: CLL: chronische lymphatische Leukämie Quelle: (35)				

Entsprechend der oben dargestellten Kriterien und deren Schwellenwerte (Tabelle 4-9 und Tabelle 4-10) erfolgte der Zuschnitt für die Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten für die vorliegende Bewertung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens.

Abgrenzung des konservativen Zuschnitts für FCR-ungeeignete Patienten

Aus Sicht von Janssen-Cilag stellt der gewählte Zuschnitt für die Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten sicher, dass Patienten, die von einer FCR Therapie profitiert hätten, ausgeschlossen sind. Um dennoch einer möglichen Unsicherheit zu begegnen, wurde ein weiterer, deutlich konservativerer Zuschnitt für die Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten als Sensitivitätsbetrachtung gewählt. Dieser konservative Zuschnitt wird ebenfalls im Dossier berichtet.

In diesem Zuschnitt werden deutlich ältere Patienten (≥ 70 Jahre) eingeschlossen. Ebenso wird der CIRS als Instrument für Komorbiditäten nicht als Kriterium mit herangezogen. Damit wird der bestehenden Diskussion um die Aussagekraft des CIRS Rechnung getragen.

Alle weiteren Kriterien bleiben mit ihren *Cut-off* Werten, entsprechend wie in Bei der Umsetzung des Zuschnitts gelten Patienten bereits bei Vorliegen einer der hinreichenden Kriterien als nicht für eine Therapie mit FCR geeignet. Patienten, bei denen eine Nierenfunktionsstörung oder eine Autoimmun-Zytopenie vorliegt, sollten zwar keine Fludarabin-haltige Therapie bekommen, sind jedoch prinzipiell für eine Chemo-Immuntherapie geeignet und wurden daher in die Teilpopulation 2 (FCR-ungeeignet) eingeschlossen. Patienten mit 17p-Deletion/TP53-Mutation sind weder für eine FCR-Therapie noch für eine andere Chemo-Immuntherapie geeignet und wurden daher aus der Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten ausgeschlossen. Patienten, bei denen eine 17p-Deletion/TP53-Mutation vorliegt, sind stattdessen Teil der Teilpopulation 3 (17p-Deletion/TP53-Mutation und/oder Chemo-Immuntherapie ungeeignet).

Tabelle 4-8 dargestellt, bestehen.

Die Ergebnisse dieses konservativen FCR Zuschnitts werden im Rahmen einer Sensitivitätsbetrachtung im Ergebnissteil (Abschnitt 4.3.1.3) ebenfalls präsentiert.

Teilpopulation 17p-Deletion / TP53-Mutation und/oder CIT-ungeeignet

Für den Zuschnitt der Teilpopulation Patienten mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation wurden alle Patienten mit einer 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation eingeschlossen. Alle Analyseergebnisse zu dieser Teilpopulation finden sich in den Nachberechnungen zur iLLUMINATE-Studie (41).

Teilpopulation FCR-geeignet

Eine Teilpopulation der FCR-geeigneten Patienten lässt sich auf Basis der iLLUMINATE-Studie nicht darstellen, da auch nach Zuschnitt der eindeutig als FCR-ungeeignet definierten Patienten unklar ist, ob die verbleibenden Patienten als FCR-geeignet oder ungeeignet definiert werden können.

Tabelle 4-11: Analysepopulationen in der Studie iLLUMINATE

Studienpopulation	Ibrutinib + Obinutuzumab	Chlorambucil + Obinutuzumab	Gesamt	Angewendet auf folgende Endpunkte
Studienpopulation				
Intention to treat-Population	113	116	229	Gesamtüberleben, PFS, Gesamtansprechen, EQ-5D VAS, Zeit bis zur nachfolgenden Therapie
Safety-Population	113	115	228	Sicherheit und Verträglichkeit
Teilpopulation FCR-ungeeignet				
Intention to treat-Population	73	72	145	Gesamtüberleben, PFS, Gesamtansprechen, EQ-5D VAS, Zeit bis zur nachfolgenden Therapie
Safety-Population	73	71	144	Sicherheit und Verträglichkeit
Teilpopulation FCR-ungeeignet (konservativ)				
Intention to treat-Population	55	60	115	Gesamtüberleben, PFS, Gesamtansprechen, EQ-5D VAS, Zeit bis zur nachfolgenden Therapie
Safety-Population	55	59	114	Sicherheit und Verträglichkeit

Studienpopulation	Ibrutinib + Obinutuzumab	Chlorambucil + Obinutuzumab	Gesamt	Angewendet auf folgende Endpunkte
Teilpopulation 17p-Deletion / TP53-Mutation und/oder CIT-ungeeignet				
Intention to treat-Population	18	23	41	Gesamtüberleben, PFS, Gesamtansprechen, EQ-5D VAS, Zeit bis zur nachfolgenden Therapie
Safety-Population	18	23	41	Sicherheit und Verträglichkeit
Abkürzungen: CIT: Chemo-Immuntherapie; EQ-5D VAS: visuelle Analogskala des *EuroQoL 5 Dimensions 5 Levels Questionnaire* ; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; PFS: Progressionsfreies Überleben *(Progression-free Survival)*; TP53: *Tumor Protein p53* Quelle: (17)				

4.2.5.2.4 Erläuterungen zur verwendeten statistischen Methodik

Wenn nicht anders angegeben, gelten die folgenden Erläuterungen zu den eingesetzten statistischen Methoden für die Studie iLLUMINATE (PCYC-1130-CA). Die verwendeten Stratifizierungsfaktoren in den stratifizierten Auswertungen sind die in der iLLUMINATE (PCYC-1130-CA) zur Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren ECOG PS (0-1 vs. 2) und Zytogenetik (del 17p vs. del 11p ohne del 17p vs. andere (weder del 17p noch del 11p)). Sofern nicht anders angegeben, werden die 95 %-KI und p-Werte geeigneter zweiseitiger statistischer Tests mit einem Signifikanzniveau von 5 % dargestellt. Detaillierte Angaben zur Operationalisierung der analysierten Endpunkte finden sich in den entsprechenden Abschnitten dieses Moduls. Die Informationen zu den verwendeten Analysepopulationen finden sich in Tabelle 4-11. Die in diesem Abschnitt 4.2.5.2.4 gemachten Angaben gelten für alle in Abschnitt 4.3.1 dargestellten Datenschnitte.

Für den Endpunkt *progressionsfreies Überleben* wird das mediane progressionsfreie Überleben zu definierten Zeitpunkten mit der Kaplan-Meier-Methode bestimmt. Für den Vergleich der Therapiearme wird ein stratifizierter zweiseitiger Wald-Test verwendet. Die Darstellung der Überlebenszeiten erfolgt mittels Kaplan-Meier-Kurven unter Angabe der Studienteilnehmer unter Risiko. Für die Quantifizierung des Effektes der Gabe von Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab auf das *progressionsfreie Überleben* wird das *Hazard Ratio* (HR) mit zugehörigem 95 %-KI und p-Wert mittels eines stratifizierten Cox Proportional *Hazard*-Modells mit dem Behandlungsarm als einziger erklärenden Variablen berechnet.

Für die Endpunkte *Gesamtüberleben* und *Zeit bis zur nachfolgenden CLL Therapie* erfolgen die Ereigniszeitanalysen analog zur Auswertung für das *progressionsfreie Überleben*.

Für die Auswertung der Endpunkte zum *Gesamtansprechen* werden die Effektmaße Odds Ratio (OR), relatives Risiko (RR) und Risikodifferenz (RD) jeweils mit zugehörigem 95 %-KI und p-Wert mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode berechnet. Die Berechnungen erfolgen stratifiziert nach den zur Randomisierung verwendeten Stratifikationsfaktoren.

Die Auswertung der *patientenberichteten Endpunkte* erfolgt im Rahmen eines MMRM. Es werden LSMD, 95 % KI und p-Wert berechnet, wobei als abhängige Variable die Veränderung gegenüber dem Basiswert verwendet wird. Als unabhängige Variablen werden der Baselinewert als stetige Variable, der Behandlungsarm und der Besuch im Modell berücksichtigt. Die Interaktion Behandlungsarm wird als fester Effekt und Patient als zufälliger Effekt in das MMRM-Model aufgenommen.

Für die Auswertung der *Verträglichkeitsendpunkte* werden die Effektmaße OR, RR und RD jeweils mit zugehörigem 95 %-KI und p-Wert analog zu der oben beschriebenen Methodik für Ansprechen berechnet. Diese Effektmaße sind bei unterschiedlichen Behandlungs- und Beobachtungszeiten in den Studienarmen allerdings als verzerrt anzusehen. Um die unterschiedlichen Behandlungs- bzw. Beobachtungszeiten zwischen dem Interventionsarm und dem Kontrollarm zu berücksichtigen, werden bei der Auswertung der Sicherheitsendpunkte zeitadjustierte Analysen unter Verwendung eines stratifizierten Cox Proportional *Hazard*-Modells eingesetzt und HR mit zugehörigem 95 %-KI und p-Wert berechnet. Als einzige erklärende Variable dient der Behandlungsarm. Sollte aus den Kaplan-Meier Kurven hervorgehen, dass die Annahme der proportionalen Hazards nicht erfüllt ist (z. B. sich kreuzende Kaplan-Meier Kurven), so wird zusätzlich der p-Wert mittels Wilcoxon Tests abgeleitet (42, 43).

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

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

begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet[5] werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität[6] erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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.

Sensitivitätsanalysen dienen zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse und Schlussfolgerungen gegenüber der Variation methodischer Faktoren. In der Zulassungsstudie iLLUMINATE wurden präspezifiziert verschiedene Sensitivitätsanalysen für die Endpunkte

[5] *Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.*
[6] *Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.*

progressionsfreies Überleben, Gesamtansprechen und *Gesamtüberleben* durchgeführt. Die Ergebnisse sind konsistent zu den hier dargestellten primären Analyseergebnissen für die gesamte Studienpopulation (17). Da für die Bewertung des Nutzens die Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten herangezogen wird, werden die im statistischen Analyseplan definierten Sensitivitätsanalysen im vorliegenden Modul 4 nicht dargestellt.

Als zusätzliche Sensitivitätsanalyse im Rahmen der Nutzenbewertung wurde ein weiterer konservativer Zuschnitt für die FCR-ungeeigneten Patienten definiert (Abschnitt 4.2.5.2.3) und entsprechend im Modulabschnitt 4.3.1.3 berichtet.

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.

Für die iLLUMINATE-Studie wurden umfangreiche Subgruppenanalysen durchgeführt, um potentielle Effektmodifikationen, d.h. klinische Faktoren, welche Effekte beeinflussen, zu untersuchen.

Die nachfolgende Tabelle 4-12 zeigt alle präspezifizierten Subgruppenanalysen der patientenrelevanten Endpunkte.

Tabelle 4-12: Präspezifizierte Subgruppenanalysen der iLLUMINATE-Studie

Subgruppe	**Subgruppenmerkmal (kategoriale Operationalisierung)**	**Wirksamkeits-endpunkte**	**Verträglichkeits-endpunkte**
Alter	< 65 Jahre	x	x
	≥ 65 Jahre		
Geschlecht	männlich	x	x
	weiblich		
Ethnizität	weiß	x	
	nicht weiß		
Geographische Region	USA	x	
	nicht USA		
Rai Stadium	Stadium 0-II	x	
	Stadium III-IV		
ECOG PS	0	x	
	1-2		
Bulky Disease [a]	Lymphknotendurchmesser < 5 cm	x	
	Lymphknotendurchmesser ≥ 5 cm		
CIRS	≤ 6	x	
	> 6		
Baseline Kreatinin-*Clearance*	< 60 ml/min	x	
	≥ 60 ml/min		
Del 17p oder TP53 mutiert	ja	x	
	nein		
Del 17p oder TP53 mutiert oder Del 11q	ja	x	
	nein		
Hohes Risiko (del 17p oder TP53 mutiert oder del 11q oder unmutiert IGHV)	ja	x	
	nein		
IGHV	nicht mutiert	x	

Subgruppe	**Subgruppenmerkmal (kategoriale Operationalisierung)**	**Wirksamkeits-endpunkte**	**Verträglichkeits-endpunkte**
	mutiert		
FISH	Del 17p	x	
	Del 11q		
	andere		
a: Das Vorhandensein von mind. einem Lymphknoten mit einem Durchmesser ≥ 5 cm wird als *Bulky Disease* definiert. Abkürzungen: CIRS: *Cumulative Illness Rating Scale*; cm: Zentimeter; Del: Deletion; ECOG PS: *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*; FISH: Fluoreszenz-*in-situ*-Hybridisierung; IGHV: *Immunoglobulin Heavy Chain Variable Region*; min: Minute; ml: Milliliter; TP53: *Tumor Protein p53*; USA: Vereinigte Staaten von Amerika *(United States of America)*			

Eine Übersicht, über die im statistischen Analyseplan für die Wirksamkeits- und Verträglichkeitsendpunkte festgelegten Subgruppen ist, der Tabelle 4-12 zu entnehmen. In diesem Dossier werden die in der Tabelle 4-12 aufgeführten Subgruppenanalysen dargestellt. Möglicherweise variierende Effekte zwischen verschiedenen Subgruppen wurden mittels Interaktionstest bewertet. Als Interaktionstests wurden abhängig vom jeweiligen Endpunkt Interaktionsterme zwischen der Therapievariablen und der entsprechenden Subgruppenvariable im statistischen Modell berücksichtigt. Für die Endpunkte *Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben, Zeit bis zur nachfolgenden Therapie, Gesamtansprachen, die patientenberichteten Endpunkte* und die *Verträglichkeitsendpunkte* wird ein stratifiziertes Cox Proportional Hazard-Modell eingesetzt. Als Interaktions-p-Wert wird im Ergebnisteil der p-Wert des Interaktionsterms basierend auf einem *type III sums of squares* Test angegeben.

Laut Methodenpapier des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)- wird ein p-Wert < 0,05 im Interaktionstest als Beleg für unterschiedliche Effekte interpretiert. In einem solchen Fall werden die Ergebnisse separat für die Subgruppenkategorien präsentiert und diskutiert. Für den Fall, dass kein Beleg für eine signifikante Interaktion vorliegt, wird keine nach Subgruppenkategorien getrennte Analyse präsentiert.

Die im vorliegenden Dossier dargestellten Subgruppen entsprechen den vom G-BA vorgegebenen Faktoren, die bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden sollen (Geschlecht, Alter, Krankheitsschwere bzw. –stadium sowie Zentrums- und Ländereffekte).

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen sind unter den Gesichtspunkten zu beurteilen, dass die Studien nicht auf die Subgruppenanalysen gepowert sind und dass aufgrund der Vielzahl der durchgeführten Interaktionstests das Auftreten signifikanter Werte zufällig erfolgen kann. Bei der Interpretation der Ergebnisse sind zudem die zum Teil kleinen Fallzahlen innerhalb der Subgruppen zu berücksichtigen.

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.*

Es wurden keine adjustierten indirekten Vergleiche durchgeführt. Ein historischer Vergleich der Daten für die Teilpopulation 3 17p-Deletion / TP53-Mutation und/oder Chemo-Immuntherapie-ungeeignet erfolgt rein deskriptiv.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

Tabelle 4-13: 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**
iLLUMINATE	ja	ja	laufend	ereignis-gesteuert	Behandlungsarm A: Ibrutinib + Obinutuzumab Behandlungsarm B: Chlorambucil + Obinutuzumab
Abkürzungen: RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie *(Randomized Controlled Trial)*					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-13: 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: 18.07.2019

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

Tabelle 4-14: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Abkürzungen: RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie *(Randomized Controlled Trial)*	

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.

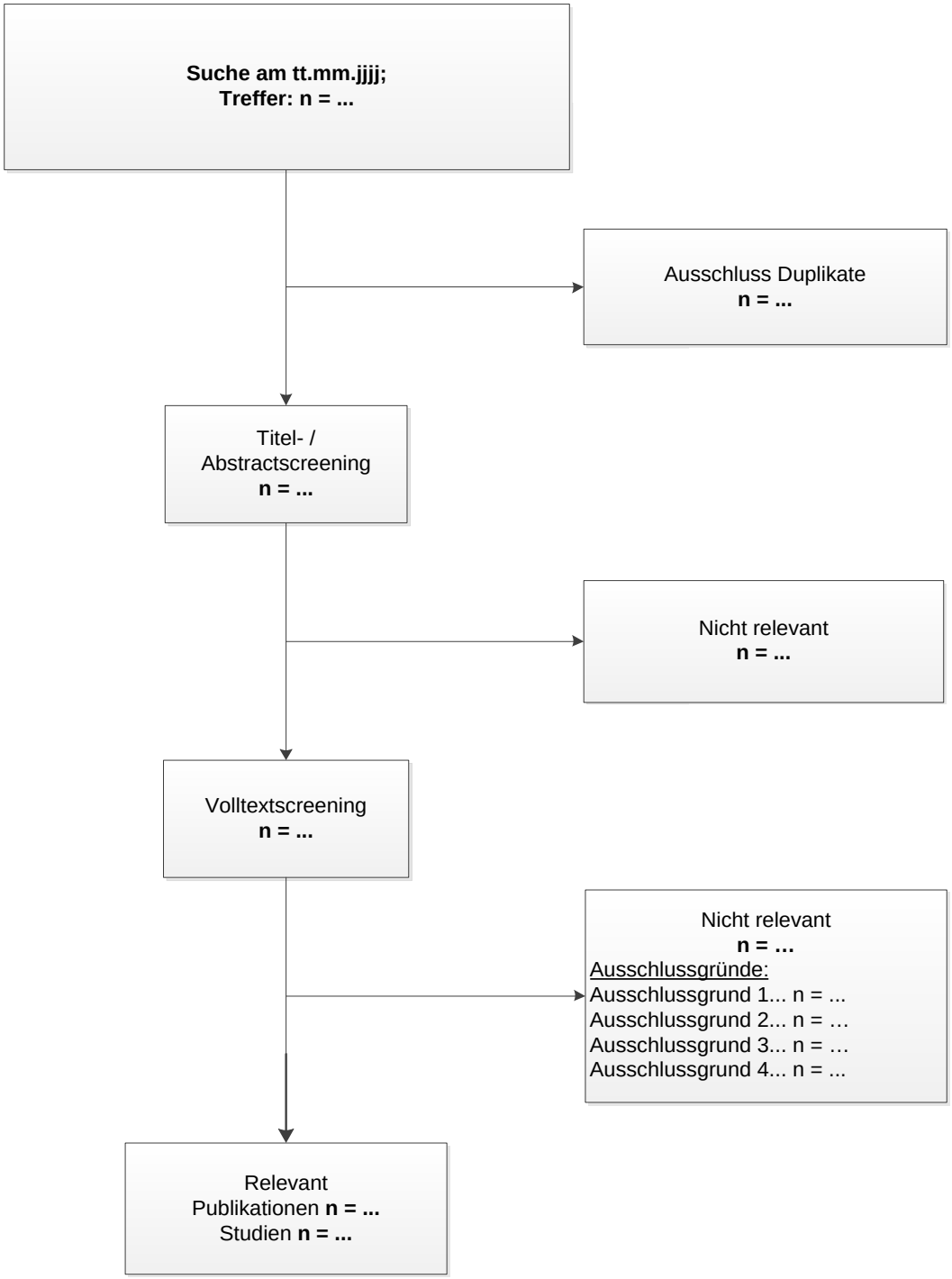


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

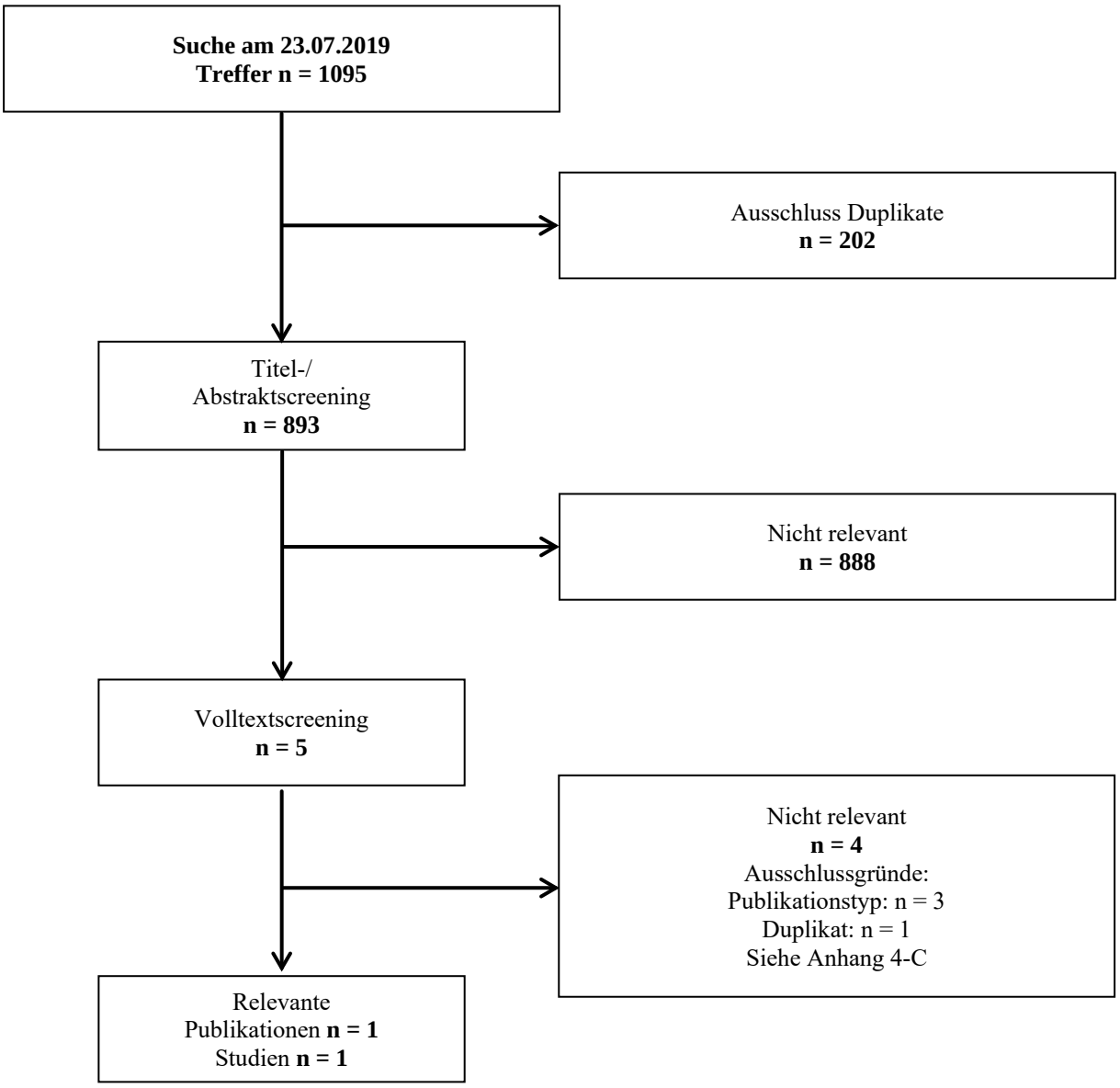


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliografische Literaturrecherche fand am 23.07.2019 statt und erzielte insgesamt 1095 Treffer. Nach Ausschluss der 202 Duplikate wurden Titel und Abstrakt der verbleibenden 893 Publikationen unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien (siehe Abschnitt 4.2.2) gesichtet.

Es wurde eine identifizierte Studie als relevant eingestuft und in die Bewertung eingeschlossen. Diese Studie liefert Evidenz für die Teilpopulation 2 FCR-ungeeignet. Für Teilpopulation 1 und Teilpopulation 3 wurde in der Recherche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel keine relevante Studie eingeschlossen.

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 4-13:) 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 4-15: 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)**
iLLUMINATE[b] (NCT02264574)	ClinicalTrials.gov NCT02264574 (44) ICTRP EUCTR2014-002069-31-SE (45, 46) EU-CTR EudraCT2014-002069-31 (47)	ja	ja	laufend

a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.
b: Die iLLUMINATE-Studie wird als relevant für die Teilpopulation 2 in der Suche in Studienregistern nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel eingeschlossen.
Abkürzungen: RCT: Randomisierte kontrollierte klinische Studie *(Randomized Controlled Trial)*

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-15 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.

Die Angaben in der Tabelle 4-15 haben den Stand 18.07.2019.

Die Studienregistersuche nach dem zu bewertenden Arzneimittel Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab wird wie in Abschnitt 4.2.3.3 beschrieben in den Studienregistern clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU-CTR (http://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search), ICTRP (http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx) und Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (www.pharmnet-bund.de) durchgeführt (Suchzeitpunkt: 18.07.2019). Die Dokumentation der ausgeschlossenen Studien erfolgt in Anhang 4-D.

Die Studienregistersuche nach RCT mit Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab im bewertungsgegenständlichen Anwendungsgebiet ergibt zum Suchzeitpunkt eine relevante Studie, die auch in der bibliografischen Literaturrecherche identifiziert wurde (Tabelle 4-16). Die Studie iLLUMINATE wird im Registern Clinicaltrials.gov identifiziert.

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 4-16: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studienkategorie**			**verfügbare Quellen[a]**		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gesponserte Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studienbericht (ja/nein [Zitat])**	**Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation (ja/nein [Zitat])**
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
Nicht zutreffend						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
iLLU-MINATE[d]	nein	ja	nein	ja (17)	ja clinicaltrials.gov: NCT02264574 (44) ICTRP: EUCTR2014-002069-31-SE (45, 46) EU-CTR: EudraCT2014-002069-31 (47)	ja (2)

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.
d: Die iLLUMINATE-Studie wird für die Teilpopulation 2 als RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel eingeschlossen.
Abkürzungen: RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie *(Randomized Controlled Trial)*

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 4-17: 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**
iLLUMINATE	RCT, Phase III, nicht verblindet, zwei-armig, parallel	Patienten mit unbehandelter CLL oder SLL, Diagnose und Behandlungsbe-dürftigkeit nach modifizierten IWCLL-Kriterien und Alter ≥ 65 Jahre Patienten < 65 Jahre müssen zusätzlich einen CIRS > 6, Geschätzte Kreatin-*Clearance* < 70 ml/min oder del17p/TP53 Mutation aufweisen	Gruppe A (n = 113): Ibrutinib 420 mg einmal täglich oral in Kombination mit 1.000 mg Obinutuzumab i. v. über 6 Zyklen: Zyklus 1: Tag 1: 100 mg Tag 2: 900 mg Tag 8 und 15: 1.000 mg Zyklus 2-6: Tag 1: 1.000 mg Gruppe B (n = 116): Chlorambucil 0,5 mg/kg KG oral an Tag 1 und Tag 15 jedes Zyklus (Zyklus 1-6) in Kombination mit 1.000 mg Obinutuzumab i. v. Zyklus 1: Tag 1: 100 mg Tag 2: 900 mg Tag 8 und 15: 1.000 mg	Screening-Phase: innerhalb von 30 Tagen vor Randomisierung Pre-PD-Phase: Behandlung mit der Studienmedikation in der Zeitspanne von der Randomisierung bis zur Krankheits-progression, Tod oder anderen Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch *Follow-Up*-Phase: (30 Tage ± 3 Tage nach Beendigung der Studienbehandlung oder vor Beginn einer nachfolgenden antineoplastischen Therapie) Bei Patienten mit IRC-bestätigter Krankheitsprogres-sion, Erfassung von Überleben, alle alter-nativen antineoplastischen	Australien, Österreich, Belgien, Kanada, Tschechische Republik, Frankreich, Israel, Italien Neuseeland, Polen, Russland, Spanien, Schweden, Türkei, Vereinigtes Königreich, USA 10/2014 – 03/2018	Primärer Endpunkt: Progressionsfreies Überleben (PFS) Weitere Endpunkte: Gesamtüberleben (OS), Gesamtansprechen (ORR), Verbesserung, Zeit bis zur nachfolgenden Therapie, EQ-5D VAS, unerwünschte Ereignisse

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**
			Zyklus 2-6: Tag 1: 1.000 mg	Therapien (Ansprechen, einschließlich des besten Ansprechens für jedes Therapie-regime, der Krankheits-progression und dem Datum der Krank-heitsprogression, falls verfügbar) sowie andere Malignitäten bis zum Tod des Patienten, Rückzug der Einverständ-niserklärung, *lost-to-follow-up* oder Studienende		

Abkürzungen: CIRS: *Cumulative Illness Rating Scale;* CLL: chronische lymphatische Leukämie; Del: Deletion; EQ-5D VAS: visuelle Analogskala des *Euro QoL 5 Dimension 5 Levels Questionnaire;* i. v.: intravenös; IRC: unabhängiges Bewertungsgremium *(Independent Review Committee);* IWCLL: *International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia*; KG: Körpergewicht; mg: Milligramm; ORR: Gesamtansprechen *(Overall Response Rate)*; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; OS: Gesamtüberleben (*Overall Survival)*; PD: *Progressive disease*; PFS: *Progression-free Survival*; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie *(Randomized Controlled Trial)*; SLL: kleinzelliges lymphozytisches Lymphom *(Small Lymphocytic Lymphoma);* TP53: *Tumor Protein p53;* USA: Vereinigte Staaten von Amerika *(United States of America);* z. B.: zum Beispiel

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

Studie	**Gruppe A**	**Gruppe B**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
iLLUMINATE	Ibrutinib (p. o.): Tägliche, orale Einnahme von 420 mg Ibrutinib (3 x 140 mg Kapseln) bis zur Krankheitsprogression oder unzumutbarer Toxizität Die erste Dosis Ibrutinib wird nach Eintreffen des Patienten im Studien-zentrum verabreicht (Tag 1). Für alle weiteren Tage wird den Patienten Ibrutinib zur Selbstverabreichung zur Verfügung gestellt. Die Tabletten sollten jeweils zur selben Tageszeit mit 240 ml Wasser im Ganzen eingenommen werden + Obinutuzumab (i. v.): Zyklus 1: 100 mg an Tag 1 über 4 Std. je 25 mg 900 mg an Tag 2 je 50 mg bis max. 400 mg je Std. 1.000 mg an Tag 8 und 15 je 100 mg bis max. 400 mg je Std. Zyklus 2-6: 1.000 mg an Tag 1 je 100 mg bis max. 400 mg je Std. Im Falle eines permanenten Abbruchs der Obinutuzumab Therapie, wird die Ibrutinib Therapie planmäßig weitergeführt	Chlorambucil (p. o.): Zyklus 1-6: von 0,5 mg/kg KG p. o. an Tag 1 und Tag 15 Die erste Dosis Chlorambucil wird nach Eintreffen des Patienten im Studienzentrum verabreicht (Tag 1) An den Tagen, an denen die Einnahme von Chlorambucil und Obinutuzumab zusammenfällt, wird Chlorambucil im Studienzentrum verabreicht (Tag 1 + 15 von Zyklus 1 und Tag 1 von Zyklus 2-6). An allen anderen Tagen wird Chlorambucil den Patienten zur Selbstverabreichung zur Verfügung gestellt (Tag 15 von Zyklus 2-6) Bei Patienten, die Schwierigkeiten bei der Einnahme der gesamten Dosis Chlorambucil auf einmal haben, kann die Einnahme der Tabletten in 2-3 Portionen über 8 Std. an einem Tag erfolgen + Obinutuzumab (i. v.): Zyklus 1: 100 mg an Tag 1 über 4 Std. je 25 mg 900 mg an Tag 2 je 50 mg bis max. 400 mg je Std. 1.000 mg an Tag 8 und 15 je 100 mg bis max. 400 mg je Std. Zyklus 2-6: 1.000 mg an Tag 1 je 100 mg bis max. 400 mg je Std.	iLLUMINATE

Studie	**Gruppe A**	**Gruppe B**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
		Im Falle eines permanenten Abbruchs der Obinutuzumab Therapie, wird die Ibrutinib Therapie planmäßig weitergeführt	
Abkürzungen: i. v.: intravenös; KG: Körpergewicht; max: maximal; mg: Milligramm; ml: Milliliter; p. o.: oral verabreicht *(per os)*; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie *(Randomized Controlled Trial);* Std: Stunde			

Tabelle 4-19: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Analysepopulation [a]/ Merkmal	**ILLUMINATE Ibrutinib + Obinutuzumab**	**ILLUMINATE Chlorambucil + Obinutuzumab**	**ILLUMINATE Ibrutinib + Obinutuzumab Zuschnitt Teilpopulation FCR-ungeeignet**	**ILLUMINATE Chlorambucil + Obinutuzumab Zuschnitt Teilpopulation FCR-ungeeignet**
N	113	116	73	72
Alter (Jahre)				
Median	70,00	72,00	71,00	74,00
Spanne	47,00; 87,00	40,00; 86,00	47,00; 87,00	48,00; 86,00
Geschlecht [n (%)]				
w	46 (40,7%)	37 (31,9%)	29 (39,7%)	22 (30,6%)
m	67 (59,3%)	79 (68,1%)	44 (60,3%)	50 (69,4%)
Herkunft [n (%)]				
asiatisch	1 (0,9 %)	2 (1,7 %)	0	1 (1,4 %)
schwarz/afroamerikanisch	2 (1,8 %)	2 (1,7 %)	0	1 (1,4 %)
weiß	109 (96,5 %)	111 (95,7 %)	72 (98,6 %)	69 (95,8 %)
hawaiianisch/ Pazifik-Insulaner	1 (0,9 %)	1 (0,9 %)	1 (1,4 %)	1 (1,4 %)
Ethnizität [n (%)]				
lateinamerikanisch oder hispanisch	4 (3,5 %)	6 (5,2 %)	2 (2,7 %)	6 (8,3 %)
nicht latein-amerikanisch oder hispanisch	109 (96,5 %)	110 (94,8 %)	71 (97,3 %)	66 (91,7 %)
Zeit seit Diagnosestellung (Monate)				
Median	29,60	36,48	32,39	45,55

Analysepopulation [a]/ Merkmal	**ILLUMINATE Ibrutinib + Obinutuzumab**	**ILLUMINATE Chlorambucil + Obinutuzumab**	**ILLUMINATE Ibrutinib + Obinutuzumab Zuschnitt Teilpopulation FCR-ungeeignet**	**ILLUMINATE Chlorambucil + Obinutuzumab Zuschnitt Teilpopulation FCR-ungeeignet**
Histologie [n (%)]				
CLL	107 (94,7 %)	107 (92,2 %)	70 (95,9 %)	68 (94,4 %)
SLL	6 (5,3 %)	9 (7,8 %)	3 (4,1 %)	4 (5,6 %)
RAI Stadium [n (%)]				
0/I/II	53 (46,9 %)	57 (49,1 %)	31 (42,5 %)	32 (44,4 %)
III/IV	60 (53,1 %)	59 (50,9 %)	42 (57,5 %)	40 (55,6 %)
Bulky Disease [b] [n (%)]				
≥ 10 cm	2 (1,8 %)	2 (1,7 %)	2 (2,7 %)	1 (1,4 %)
≥ 5 cm	30 (26,5 %)	44 (37,9 %)	21 (28,8 %)	27 (37,5 %)
Zytopenie				
Hämoglobin ≤ 110 g/L	51 (45,1 %)	50 (43,1 %)	35 (47,9 %)	35 (48,6 %)
Thrombozyten ≤ $100x10^9$/L	28 (24,8 %)	22 (19,0 %)	18 (24,7 %)	15 (20,8 %)
Absolute Neutrophilenzahl ≤ $1,5x10^9$/L	7 (6,2 %)	4 (3,4 %)	6 (8,2 %)	0 (0,0 %)
Eins der drei genannten	63 (55,8 %)	62 (53,4 %)	44 (60,3 %)	41 (56,9 %)
Chromosomenanomalie [n (%)]				
del17p	14 (12,4 %)	18 (15,5 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
del 17p oder TP 53 oder del11q	30 (26,5 %)	45 (38,8 %)	11 (15,1 %)	17 (23,6 %)
TP53	13 (11,5 %) [c]	16 (13,8 %) [e]	0 (0,0 %) [c]	0 (0,0 %) [d]
del11q	13 (11,5 %)	22 (19,0 %)	11 (15,1 %)	17 (23,6 %)
ECOG PS [n (%)]				
0-1	109 (96,5 %)	109 (94,0 %)	69 (94,5 %)	66 (91,7 %)
2	4 (3,5 %)	7 (6,0 %)	4 (5,5 %)	6 (8,3 %)

a: Die Charakterisierung der Teilpopulation der FCR-ungeeignet (konservativ) ist im Anhang 4-G dargestellt.
b: Das Vorhandensein von mind. einem Lymphknoten mit einem Durchmesser ≥ 5 cm wird als Bulky Disease definiert.
c: n = 1 fehlend.
d: n = 5 fehlend.
e: n = 6 fehlend.

Abkürzungen: CLL: chronische lymphatische Leukämie; Del: Deletion; ECOG PS: *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; L: Liter; m: männlich; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie *(Randomized Controlled Trial)*; SLL: kleinzelliges lymphozytisches Lymphom *(Small Lymphocytic Lymphoma)*; TP53: *Tumor Protein p53*; w: weiblich

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.

4.3.1.2.1.1 Studiendesign

Die iLLUMINATE-Studie ist eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign, bei der weder Studienteilnehmer noch Prüfärzte verblindet waren.

Die Randomisierungssequenz wurde mittels einer Computer-generierten Randomisierungsliste erstellt. Dazu wurde das *Interactive Web Response System* (IWRS) verwendet, das für jeden Studienteilnehmer einen individuellen Behandlungscode zuteilt. Damit ist sichergestellt, dass die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wurde und auch eine verdeckte Gruppenzuteilung gewährleistet ist.

4.3.1.2.1.2 Patientenpopulation

Es wurden erwachsene Patienten mit unbehandelter CLL oder SLL in die Studie eingeschlossen, deren Erkrankung in Übereinstimmung mit den IWCLL-Kriterien (16) diagnostiziert wurde. Generell lag das Einschlussalter bei ≥ 65 Jahren. Jüngere Patienten mussten mindestens eines der nachfolgenden Kriterien erfüllen (a) CIRS > 6, (b) geschätzte Kreatin-*Clearance* < 70 ml/min (Cockcroft-Gault-Formel) oder (c) 17p-Deletion (Fluoreszenz-*in-situ*-Hybridisierung, FISH) oder TP53-Mutation (Polymerase-Kettenreaktion, oder *Next Generation Sequencing*).

4.3.1.2.1.3 Intervention

Alle Patienten wurden zur Reduktion des Risikos von Obinutuzumab-bezogenen Infusionsreaktionen mit Acetaminophen/Paracetamol vorbehandelt. Jeder Obinutuzumab-Behandlungszyklus umfasst 28 Tage (6 Zyklen insgesamt). Es wurden 420 mg (3 Kapseln à 140 mg) Ibrutinib oral einmal täglich gegeben. Zusätzlich wurde Obinutuzumab intravenös über 6 Zyklen verabreicht: Tag 1 + 2 (100 mg an Tag 1 und 900 mg an Tag 2), Tag 8 (1.000 mg) und Tag 15 (1.000 mg) im 1. Zyklus und Tag 1 (1.000 mg) für alle weiteren Zyklen (Zyklus 2-6).

4.3.1.2.1.4 Vergleichstherapie

Alle Patienten wurden zur Reduktion des Risikos von Obinutuzumab-bezogenen Infusionsreaktionen mit Acetaminophen/Paracetamol vorbehandelt. Jeder Behandlungszyklus umfasst 28 Tage (6 Zyklen insgesamt). Es wurden 0,5 mg Chlorambucil/kg Körpergewicht an Tag 1 und Tag 15 jedes Zyklus (Zyklus 1-6) oral gegeben. Zusätzlich wurde Obinutuzumab intravenös über 6 Zyklen verabreicht: Tag 1 + 2 (100 mg an Tag 1 und 900 mg an Tag 2), Tag 8 (1.000 mg) und Tag 15 (1.000 mg) im 1. Zyklus und Tag 1 (1.000 mg) für alle weiteren Zyklen (Zyklus 2-6).

4.3.1.2.1.5 Dauer der Therapie

Die Studienteilnehmer im Interventionsarm erhielten für insgesamt maximal 6 Zyklen à 28 Tagen Obinutuzumab und zusätzlich kontinuierlich bis zum Krankheitsprogress Ibrutinib. Die Studienteilnehmer im Kontrollarm erhielten für insgesamt maximal 6 Zyklen à 28 Tagen Obinutuzumab und Chlorambucil. Patienten in der Vergleichsgruppe mit einer bestätigten Krankheitsprogression können bei Erfüllung von bestimmten Kriterien eine *next-line* Ibrutinib Monotherapie erhalten. Ein *Follow-Up* findet statt bis zum Tod des Patienten, Rückzug der Einverständniserklärung, *lost-to-follow-up* oder Studienende. Nach der primären Analyse des progressionsfreien Überlebens war geplant die Studienteilnehmer bis 4 Jahre nach Einschluss des ersten Probanden in die Studie zu begleiten, um die Erhebung reifer Daten zu verstärken. Derzeit läuft die Studie noch.

4.3.1.2.1.6 Analysezeitraum

Die iLLUMINATE-Studie wurde am 06. Oktober 2014 initiiert. Die vorliegenden Ergebnisse beziehen sich auf Daten, die bis zum 26. Februar 2019 erhoben wurden.

4.3.1.2.1.7 Datenschnitte

Für die Studie iLLUMINATE werden in der vorliegenden Nutzenbewertung die Ergebnisse der Auswertung des 2. Datenschnitts berichtet.

Gemäß dem statistischen Analyseplan (SAP) wurde die primäre Analyse für die iLLUMINATE ereignisgesteuert nach dem Eintritt von 94 PFS-Ereignissen geplant. Tatsächlich wurde diese Analyse nach 98 PFS-Ereignissen am 26. März 2018 durchgeführt.

Es erfolgte ein 2. Datenschnitt zum 26. Februar 2019. Dieser Datenschnitt wird für eine Präsentation auf der im September 2019 stattfindenden Jahrestagung der iwCLL genutzt. Außerdem wurden aktuellere Daten zur Wirksamkeit durch die EMA im Rahmen des *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) and *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC) *Rapporteur's preliminary assessment report* angefordert.

Es wird nachfolgend der 2. Datenschnitt dargestellt, da die Ergebnisse konsistent zum 1. Datenschnitt sind und dieser Datenschnitt die reifsten und belastbarsten Daten zeigt. Für den Endpunkt *progressionsfreies Überleben (IRC)* liegen lediglich zur primären Analyse aussagekräftige Daten vor, da nur zum 1 Datenschnitt IRC regelmäßig erhoben wurde. Daher wird zum 2. Datenschnitt das *progressionsfreies Überleben (INV)* dargestellt.

Zu dem 2. Datenschnitt beträgt die mediane Behandlungsdauer der iLLUMINATE-Studie im Ibrutinib + Obinutuzumab-Arm 40,5 Monate und im Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm 5,1 Monate. Die mediane Nachbeobachtungsdauer für das Gesamtüberleben beträgt insgesamt 40,7 Monate, für den Ibrutinib + Obinutuzumab-Arm 40,6 Monate und für den Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm 40,8 Monate. Für die patientenberichteten Endpunkte beträgt die mediane Nachbeobachtungsdauer insgesamt 32,3 Monate, für den Ibrutinib + Obinutuzumab-Arm 40,5 Monate und für den Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm 20,5 Monate. Für die Sicherheitsendpunkte beträgt die mediane Nachbeobachtungsdauer

gesamt 6,7 Monate, für den Ibrutinib + Obinutuzumab-Arm 40,5 Monate und für den Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm 6,1 Monate.

Für die Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten beträgt zum 2. Datenschnitt die mediane Behandlungsdauer im Ibrutinib + Obinutuzumab-Arm 40,4 Monate und im Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm 5,1 Monate. Die mediane Nachbeobachtungsdauer für das Gesamtüberleben beträgt insgesamt 40,7 Monate, für den Ibrutinib + Obinutuzumab-Arm 40,6 Monate und für den Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm 40,8 Monate. Für die patientenberichteten Endpunkte beträgt die mediane Nachbeobachtungsdauer insgesamt 30 Monate, für den Ibrutinib + Obinutuzumab-Arm 40,2 Monate und für den Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm 21 Monate. Für die Sicherheitsendpunkte beträgt die mediane Nachbeobachtungsdauer gesamt 6,7 Monate, für den Ibrutinib + Obinutuzumab-Arm 40,5 Monate und für den Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm 6,1 Monate.

4.3.1.2.1.8 Endpunkte

Der primäre Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben. Als weitere Endpunkte wurden das Gesamtüberleben, das Gesamtansprechen, die Zeit bis zur nachfolgenden Therapie, das ereignisfreie Überleben, der Gesundheitszustand anhand EQ-5D VAS, pharmakokinetische Eigenschaften von Ibrutinib und Biomarker erhoben. Zudem wurden die während der Studie aufgetretenen unerwünschten Ereignisse dokumentiert und ausgewertet.

4.3.1.2.1.9 Patientencharakteristika

Die demographischen und krankheitsbezogenen Charakteristika sind zum Beginn der Studie zwischen den beiden Studienarmen ausgeglichen und weisen für Patienten mit unbehandelter CLL die typischen Merkmale auf (vgl. Tabelle 4-19).

4.3.1.2.1.10 Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie wurde in n = 71 Studienzentren in den USA (8), Kanada (1), Italien (8), Türkei (6), Spanien (9), Russland (5), Israel (6), Tschechien (2), Österreich (2), Schweden (4), Frankreich (4), Belgien (2), Polen (2), Großbritannien (3), Australien (6) und Neuseeland (3)) durchgeführt.

Die überwiegende Mehrheit der Patienten stammt aus Europa (76 % davon n = 91 Ibrutinib + Obinutuzumab und n = 83 Chlorambucil + Obinutuzumab). Den demografischen Charakteristika ist zu entnehmen, dass ca. 96 % (n = 109 Ibrutinib + Obinutuzumab und n = 111 Chlorambucil + Obinutuzumab) der Studienteilnehmer weißer Hautfarbe sind.

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 4.3.1.3.1.6). 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 4-20: 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			
iLLUMINATE	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
Abkürzungen: RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie *(Randomized Controlled Trial)*							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

ILLUMINATE

Bei der iLLUMINATE-Studie handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign.

Die Randomisierung der eingeschlossenen Teilnehmer erfolgte mit Hilfe eines *Interactive Web Response-System* (IWRS), wodurch eine adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz gegeben war. Die Patienten wurden mit einem Zuteilungsverhältnis von 1:1 in den Behandlungsarm Ibrutinib + Obinutuzumab (Arm A) oder Chlorambucil + Obinutuzumab (Arm B) randomisiert.

Sowohl Studienteilnehmer als auch die behandelnden Personen sind nicht verblindet. Für die Endpunkte *progressionsfreies Überleben* und *Gesamtansprechen* erfolgte jedoch zusätzlich eine verblindete Bewertung durch das unabhängige Bewertungsgremium (IRC). Da sich der Einfluss des offenen Studiendesigns zwischen den Endpunkten unterscheidet, wurde eine mögliche Verzerrung durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit auf Endpunktebene behandelt. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es wurden auf Studienebene keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung, informative Zensierung oder sonstige verzerrende Aspekte identifiziert. Es werden keine sonstigen formalen oder inhaltlichen Aspekte identifiziert, die zu einer verzerrenden Darstellung der Ergebnisse führen. Das Verzerrungspotenzial der iLLUMINATE-Studie ist auf Studienebene 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 4-21: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität	Morbidität [a]	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Sicherheit und Verträglichkeit [b]
iLLUMINATE	ja	ja	nein	ja

a: Dies beinhaltet folgende Endpunkte: Progressionsfreies Überleben, EQ-5D VAS, ereignisfreies Überleben und Zeit bis zur nachfolgenden Therapie
b: Dies beinhaltet folgende Endpunkte:

- Jegliche unerwünschte Ereignisse
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
- Schwere unerwünschte Ereignisse ≥ CTCAE-Grad 3
- Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten
- Detaildarstellung unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT:
  - Jegliche unerwünschte Ereignisse mit einer Häufigkeit ≥ 10 %
  - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit einer Häufigkeit ≥ 5 %
  - Schwere unerwünschte Ereignisse ≥ CTCAE-Grad 3 mit einer Häufigkeit ≥ 5 %
  - Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten mit Häufigkeit ≥ 1 %
- unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Blutungen
- PT Infusionsreaktion

Abkürzungen: EQ-5D VAS: visuelle Analogskala des *Euro QoL 5 Dimension 5 Levels Questionnaire;* RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie *(Randomized Controlled Trial)*

Beschreibung der Darstellung der Studienergebnisse

Die Darstellung der Ergebnisse in Abschnitt 4.3.1.3 erfolgt über alle Wirksamkeits- und Verträglichkeitsendpunkte inkl. Subgruppendarstellung für die Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten. Um einer möglichen Unsicherheit hinsichtlich der Ergebnisse für die Teilpopulation FCR-ungeeignet zu begegnen, wurde zusätzlich ein konservativerer Zuschnitt für die FCR-ungeeigneten Patienten definiert (siehe Abschnitt 4.2.5.2.3). Die Ergebnisse dieses konservativen FCR-Zuschnitts werden im Rahmen einer Sensitivitätsbetrachtung in diesem Modulkapitel präsentiert. Es werden die Ergebnisse zu ausgewählten Wirksamkeits- und allen Verträglichkeitsendpunkten dargestellt. Ebenfalls werden die statistisch signifikanten Ergebnisse auf SOC- und PT-Ebene für diesen Zuschnitt (FCR-ungeeignet (konservativ)) gezeigt. Alle weiteren Ergebnisse der Endpunkte für die Subgruppen sind im Anhang 4-G enthalten.

Um ferner die Konsistenz der Ergebnisse der Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten und des Zuschnitts FCR-ungeeignet (konservativ) bezogen auf die gesamte iLLUMINATE-Studie aufzuzeigen, werden zusätzlich alle Ergebnisse zu den Wirksamkeits- und

Verträglichkeitsendpunkten für die Studienpopulation präsentiert. Die weitere Darstellung der Ergebnisse auf SOC- und PT-Ebene, sowie die Ergebnisse zu den Subgruppen werden im Anhang 4-G dargestellt.

Tabelle 4-22: Übersicht zur Darstellung der in Modul 4.3.1.3 gezeigten Ergebnisse

Population / Endpunkte	Teilpopulation FCR-ungeeignet	Sensitivitätsanalyse FCR-ungeeignet (konservativ)	Studienpopulation
Wirksamkeitsendpunkte	x	x	x
Wirksamkeitsendpunkte für Subgruppen	x	--[a]	--[a]
Verträglichkeitsendpunkte	x	x	x
Verträglichkeitsendpunkte für Subgruppen	x	--[a]	--[a]
Verträglichkeitsendpunkte auf SOC/PT - Ebene	x	x[a, b]	--[a]
Verträglichkeitsendpunkte auf SOC/PT – Ebene für Subgruppen	x	--	--

a: Darstellung der Ergebnisse in Anhang 4-G zu Modul 4.
b: Für statistisch signifikante Endpunkte im Modulabschnitt 4.3.1.3.1.6.3 berichtet.

Abkürzungen: FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; PT: *Preferred Term*; SOC: *System Organ Class*

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.

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

4.3.1.3.1.1 Mortalität - Gesamtüberleben

Tabelle 4-23: Operationalisierung von Gesamtüberleben

Studie	Operationalisierung
iLLUMINATE	Gesamtüberleben: Das Gesamtüberleben ist definiert als Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum des Todes jeglicher Ursache. Zensierung von Studienteilnehmern, die zum Zeitpunkt der Analyse nicht verstorben waren oder deren Überlebensstatus unbekannt ist, zum letzten bekannten Zeitpunkt, an dem ein Überleben dokumentiert war. Die Ergebnisse werden für den 2. Datenschnitt (26.02.2019) dargestellt.
Quelle: (17, 32)	

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 Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunktherheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ILLUMINATE	hoch	nein	ja	ja	ja	niedrig
Abkürzungen: ITT: *Intention to treat*; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie *(Randomized Controlled Trial)*						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der iLLUMINATE-Studie handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Die Daten zum Gesamtüberleben werden unverblindet erhoben. Da bei dem Endpunkt Gesamtüberleben von einem objektivierbaren Endpunkt ausgegangen werden kann, spielt die Nicht-Verblindung der Endpunkterheber nur eine untergeordnete Rolle. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. 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 Gesamtüberleben als niedrig anzusehen ist.

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

Tabelle 4-25: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum 2. Datenschnitt

Studie	**Behandlungsarm**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)** [a]	**Median in Monaten [95 %-KI]**	**HR [95 %-KI] p-Wert** [b]
Teilpopulation - FCR-ungeeignete				
iLLUMINATE	Ibrutinib + Obinutuzumab	15/73 (20,5 %)	NA [NA; NA]	1,21 [0,55; 2,68] p = 0,6379
	Chlorambucil + Obinutuzumab	12/72 (16,7 %)	NA [NA; NA]	
Sensitivitätsanalyse - FCR-ungeeignete (konservativ)				
iLLUMINATE	Ibrutinib + Obinutuzumab	10/55 (18,2 %)	NA [NA; NA]	0,96 [0,39; 2,35] p = 0,9213
	Chlorambucil + Obinutuzumab	11/60 (18,3 %)	NA [NA; NA]	
Studienpopulation				
iLLUMINATE	Ibrutinib + Obinutuzumab	20/113 (17,7 %)	NA [NA; NA]	1,03 [0,56; 1,93] p = 0,9136
	Chlorambucil + Obinutuzumab	21/116 (18,1 %)	NA [NA; NA]	

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: *Hazard Ratio* (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach den Faktoren ECOG PS und Zytogenetik. Ein HR< 1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Obinutuzumab an. p-Wert berechnet mittels *Wald*-Test stratifiziert nach ECOG PS und Zytogenetik.

Abkürzungen: ECOG PS: *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; HR: *Hazard Ratio*; ITT: *Intent-to-Treat*; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie *(Randomized Controlled Trial)*

Quelle: (17, 41)

In der FCR-ungeeigneten Teilpopulation sind nach einer Nachbeobachtungsdauer von 40,7 Monaten insgesamt 15 Todesfälle (20,5 %) im Ibrutinib + Obinutuzumab-Arm und 12 Todesfälle (16,7 %) im Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm zu verzeichnen. Das mediane Gesamtüberleben wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Die *Hazard Ratio* beträgt 1,21 (95 %-KI: [0,55; 2,68]; p = 0,6379). Dieser Unterschied ist nicht statistisch signifikant.

In der Sensitivitätsanalyse des Zuschnitts der FCR-ungeeigneten Teilpopulation (konservativ) sind nach einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 40,7 Monaten insgesamt 10 Todesfälle (18,2 %) im Ibrutinib + Obinutuzumab-Arm und 11 Todesfälle (18,3 %) im Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm zu verzeichnen. Das mediane Gesamtüberleben wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Die *Hazard Ratio* beträgt 0,96 (95 %-KI: [0,39; 2,35]; p = 0,9213). Dieser Unterschied ist nicht statistisch signifikant.

In der Studienpopulation sind nach einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 40,7 Monaten insgesamt 20 Todesfälle (17,7 %) im Ibrutinib + Obinutuzumab-Arm und 21 Todesfälle (18,1 %) im Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm zu verzeichnen. Das mediane Gesamtüberleben wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Die *Hazard Ratio* beträgt 1,03 (95 %-KI: [0,56; 1,93]; p = 0,9136). Dieser Unterschied ist nicht statistisch signifikant.

Die Abbildung 4-3, Abbildung 4-4 und Abbildung 4-5 zeigen die korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben für die Teilpopulation FCR-ungeeignete, den Zuschnitt FCR-ungeeignete (konservativ) als Sensitivitätsanalyse und die Studienpopulation.

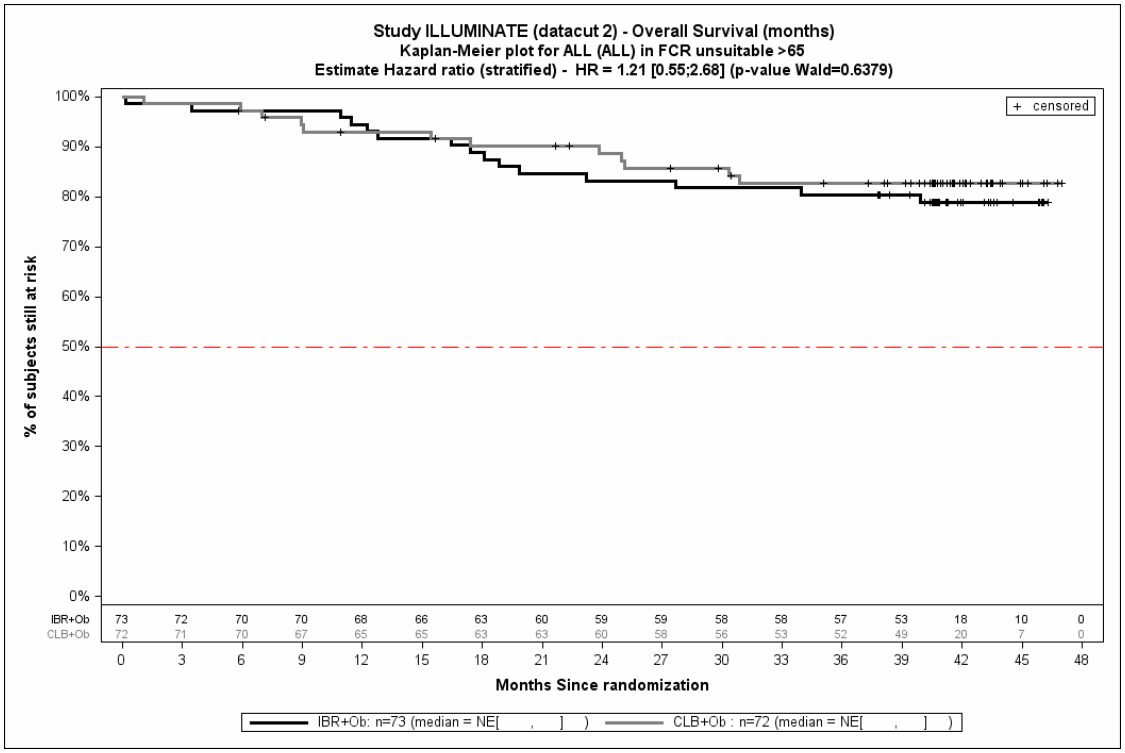


Abbildung 4-3: Kaplan-Meier Kurve für das Gesamtüberleben für die FCR-ungeeignete Teilpopulation, Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab, 2.Datenschnitt

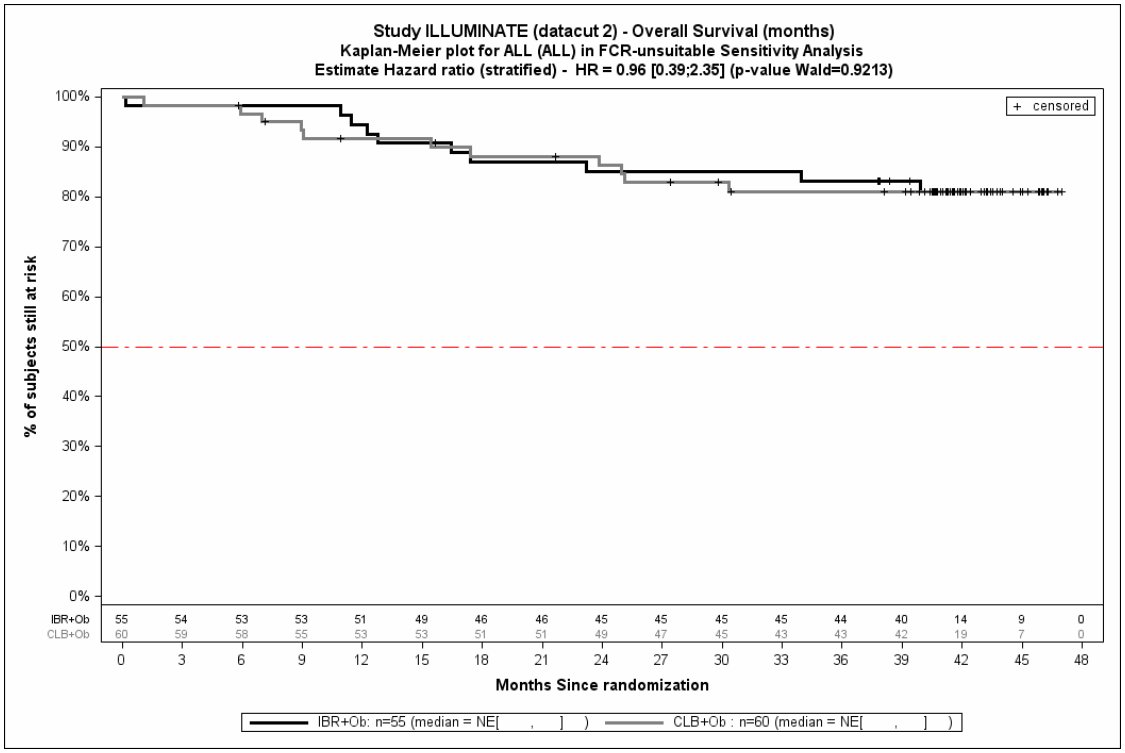


Abbildung 4-4: Kaplan-Meier Kurve für das Gesamtüberleben für den Zuschnitt FCR-ungeeignete Teilpopulation (konservativ) als Sensitivitätsanalyse, Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab, 2.Datenschnitt

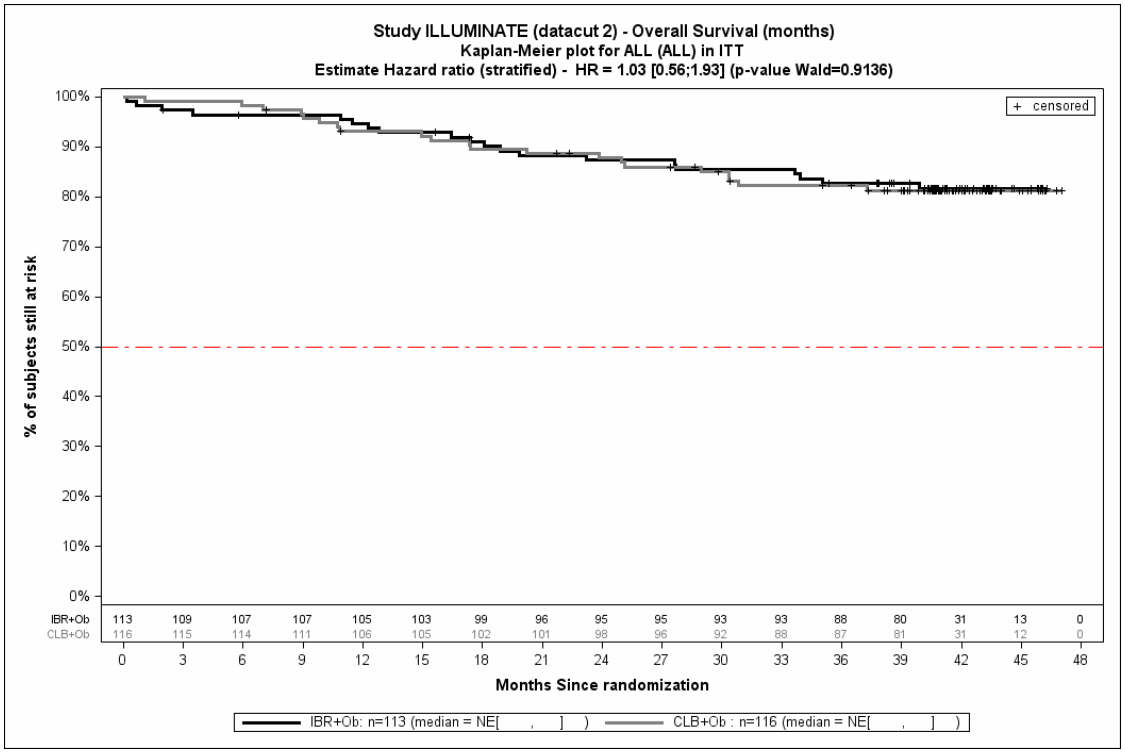


Abbildung 4-5: Kaplan-Meier Kurve für das Gesamtüberleben für die Studienpopulation, Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab, 2.Datenschnitt

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 RCT zugrunde. Eine Meta-Analyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext werden unter Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführt.

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 - Progressionsfreies Überleben (PFS) - 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 progressionsfreiem Überleben

Studie	Operationalisierung
iLLUMINATE	Progressionsfreies Überleben: Zeitspanne von Randomisierung bis Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache beurteilt durch ein *Independent Review Committee*; Definition der Krankheitsprogression gemäß der IWCLL 2008-Kriterien (16): mind. eines der folgenden Kriterien: • neu Vergrößerung von Lymphknoten > 1,5 cm, neu aufgetretene Hepatomegalie oder Splenomegalie • ≥ 50 % Vergrößerung bestehender Lymphknoten (> 1,5 cm längster Durchmesser) oder ≥ 50 % Vergrößerung des Summenprodukts der Durchmesser multipler Lymphknoten • ≥ 50 % Vergrößerung der Leber oder der Milz • ≥ 50 % Vergrößerung der Lymphozytenzahl (und ≥ 5 x 10^9/L) • neu aufgetretene Zytopenie, die der CLL zugeschrieben werden kann; Progression jeder Zytopenie ist definiert als (falls eine Knochenmarksbiopsie eine Infiltration klonaler CLL-Zellen nachweist): o Rückgang des Hb-Wertes > 20 g/L oder unter 100 g/L oder o Rückgang der Thrombozytenzahl ≥ 50 % oder unter 100 x 10^9/L Veränderung zu einer aggressiveren Histologie (z. B. Richter-Transformation) Die Bewertung für den primären Endpunkt zum Zeitpunkt der primären Analyse (1. Datenschnitt) erfolgte durch das IRC. Anschließend erfolgte keine regelmäßige Auswertung mehr durch das IRC. Aus diesem Grund wird für den 2 Datenschnitt die Bewertung des Endpunkts durch den Investigator dargestellt. Die Ergebnisse für *PFS IRC* werden für den1. Datenschnitt (26.03.2018) dargestellt. Die Ergebnisse für *PFS INV* werden für den 1. und 2. Datenschnitt (26.03.2018 und 26.02.2019) dargestellt.
Abkürzungen: CLL: chronische lymphatische Leukämie; cm: Zentimeter; g: Gramm; Hb: Hämoglobin; INV: Prüfarzt *(Investigator)*; IRC: unabhängiges Bewertungsgremium *(Independent Review Committee)*; IWCLL: *International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia;* L: Liter; PFS: progressionsfreies Überleben *(Progression-free Suvival)* Quelle: (17, 32)	

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 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**
iLLUMINATE PFS IRC (1. Datenschnitt)	hoch	nein	ja	ja	ja	niedrig
iLLUMINATE PFS INV (1. + 2. Datenschnitt)	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch

Abkürzungen: ITT: *Intention to treat*; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie *(Randomized Controlled Trial)*

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der iLLUMINATE-Studie handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Die Daten zum Endpunkt *progressionsfreies Überleben* werden unverblindet erhoben. Dennoch wurden die erhobenen Daten zum progressionsfreien Überleben für den 1. Datenschnitt (Zeitpunkt der primären Analyse) durch ein IRC beurteilt. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. 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 zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts als niedrig anzusehen ist. Nach der primären Analyse erfolgte keine regelmäßige Auswertung der Progressionsereignisse mehr durch das IRC. Aus diesem Grund wird für den 2. Datenschnitt die Bewertung des Endpunkts durch den Investigator berichtet. Auch wenn es nur geringe Abweichungen zwischen der IRC und INV Analyse zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts gibt, kann bei der INV-Analyse nicht ausgeschlossen werden, dass eine ergebnisgesteuerte Bewertung des Endpunktes vorliegt. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotential für die INV-Analyse zum 1. und zum 2. Datenschnitt als hoch verzerrt angesehen.

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 4-28: Ergebnisse für Morbidität – progressionsfreies Überleben (IRC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum 1. Datenschnitt

Studie	**Behandlungsarm**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)** [a]	**Median in Monaten [95 %-KI]**	**HR [95 %-KI] p-Wert** [b]
Teilpopulation - FCR-ungeeignete				
iLLUMINATE	Ibrutinib + Obinutuzumab	16/73 (21,9 %)	NA [NA; NA]	0,25 [0,14; 0,46] p < 0,0001
	Chlorambucil + Obinutuzumab	44/72 (61,1 %)	20,24 [15,11; 23,82]	
Sensitivitätsanalyse - FCR-ungeeignete (konservativ)				
iLLUMINATE	Ibrutinib + Obinutuzumab	11/55 (20,0 %)	NA [NA; NA]	0,26 [0,13; 0,52] p = 0,0001
	Chlorambucil + Obinutuzumab	35/60 (58,3 %)	22,08 [15,80; 29,40]	
Studienpopulation				
iLLUMINATE	Ibrutinib + Obinutuzumab	24/113 (21,2%)	NA [33,64; NA]	0,23 [0,14; 0,37] p < 0,0001
	Chlorambucil + Obinutuzumab	74/116 (63,8 %)	19,02 [15,11; 22,11]	

a: Analyse-Population: ITT-Population.

b: *Hazard Ratio* (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach den Faktoren ECOG PS und Zytogenetik. Ein HR< 1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Obinutuzumab an. p-Wert berechnet mittels *Wald- Test* stratifiziert nach ECOG PS und Zytogenetik.

Abkürzungen: ECOG PS: *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; HR: *Hazard Ratio*; IRC: unabhängiges Bewertungsgremium *(Independent Review Committee)*; ITT: *Intention to treat*; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie *(Randomized Controlled Trial)*

Quelle: (17, 41)

In der Teilpopulation FCR-ungeeignet ist im Ibrutinib + Obinutuzumab-Arm bei 16 Studienteilnehmern (21,9 %) ein Ereignis für den Endpunkt *progressionsfreies Überleben* zu beobachten. Im Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm tritt bei 44 Studienteilnehmern (61,1 %) ein Ereignis auf. Das mediane progressionsfreie Überleben wurde im Ibrutinib + Obinutuzumab-Arm noch nicht erreicht und beträgt im Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm 20,24 Monate (95 %-KI: [15,11; 23,82]). Für den Vergleich zwischen dem Ibrutinib + Obinutuzumab- und dem Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm ergibt sich ein *Hazard Ratio* von 0,25 (95 %-KI: [0,14; 0,46], p < 0,0001). Durch das Ibrutinib + Obinutuzumab-Regime verringert sich somit das Risiko für eine Krankheitsprogression bzw. den Tod statistisch signifikant um 75 % im Vergleich zum Chlorambucil + Obinutuzumab–Regime.

In der Sensitivitätsanalyse für den konservativen Zuschnitt der FCR-ungeeigneten Patienten ist im Ibrutinib + Obinutuzumab-Arm bei 11 Studienteilnehmern (20,0 %) ein Ereignis für den Endpunkt *progressionsfreies Überleben* zu beobachten. Im Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm tritt bei 35 Studienteilnehmern (58,3 %) ein Ereignis auf. Das mediane progressionsfreie Überleben wurde im Ibrutinib + Obinutuzumab-Arm noch nicht erreicht und beträgt im Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm 22,08 Monate (95 %-KI: [15,80; 29,40]). Für den Vergleich zwischen dem Ibrutinib + Obinutuzumab- und dem Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm ergibt sich ein *Hazard Ratio* von 0,26 (95 %-KI: [0,13; 0,52], p = 0,0001). Durch das Ibrutinib + Obinutuzumab-Regime verringert sich somit das Risiko für eine Krankheitsprogression bzw. den Tod statistisch signifikant um 74 % im Vergleich zum Chlorambucil + Obinutuzumab–Regime.

In der Studienpopulation ist im Ibrutinib + Obinutuzumab-Arm bei 24 Studienteilnehmern (21,2 %) ein Ereignis für den Endpunkt *progressionsfreies Überleben* zu beobachten. Im Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm tritt bei 74 Studienteilnehmern (63,8 %) ein Ereignis auf. Das mediane progressionsfreie Überleben wurde im Ibrutinib + Obinutuzumab-Arm noch nicht erreicht und beträgt im Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm 19,02 Monate (95 %-KI: [15,11; 22,11]). Für den Vergleich zwischen dem Ibrutinib + Obinutuzumab- und dem Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm ergibt sich ein *Hazard Ratio* von 0,23 (95 %-KI: [0,14; 0,37], p < 0,0001). Durch das Ibrutinib + Obinutuzumab-Regime verringert sich somit das Risiko für eine Krankheitsprogression bzw. den Tod statistisch signifikant um 77 % im Vergleich zum Chlorambucil + Obinutuzumab–Regime.

Die Ergebnisse zum Endpunkt *progressionsfreies Überleben* zeigen zwischen den betrachteten Populationen (Teilpopulation FCR-ungeeignet, Sensitivitätsanalyse FCR-ungeeignet (konservativ) und Studienpopulation) eine hohe Konsistenz. Sowohl das *Hazard Ratio,* als auch der Median sind zwischen allen Populationen hinsichtlich ihres Ausmaßes vergleichbar.

Die Abbildung 4-6, Abbildung 4-7 und Abbildung 4-8 zeigen die korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt PFS (IRC) zum 1. Datenschnitt für die Teilpopulation FCR-ungeeignete, die Sensitivitätsanalyse – FCR-ungeeignete (konservativ) und die Studienpopulation.

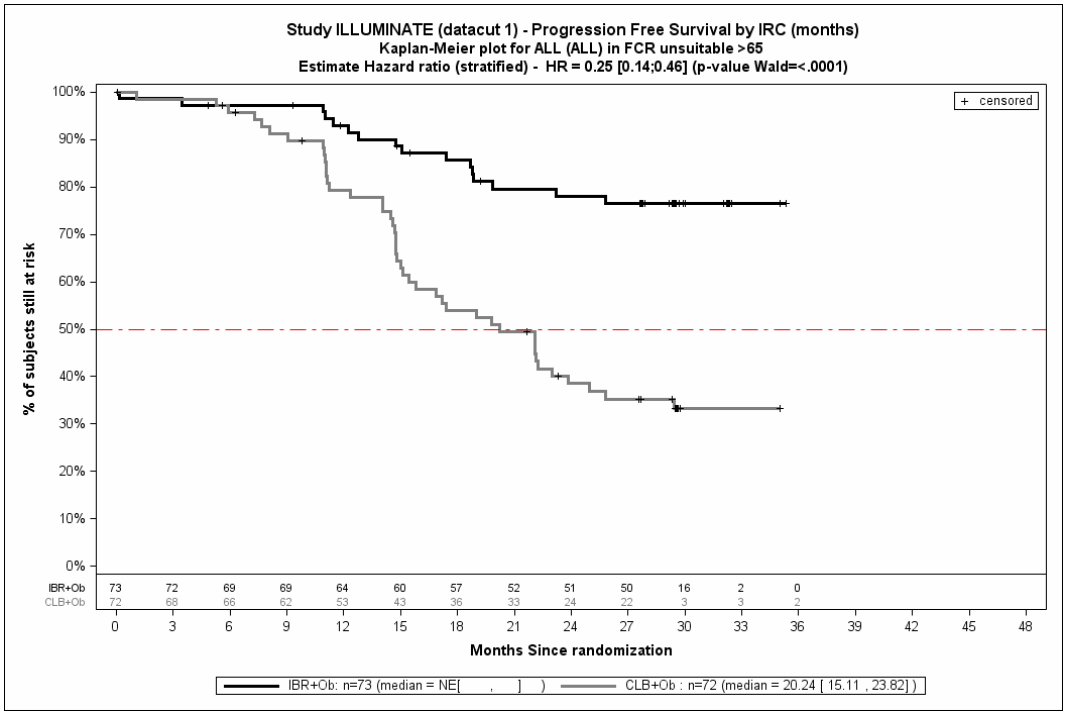


Abbildung 4-6: Kaplan-Meier Kurve für das progressionsfreie Überleben (IRC) zum 1. Datenschnitt für die Teilpopulation FCR-ungeeignete, Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab, 1.Datenschnitt

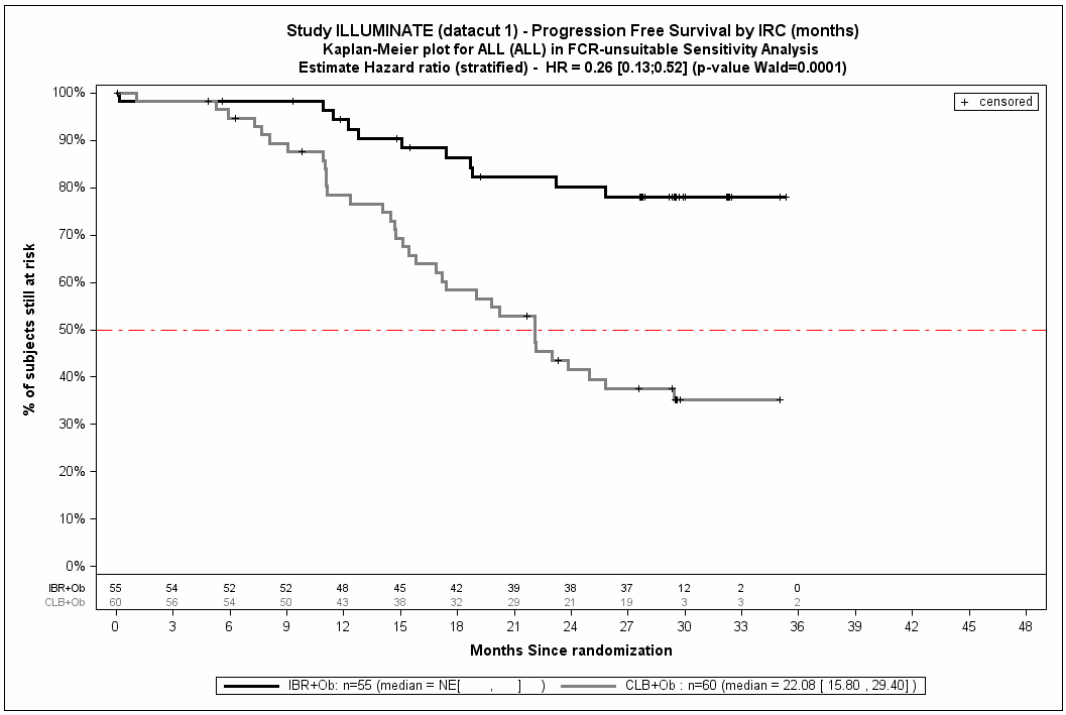


Abbildung 4-7: Kaplan-Meier Kurve für das progressionsfreie Überleben (IRC) zum 1. Datenschnitt für die Sensitivitätsanalyse – FCR-ungeeignete (konservativ), Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab, 1.Datenschnitt

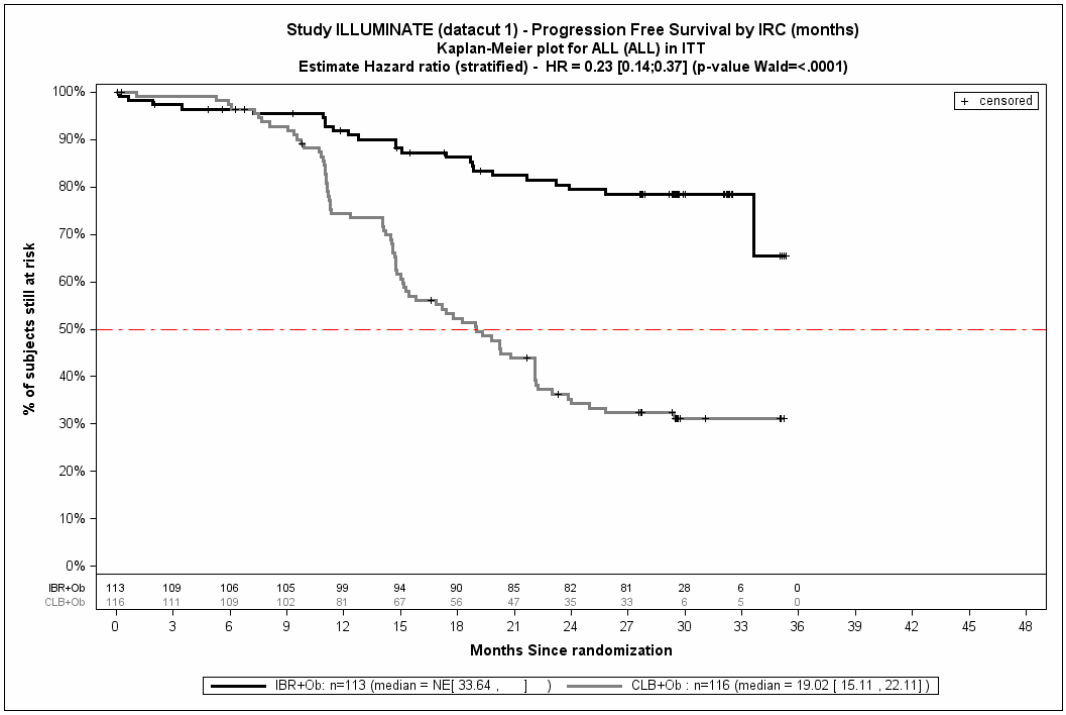


Abbildung 4-8: Kaplan-Meier Kurve für das progressionsfreie Überleben (IRC) zum 1. Datenschnitt für die Studienpopulation, Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab, 1.Datenschnitt

Tabelle 4-29: Ergebnisse für Morbidität – progressionsfreies Überleben (INV) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum 1. Datenschnitt

Studie	**Behandlungsarm**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)** [a]	**Median in Monaten [95 %-KI]**	**HR [95 %-KI] p-Wert** [b]
Teilpopulation – FCR-ungeeignete				
iLLUMINATE	Ibrutinib + Obinutuzumab	15/73 (20,5 %)	NA [NA; NA]	0,28 [0,16; 0,51] p < 0,0001
	Chlorambucil + Obinutuzumab	41/72 (56,9 %)	22,11 [18,43; 27,70]	
Sensitivitätsanalyse – FCR-ungeeignete (konservativ)				
iLLUMINATE	Ibrutinib + Obinutuzumab	10/55 (18,2 %)	NA [NA; NA]	0,27 [0,13; 0,55] p = 0,0003
	Chlorambucil + Obinutuzumab	33/60 (55,0 %)	22,21 [18,53; NA]	
Studienpopulation				
iLLUMINATE	Ibrutinib + Obinutuzumab	24/113 (21,2%)	NA [33,64; NA]	0,27 [0,17; 0,43] p < 0,0001
	Chlorambucil + Obinutuzumab	69/116 (59,5 %)	21,88 [18,43; 26,71]	

Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	Median in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert [b]

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: *Hazard Ratio* (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach den Faktoren ECOG PS und Zytogenetik. Ein HR < 1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Obinutuzumab an. P-Wert berechnet mittels *Wald- Test* stratifiziert nach ECOG PS und Zytogenetik.

Abkürzungen: ECOG PS: *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; HR: *Hazard Ratio*; INV: Prüfarzt *(Investigator);* ITT: *Intention to treat*; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie *(Randomized Controlled Trial)*

Quelle: (17, 41)

In der Teilpopulation FCR-ungeeignet ist im Ibrutinib + Obinutuzumab-Arm bei 15 Studienteilnehmern (20,5 %) ein Ereignis für den Endpunkt *progressionsfreies Überleben* zu beobachten. Im Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm tritt bei 41 Studienteilnehmern (56,9 %) ein Ereignis auf. Das mediane progressionsfreie Überleben wurde im Ibrutinib + Obinutuzumab-Arm noch nicht erreicht und beträgt im Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm 22,11 Monate (95 %-KI: [18,43; 27,70]). Für den Vergleich zwischen dem Ibrutinib + Obinutuzumab- und dem Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm ergibt sich ein *Hazard Ratio* von 0,28 (95 %-KI: [0,16; 0,51], p < 0,0001). Durch das Ibrutinib + Obinutuzumab-Regime verringert sich somit das Risiko für eine Krankheitsprogression bzw. den Tod statistisch signifikant um 72 % im Vergleich zum Chlorambucil + Obinutuzumab–Regime.

In der Sensitivitätsanalyse für den konservativen Zuschnitt der FCR-ungeeigneten Patienten ist im Ibrutinib + Obinutuzumab-Arm bei 10 Studienteilnehmern (18,2 %) ein Ereignis für den Endpunkt *progressionsfreies Überleben* zu beobachten. Im Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm tritt bei 33 Studienteilnehmern (55,0 %) ein Ereignis auf. Das mediane progressionsfreie Überleben wurde im Ibrutinib + Obinutuzumab-Arm noch nicht erreicht und beträgt im Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm 22,21 Monate (95 %-KI: [18,53; NA]). Für den Vergleich zwischen dem Ibrutinib + Obinutuzumab- und dem Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm ergibt sich ein *Hazard Ratio* von 0,27 (95 %-KI: [0,13; 0,55], p = 0,0003). Durch das Ibrutinib + Obinutuzumab-Regime verringert sich somit das Risiko für eine Krankheitsprogression bzw. den Tod statistisch signifikant um 73 % im Vergleich zum Chlorambucil + Obinutuzumab–Regime.

In der Studienpopulation ist im Ibrutinib + Obinutuzumab-Arm bei 24 Studienteilnehmern (21,2 %) ein Ereignis für den Endpunkt *progressionsfreies Überleben* zu beobachten. Im Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm tritt bei 69 Studienteilnehmern (59,5 %) ein Ereignis auf. Das mediane progressionsfreie Überleben wurde im Ibrutinib + Obinutuzumab-Arm noch nicht erreicht und beträgt im Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm 21,88 Monate (95 %-KI: [18,43; 26,71]). Für den Vergleich zwischen dem Ibrutinib + Obinutuzumab- und dem Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm ergibt sich ein *Hazard Ratio* von 0,27 (95 %-KI: [0,17; 0,43], p < 0,0001). Durch das Ibrutinib + Obinutuzumab-Regime verringert sich somit das Risiko für eine Krankheitsprogression bzw. den Tod statistisch signifikant um 73 % im Vergleich zum Chlorambucil + Obinutuzumab–Regime.

Die Abbildung 4-9 zeigt die korrespondierende Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt PFS (INV) zum 1. Datenschnitt für die Teilpopulation FCR-ungeeignete. Für die Sensitivitätsanalyse – FCR-ungeeignete (konservativ) und die Studienpopulation finden sich die korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt PFS (INV) zum 1. Datenschnitt in Anhang 4-H.

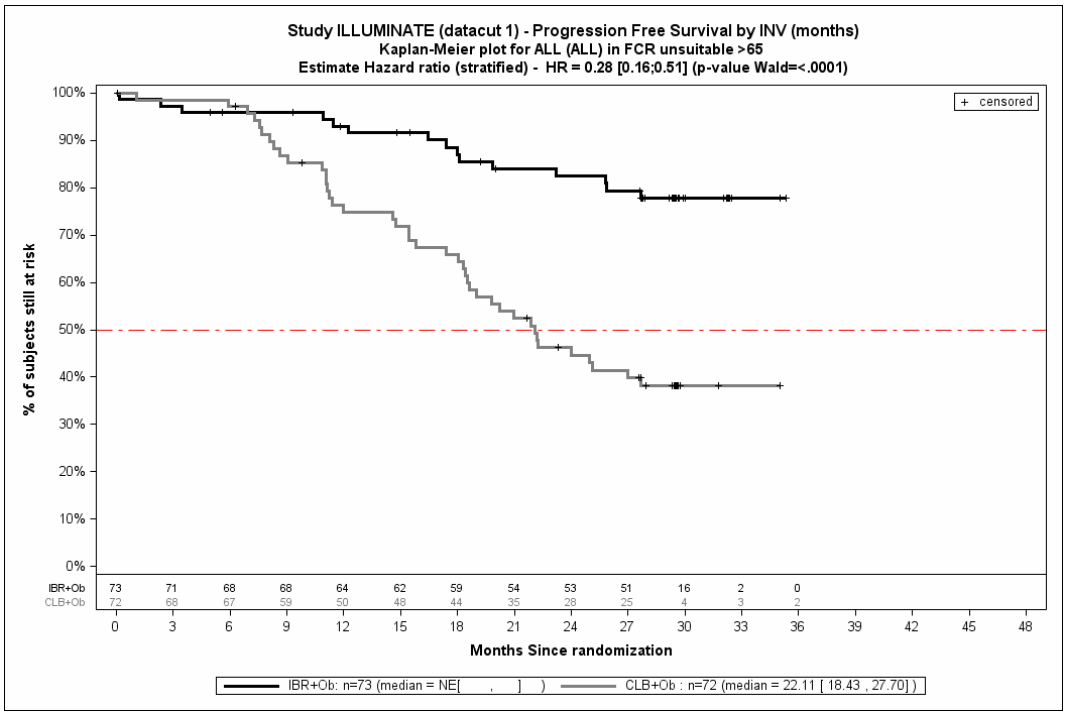


Abbildung 4-9: Kaplan-Meier Kurve für das progressionsfreie Überleben (INV) zum 1. Datenschnitt für die Teilpopulation FCR-ungeeignete, Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab, 1. Datenschnitt

Tabelle 4-30: Ergebnisse für Morbidität – progressionsfreies Überleben (INV) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum 2. Datenschnitt

Studie	**Behandlungsarm**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)** [a]	**Median in Monaten [95 %-KI]**	**HR [95 %-KI] p-Wert** [b]
Teilpopulation – FCR-ungeeignete				
iLLUMINATE	Ibrutinib + Obinutuzumab	17/73 (23,3 %)	NA [NA; NA]	0,26 [0,15; 0,47] p < 0,0001
	Chlorambucil + Obinutuzumab	43/72 (59,7 %)	22,11 [18,43; 27,70]	
Sensitivitätsanalyse – FCR-ungeeignete (konservativ)				
iLLUMINATE	Ibrutinib + Obinutuzumab	12/55 (21,8 %)	NA [NA; NA]	0,26 [0,13; 0,51] p = 0,0001
	Chlorambucil + Obinutuzumab	35/60 (58,3 %)	22,21 [18,53; 35,09]	
Studienpopulation				
iLLUMINATE	Ibrutinib + Obinutuzumab	26/113 (23,0 %)	NA [NA; NA]	0,24 [0,15; 0,38] p < 0,0001
	Chlorambucil + Obinutuzumab	73/116 (62,9 %)	21,88 [18,43; 26,71]	

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: *Hazard Ratio* (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach den Faktoren ECOG PS und Zytogenetik. Ein HR < 1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Obinutuzumab an. P-Wert berechnet mittels *Wald- Test* stratifiziert nach ECOG PS und Zytogenetik.

Abkürzungen: ECOG PS: *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; HR: *Hazard Ratio*; INV: Prüfarzt *(Investigator);* ITT: *Intention to treat*; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie *(Randomized Controlled Trial)*

Quelle: (17, 41)

In der Teilpopulation FCR-ungeeignet ist im Ibrutinib + Obinutuzumab-Arm bei 17 Studienteilnehmern (23,3 %) ein Ereignis für den Endpunkt *progressionsfreies Überleben* zu beobachten. Im Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm tritt bei 43 Studienteilnehmern (59,7 %) ein Ereignis auf. Das mediane progressionsfreie Überleben wurde im Ibrutinib + Obinutuzumab-Arm noch nicht erreicht und beträgt im Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm 22,11 Monate (95 %-KI: [18,43; 27,70]). Für den Vergleich zwischen dem Ibrutinib + Obinutuzumab- und dem Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm ergibt sich ein *Hazard Ratio* von 0,26 (95 %-KI: [0,15; 0,47], p < 0,0001). Durch das Ibrutinib + Obinutuzumab-Regime verringert sich somit das Risiko für eine Krankheitsprogression bzw. den Tod statistisch signifikant um 74 % im Vergleich zum Chlorambucil + Obinutuzumab–Regime.

In der Sensitivitätsanalyse für den konservativen Zuschnitt der FCR-ungeeigneten Patienten ist im Ibrutinib + Obinutuzumab-Arm bei 12 Studienteilnehmern (21,8 %) ein Ereignis für den Endpunkt *progressionsfreies Überleben* zu beobachten. Im Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm tritt bei 35 Studienteilnehmern (58,3 %) ein Ereignis auf. Das mediane progressionsfreie Überleben wurde im Ibrutinib + Obinutuzumab-Arm noch nicht erreicht und beträgt im Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm 22,21 Monate (95 %-KI: [18,53; 35,09]). Für den Vergleich zwischen dem Ibrutinib + Obinutuzumab- und dem Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm ergibt sich ein *Hazard Ratio* von 0,26 (95 %-KI: [0,13; 0,51], p = 0,0001). Durch das Ibrutinib + Obinutuzumab-Regime verringert sich somit das Risiko für eine Krankheitsprogression bzw. den Tod statistisch signifikant um 74 % im Vergleich zum Chlorambucil + Obinutuzumab–Regime.

In der Studienpopulation ist im Ibrutinib + Obinutuzumab-Arm bei 26 Studienteilnehmern (23,0 %) ein Ereignis für den Endpunkt *progressionsfreies Überleben* zu beobachten. Im Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm tritt bei 73 Studienteilnehmern (62,9 %) ein Ereignis auf. Das mediane progressionsfreie Überleben wurde im Ibrutinib + Obinutuzumab-Arm noch nicht erreicht und beträgt im Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm 21,88 Monate (95 %-KI: [18,43; 26,71]). Für den Vergleich zwischen dem Ibrutinib + Obinutuzumab- und dem Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm ergibt sich ein *Hazard Ratio* von 0,24 (95 %-KI: [0,15; 0,38], p < 0,0001). Durch das Ibrutinib + Obinutuzumab-Regime verringert sich somit das Risiko für eine Krankheitsprogression bzw. den Tod statistisch signifikant um 76 % im Vergleich zum Chlorambucil + Obinutuzumab–Regime.

Die Abbildung 4-10 zeigt die korrespondierende Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt PFS (INV) zum 2. Datenschnitt für die Teilpopulation FCR-ungeeignete. Für die Sensitivitätsanalyse – FCR-ungeeignete (konservativ) und die Studienpopulation finden sich die korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt PFS (INV) zum 2. Datenschnitt in Anhang 4-H.

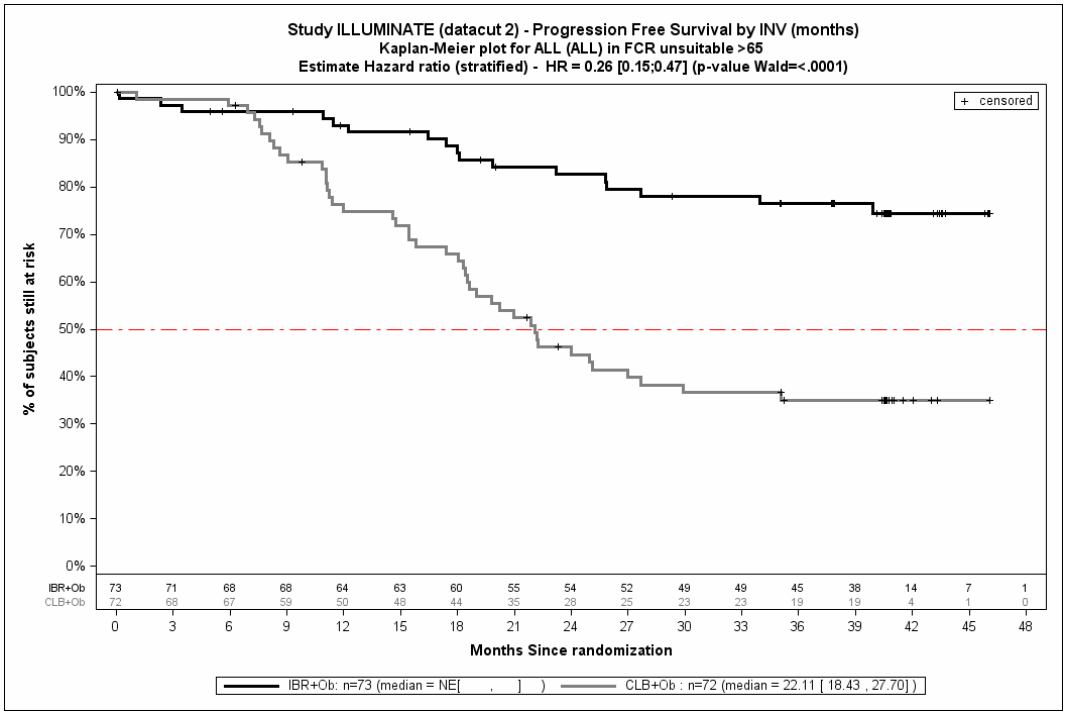


Abbildung 4-10: Kaplan-Meier Kurve für das progressionsfreie Überleben (INV) zum 2. Datenschnitt für die Teilpopulation FCR-ungeeignete, Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab, 2. Datenschnitt

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 RCT zugrunde. Eine Meta-Analyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext werden unter Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführt.

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 Morbidität - Zeit bis zur nachfolgenden CLL-Therapie – RCT

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

Tabelle 4-31: Operationalisierung von der Zeit bis zur nachfolgenden CLL-Therapie

Studie	Operationalisierung
iLLUMINATE	Zeit bis zur nachfolgenden CLL-Therapie wird definiert als Zeitspanne von Randomisierung bis zur Initiierung von einer nachfolgenden Behandlung für CLL/SLL oder Richter´s Syndrom, welche nicht im Studienprotokoll spezifiziert wurde, inklusive einer Ibrutinib-Monotherapie für Patienten aus dem Chlorambucil + Obinutuzumab Arm. Zensierung von Studienteilnehmern, die zum Zeitpunkt der Analyse nicht verstorben waren oder deren Überlebensstatus unbekannt ist, wurden zum letzten bekannten Zeitpunkt, an dem ein Überleben dokumentiert war, durchgeführt. Die Ergebnisse werden für den 2. Datenschnitt (26.02.2019) dargestellt.
Abkürzungen: CLL: chronische lymphatische Leukämie, SLL: kleinzelliges lymphozytisches Lymphom *(Small Lymphocytic Lymphoma)* Quelle: (17, 32)	

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

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

Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Zeit bis zur nachfolgenden CLL-Therapie 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
iLLUMINATE	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
Abkürzungen: CLL: chronische lymphatische Leukämie; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie *(Randomized Controlled Trial)*						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der iLLUMINATE-Studie handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Die Daten zur nachfolgenden CLL-Therapie werden unverblindet erhoben. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. 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. Aufgrund des offenen Studiendesigns wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Zeit bis zur nachfolgenden Therapie als hoch angesehen.

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

Tabelle 4-33: Ergebnisse für Morbidität – Zeit bis zur nachfolgenden CLL-Therapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum 2. Datenschnitt

Studie	**Behandlungsarm**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)** [a]	**Median in Monaten [95 %-KI]**	**HR [95 %-KI] p-Wert** [b]
Teilpopulation – FCR-ungeeignete				
iLLUMINATE	Ibrutinib + Obinutuzumab	2/73 (2,7 %)	NA [NA; NA]	0,05 [0,01; 0,19] p < 0,0001
	Chlorambucil + Obinutuzumab	33/72 (45,8 %)	32,76 [23,00; NA]	
Sensitivitätsanalyse – FCR-ungeeignete (konservativ)				
iLLUMINATE	Ibrutinib + Obinutuzumab	2/55 (3,6 %)	NA [NA; NA]	0,06 [0,02; 0,27] p = 0,0002
	Chlorambucil + Obinutuzumab	26/60 (43,3 %)	38,87 [23,72; NA]	
Studienpopulation				
iLLUMINATE	Ibrutinib + Obinutuzumab	4/113 (3,5 %)	NA [NA; NA]	0,06 [0,02; 0,16] p < 0,0001
	Chlorambucil + Obinutuzumab	55/116 (47,4 %)	32,76 [23,62; NA]	

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b *Hazard Ratio* (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach den Faktoren ECOG PS und Zytogenetik. Ein HR < 1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Obinutuzumab an. P-Wert berechnet mittels *Wald-Test* stratifiziert nach ECOG PS und Zytogenetik.

Abkürzungen: CLL: chronische lymphatische Leukämie; ECOG PS: *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; HR: *Hazard Ratio*; ITT: *Intention to treat*; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie *(Randomized Controlled Trial)*

Quelle: (17, 41)

In der FCR-ungeeigneten Teilpopulation begannen im Ibrutinib + Obinutuzumab-Arm 2 Studienteilnehmer (2,7 %) eine nachfolgende Therapie. Im Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm begannen 33 Studienteilnehmern (45,8 %) eine Folgetherapie. Die mediane Zeit bis zur nachfolgenden Therapie wird im Ibrutinib + Obinutuzumab-Arm nicht erreicht und beträgt im Chlorambucil + Obinutuzumab 32,67 Monate (95 %-KI: [23,00; NA]). Für den Vergleich zwischen dem Ibrutinib + Obinutuzumab- und dem Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm ergibt sich ein *Hazard Ratio* von 0,05 (95 %-KI: [0,01; 0,19], p < 0,0001). Durch das Ibrutinib + Obinutuzumab-Regime verringert sich somit das Risiko für eine nachfolgende Therapie statistisch signifikant um 95 % im Vergleich zum Chlorambucil + Obinutuzumab–Regime.

In der Sensitivitätsanalyse für den konservativen Zuschnitt der FCR-ungeeigneten Patienten begannen im Ibrutinib + Obinutuzumab-Arm 2 Studienteilnehmer (3,6 %) eine nachfolgende Therapie. Im Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm begannen 26 Studienteilnehmer (43,3 %) eine Folgetherapie. Die mediane Zeit bis zur nachfolgenden Therapie wird im Ibrutinib + Obinutuzumab-Arm nicht erreicht und beträgt im Chlorambucil + Obinutuzumab 38,87 Monate (95 %-KI: [23,72; NA]). Für den Vergleich zwischen dem Ibrutinib + Obinutuzumab- und dem Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm ergibt sich ein *Hazard Ratio* von 0,06 (95 %-KI: [0,02; 0,27], p = 0,0002). Durch das Ibrutinib + Obinutuzumab-Regime verringert sich somit das Risiko für eine nachfolgende Therapie statistisch signifikant um 94 % im Vergleich zum Chlorambucil + Obinutuzumab-Regime.

In der Studienpopulation begannen im Ibrutinib + Obinutuzumab-Arm 4 Studienteilnehmer (3,5 %) eine nachfolgende Therapie. Im Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm begannen 55 Studienteilnehmern (47,4 %) eine Folgetherapie. Die mediane Zeit bis zur nachfolgenden Therapie wird im Ibrutinib + Obinutuzumab-Arm nicht erreicht und beträgt im Chlorambucil + Obinutuzumab 32,67 Monate (95 %-KI: [23,62; NA]). Für den Vergleich zwischen dem Ibrutinib + Obinutuzumab- und dem Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm ergibt sich ein *Hazard Ratio* von 0,06 (95 %-KI: [0,02; 0,16], p < 0,0001). Durch das Ibrutinib + Obinutuzumab-Regime verringert sich somit das Risiko für eine nachfolgende Therapie statistisch signifikant um 94 % im Vergleich zum Chlorambucil + Obinutuzumab-Regime.

Die Abbildung 4-11 zeigt die korrespondierende Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur nachfolgenden CLL-Therapie für die Teilpopulation FCR-ungeeignet Für die Sensitivitätsanalyse – FCR-ungeeignete (konservativ) und die Studienpopulation finden sich die korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur nachfolgenden CLL-Therapie zum 2. Datenschnitt in Anhang 4-H.

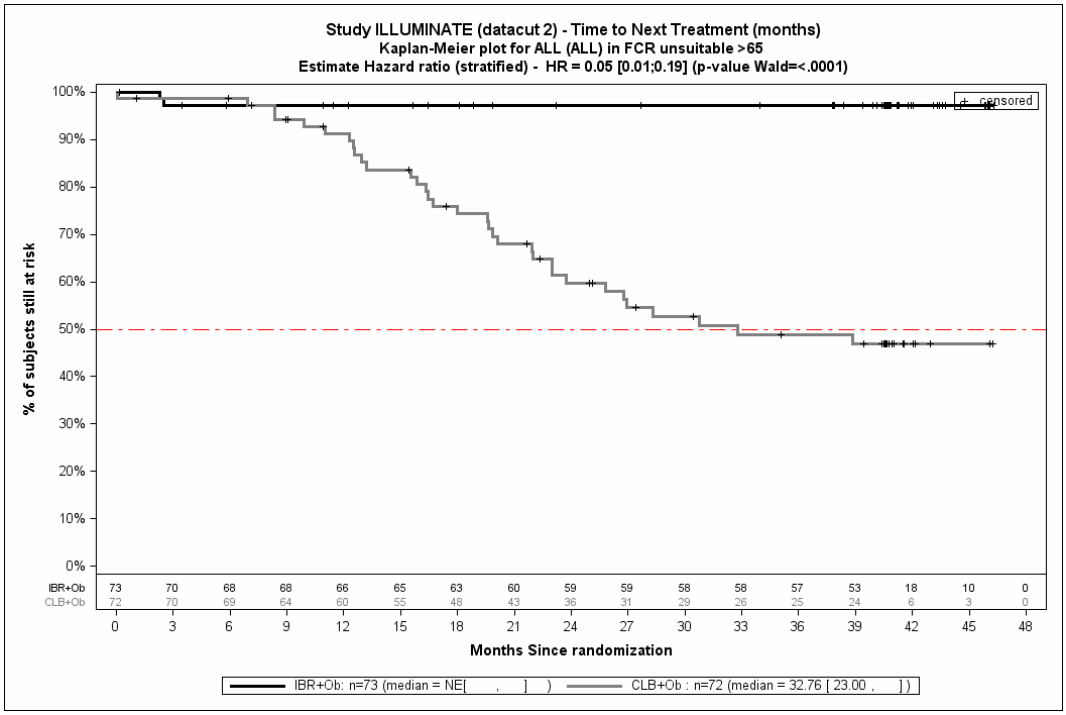


Abbildung 4-11: Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur nachfolgenden Therapie für die FCR-ungeeignete Teilpopulation, Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab, 2. Datenschnitt

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 RCT zugrunde. Eine Meta-Analyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext werden unter Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführt.

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

4.3.1.3.1.4 Morbidität – Gesamtansprechen - RCT

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

Tabelle 4-34: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtansprechens

Studie	Operationalisierung
iLLUMINATE	Die Gesamtansprechrate ist operationalisiert als der Anteil der Studienteilnehmer, die während oder nach der Behandlung mit der Studienmedikation, aber vor Beginn einer nachfolgenden CLL-Therapie gemäß den Kriterien des Internationalen Workshops zur chronischen lymphatischen Leukämie (16) mit Modifikation für die behandlungsbedingte Lymphozytose (48) ein partielles Ansprechen oder besser erreicht haben. Die Bewertung erfolgte für den sekundären Endpunkt zum Zeitpunkt der primären Analyse (1. Datenschnitt) durch das IRC. Anschließend erfolgte keine regelmäßige Auswertung mehr durch das IRC. Aus diesem Grund wird für den 2 Datenschnitt die Bewertung des Endpunkts durch den Investigator berichtet. Zensierung von Studienteilnehmern, die zum Zeitpunkt der Analyse nicht verstorben waren oder deren Überlebensstatus unbekannt ist, wurden zum letzten bekannten Zeitpunkt durchgeführt, an dem ein Überleben dokumentiert war. Die Ergebnisse für *Gesamtansprechen IRC* werden für den 1. Datenschnitt (26.03.2018) dargestellt. Die Ergebnisse für *Gesamtansprechen INV* werden für den 1. und 2. Datenschnitt (26.02.2019) dargestellt.
Abkürzungen: CLL: chronische lymphatische Leukämie; INV: Prüfarzt *(Investigator)*; IRC: unabhängiges Bewertungsgremium (*Independent Review Committee)*, IWCLL: *International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia*. Quelle: (17, 32)	

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 das Gesamtansprechen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
iLLUMINATE ORR IRC (1. Datenschnitt)	hoch	nein	ja	ja	ja	niedrig
iLLUMINATE ORR INV (1. + 2. Datenschnitt)	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
Abkürzungen: INV: Prüfarzt *(Investigator)*; IRC: unabhängiges Bewertungsgremium *(Independent Review Committee)*; ITT: *Intention to treat;* ORR: Gesamtansprechen *(Overall Response Rate);* RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie *(Randomized Controlled Trial)*						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der iLLUMINATE-Studie handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Die Daten zum *Gesamtansprechen* werden unverblindet erhoben. Dennoch wurden die erhobenen Daten zum *Gesamtansprechen* für den 1. Datenschnitt (Zeitpunkt der primären Analyse) durch ein IRC beurteilt. Dadurch gilt der Endpunkterheber als verblindet. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. 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 *Gesamtansprechen* zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts als niedrig anzusehen ist. Nach der primären Analyse erfolgte keine regelmäßige Auswertung des Ansprechens mehr durch das IRC. Aus diesem Grund wird für den 2. Datenschnitt die Bewertung des Endpunkts durch den Investigator berichtet. Bei der INV-Analyse kann nicht ausgeschlossen werden, dass eine ergebnisgesteuerte Bewertung des Endpunktes vorliegt. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotential für die INV-Analyse zum 1. und 2. Datenschnitt als hoch verzerrt angesehen.

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

Tabelle 4-36: Ergebnisse für Morbidität – Gesamtansprechen (IRC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum 1. Datenschnitt

Studie	**Ibrutinib + Obinutuzumab**	**Chlorambucil + Obinutuzumab**	**Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab**		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	**Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]**	**OR [95 %-KI] p-Wert [b]**	**RR [95 %-KI] p-Wert [b]**	**RD [95 %-KI] p-Wert [b]**
Teilpopulation – FCR-ungeeignete					
iLLUMINATE	64/73 (87,7 %)	52/72 (72,2 %)	2,82 [1,14; 6,96] p = 0,0331	1,21 [1,03; 1,42] p = 0,0204	15,40 % [2,70 %; 28,10 %] p = 0,0175
Sensitivitätsanalyse – FCR-ungeeignete (konservativ)					
iLLUMINATE	48/55 (87,3 %)	44/60 (73,3 %)	2,42 [0,89; 6,56] p = 0,1290	1,18 [0,98; 1,40] p = 0,0818	13,10 % [-1,10 %; 27,30 %] p = 0,0696
Studienpopulation					
iLLUMINATE	100/113 (88,5 %)	85/116 (73,3 %)	2,71 [1,32; 5,58] p = 0,0090	1,19 [1,05; 1,35] p = 0,0059	14,30 % [4,40 %; 24,10 %] p = 0,0046

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: *Odds Ratio,* relatives Risiko und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach den Faktoren ECOG PS und Zytogenetik. Ein OR/RR/RD > 1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Obinutuzumab an.

Abkürzungen: FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; HR: *Hazard Ratio*; ITT: *Intention to treat*; IRC: unabhängiges Bewertungsgremium *(Independent Review Committee)*; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: *Odds Ratio*; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie *(Randomized Controlled Trial)*; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko

Quelle: (17, 41)

In der Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten ist im Ibrutinib + Obinutuzumab-Arm bei 64 Studienteilnehmer (87,7 %) ein Gesamtansprechen zu beobachten. Im Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm tritt bei 52 Studienteilnehmern (72,2 %) ein Gesamtansprechen auf. Für den Vergleich zwischen dem Ibrutinib + Obinutuzumab-Arm und dem Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten des Ibrutinib + Obinutuzumab-Arms (*Odds Ratio* 2,82 (95 %-KI: [1,14; 6,96], p = 0,0331)).

In der Sensitivitätsanalyse für den konservativen Zuschnitt der FCR-ungeeigneten Patienten ist im Ibrutinib + Obinutuzumab-Arm bei 48 Studienteilnehmer (87,3 %) ein Gesamtansprechen zu beobachten. Im Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm tritt bei 44 Studienteilnehmern (73,3 %) ein Gesamtansprechen auf. Für den Vergleich zwischen dem Ibrutinib + Obinutuzumab-Arm und dem Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm ergibt sich eine *Odds Ratio* von 2,42 (95 %-KI: [0,89; 6,56], p = 0,1290).

In der Studienpopulation ist im Ibrutinib + Obinutuzumab-Arm bei 100 Studienteilnehmer (88,5 %) ein Gesamtansprechen zu beobachten. Im Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm tritt bei 85 Studienteilnehmern (73,3 %) ein Gesamtansprechen auf. Für den Vergleich zwischen dem Ibrutinib + Obinutuzumab-Arm und dem Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten des Ibrutinib + Obinutuzumab-Arms (*Odds Ratio* 2,71 (95 %-KI: [1,32; 5,58], p = 0,0090)).

Die Ergebnisse zum Endpunkt ORR zeigen zwischen den betrachteten Populationen (Teilpopulation FCR-ungeeignet, Sensitivitätsanalyse FCR-ungeeignet (konservativ) und Studienpopulation) eine hohe Konsistenz. Sowohl das *Odds Ratio,* als auch der Anteil an Patienten mit Gesamtansprechen sind zwischen allen Populationen hinsichtlich ihres Ausmaßes vergleichbar.

Tabelle 4-37: Ergebnisse für Morbidität – Gesamtansprechen (INV) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum 1. Datenschnitt

Studie	**Ibrutinib + Obinutuzumab**	**Chlorambucil + Obinutuzumab**	**Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab**		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	**Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]**	**OR [95 %-KI] p-Wert [b]**	**RR [95 %-KI] p-Wert [b]**	**RD [95 %-KI] p-Wert [b]**
Teilpopulation – FCR-ungeeignete					
iLLUMINATE	67/73 (91,8 %)	59/72 (81,9 %)	2,39 [0,83; 6,90] p = 0,1674	1,11 [0,98; 1,26] p = 0,1045	9,1 % [-1,6 %; 19,8 %] p = 0,0964
Sensitivitätsanalyse – FCR-ungeeignete (konservativ)					
iLLUMINATE	52/55 (87,3 %)	47/60 (73,3 %)	4,35 [1,15; 16,44] p = 0,0395	1,18 [1,03; 1,37] p = 0,0223	14,7 % [2,8 %; 26,6 %] p = 0,0156
Studienpopulation					
iLLUMINATE	103/113 (91,2 %)	94/116 (81,0 %)	2,33 [1,02; 5,31] p = 0,0650	1,11 [1,00; 1,23] p = 0,0427	9,1 % [0,5 %; 17,7 %] p = 0,0384

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: *Odds Ratio,* relatives Risiko und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach den Faktoren ECOG PS und Zytogenetik. Ein OR/RR/RD > 1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Obinutuzumab an.

Abkürzungen: FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; HR: *Hazard Ratio*; INV: Prüfarzt *(Investigator);* IRC: unabhängiges Bewertungsgremium *(Independent Review Committee)*; ITT: *Intention to treat*; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: *Odds Ratio*; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie *(Randomized Controlled Trial)*; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko

Quelle: (17, 41)

In der Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten ist im Ibrutinib + Obinutuzumab-Arm bei 67 Studienteilnehmer (91,8 %) ein Gesamtansprechen zu beobachten. Im Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm tritt bei 59 Studienteilnehmern (81,9%) ein Gesamtansprechen auf. Für den Vergleich zwischen dem Ibrutinib + Obinutuzumab-Arm und dem Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm ergibt sich ein *Odds Ratio* von 2,39 (95 %-KI: [0,83; 6,90], p = 0,1674)).

In der Sensitivitätsanalyse für den konservativen Zuschnitt der FCR-ungeeigneten Patienten ist im Ibrutinib + Obinutuzumab-Arm bei 52 Studienteilnehmer (94,5 %) ein Gesamtansprechen zu beobachten. Im Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm tritt bei 47 Studienteilnehmern (78,3 %) ein Gesamtansprechen auf. Für den Vergleich zwischen dem Ibrutinib + Obinutuzumab-Arm und dem Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten des Ibrutinib + Obinutuzumab-Arms (*Odds Ratio* 4,35 (95 %-KI: [1,15; 16,44], p = 0,0395).

In der Studienpopulation ist im Ibrutinib + Obinutuzumab-Arm bei 103 Studienteilnehmer (91,2 %) ein Gesamtansprechen zu beobachten. Im Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm tritt bei 94 Studienteilnehmern (81,0 %) ein Gesamtansprechen auf. Für den Vergleich zwischen dem Ibrutinib + Obinutuzumab-Arm und dem Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm ergibt sich ein *Odds Ratio* von 2,33 (95 %-KI: [1,02; 5,31], p = 0,0650).

Die Ergebnisse zum Endpunkt ORR zeigen zwischen den betrachteten Populationen (Teilpopulation FCR-ungeeignet, Sensitivitätsanalyse FCR-ungeeignet (konservativ) und Studienpopulation) eine hohe Konsistenz. Sowohl das *Odds Ratio,* als auch der Anteil an Patienten mit Gesamtansprechen sind zwischen allen Populationen hinsichtlich ihres Ausmaßes vergleichbar.

Tabelle 4-38: Ergebnisse für Morbidität – Gesamtansprechen (INV) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum 2. Datenschnitt

	Ibrutinib + Obinutuzumab	**Chlorambucil + Obinutuzumab**	**Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab**		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]	**Patienten mit Ereignis n/N (%) [a]**	**OR [95 %-KI] p-Wert [b]**	**RR [95 %-KI] p-Wert [b]**	**RD [95 %-KI] p-Wert [b]**
Teilpopulation – FCR-ungeeignete					
iLLUMINATE	67/73 (91,8 %)	59/72 (81,9 %)	2,39 [0,83; 6,90]; p = 0,1674	1,11 [0,98; 1,26]; p = 0,1045	9,10 % [-1,60 %; 19,80 %]; p = 0,0964
Sensitivitätsanalyse – FCR-ungeeignete (konservativ)					
iLLUMINATE	52/55 (94,5 %)	47/60 (78,3 %)	4,35 [1,15; 16,44]; p = 0,0395	1,18 [1,03; 1,37]; p = 0,0223	14,70 % [2,80 %; 26,60 %]; p = 0,0156
Studienpopulation					
iLLUMINATE	103/113 (91,2 %)	94/116 (81,0 %)	2,33 [1,02; 5,31]; p = 0,0650	1,11 [1,00; 1,23]; p = 0,0427	9,10 % [0,50 %; 17,70 %]; p = 0,0384

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: *Odds Ratio,* relatives Risiko und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach den Faktoren ECOG PS und Zytogenetik. Ein OR/RR/RD > 1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Obinutuzumab an.

Abkürzungen: FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; HR: *Hazard Ratio*; INV: Prüfarzt *(Investigator)*; ITT: *Intention to treat*; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: *Odds Ratio*; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie *(Randomized Controlled Trial);* RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko

Quelle: (17, 41)

In der Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten ist im Ibrutinib + Obinutuzumab-Arm bei 67 Studienteilnehmer (91,8 %) ein *Gesamtansprechen* zu beobachten. Im Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm tritt bei 59 Studienteilnehmern (81,9 %) ein *Gesamtansprechen* auf. Für den Vergleich zwischen dem Ibrutinib + Obinutuzumab-Arm und dem Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm ergibt sich eine *Odds Ratio* von 2,39 (95 %-KI: [0,83; 6,90], p = 0,1674).

In der Sensitivitätsanalyse für den konservativen Zuschnitt der FCR-ungeeigneten Patienten ist im Ibrutinib + Obinutuzumab-Arm bei 52 Studienteilnehmer (94,5 %) ein *Gesamtansprechen* zu beobachten. Im Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm tritt bei 47 Studienteilnehmern (78,3 %) ein *Gesamtansprechen* auf. Für den Vergleich zwischen dem Ibrutinib + Obinutuzumab-Arm und dem Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm ergibt sich Vorteil im *Odds Ratio* von 4,35 (95 %-KI: [1,15; 16,44], p = 0,0395) mit statistisch signifikantem Effekt.

In der Studienpopulation ist im Ibrutinib + Obinutuzumab-Arm bei 103 Studienteilnehmern (91,2 %) ein komplettes *Ansprechen* zu beobachten. Im Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm tritt bei 94 Studienteilnehmern (81,0 %) ein komplettes *Ansprechen* auf. Für den Vergleich zwischen dem Ibrutinib + Obinutuzumab-Arm und dem Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm ergibt sich ein *Odds Ratio* von 2,33 (95 %-KI: [1,02; 5,31], p = 0,0650).

Die Ergebnisse zum Endpunkt *Gesamtansprechen* zeigen zwischen den betrachteten Populationen (Teilpopulation FCR-ungeeignet, Sensitivitätsanalyse FCR-ungeeignet (konservativ) und Studienpopulation) eine hohe Konsistenz. Sowohl das *Odds Ratio,* als auch der Anteil an Patienten mit *Gesamtansprechen* sind zwischen allen Populationen hinsichtlich ihres Ausmaßes vergleichbar.

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

Der Bewertung liegt nur eine RCT zugrunde. Eine Meta-Analyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext werden unter Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführt.

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.

4.3.1.3.1.5 Morbidität - EQ-5D VAS – RCT

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

Tabelle 4-39: Operationalisierung EQ-5D VAS Fragebogens

Studie	Operationalisierung
iLLUMINATE	Das Instrument EQ-5D-5L ist ein generisches Messinstrument zur Messung des Gesundheitszustandes. Es ist aus zwei Komponenten zusammengesetzt, einem deskriptiven Teil bestehend aus 5 Dimensionen mit je 5 Antwortmöglichkeiten und einer visuellen Analogskala. Die Ergebnisse des deskriptiven Teils werden in diesem Dossier nicht präsentiert, da er nur populationsbezogen interpretierbar ist. Domäne EQ-5D VAS: Die EQ-5D VAS ist eine visuelle Analogskala im Standardlayout einer vertikalen Skala mit einem Wertebereich von 100 (bester vorstellbarer Gesundheitszustand) bis 0 (schlechtester vorstellbarer Gesundheitszustand). Dabei werden die Befragten gebeten, ihren eigenen aktuellen Gesundheitszustand auf der Skala einzuschätzen. Die Änderung der Lebensqualität unter der Therapie wird operationalisiert als Änderung zu definierten Zeitpunkten jeweils im Vergleich zu Baseline. Die Zeitpunkte für das Ausfüllen des Instruments EQ-5D-5L durch den Patienten sind: • Innerhalb eines Zeitraums von 30 Tagen vor Randomisierung (zur Baseline) • Anschließend zu Beginn eines jeden Zyklus (1-6) à 28 Tage jeweils an Tag 1 (+2 Tage). Ab Zyklus 7 bis 33 jeden zweiten Zyklus á 56 Tage jeweils an Tag 1 (+2 Tage). Ab Zyklus 36 jeden dritten Zyklus á 84 Tage jeweils an Tag 1 (+2 Tage). Die erhobenen Daten für den Endpunkt EQ-5D werden im Rahmen eines gemischten Modells mit Messwiederholungen (MMRM) ausgewertet. Es werden Differenzen der Kleinste-Quadrate-Mittelwerte (Least Square Mean Differences, LSMD) berechnet, wobei als abhängige Variable die Veränderung gegenüber dem Basiswert verwendet wird. Als unabhängige Variablen werden der Baselinewert als stetige Variable, der Behandlungsarm und der Besuch im Modell berücksichtigt. Die Interaktion im Behandlungsarm wird als fester Effekt und Patient als zufälliger Effekt in das MMRM-Model aufgenommen Die Ergebnisse werden für den 2. Datenschnitt (26.02.2019) dargestellt.
Abkürzungen: EQ-5D VAS: visuelle Analogskala des *Euro QoL 5 Dimension 5 Levels Questionnaire*; LSMD: Differenzen der Kleinsten-Quadrat-Mittelwerte *(Least Square Mean Differences);* MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen *(Mixed Model Repeated Measures)* Quelle: (17, 32)	

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

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

Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ-5D VAS 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**
iLLUMINATE	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch

Abkürzungen: EQ-5D VAS: visuelle Analogskala des *Euro QoL 5 Dimension 5 Levels Questionnaire*; ITT: *Intention to treat*; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie *(Randomized Controlled Trial)*

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der iLLUMINATE-Studie handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Die Daten zum EQ-5D werden unverblindet erhoben. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. 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. Aufgrund des offenen Studiendesigns wird das Verzerrungspotenzial für den selbstberichteten Endpunkt EQ-5D VAS als hoch angesehen.

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

Tabelle 4-41: *Compliance* für die EQ-5D VAS in der FCR-ungeeigneten Teilpopulation

28-Tage-Zyklus	***Compliance* Population unter Behandlung [a] n (%)**				***Compliance* ITT-Population [b] n (%)**			
	Ibrutinib + Obinutuzumab		**Chlorambucil + Obinutuzumab**		**Ibrutinib + Obinutuzumab**		**Chlorambucil + Obinutuzumab**	
	Erwartet n	***Compliance*-Rate [c]**	**Erwartet n**	***Compliance*-Rate [c]**	**Erwartet n**	***Compliance*-Rate [c]**	**Erwartet n**	***Compliance*-Rate [c]**
iLLUMINATE								
0	73	71 (97,3 %)	72	68 (94,4 %)	73	71 (97,3 %)	72	69 (95,8 %)
2	73	70 (95,9 %)	71	62 (87,3 %)	72	70 (97,2 %)	71	64 (90,1 %)
3	72	67 (93,1 %)	67	63 (94,0 %)	72	67 (93,1 %)	71	64 (90,1 %)
4	71	66 (93,0 %)	65	62 (95,4 %)	72	67 (93,1 %)	71	62 (87,3 %)
5	71	64 (90,1 %)	64	61 (95,3 %)	71	66 (93,0 %)	71	63 (88,7 %)
6	68	64 (94,1 %)	64	57 (89,1 %)	71	65 (91,5 %)	71	58 (81,7 %)
7	67	63 (94,0 %)			71	64 (90,1 %)	70	59 (84,3 %)
9	67	61 (91,0 %)			71	62 (87,3 %)	69	63 (91,3 %)
11	65	61 (93,8 %)			71	65 (91,5 %)	67	55 (82,1 %)
13	63	56 (88,9 %)			69	59 (85,5 %)	67	53 (79,1 %)
15	62	11 (17,7 %)			67	12 (17,9 %)	67	13 (19,4 %)
17	59	55 (93,2 %)			67	56 (83,6 %)	67	45 (67,2 %)
19	59	35 (59,3 %)			66	37 (56,1 %)	66	22 (33,3 %)
21	56	51 (91,1 %)			63	56 (88,9 %)	65	37 (56,9 %)
23	54	42 (77,8 %)			62	44 (71,0 %)	65	33 (50,8 %)
25	52	47 (90,4 %)			62	50 (80,6 %)	65	32 (49,2 %)
27	51	43 (84,3 %)			61	47 (77,0 %)	64	27 (42,2 %)

28-Tage-Zyklus	***Compliance*** **Population unter Behandlung [a] n (%)**				***Compliance*** **ITT-Population [b] n (%)**			
	Ibrutinib + Obinutuzumab		**Chlorambucil + Obinutuzumab**		**Ibrutinib + Obinutuzumab**		**Chlorambucil + Obinutuzumab**	
	Erwartet n	***Compliance*-Rate [c]**	**Erwartet n**	***Compliance*-Rate [c]**	**Erwartet n**	***Compliance*-Rate [c]**	**Erwartet n**	***Compliance*-Rate [c]**
29	50	48 (96,0 %)			61	50 (82,0 %)	62	27 (43,5 %)
31	49	47 (95,9 %)			60	50 (83,3 %)	62	26 (41,9 %)
33	49	47 (95,9 %)			60	49 (81,7 %)	62	26 (41,9 %)
36	48	46 (95,8 %)			60	46 (76,7 %)	60	2 (3,3 %)
39	48	44 (91,7 %)			59	45 (76,3 %)	60	23 (38,3 %)

a: Population unter Behandlung: Alle Patienten zum jeweiligen Zeitpunkt ohne Ereignis (Krankheitsprogression, Tod oder Studienabbruch).
b: ITT-Population abzüglich der zum jeweiligen Zeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer. Annahme Studienteilnehmer beantworten Fragebogen solange sie am Leben sind.
c: Die *Compliance*-Rate ist definiert als Anzahl der erhaltenen Fragebögen dividiert durch die Anzahl der zu erwartenden Fragebögen. Prozentsätze wurden auf Basis der Anzahl an zu erwartenden Fragebögen als Nenner für jede jeweilige Gruppe berechnet.

Abkürzung: EQ-5D VAS: visuelle Analogskala des *Euro QoL 5 Dimension 5 Levels Questionnaire*; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; ITT: *Intention to treat*; n: Anzahl gültiger Beobachtungen

Quelle: (41)

Tabelle 4-42: *Compliance* für die EQ-5D VAS in der Sensitivitätsanalyse des konservativen Zuschnitts der FCR-ungeeigneten Patienten

28-Tage-Zyklus	***Compliance* Population unter Behandlung [a] n (%)**				***Compliance* ITT-Population [b] n (%)**			
	Ibrutinib + Obinutuzumab		**Chlorambucil + Obinutuzumab**		**Ibrutinib + Obinutuzumab**		**Chlorambucil + Obinutuzumab**	
	Erwartet n	***Compliance*-Rate [c]**	**Erwartet n**	***Compliance*-Rate [c]**	**Erwartet n**	***Compliance*-Rate [c]**	**Erwartet n**	***Compliance*-Rate [c]**
iLLUMINATE								
0	55	53 (96,4 %)	60	56 (93,3 %)	55	53 (96,4 %)	60	57 (95,0 %)
2	55	52 (94,5 %)	59	50 (84,7 %)	54	52 (96,3 %)	59	52 (88,1 %)
3	54	50 (92,6 %)	55	51 (92,7 %)	54	50 (92,6 %)	59	52 (88,1 %)
4	53	49 (92,5 %)	53	50 (94,3 %)	54	50 (92,6 %)	59	50 (84,7 %)
5	53	48 (90,6 %)	52	49 (94,2 %)	54	49 (90,7 %)	59	51 (86,4 %)
6	52	48 (92,3 %)	52	45 (86,5 %)	54	49 (90,7 %)	59	46 (78,0 %)
7	51	47 (92,2 %)			54	48 (88,9 %)	58	47 (81,0 %)
9	51	45 (88,2 %)			54	46 (85,2 %)	57	51 (89,5 %)
11	49	45 (91,8 %)			54	49 (90,7 %)	55	43 (78,2 %)
13	47	41 (87,2 %)			52	44 (84,6 %)	55	41 (74,5 %)
15	46	8 (17,4 %)			50	8 (16,0 %)	55	9 (16,4 %)
17	44	41 (93,2 %)			50	42 (84,0 %)	55	36 (65,5 %)
19	44	25 (56,8 %)			49	26 (53,1 %)	54	18 (33,3 %)
21	42	39 (92,9 %)			48	42 (87,5 %)	53	32 (60,4 %)
23	41	30 (73,2 %)			48	31 (64,6 %)	53	28 (52,8 %)
25	39	36 (92,3 %)			48	38 (79,2 %)	53	29 (54,7 %)
27	38	31 (81,6 %)			47	34 (72,3 %)	52	23 (44,2 %)

28-Tage-Zyklus	***Compliance*** **Population unter Behandlung [a]** **n (%)**				***Compliance*** **ITT-Population [b]** **n (%)**			
	Ibrutinib + Obinutuzumab		**Chlorambucil + Obinutuzumab**		**Ibrutinib + Obinutuzumab**		**Chlorambucil + Obinutuzumab**	
	Erwartet n	***Compliance*-Rate [c]**	**Erwartet n**	***Compliance*-Rate [c]**	**Erwartet n**	***Compliance*-Rate [c]**	**Erwartet n**	***Compliance*-Rate [c]**
29	37	36 (97,3 %)			47	38 (80,9 %)	50	23 (46,0 %)
31	36	34 (94,4 %)			47	37 (78,7 %)	50	22 (44,0 %)
33	36	34 (94,4 %)			47	36 (76,6 %)	50	22 (44,0 %)
36	35	33 (94,3 %)			47	33 (70,2 %)	49	2 (4,1 %)
39	35	32 (91,4 %)			46	33 (71,7 %)	49	19 (38,8 %)

a: Population unter Behandlung: Alle Patienten zum jeweiligen Zeitpunkt ohne Ereignis (Krankheitsprogression, Tod oder Studienabbruch).
b: ITT-Population abzüglich der zum jeweiligen Zeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer. Annahme Studienteilnehmer beantworten Fragebogen solange sie am Leben sind.
c: Die *Compliance*-Rate ist definiert als Anzahl der erhaltenen Fragebögen dividiert durch die Anzahl der zu erwartenden Fragebögen. Prozentsätze wurden auf Basis der Anzahl an zu erwartenden Fragebögen als Nenner für jede jeweilige Gruppe berechnet.

Abkürzung: EQ-5D VAS: visuelle Analogskala des *Euro QoL 5 Dimension 5 Levels Questionnaire*; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; ITT: *Intention to treat*; n: Anzahl gültiger Beobachtungen

Quelle: (41)

Tabelle 4-43: *Compliance* für die EQ-5D VAS in der Studienpopulation

28-Tage-Zyklus	***Compliance*** **Population unter Behandlung [a] n (%)**				***Compliance*** **ITT-Population [b] n (%)**			
	Ibrutinib + Obinutuzumab		**Chlorambucil + Obinutuzumab**		**Ibrutinib + Obinutuzumab**		**Chlorambucil + Obinutuzumab**	
	Erwartet n	***Compliance*-Rate [c]**	**Erwartet n**	***Compliance*-Rate [c]**	**Erwartet n**	***Compliance*-Rate [c]**	**Erwartet n**	***Compliance*-Rate [c]**
iLLUMINATE								
0	113	111 (98,2 %)	116	110 (94,8 %)	113	111 (98,2 %)	116	111 (95,7 %)
2	113	105 (92,9 %)	115	103 (89,6 %)	111	105 (94,6 %)	115	105 (91,3 %)
3	110	104 (94,5 %)	110	106 (96,4 %)	110	105 (95,5 %)	115	107 (93,0 %)
4	109	103 (94,5 %)	108	105 (97,2 %)	110	104 (94,5 %)	115	105 (91,3 %)
5	108	98 (90,7 %)	107	103 (96,3 %)	109	100 (91,7 %)	115	105 (91,3 %)
6	105	101 (96,2 %)	107	96 (89,7 %)	109	102 (93,6 %)	115	97 (84,3 %)
7	104	97 (93,3 %)			109	98 (89,9 %)	114	102 (89,5 %)
9	104	98 (94,2 %)			109	99 (90,8 %)	113	102 (90,3 %)
11	102	96 (94,1 %)			109	100 (91,7 %)	111	90 (81,1 %)
13	99	89 (89,9 %)			107	92 (86,0 %)	108	87 (80,6 %)
15	98	18 (18,4 %)			105	19 (18,1 %)	108	20 (18,5 %)
17	94	89 (94,7 %)			105	91 (86,7 %)	107	70 (65,4 %)
19	94	53 (56,4 %)			104	57 (54,8 %)	106	35 (33,0 %)
21	90	82 (91,1 %)			101	87 (86,1 %)	104	58 (55,8 %)
23	88	70 (79,5 %)			100	72 (72,0 %)	103	49 (47,6 %)
25	86	79 (91,9 %)			100	82 (82,0 %)	103	51 (49,5 %)
27	85	73 (85,9 %)			99	77 (77,8 %)	102	44 (43,1 %)

28-Tage-Zyklus	***Compliance*** **Population unter Behandlung [a]** **n (%)**				***Compliance*** **ITT-Population [b]** **n (%)**			
	Ibrutinib + Obinutuzumab		**Chlorambucil + Obinutuzumab**		**Ibrutinib + Obinutuzumab**		**Chlorambucil + Obinutuzumab**	
	Erwartet n	***Compliance*-Rate [c]**	**Erwartet n**	***Compliance*-Rate [c]**	**Erwartet n**	***Compliance*-Rate [c]**	**Erwartet n**	***Compliance*-Rate [c]**
29	84	79 (94,0 %)			99	83 (83,8 %)	100	44 (44,0 %)
31	81	79 (97,5 %)			97	83 (85,6 %)	100	41 (41,0 %)
33	81	79 (97,5 %)			97	82 (84,5 %)	99	41 (41,4 %)
36	80	77 (96,3 %)			97	79 (81,4 %)	96	2 (2,1 %)
39	79	71 (89,9 %)			94	74 (78,7 %)	96	37 (38,5 %)

a: Population unter Behandlung: Alle Patienten zum jeweiligen Zeitpunkt ohne Ereignis (Krankheitsprogression, Tod oder Studienabbruch).
b: ITT-Population abzüglich der zum jeweiligen Zeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer. Annahme Studienteilnehmer beantworten Fragebogen solange sie am Leben sind.
c: Die *Compliance*-Rate ist definiert als Anzahl der erhaltenen Fragebögen dividiert durch die Anzahl der zu erwartenden Fragebögen. Prozentsätze wurden auf Basis der Anzahl an zu erwartenden Fragebögen als Nenner für jede jeweilige Gruppe berechnet.

Abkürzung: EQ-5D VAS: visuelle Analogskala des *Euro QoL 5 Dimension 5 Levels Questionnaire*; ITT: *Intention to treat*; n: Anzahl gültiger Beobachtungen

Quelle: (17)

Die Rücklaufquoten der EQ-5D VAS der FCR-ungeeigneten Teilpopulation zu *Baseline* liegen im Ibrutinib + Obinutuzumab-Arm bei 97,3 % und im Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm bei 95,8 %. In beiden Armen liegen die Rücklaufquoten bis Zyklus 13 über 70 %. Ab Zyklus 17 sind die Rücklaufquoten im Ibrutinib + Obinutuzumab-Arm jeweils höher als im Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm.

In der Sensitivitätsanalyse des konservativen Zuschnitts der FCR-ungeeigneten Patienten liegen die Rücklaufquoten EQ-5D VAS zu *Baseline* im Ibrutinib + Obinutuzumab-Arm bei 96,4 % und im Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm bei 95,0 %. In beiden Armen liegen die Rücklaufquoten bis Zyklus 13 über 70 %. Ab Zyklus 17 sind die Rücklaufquoten im Ibrutinib + Obinutuzumab-Arm jeweils höher als im Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm.

In der Studienpopulation liegen die Rücklaufquoten EQ-5D VAS zu *Baseline* im Ibrutinib + Obinutuzumab-Arm bei 98,2 % und im Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm bei 95,7 %. In beiden Armen liegen die Rücklaufquoten bis Zyklus 13 über 70 %. Ab Zyklus 17 sind die Rücklaufquoten im Ibrutinib + Obinutuzumab-Arm jeweils höher als im Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm.

Tabelle 4-44: Ergebnisse für Morbidität – EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Ibrutinib + Obinutuzumab				**Chlorambucil + Obinutuzumab**				**Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab**	
	N	**MW (SD) Studien-beginn**	**MW (SD) Auswerte-zeitpunkt**	**LS-MW (SE)**	**N**	**MW (SD) Studien-beginn**	**MW (SD) Auswerte-zeitpunkt**	**LS-MW (SE)**	**LS-MW Differenz [95 %-KI] p-Wert [a]**	**SMD [95 %-KI] [b]**
Teilpopulation – FCR-ungeeignete[c]										
iLLUMINATE	70	75,78 (14,76)	76,54 (1,18)	1,89 (1,29)	65	70,33 (18,00)	79,98 (1,25)	5,62 (1,37)	-3,73 [-7,43; -0,03] p = 0,0482	-0,34 [-0,68; 0,00]
Sensitivitätsanalyse – FCR-ungeeignete (konservativ) [c]										
iLLUMINATE	52	75,09 (15,56)	76,55 (1,33)	1,87 (1,46)	53	71,03 (18,29)	80,04 (1,33)	5,68 (1,48)	-3,80 [-7,89; 0,28] p = 0,0677	-0,35 [-0,74; 0,03]
Studienpopulation[c]										
iLLUMINATE	109	76,49 (14,49)	77,75 (0,91)	2,53 (0,99)	107	71,20 (18,73)	80,67 (0,93)	5,69 (1,02)	-3,16 [-5,94; -0,37] p = 0,0264	-0,30 [-0,57; -0,03]

a: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgte anhand der Mixed-Effect Model Repeated Measure-Methode. Als Korrelationsstruktur wurde eine compound symmetry-Matrix zugrunde gelegt.
b: Dargestellt anhand von Hedges‘ g.
c: Probanden mit mindestens einem Post-Basislinienwert einbezogen.

Abkürzungen: Abkürzung: EQ-5D VAS: visuelle Analogskala des Euro QoL 5 Dimension 5 Levels Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Kleinste-Quadrat-Mittelwerte (Least Square Means); MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (Randomized Controlled Trial); SE: Standardfehler (Standard Error); SMD: standardisierte mittlere Differenz; SD: Standardabweichung (Standard Deviation)

Quelle: (17, 41)

In der FCR-ungeeigneten Teilpopulation ist im Ibrutinib + Obinutuzumab-Arm eine leichte Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands gemessen anhand der visuellen Analogskala des EQ-5D im Vergleich zum Ausgangswert zu beobachten. Im Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm tritt ebenfalls eine leichte Verbesserung im Vergleich zum Ausgangswert auf. Die LS-Mittelwertdifferenz beträgt -3,73 (95 %-KI: [-7,43; -0,03], p = 0,0482). Für den Vergleich zwischen dem Ibrutinib + Obinutuzumab- und dem Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm ergibt sich eine standardisierte mittlere Differenz von -0,34 (95 %-KI: [-0,8; 0,00]). Der Unterschied zwischen den Therapiearmen ist somit nicht klinisch relevant.

Für Sensitivitätsanalyse des Zuschnitts der FCR-ungeeigneten (konservativ) Patienten ist im Ibrutinib + Obinutuzumab-Arm eine leichte Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands gemessen anhand der visuellen Analogskala des EQ-5D im Vergleich zum Ausgangswert zu beobachten. Im Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm tritt ebenfalls eine leichte Verbesserung im Vergleich zum Ausgangswert auf. Die LS-Mittelwertdifferenz beträgt -3,80 (95 %-KI: [-7,89; 0,28], p = 0,0677). Für den Vergleich zwischen dem Ibrutinib + Obinutuzumab- und dem Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm ergibt sich eine standardisierte mittlere Differenz von -0,35 (95 %-KI: [-0,74; 0,03]. Der Unterschied zwischen den Therapiearmen ist somit nicht klinisch relevant.

In der Studienpopulation ist im Ibrutinib + Obinutuzumab-Arm eine leichte Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands gemessen anhand der visuellen Analogskala des EQ-5D im Vergleich zum Ausgangswert zu beobachten. Im Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm tritt ebenfalls eine leichte Verbesserung im Vergleich zum Ausgangswert auf. Die LS-Mittelwertdifferenz beträgt -3,16 (95 %-KI: [-5,94; -0,37], p = 0,0264). Für den Vergleich zwischen dem Ibrutinib + Obinutuzumab- und dem Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm ergibt sich eine standardisierte mittlere Differenz von -0,30 (95 %-KI: [-0,57; -0,03]. Der Unterschied zwischen den Therapiearmen ist somit nicht klinisch relevant.

Die Ergebnisse zum Endpunkt EQ-5D zeigen zwischen den betrachteten Populationen (Teilpopulation FCR-ungeeignet, Sensitivitätsanalyse FCR-ungeeignet (konservativ) und Studienpopulation) eine hohe Konsistenz. Sowohl das *SMD,* als auch die *Compliance* sind zwischen allen Populationen hinsichtlich ihres Ausmaßes vergleichbar.

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

Der Bewertung liegt nur eine RCT zugrunde. Eine Meta-Analyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext werden unter Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführt.

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.

4.3.1.3.1.6 Sicherheit und Verträglichkeit – RCT

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 4-45: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen

Studie	Operationalisierung
iLLUMINATE	Klassifizierung der unerwünschten Ereignisse durch den Prüfarzt erfolgte nach den NCI CTCAE-Kriterien v4.03 für nicht hämatologische unerwünschte Ereignisse. Die hämatologische Toxizität wird anhand der IWCLL 2008 Kriterien für die Einstufung der hämatologischen Toxizität in CLL-Studien bewertet. Die Kodierung der unerwünschten Ereignisse erfolgt gemäß der *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA) in der Version 17.0 nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term (PT)*. Das mehrfache Auftreten desselben Ereignisses bei einem bestimmten Patienten wird einmalig bei maximaler Schwere und stärkster Beziehung zum Studienmedikament gezählt. Unerwünschte Ereignisse, die ab dem Datum der ersten Dosis des ersten Studienmedikaments bis zu 30 Tage nach dem Datum der letzten Dosis des letzten Studienmedikaments oder dem ersten Datum, an dem eine neue Krebstherapie begonnen wird, je nachdem, was eher eintritt, gelten als unter der Behandlung eintretende unerwünschte Ereignisse. Alle unerwünschten Ereignisse werden in den Quelldokumenten ab dem Zeitpunkt der Unterzeichnung und des Datums der Einverständniserklärung des Studienteilnehmers bis 30 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments dokumentiert. <u>Übersicht über unerwünschte Ereignisse</u>: • *Jegliche unerwünschte Ereignisse* • *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* • *Schwere unerwünschte Ereignisse ≥ CTCAE-Grad 3* • *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten*

Studie	Operationalisierung
	Für jede der genannten Gesamtraten erfolgt ergänzend eine detaillierte Darstellung der primären SOC und der zugehörigen PT gemäß MedDRA. Dabei werden folgende Schwellenwerte für die Häufigkeit in mindestens einer der beiden Behandlungsgruppen verwendet: Detaildarstellung unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT: • *Jegliche unerwünschte Ereignisse* mit einer Häufigkeit ≥ 10 % • *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* mit einer Häufigkeit ≥ 5 % • *Schwere unerwünschte Ereignisse ≥ CTCAE-Grad 3* mit einer Häufigkeit ≥ 5 % • *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten* mit Häufigkeit ≥ 1 % Weiterhin erfolgt eine Darstellung des folgenden *unerwünschten Ereignisses von besonderem Interesse*: • Schwere Blutungen Als *unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse* werden *schwere Blutungen* definiert. Dabei handelt es sich um eine angepasste SMQ. Diese umfasst alle hämorrhagischen Ereignisse vom Grad 3 oder höher, alle schwerwiegenden hämorrhagischen Ereignisse und alle Blutungen oder Hämatome, die das zentrale Nervensystem betreffen. Alle relevanten PTs werden ausgewertet. Ebenfalls wird die als sekundärer Endpunkt definierte *PT Infusionsreaktion* dargestellt für *jegliches unerwünschte Ereignisse, schwere unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad ≥ 3, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* und *unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten* Die Ergebnisse werden für den 2. Datenschnitt (26.02.2019) dargestellt.
Abkürzungen: IWCLL: *International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia*; MedDRA: *Medical Dictionary for Regulatory Activities;* NCI CTCAE: *National Cancer Institute Common Terminology Criteria of Adverse Events*; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; PT: *Preferred Term*; SMQ: *Standardised MedDRA Query*; SOC: *System Organ Class*; UE: unerwünschtes Ereignis Quelle: (17, 32)	

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

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

Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit und Verträglichkeit 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**
Jegliche UE	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
SUE	hoch	nein	ja	ja	ja	niedrig
Schwere UE ≥ CTCAE-Grad 3	hoch	nein	ja	ja	ja	niedrig
UE, die zum Therapieabbruch führen	hoch	nein	ja	ja	ja	niedrig

Abkürzungen: CTCAE: *Common Terminology Criteria of Adverse Events*; ITT: *Intention to treat*; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie *(Randomized Controlled Trial);* SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der iLLUMINATE-Studie handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Die Daten zur Sicherheit und Verträglichkeit werden unverblindet erhoben. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Die Endpunkterheber sind nicht verblindet. Der behandelnde Arzt dokumentiert die unerwünschten Ereignisse gemäß NCI CTCAE bzw. IWCLL 2008 Kriterien, woraus sie anschließend MedDRA kodiert werden. Der Endpunkt *unerwünschte Ereignisse* wird innerhalb der Safety-Population ausgewertet. Die Abweichung zwischen ITT-Population und der Safety-Population beträgt für die Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten, des Zuschnitts FCR-ungeeignete (konservativ) als Sensitivitätsanalyse und der Studienpopulation jeweils n =1 Patient für den Behandlungsarm mit Chlorambucil + Obinutuzumab (n = 72 vs. n = 73; n = 60 vs. n = 59; n = 116 vs. n = 115) (Tabelle 4-8). Diese Abweichung liegt weit unterhalb der gemäß Anhang 4-F tolerierbaren Abweichung in Höhe von 5 % von der ITT-Population. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse somit adäquat umgesetzt. 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.

Für *jegliche unerwünschte Ereignisse* kann eine Beeinflussung durch die fehlende Verblindung nicht ausgeschlossen werden.

Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen, können bedingt durch das offene Studiendesign grundsätzlich als hoch verzerrt gesehen werden. In der Studienpopulation der iLLUMINATE beträgt die Abweichung zwischen der Anzahl an randomisierten Patienten (ITT-Population) und der Anzahl an Patienten, die mindestens eine Medikamentendosis erhalten haben (Safety-Population), lediglich n=1. Es ist zu erkennen, dass trotz des offenen Studiendesigns die Patienten die ihnen zugewiesenen Behandlungsarme nicht bereits vor der ersten Dosis verlassen. Damit ist es unwahrscheinlich, dass es zu einer systematischen Verzerrung durch das offenen Studiendesign vor Behandlungsbeginn gekommen ist. Im Verlauf der Studie zeigen sich weder in der Zeitpunktbetrachtung noch in der zeitadjustierten Analyse Unterschiede beim Abbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse. Insgesamt beendeten im Kontrollarm 86,2 % der Patienten alle 6 Zyklen der Chlorambucil + Obinutuzumab Therapie. Aufgrund der Tatsache, dass Progressions- oder andere konkurrierende Ereignisse im Median erst weit nach dem Ende der Behandlung im Kontrollarm auftraten, kann analog zu den *schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse*n und *schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad >= 3)* kein Einfluss informativer Zensierung festgestellt werden. Zusammenfassend können aufgrund der adäquaten Umsetzung des ITT Prinzips, der allgemein niedrigen Abbruchquote aufgrund unerwünschter Ereignisse sowie dem Ausbleiben informativer Zensierung die *unerwünschten Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen* als niedrig verzerrt angesehen werden.

Für die *schweren unerwünschten Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3)* und die *schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse* ist ein Einfluss potentieller informativer Zensierung auf die Ergebnisse dieser beiden Kategorien höchst unwahrscheinlich. Zwar liegen in der Teilpopulation FCR-ungeeignet unterschiedliche mediane Beobachtungszeiten in den Studienarmen vor (zum 1. Datenschnitt: 29,04 Monate vs. 6,08 Monate; zum 2. Datenschnitt: 40,5 Monate vs. 6,8 Monate), diese resultieren jedoch nicht aus Zensierungen durch Progressions- oder andere konkurrierende Ereignisse, sondern aus unterschiedlichen Behandlungsdauern. Diese beträgt im Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm planungsgemäß 6 Zyklen a 28 Tage und im Ibrutinib + Obinutuzumab-Arm bis zum Progress. Aus Abbildung 4-12 geht hervor, dass in dieser Teilpopulation im Chlorambucil + Obinutuzumab zum Monat 6 noch 67 von ursprünglich 72 Patienten und im Ibrutinib + Obinutuzumab-Arm noch 68 von ursprünglich 73 Patienten unter Risiko für eine Progression oder andere konkurrierende Ereignisse standen.

Ein weiteres mögliches Verzerrungspotenzial könnte in der unverblindeten Erhebung der Endpunkte liegen. Da die beiden Endpunkte *schwere unerwünschte Ereignisse* und *schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* anhand objektiver Kriterien (CTCAE-Einstufung bzw. Definition eines *schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses* gemäß ICH-Richtlinie) definiert sind, ist jedoch nicht von einer Verzerrung auszugehen.

Somit wird in der Gesamtschau, unter Berücksichtigung der objektiven Kriterien für die Einstufung der Ereignisse sowie der Abwesenheit informativer Zensierung, für die *schweren unerwünschten Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3)* und die *schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse* das Verzerrungspotential als *niedrig* eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für die Sicherheits- und Verträglichkeits-Endpunkte für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Es werden zunächst die Ergebnisse für die Gesamtheit der unerwünschten Ereignisse für den 2. Datenschnitt jeweils für die Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten, die Sensitivitätsanalyse für den konservativen Zuschnitt der FCR-ungeeigneten Patienten und der gesamten Studienpopulation dargestellt. Darauffolgend werden die unerwünschten Ereignisse nach primärer SOC und den jeweiligen PT zu den definierten Schwellenwerten aufgeschlüsselt für die Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten gezeigt. Zur weiteren Verdeutlichung der Konsistenz zwischen den Zuschnitten für die FCR-ungeeigneten Patienten (Abschnitt 4.2.5.2.3) werden zusätzlich alle in der zeitadjustierten Analyse statistisch signifikanten Ergebnisse für den konservativen Zuschnitt der FCR-ungeeigneten Patienten im Rahmen einer Sensitivitätsbetrachtung dargestellt (Abschnitt 4.3.1.3.1.6.3).

Eine vollständige Aufstellung zu den unerwünschten Ereignissen für die Sensitivitätsanalyse für den konservativen Zuschnitt der FCR-ungeeigneten Patienten und der gesamten Studienpopulation ist in Anhang 4-G zum Modul 4 zu finden.

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 RCT zugrunde. Eine Meta-Analyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext werden unter Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführt.

4.3.1.3.1.6.1 Unerwünschte Ereignisse - Übersicht

Tabelle 4-47: Übersicht über unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ibrutinib + Obinutuzumab		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N [a] (%)	**Median [95 %-KI] (Monate)**	**Patienten mit Ereignis n/N [a] (%)**	**Median [95 %-KI] (Monate)**	**OR [95 %-KI] p-Wert [b]**	**RR [95 %-KI] p-Wert [b]**	**RD [95 %-KI] p-Wert [b]**	**HR [95 %-KI] p-Wert [c]**
Jegliches UE								
Teilpopulation – FCR-ungeeignete								
iLLUMINATE	72/73 (98,6 %)	0,26 [0,13; 0,39]	69/71 (97,2 %)	0,03 [NA; NA]	2,01 [0,18; 22,99] p = 0,9953	1,01 [0,97; 1,07] p = 0,5601	1,40 % [-3,40 %; 6,20 %] p = 0,5609	0,65 [0,46; 0,92] **p = 0,0139**
Sensitivitätsanalyse – FCR-ungeeignete (konservativ)								
iLLUMINATE	54/55 (98,2 %)	0,26 [0,07; 0,33]	58/59 (98,3 %)	0,03 [0,03; 0,07]	0,95 [0,06; 15,68] p = 1,0000	1,00 [0,95; 1,05] p = 0,9725	-0,10 % [-5,00 %; 4,80 %] p = 0,9722	0,67 [0,46; 0,99] **p = 0,0443**
Studienpopulation								
iLLUMINATE	112/113 (99,1 %)	0,23 [0,10; 0,26]	112/115 (97,4 %)	0,03 [NA; NA]	2,97 [0,29; 30,03] p = 0,6342	1,02 [0,98; 1,05] p = 0,3229	1,70 % [-1,70 %; 5,20 %] p = 0,3197	0,75 [0,57; 0,98] **p = 0,0356**
Schwerwiegende UE								
Teilpopulation – FCR-ungeeignete								
iLLUMINATE	42/73 (57,5 %)	18,79 [11,24; NA]	27/71 (38,0 %)	10,61 [NA; NA]	2,24 [1,14; 4,40] p = 0,0285	1,53 [1,07; 2,19] p = 0,0189	19,80 % [3,70 %; 35,80 %] p = 0,0161	,52 [0,28; 0,97] **p = 0,0399** **p = 0,0173[d]**

Studie	Ibrutinib + Obinutuzumab		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N [a] (%)	**Median [95 %-KI] (Monate)**	**Patienten mit Ereignis n/N [a] (%)**	**Median [95 %-KI] (Monate)**	**OR [95 %-KI] p-Wert [b]**	**RR [95 %-KI] p-Wert [b]**	**RD [95 %-KI] p-Wert [b]**	**HR [95 %-KI] p-Wert [c]**
Sensitivitätsanalyse – FCR-ungeeignete (konservativ)								
iLLUMINATE	33/55 (60,0 %)	17,45 [7,43; 33,84]	25/59 (42,4 %)	10,61 [4,96; 10,61]	2,10 [0,99; 4,44] p = 0,0787	1,44 [0,99; 2,09] p = 0,0529	18,50 % [0,20 %; 36,70 %] p = 0,0475	0,56 [0,29; 1,07] p = 0,0778 p = 0,0502[d]
Studienpopulation								
iLLUMINATE	68/113 (60,2 %)	20,44 [13,63; 33,84]	40/115 (34,8 %)	10,61 [NA; NA]	2,92 [1,70; 5,04] p = 0,0001	1,76 [1,31; 2,36] p < 0,0001	25,90 % [13,40 %; 38,40 %] p < 0,0001	0,73 [0,46; 1,17] p = 0,1935 **p = 0,0465[d]**
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)								
Teilpopulation – FCR-ungeeignete								
iLLUMINATE	58/73 (79,5 %)	6,24 [3,22; 7,59]	55/71 (77,5 %)	2,79 [0,95; 4,04]	1,11 [0,49; 2,49] p = 0,9678	1,02 [0,86; 1,21] p = 0,8072	1,70 % [-11,70 %; 15,00 %] p = 0,8047	0,48 [0,31; 0,73] **p = 0,0007** **p = 0,0004[d]**
Sensitivitätsanalyse – FCR-ungeeignete (konservativ)								
iLLUMINATE	43/55 (78,2 %)	6,01 [2,04; 7,59]	49/59 (83,1 %)	2,30 [0,46; 3,68]	0,73 [0,28; 1,91] p = 0,6925	0,94 [0,79; 1,13] p = 0,5263	-4,70 % [-18,90 %; 9,60 %] p = 0,5194	0,43 [0,27; 0,70] **p = 0,0006** **p = 0,0005[d]**
Studienpopulation								
iLLUMINATE	90/113 (79,6 %)	4,63 [3,22; 7,39]	83/115 (72,2 %)	2,76 [1,05; 3,91]	1,53 [0,82; 2,85] p = 0,2343	1,11 [0,96; 1,28] p = 0,1799	7,60 % [-3,40 %; 18,70 %] p = 0,1737	0,61 [0,44; 0,85] **p = 0,0038** **p = 0,0007[d]**

Studie	Ibrutinib + Obinutuzumab		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N [a] (%)	**Median [95 %-KI] (Monate)**	**Patienten mit Ereignis n/N [a] (%)**	**Median [95 %-KI] (Monate)**	**OR [95 %-KI] p-Wert [b]**	**RR [95 %-KI] p-Wert [b]**	**RD [95 %-KI] p-Wert [b]**	**HR [95 %-KI] p-Wert [c]**
UE, die zum Therapieabbruch führen								
Teilpopulation – FCR-ungeeignete								
iLLUMINATE	19/73 (26,0 %)	NA [NA; NA]	10/71 (14,1 %)	NA [NA; NA]	2,35 [0,98; 5,63] p = 0,0804	2,03 [0,97; 4,22] p = 0,0523	13,10 % [0,20 %; 26,00 %] p = 0,0460	0,51 [0,17; 1,50] p = 0,2195
Sensitivitätsanalyse – FCR-ungeeignete (konservativ)								
iLLUMINATE	14/55 (25,5 %)	NA [NA; NA]	10/59 (16,9 %)	NA [NA; NA]	1,88 [0,75; 4,75] p = 0,2619	1,68 [0,78; 3,60] p = 0,1776	10,40 % [-4,60 %; 25,40 %] p = 0,1754	0,48 [0,15; 1,52] p = 0,2133
Studienpopulation								
iLLUMINATE	26/113 (23,0 %)	NA [NA; NA]	11/115 (9,6 %)	NA [NA; NA]	3,05 [1,40; 6,65] p = 0,0051	2,59 [1,33; 5,08] p = 0,0033	14,30 % [4,90 %; 23,70 %] p = 0,0030	0,72 [0,28; 1,87] p = 0,4987
UE von besonderem Interesse (schwere Blutungen)								
Teilpopulation - FCR-ungeeignete								
iLLUMINATE	1/73 (1,4 %)	NA [NA; NA]	0/71 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,40 % [-1,30 %; 4,10 %] p = 0,3118	NA [NA; NA] NA
Sensitivitätsanalyse - FCR-ungeeignete (konservativ)								
iLLUMINATE	1/55 (1,8 %)	NA [NA; NA]	0/59 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,90 % [-1,70 %; 5,40 %]	NA [NA; NA] NA

Studie	Ibrutinib + Obinutuzumab		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N [a] (%)	**Median [95 %-KI] (Monate)**	**Patienten mit Ereignis n/N [a] (%)**	**Median [95 %-KI] (Monate)**	**OR [95 %-KI] p-Wert [b]**	**RR [95 %-KI] p-Wert [b]**	**RD [95 %-KI] p-Wert [b]**	**HR [95 %-KI] p-Wert [c]**
							p = 0,3077	
Studienpopulation								
iLLUMINATE	5/113 (4,4 %)	NA [NA; NA]	0/115 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,50 % [0,70 %; 8,30 %] p = 0,0215	NA [NA; NA] NA

a: Analyse-Population: *Safety* Population.
b: *Odds Ratio, relatives Risiko* und *Risikodifferenz* (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach den Faktoren ECOG PS und Zytogenetik. Ein OR/RR/RD > 1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Obinutuzumab an.
c: *Hazard Ratio* (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach den Faktoren ECOG PS und Zytogenetik. Ein HR < 1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Obinutuzumab an. p-Wert berechnet mittels Wald-Test stratifiziert nach ECOG PS und Zytogenetik.
d: Da aus den Kaplan-Meier Kurven hervorgeht, dass die Annahme der proportionalen Hazards nicht erfüllt ist (sich kreuzende Kaplan-Meier Kurven), wird zusätzlich der p-Wert mittels Wilcoxon-Test berechnet.

Abkürzungen: CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; ECOG PS: *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; HR: *Hazard Ratio*; OR: *Odds Ratio*; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie *(Randomized Controlled Trial)*; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; UE: unerwünschtes Ereignis.

Quelle: (41)

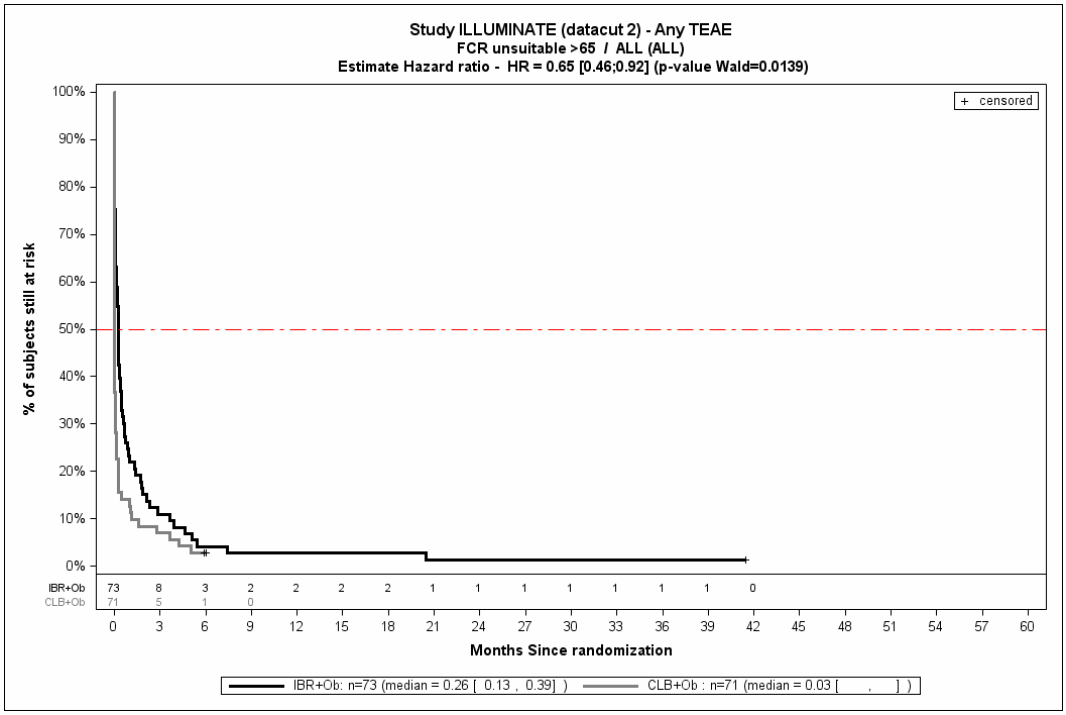


Abbildung 4-12: Kaplan-Meier Kurve für jegliche unerwünschte Ereignisse, Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab, Teilpopulation FCR-ungeeignet

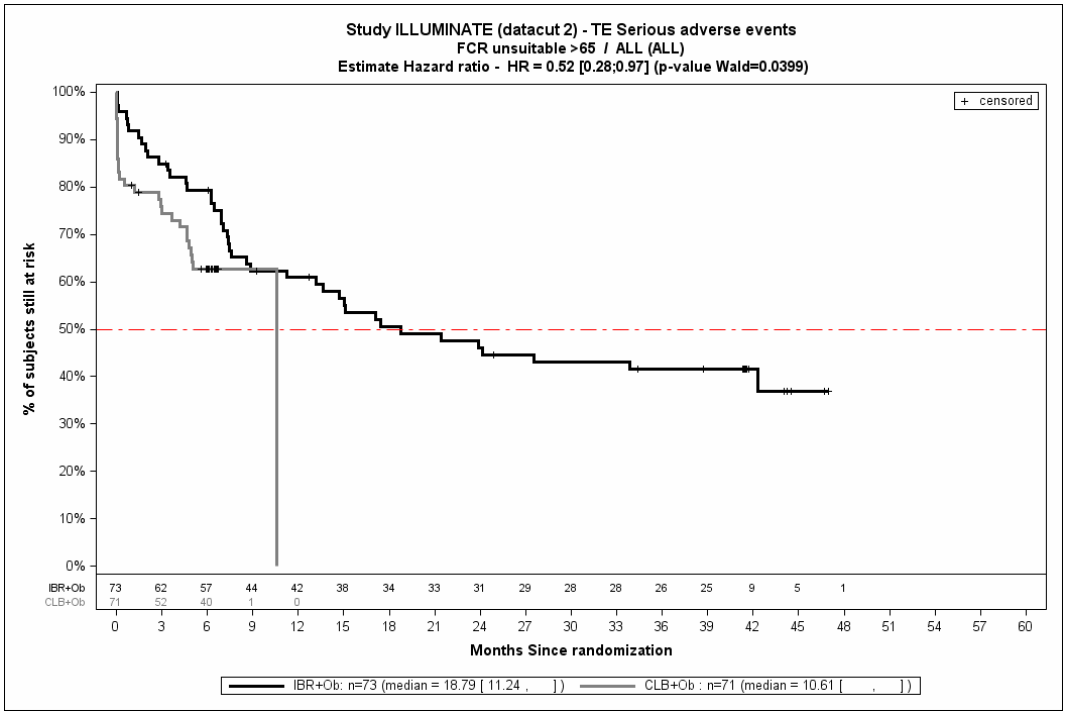


Abbildung 4-13: Kaplan-Meier Kurve für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab, Teilpopulation FCR-ungeeignet

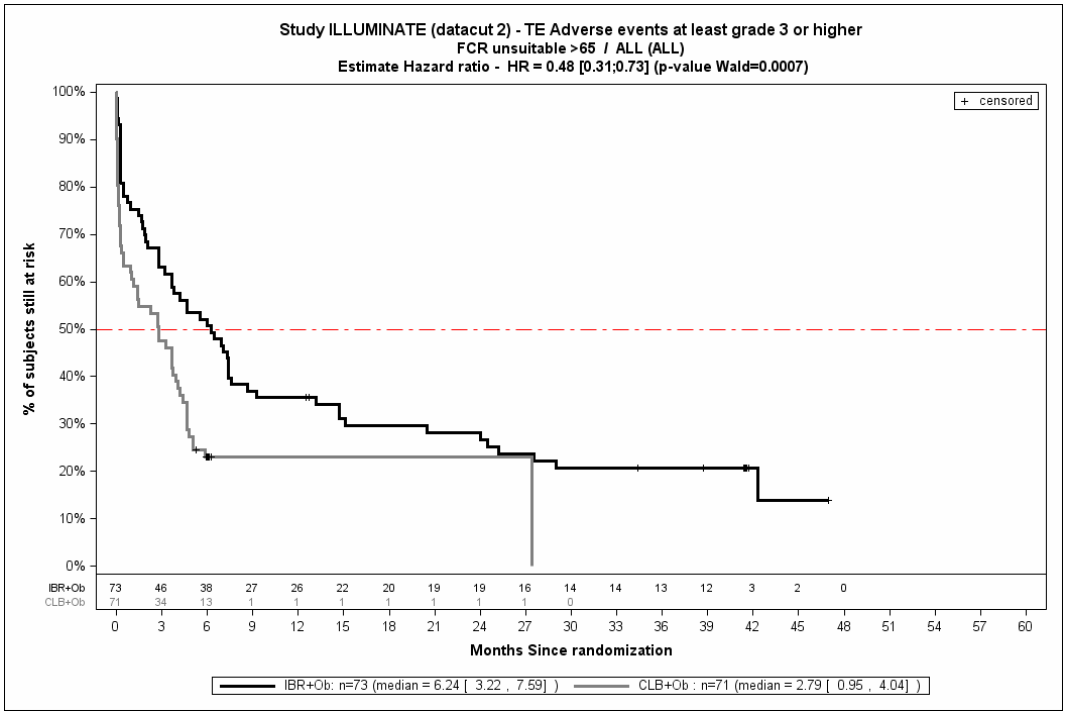


Abbildung 4-14: Kaplan-Meier Kurve für schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3), Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab, Teilpopulation FCR-ungeeignet

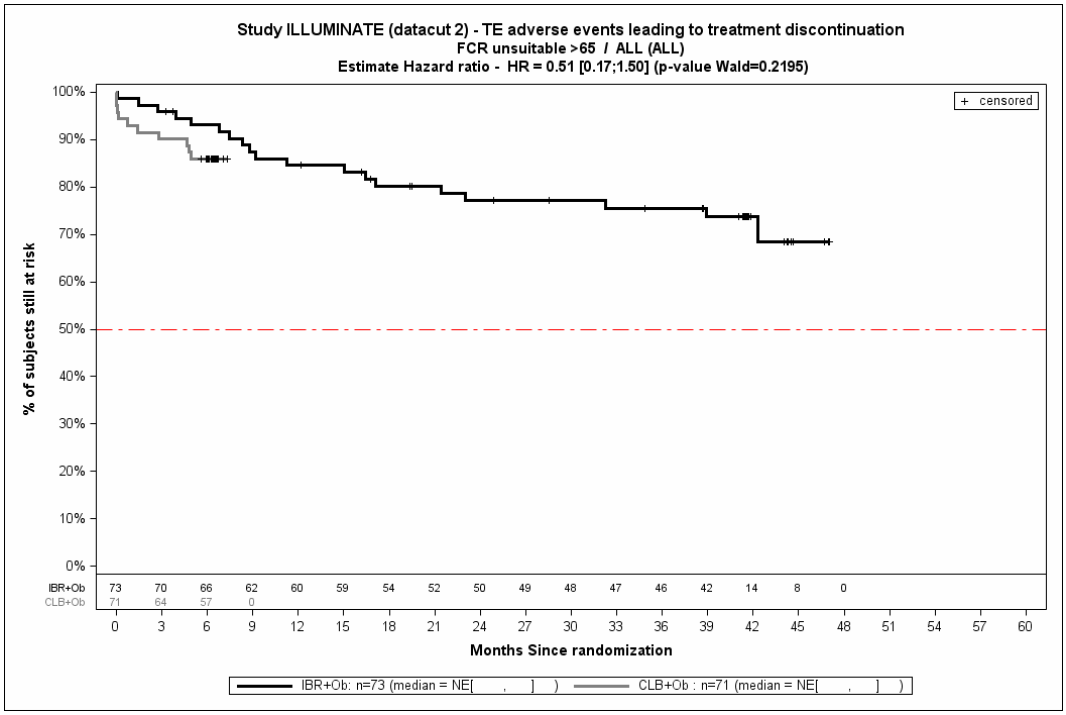


Abbildung 4-15: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen, Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab, Teilpopulation FCR-ungeeignet

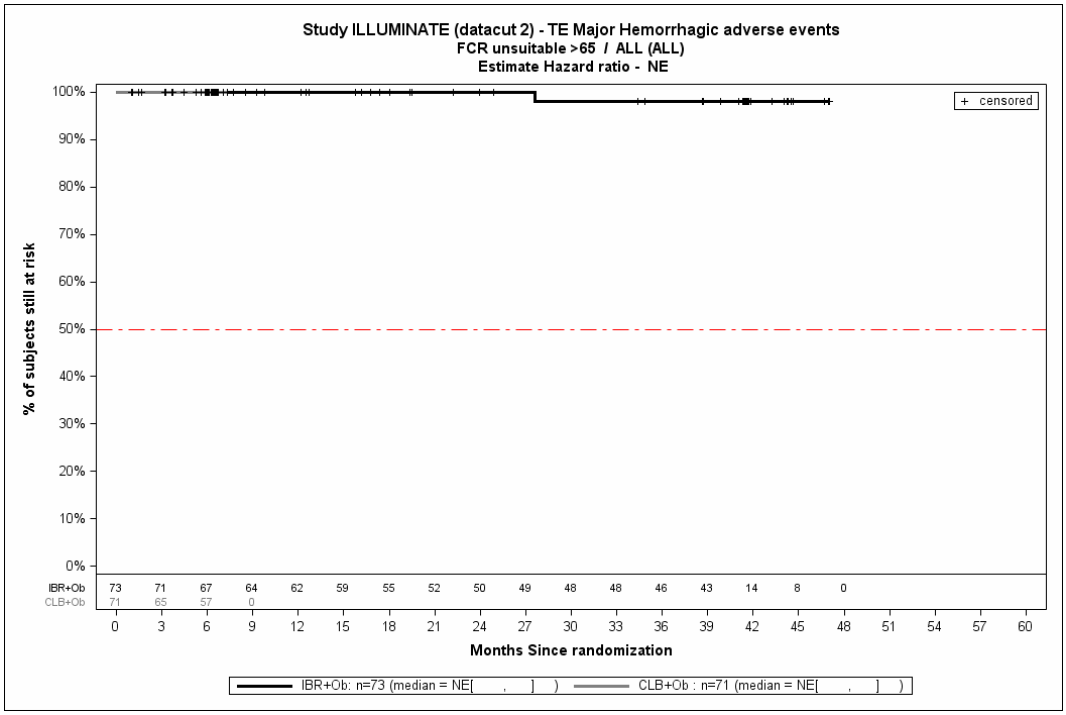


Abbildung 4-16: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab, Teilpopulation FCR-ungeeignet

Für die Sensitivitätsanalyse – FCR-ungeeignete (konservativ) und die Studienpopulation finden sich die korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für die Endpunkte jegliche unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, schwere unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen und unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse zum 2. Datenschnitt in Anhang 4-H.

Jegliche unerwünschte Ereignisse werden zum 2. Datenschnitt von fast allen Studienteilnehmern der FCR-ungeeigneten Teilpopulation sowohl im Ibrutinib + Obinutuzumab-Arm als auch im Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm berichtet. Diese treten im Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm deutlich eher auf als im Ibrutinib + Obinutuzumab-Arm. In der zeitadjustierten Analyse ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil des Ibrutinib + Obinutuzumab-Arms mit einer *Hazard Ratio* von 0,65 (95 %-KI [0,46; 0,92], p=0,0139). Die mediane Behandlungsdauer lag im Ibrutinib + Obinutuzumab-Arm bei 40,5 Monaten und im Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm bei 6,1 Monaten.

Diese Ergebnisse werden durch die Sensitivitätsanalyse des Zuschnitts der FCR-ungeeigneten (konservativ) Patienten sowie durch die Analyse der Studienpopulation bestätigt.

Die Abbildung 4-12 zeigt die korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurve für jegliche unerwünschte Ereignisse für die Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten für den 2. Datenschnitt.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse treten in der FCR-ungeeigneten Teilpopulation zum 2. Datenschnitt im Ibrutinib + Obinutuzumab-Arm häufiger auf als im Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm. In der zeitadjustierten Analyse zeigt sich, dass die *schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse* statistisch signifikant eher im Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm auftreten im Vergleich zum Ibrutinib + Obinutuzumab-Arm mit einem *Hazard Ratio* von 0,52 (95 %-KI [0,28; 0,97], p (Wald-Test) = 0,0399, p (Wilcoxon-Test) = 0,0173).

In der Sensitivitätsanalyse des Zuschnitts der FCR-ungeeigneten (konservativ) Patienten werden die numerischen Unterschiede in der Häufigkeit der *schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse* nicht bestätigt. Auch in der zeitadjustierten Analyse ist kein signifikanter Unterschied nachweisbar.

Die Ergebnisse der Studienpopulation zeigen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Therapiearmen Ibrutinib + Obinutuzumab und Chlorambucil + Obinutuzumab.

Die Abbildung 4-13 zeigt die korrespondierende Kaplan-Meier-Kurve für *schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* für die Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten für den 2. Datenschnitt.

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigen zum 2. Datenschnitt keine Unterschiede in einem der beiden Studienarme der FCR-ungeeigneten Teilpopulation auf. In der zeitadjustierten Analyse ist ein statistisch signifikantes Ergebnis festzustellen. Im Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm treten *schwere unerwünschte Ereignisse* statistisch signifikant eher auf als im Ibrutinib + Obinutuzumab-Arm mit einem *Hazard Ratio* von 0,48 (95 %-KI [0,31; 0,73], p (Wald-Test) = 0,0007; p (Wilcoxon-Test) = 0,0004).

Diese Ergebnisse werden durch die Sensitivitätsanalyse des Zuschnitts der FCR-ungeeigneten (konservativ) Patienten sowie durch die Analyse der Studienpopulation bestätigt.

Die Abbildung 4-14 zeigt die korrespondierende Kaplan-Meier-Kurve für *schwere unerwünschte Ereignisse* (CTCAE-Grad ≥ 3) für die Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten für den 2. Datenschnitt.

Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen zeigen in der FCR-ungeeigneten Teilpopulation zum 2. Datenschnitt im Ibrutinib + Obinutuzumab-Arm keine Unterschiede im Vergleich zum Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm. In der zeitadjustierten Analyse ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapiearmen.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse des Zuschnitts der FCR-ungeeigneten (konservativ) Patienten bestätigen die Hauptanalyse der Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten. In der zeitadjustierten Analyse ist kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapiearmen nachweisbar.

In der Studienpopulation treten zum 2. Datenschnitt *unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen*, häufiger im Ibrutinib + Obinutuzumab-Arm auf. In der zeitadjustierten Analyse ist kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapiearmen nachweisbar.

Die Abbildung 4-15 zeigt die korrespondierende Kaplan-Meier-Kurve für *unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch* führen für die Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten für den 2. Datenschnitt.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse zeigen zum 2. Datenschnitt keinen Unterschied zwischen den beiden Studienarmen. Aufgrund fehlender Ereignisse im Kontrollarm ist eine zeitadjustierte Analyse für die Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten nicht möglich.

Die Abbildung 4-16 zeigt die korrespondierende Kaplan-Meier-Kurve für *unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse* für die Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten für den 2. Datenschnitt.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse des Zuschnitts der FCR-ungeeigneten (konservativ) Patienten und der Studienpopulation bestätigen die Hauptanalyse der FCR-ungeeigneten Teilpopulation.

Die Ergebnisse zu den Verträglichkeitsendpunkten zeigen zwischen den betrachteten Populationen (Teilpopulation FCR-ungeeignet, Sensitivitätsanalyse FCR-ungeeignet (konservativ) und Studienpopulation) grundsätzlich eine hohe Konsistenz. Für *jegliche unerwünschte Ereignisse* ist sowohl das *Hazard Ratio,* als auch der Median sind zwischen allen Populationen hinsichtlich ihres Ausmaßes vergleichbar. Für *schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE ≥3)* und *unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen* sind sowohl das *Hazard Ratio,* als auch der Median zwischen den Zuschnitten für die FCR-ungeeigneten Patienten konsistent. Für die Studienpopulation zeigt sich ein etwas schwächerer Effekt im *Hazard Ratio* und für *schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE ≥3)* zusätzlich ein etwas kürzerer Median im Interventionsarm.

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 RCT zugrunde. Eine Meta-Analyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext werden unter Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführt.

Tabelle 4-48: Übersicht über PT *Infusionsreaktionen* (IRR)* mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum 2. Datenschnitt

Studie	Ibrutinib + Obinutuzumab		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N [a] (%)	**Median [95 %-KI] (Monate)**	**Patienten mit Ereignis n/N [a] (%)**	**Median [95 %-KI] (Monate)**	**OR [95 %-KI] p-Wert [b]**	**RR [95 %-KI] p-Wert [b]**	**RD [95 %-KI] p-Wert [b]**	**HR [95 %-KI] p-Wert [c]**
Jegliches UE								
Teilpopulation – FCR-ungeeignete								
iLLUMINATE	18/73 (24,7 %)	NA [NA; NA] NA	37/71 (52,1 %)	1,02 [0,03; NA]	0,31 [0,15; 0,63]; p = 0,0016	0,49 [0,31; 0,76]; p = 0,0009	-26,70 % [-41,90 %; -11,40 %]; p = 0,0006	0,43 [0,24; 0,76]; p = 0,0036
Sensitivitätsanalyse – FCR-ungeeignete (konservativ)								
iLLUMINATE	13/55 (23,6 %)	NA [NA; NA] NA	29/59 (49,2 %)	NA [0,03; NA]	0,33 [0,15; 0,75]; p = 0,0111	0,50 [0,29; 0,85]; p = 0,0067	-24,40 % [-41,50 %; -7,30%]; p = 0,0050	0,45 [0,23; 0,86]; p = 0,0165
Studienpopulation								
iLLUMINATE	28/113 (24,8 %)	NA [NA; NA] NA	67/115 (58,3 %)	0,07 [0,03; NA]	0,23 [0,13; 0,42]; p < 0,0001	0,43 [0,30; 0,61]; p < 0,0001	-33,10 % [-45,10 %; -21,10 %]; p < 0,0001	0,38 [0,24; 0,59]; p < 0,0001
Schwerwiegende UE								
Teilpopulation – FCR-ungeeignete								
iLLUMINATE	2/73 (2,7 %)	NA [NA; NA] NA	4/71 (5,6 %	NA [NA; NA] NA	0,65 [0,11; 3,97]; p = 0,9858	0,66 [0,11; 3,84]; p = 0,6389	-1,50 % [-7,60 %; 4,70 %]; p = 0,6396	0,64 [0,11; 3,85]; p = 0,6290

Studie	Ibrutinib + Obinutuzumab		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N [a] (%)	**Median [95 %-KI] (Monate)**	**Patienten mit Ereignis n/N [a] (%)**	**Median [95 %-KI] (Monate)**	**OR [95 %-KI] p-Wert [b]**	**RR [95 %-KI] p-Wert [b]**	**RD [95 %-KI] p-Wert [b]**	**HR [95 %-KI] p-Wert [c]**
Sensitivitätsanalyse – FCR-ungeeignete (konservativ)								
iLLUMINATE	2/55 (3,6 %)	NA [NA; NA] NA	4/59 (6,8 %)	NA [NA; NA] NA	0,71 [0,11; 4,42]; p = 1,0000	0,72 [0,12; 4,27]; p = 0,7146	-1,40 % [-9,00 %; 6,10 %]; p = 0,7112	0,70 [0,12; 4,19]; p = 0,6961
Studienpopulation								
iLLUMINATE	2/113 (1,8 %)	NA [NA; NA] NA	8/115 (7,0 %)	NA [NA; NA] NA	0,29 [0,06; 1,40]; p = 0,1868	0,30 [0,06; 1,40]; p = 0,0992	-4,30 % [-9,40 %; 0,80 %]; p = 0,0982	0,29 [0,06; 1,39]; p = 0,1202
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)								
Teilpopulation – FCR-ungeeignete								
iLLUMINATE	2/73 (2,7 %)	NA [NA; NA] NA	6/71 (8,5 %)	NA [NA; NA] NA	0,38 [0,07; 2,01]; p = 0,4288	0,39 [0,08; 1,98]; p = 0,2383	-4,30 % [-11,50 %; 2,90 %]; p = 0,2402	0,38 [0,07; 1,96]; p = 0,2480
Sensitivitätsanalyse – FCR-ungeeignete (konservativ)								
iLLUMINATE	1/55 (1,8 %)	NA [NA; NA] NA	6/59 (10,2 %)	NA [NA; NA] NA	0,21 [0,02; 1,83] p = 0,2470	0,21 [0,02; 1,90] p = 0,1170	-6,70 % [-14,80 %; 1,40 %] p = 0,1066	0,21 [0,02; 1,79] p = 0,1529
Studienpopulation								
iLLUMINATE	2/113 (1,8 %)	NA [NA; NA] NA	9/115 (7,8 %)	NA [NA; NA] NA	0,25 [0,05; 1,18]; p = 0,1105	0,26 [0,06; 1,19]; p = 0,0580	-5,20 % [-10,50 %; 0,20 %]; p = 0,0568	0,25 [0,05; 1,17]; p = 0,0785

Studie	Ibrutinib + Obinutuzumab		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N [a] (%)	**Median [95 %-KI] (Monate)**	**Patienten mit Ereignis n/N [a] (%)**	**Median [95 %-KI] (Monate)**	**OR [95 %-KI] p-Wert [b]**	**RR [95 %-KI] p-Wert [b]**	**RD [95 %-KI] p-Wert [b]**	**HR [95 %-KI] p-Wert [c]**
UE, die zum Therapieabbruch führen								
Teilpopulation – FCR-ungeeignete								
iLLUMINATE	0/73 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	2/71 (2,8 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-2,80 % [-6,70 %; 1,10 %]; p = 0,1531	NA [NA; NA] NA
Sensitivitätsanalyse – FCR-ungeeignete (konservativ)								
iLLUMINATE	0/55 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	2/59 (3,4 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-3,40 % [-8,00 %; 1,30 %]; p = 0,1549	NA [NA; NA] NA
Studienpopulation								
iLLUMINATE	0/113 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	2/115 (1,7 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,80 % [-4,20 %; 0,60 %]; p = 0,1486	NA [NA; NA] NA

Studie	Ibrutinib + Obinutuzumab		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N [a] (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N [a] (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert [b]	RR [95 %-KI] p-Wert [b]	RD [95 %-KI] p-Wert [b]	HR [95 %-KI] p-Wert [c]

* PT *Infusionsreaktion* ist ein präspezifizierter sekundärer Endpunkt.

a: Analyse-Population: *Safety* Population.
b: *Odds Ratio, relatives Risiko* und *Risikodifferenz* (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach den Faktoren ECOG PS und Zytogenetik. Ein OR/RR/RD > 1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Obinutuzumab an.
c: *Hazard Ratio* (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach den Faktoren ECOG PS und Zytogenetik. Ein HR < 1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Obinutuzumab an. p-Wert berechnet mittels Wald-Test stratifiziert nach ECOG PS und Zytogenetik.

Abkürzungen: CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; ECOG PS: *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; HR: *Hazard Ratio*; OR: *Odds Ratio*; IRR: Infusionsreaktion *(Infusion Related Reaction);* KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; PT: *Preferred Term*; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie *(Randomized Controlled Trial)*; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; UE: unerwünschtes Ereignis.

Quelle: (41)

Jegliche Infusionsreaktionen* (*jegliche unerwünschte Ereignisse) treten zum 2. Datenschnitt häufiger im Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm. In der zeitadjustierten Analyse ist ein statistisch signifikantes Ergebnis festzustellen. Im Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm treten *jegliche unerwünschte Ereignisse* statistisch signifikant eher auf als im Ibrutinib + Obinutuzumab-Arm mit einem *Hazard Ratio* von 0,44 (95 %-KI [0,27; 0,74], p = 0,00018).

Diese Ergebnisse werden durch die Sensitivitätsanalyse des Zuschnitts der FCR-ungeeigneten (konservativ) Patienten sowie durch die Analyse der Studienpopulation bestätigt.

Jegliche schwerwiegende Infusionsreaktionen (schwerwiegende unerwünschte Ereignisse) treten zum 2. Datenschnitt doppelt so häufig im Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm. In der zeitadjustierten Analyse zeigt sich, kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (*Hazard Ratio* 0,64 (95 %-KI [0,11; 3,85], p = 0,6290).

Diese Ergebnisse werden durch die Sensitivitätsanalyse des Zuschnitts der FCR-ungeeigneten (konservativ) Patienten sowie durch die Analyse der Studienpopulation bestätigt.

Schwere Infusionsreaktionen (schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)) zeigen keine Unterschiede zwischen den Studienarme. zum 2. Datenschnitt. In der zeitadjustierten Analyse zeigt sich, kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (*Hazard Ratio* 0,38 (95 %-KI [0,07; 1,96], p = 0,2480).

Diese Ergebnisse werden durch die Sensitivitätsanalyse des Zuschnitts der FCR-ungeeigneten (konservativ) Patienten sowie durch die Analyse der Studienpopulation bestätigt.

Infusionsreaktionen, die zum Therapieabbruch führen (unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen) treten zum 2. Datenschnitt häufiger im Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm auf. Aufgrund fehlender Ereignisse im Kontrollarm ist eine zeitadjustierte Analyse für die Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten nicht möglich.

Diese Ergebnisse werden durch die Sensitivitätsanalyse des Zuschnitts der FCR-ungeeigneten (konservativ) Patienten sowie durch die Analyse der Studienpopulation bestätigt.

Die Abbildung 4-17 bis Abbildung 4-20 zeigen die korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *PT Infusionsreaktionen* für die Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten für den 2. Datenschnitt.

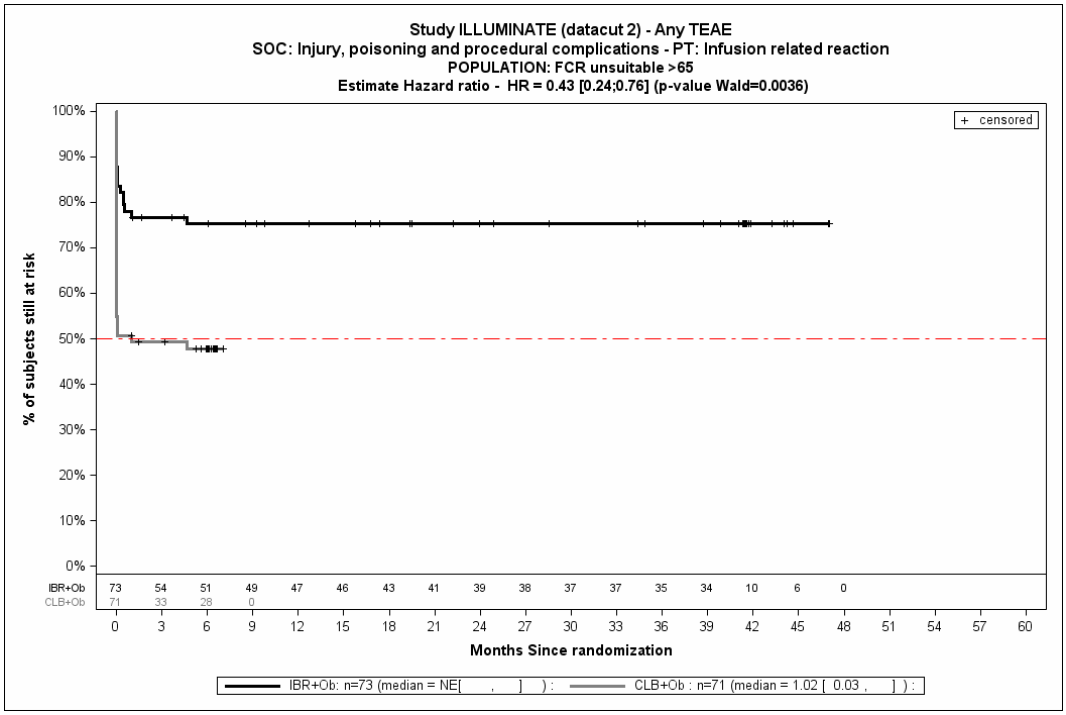


Abbildung 4-17: Kaplan-Meier Kurve für die PT Infusionsreaktion – jegliche unerwünschte Ereignisse, Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab, Teilpopulation FCR-ungeeignet

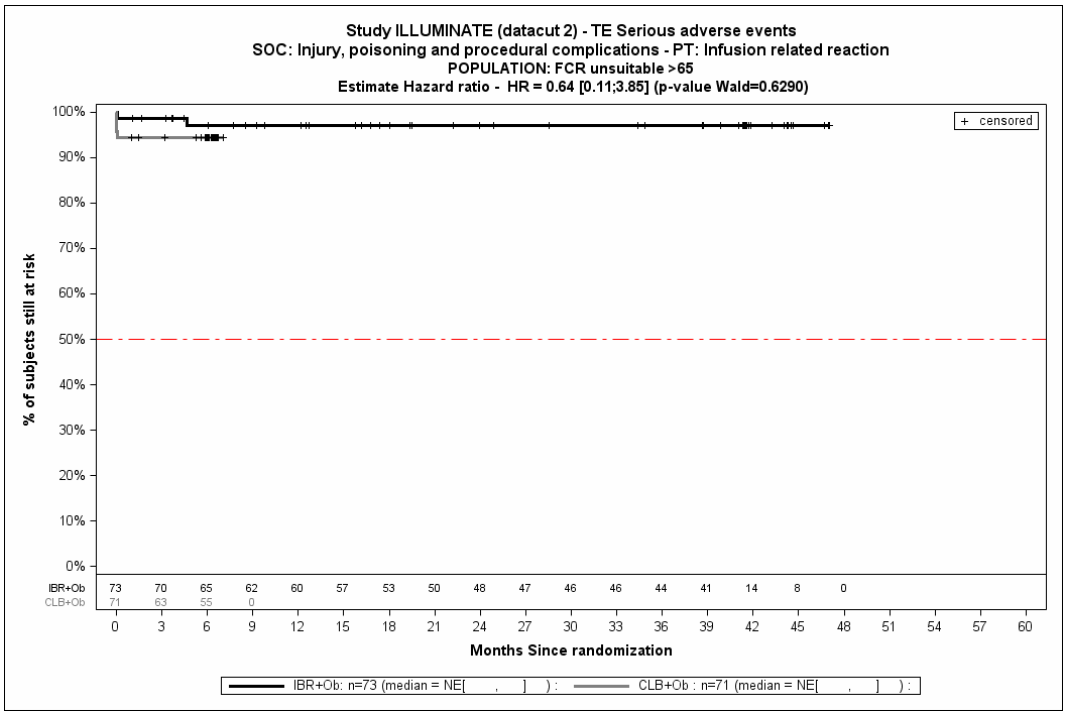


Abbildung 4-18: Kaplan-Meier Kurve für die PT Infusionsreaktion – schwerwiegende unerwünschte Ereignisse Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab, Teilpopulation FCR-ungeeignet

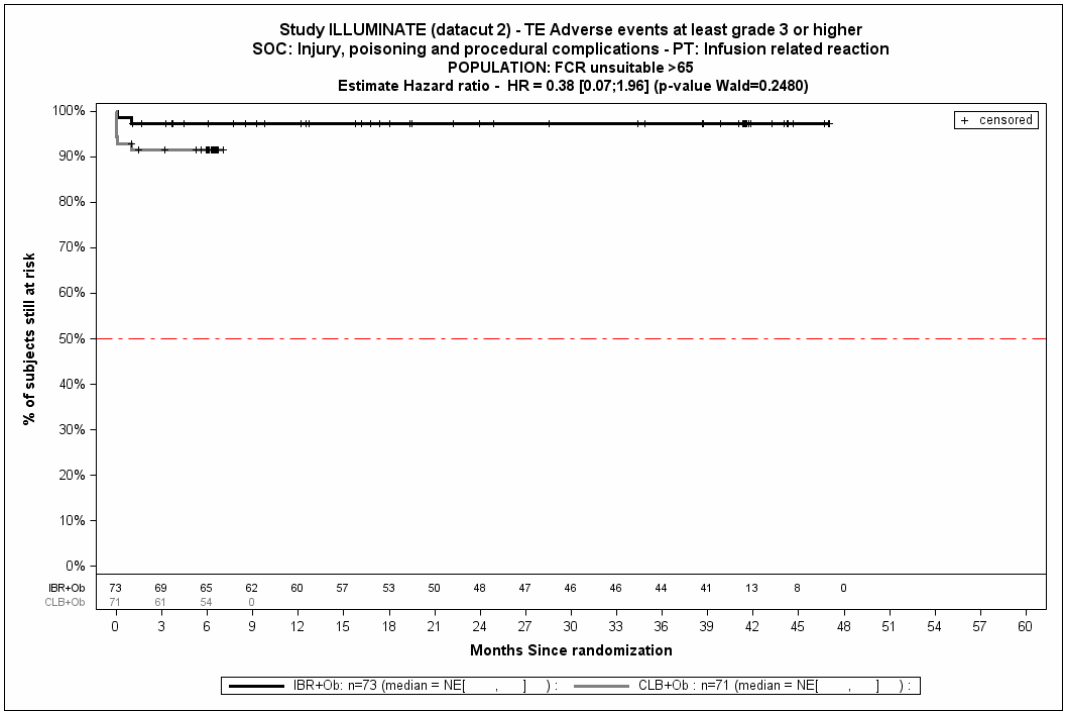


Abbildung 4-19: Kaplan-Meier Kurve für die PT Infusionsreaktion – schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE > 3), Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab, Teilpopulation FCR-ungeeignet

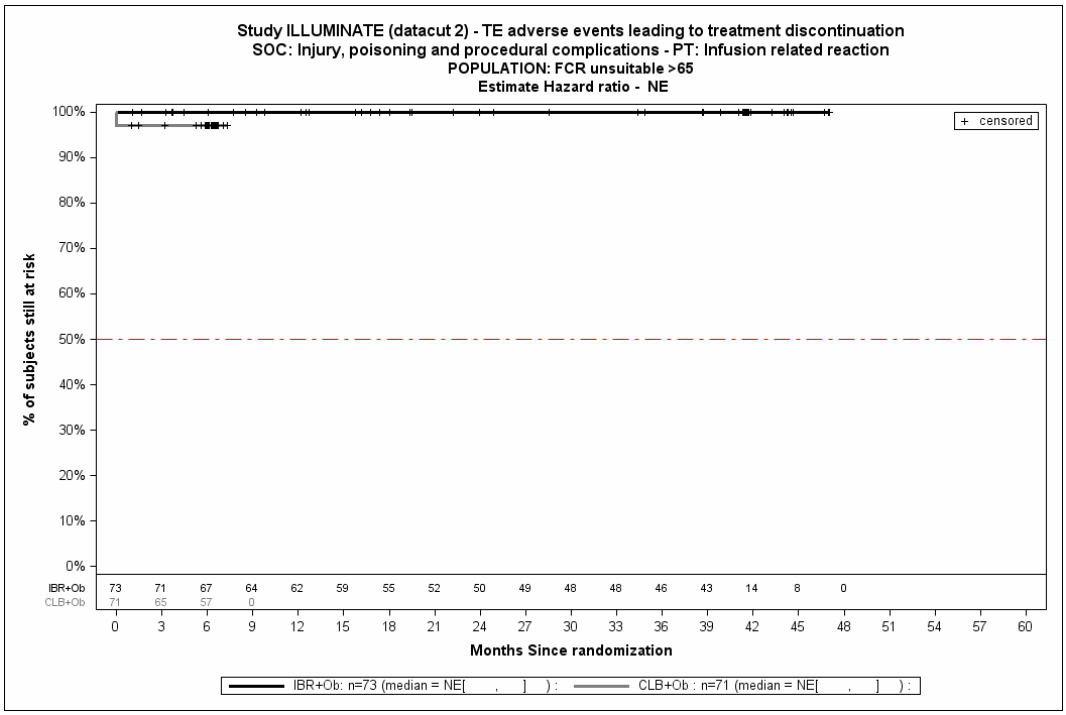


Abbildung 4-20: Kaplan-Meier Kurve für die PT Infusionsreaktion – unerwünschte Ereignisse die zum Therapieabbruch führen, Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab, Teilpopulation FCR-ungeeignet

Für die Sensitivitätsanalyse – FCR-ungeeignete (konservativ) und die Studienpopulation finden sich die korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt PT Infusionsreaktionen zum 2. Datenschnitt in Anhang 4-H.

4.3.1.3.1.6.2 Unerwünschte Ereignisse auf SOC und PT Ebene – Teilpopulation FCR-ungeeignet

4.3.1.3.1.6.2.1 Jegliche unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-49: Detaildarstellung der ≥ 10 %- häufigsten jeglichen unerwünschten Ereignisse nach der Klassifikation *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation FCR-ungeeignet

UE	Ibrutinib + Obinutuzumab		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N [a] (%)	**Median [95 %-KI] (Monate)**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median [95 %-KI] (Monate)**	**OR [95 %-KI] p-Wert [b]**	**RR [95 %-KI] p-Wert [b]**	**RD [95 %-KI] p-Wert [b]**	**HR [95 %-KI] p-Wert [c]**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems								
Gesamte SOC	53/73 (72,6 %)	3,25 [0,49; 4,86]	54/71 (76,1 %)	2,76 [0,95; 3,68]	0,75 [0,34; 1,62] p = 0,5889	0,93 [0,77; 1,12] p = 0,4624	-5,30 % [-19,20 %; 8,70 %] p = 0,4572	0,69 [0,46; 1,03] p = 0,0706
Neutropenie	33/73 (45,2 %)	NA [5,59; NA]	46/71 (64,8 %)	3,68 [2,76; 4,63]	0,39 [0,20; 0,78] p = 0,0125	0,67 [0,49; 0,91] p = 0,0080	-21,90 % [-37,50 %; -6,30 %] p = 0,0060	0,43 [0,27; 0,69] **p = 0,0005**
Thrombozytopenie	27/73 (37,0 %)	NA [20,24; NA]	18/71 (25,4 %)	NA [NA; NA]	1,61 [0,79; 3,29] p = 0,2579	1,40 [0,83; 2,34] p = 0,1905	10,10 % [-5,00 %; 25,30 %] p = 0,1895	1,35 [0,74; 2,49] p = 0,3313
Anämie	14/73 (19,2 %)	NA [NA; NA]	17/71 (23,9 %)	NA [NA; NA]	0,62 [0,26; 1,45] p = 0,3698	0,70 [0,38; 1,31] p = 0,2684	-7,30 % [-20,20 %; 5,50 %] p = 0,2629	0,42 [0,18; 0,97] **p = 0,0423**
Spontanhämatom	8/73 (11,0 %)	NA [NA; NA]	0/71 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	11,20 % [3,90 %; 18,50 %] p = 0,0025	NA [NA; NA] NA

UE	Ibrutinib + Obinutuzumab		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N [a] (%)	**Median [95 %-KI] (Monate)**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median [95 %-KI] (Monate)**	**OR [95 %-KI] p-Wert [b]**	**RR [95 %-KI] p-Wert [b]**	**RD [95 %-KI] p-Wert [b]**	**HR [95 %-KI] p-Wert [c]**
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts								
Gesamte SOC	53/73 (72,6 %)	3,98 [1,87; 6,24]	38/71 (53,5 %)	3,29 [1,15; NA]	2,23 [1,10; 4,52] p = 0,0387	1,33 [1,03; 1,72] p = 0,0257	18,10 % [2,60 %; 33,60 %] p = 0,0221	0,95 [0,61; 1,47] p = 0,8227
Diarrhoe	21/73 (28,8 %)	NA [NA; NA]	9/71 (12,7 %)	NA [NA; NA]	2,79 [1,19; 6,57] p = 0,0248	2,30 [1,13; 4,69] p = 0,0153	16,60 % [3,40 %; 29,70 %] p = 0,0137	1,73 [0,76; 3,92] p = 0,1894
Obstipation	11/73 (15,1 %)	NA [NA; NA]	8/71 (11,3 %)	NA [NA; NA]	1,21 [0,43; 3,37] p = 0,9229	1,16 [0,52; 2,60] p = 0,7240	1,90 % [-8,60 %; 12,50 %] p = 0,7205	0,64 [0,22; 1,87] p = 0,4153
Abdominalschmerz	9/73 (12,3 %)	NA [NA; NA]	2/71 (2,8 %)	NA [NA; NA]	4,86 [1,02; 23,20] p = 0,0605	4,45 [0,99; 20,01] p = 0,0316	9,80 % [1,10 %; 18,40 %] p = 0,0264	2,81 [0,57; 13,95] p = 0,2050
Übelkeit	9/73 (12,3 %)	NA [NA; NA]	18/71 (25,4 %)	NA [NA; NA]	0,41 [0,17; 1,00] p = 0,0741	0,49 [0,24; 1,02] p = 0,0468	-13,00 % [-25,70 %; -0,30 %] p = 0,0454	0,25 [0,10; 0,64] **p = 0,0038**
Dyspepsie	8/73 (11,0 %)	NA [NA; NA]	2/71 (2,8 %)	NA [NA; NA]	4,30 [0,88; 20,97] p = 0,1042	3,94 [0,87; 17,86] p = 0,0542	8,30 % [0,10 %; 16,60 %] p = 0,0473	1,87 [0,34; 10,21] p = 0,4699

UE	Ibrutinib + Obinutuzumab		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N [a] (%)	**Median [95 %-KI] (Monate)**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median [95 %-KI] (Monate)**	**OR [95 %-KI] p-Wert [b]**	**RR [95 %-KI] p-Wert [b]**	**RD [95 %-KI] p-Wert [b]**	**HR [95 %-KI] p-Wert [c]**
Erbrechen	6/73 (8,2 %)	NA [NA; NA]	9/71 (12,7 %)	NA [NA; NA]	0,63 [0,21; 1,86] p = 0,5706	0,66 [0,25; 1,76] p = 0,4021	-4,40 % [-14,50 %; 5,80 %] p = 0,4005	0,43 [0,14; 1,37] p = 0,1533
Infektionen und parasitäre Erkrankungen								
Gesamte SOC	53/73 (72,6 %)	7,46 [4,07; 12,58]	28/71 (39,4 %)	27,40 [5,19; 27,40]	4,22 [2,07; 8,64] p < 0,0001	1,88 [1,36; 2,60] p < 0,0001	34,40 % [18,90 %; 49,80 %] p < 0,0001	1,19 [0,72; 1,98] p = 0,4983
Infektion der oberen Atemwege	11/73 (15,1 %)	NA [NA; NA]	3/71 (4,2 %)	NA [NA; NA]	4,06 [1,09; 15,16] p = 0,0487	3,61 [1,05; 12,39] p = 0,0267	11,10 % [1,50 %; 20,70 %] p = 0,0229	0,61 [0,10; 3,65] p = 0,5876
Nasopharyngitis	10/73 (13,7 %)	NA [NA; NA]	0/71 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	14,00 % [6,00 %; 22,00 %] p = 0,0006	NA [NA; NA] NA
Pneumonie	10/73 (13,7 %)	NA [NA; NA]	5/71 (7,0 %)	NA [NA; NA]	2,20 [0,69; 6,96] p = 0,2803	1,97 [0,72; 5,38] p = 0,1770	6,90 % [-2,90 %; 16,70 %] p = 0,1680	0,82 [0,23; 2,88] p = 0,7531
Harnwegsinfektion	10/73 (13,7 %)	NA [NA; NA]	5/71 (7,0 %)	NA [NA; NA]	1,89 [0,63; 5,70] p = 0,3557	1,79 [0,68; 4,74] p = 0,2325	6,20 % [-4,10 %; 16,50 %] p = 0,2404	0,68 [0,18; 2,57] p = 0,5686

UE	Ibrutinib + Obinutuzumab		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N [a] (%)	**Median [95 %-KI] (Monate)**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median [95 %-KI] (Monate)**	**OR [95 %-KI] p-Wert [b]**	**RR [95 %-KI] p-Wert [b]**	**RD [95 %-KI] p-Wert [b]**	**HR [95 %-KI] p-Wert [c]**
Konjunktivitis	9/73 (12,3 %)	NA [NA; NA]	1/71 (1,4 %)	NA [NA; NA]	10,21 [1,25; 83,64] p = 0,0183	8,84 [1,16; 67,58] p = 0,0095	11,10 % [3,00 %; 19,30 %] p = 0,0070	4,96 [0,58; 42,49] p = 0,1437
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen								
Gesamte SOC	40/73 (54,8 %)	18,53 [5,42; NA]	26/71 (36,6 %)	NA [6,14; NA]	2,01 [1,02; 3,93] p = 0,0643	1,45 [1,01; 2,09] p = 0,0445	16,90 % [0,80 %; 33,00 %] p = 0,0391	0,84 [0,48; 1,45] p = 0,5251
Arthralgie	18/73 (24,7 %)	NA [NA; NA]	10/71 (14,1 %)	NA [NA; NA]	1,95 [0,83; 4,61] p = 0,1811	1,72 [0,85; 3,50] p = 0,1235	10,30 % [-2,60 %; 23,20 %] p = 0,1175	0,76 [0,30; 1,93] p = 0,5675
Rückenschmerzen	13/73 (17,8 %)	NA [NA; NA]	9/71 (12,7 %)	NA [NA; NA]	1,44 [0,57; 3,65] p = 0,5910	1,37 [0,62; 3,03] p = 0,4419	4,70 % [-7,10 %; 16,40 %] p = 0,4339	0,67 [0,25; 1,81] p = 0,4274
Muskelspasmen	10/73 (13,7 %)	NA [NA; NA]	5/71 (7,0 %)	NA [NA; NA]	2,13 [0,69; 6,56] p = 0,2909	1,97 [0,71; 5,48] p = 0,1858	6,90 % [-3,10 %; 16,90 %] p = 0,1773	1,35 [0,43; 4,24] p = 0,6127
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes								
Gesamte SOC	38/73 (52,1 %)	12,94 [5,52; NA]	15/71 (21,1 %)	NA [NA; NA]	4,04 [1,89; 8,64] p = 0,0001	2,41 [1,49; 3,92] p < 0,0001	31,10 % [16,00 %; 46,10 %] p < 0,0001	2,00 [1,07; 3,76] **p = 0,0305**

UE	Ibrutinib + Obinutuzumab		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N [a] (%)	**Median [95 %-KI] (Monate)**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median [95 %-KI] (Monate)**	**OR [95 %-KI] p-Wert [b]**	**RR [95 %-KI] p-Wert [b]**	**RD [95 %-KI] p-Wert [b]**	**HR [95 %-KI] p-Wert [c]**
Ausschlag makulo-papulös	12/73 (16,4 %)	NA [NA; NA]	2/71 (2,8 %)	NA [NA; NA]	7,01 [1,50; 32,83] p = 0,0098	5,90 [1,38; 25,28] p = 0,0055	13,90 % [4,50 %; 23,30 %] p = 0,0038	4,48 [0,97; 20,74] p = 0,0551
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort								
Gesamte SOC	37/73 (50,7 %)	22,11 [2,56; NA]	38/71 (53,5 %)	1,05 [0,26; NA]	0,87 [0,45; 1,67] p = 0,8019	0,94 [0,69; 1,28] p = 0,6770	-3,50 % [-20,10 %; 13,00 %] p = 0,6757	0,62 [0,38; 1,00] p = 0,0510
Fieber	13/73 (17,8 %)	NA [NA; NA]	16/71 (22,5 %)	NA [NA; NA]	0,73 [0,32; 1,64] p = 0,5686	0,78 [0,41; 1,47] p = 0,4376	-5,20 % [-18,60 %; 8,10 %] p = 0,4406	0,53 [0,24; 1,17] p = 0,1175
Ermüdung	12/73 (16,4 %)	NA [NA; NA]	9/71 (12,7 %)	NA [NA; NA]	1,37 [0,54; 3,45] p = 0,6659	1,31 [0,59; 2,94] p = 0,5051	4,00 % [-7,80 %; 15,80 %] p = 0,5050	0,64 [0,24; 1,76] p = 0,3903
Asthenie	7/73 (9,6 %)	NA [NA; NA]	11/71 (15,5 %)	NA [NA; NA]	0,58 [0,21; 1,61] p = 0,4293	0,63 [0,26; 1,52] p = 0,2981	-5,80 % [-16,70 %; 5,10 %] p = 0,2943	0,43 [0,15; 1,23] p = 0,1144
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums								
Gesamte SOC	35/73 (47,9 %)	31,51 [7,36; NA]	30/71 (42,3 %)	NA [3,94; NA]	1,26 [0,65; 2,44] p = 0,6083	1,13 [0,79; 1,61] p = 0,4962	5,70 % [-10,70 %; 22,00 %] p = 0,4976	0,67 [0,39; 1,15] p = 0,1466

UE	Ibrutinib + Obinutuzumab		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N [a] (%)	**Median [95 %-KI] (Monate)**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median [95 %-KI] (Monate)**	**OR [95 %-KI] p-Wert [b]**	**RR [95 %-KI] p-Wert [b]**	**RD [95 %-KI] p-Wert [b]**	**HR [95 %-KI] p-Wert [c]**
Husten	18/73 (24,7 %)	NA [NA; NA]	9/71 (12,7 %)	NA [NA; NA]	2,31 [0,95; 5,58] p = 0,0950	1,97 [0,95; 4,08] p = 0,0615	12,40 % [-0,30 %; 25,10 %] p = 0,0550	1,00 [0,40; 2,48] p = 0,9989
Dyspnoe	6/73 (8,2 %)	NA [NA; NA]	10/71 (14,1 %)	NA [NA; NA]	0,53 [0,19; 1,51] p = 0,3419	0,56 [0,22; 1,44] p = 0,2257	-6,50 % [-17,10 %; 4,20 %] p = 0,2333	0,45 [0,15; 1,33] p = 0,1488
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen								
Gesamte SOC	32/73 (43,8 %)	NA [19,98; NA]	44/71 (62,0 %)	1,02 [0,03; 6,11]	0,50 [0,26; 0,98] p = 0,0619	0,72 [0,53; 0,99] p = 0,0426	-17,00 % [-33,20 %; -0,80 %] p = 0,0397	0,43 [0,26; 0,72] **p = 0,0012**
Infusionsreaktionen	18/73 (24,7 %)	NA [NA; NA]	37/71 (52,1 %)	1,02 [0,03; NA]	0,31 [0,15; 0,63] p = 0,0016	0,49 [0,31; 0,76] p = 0,0009	-26,70 % [-41,90 %; -11,40 %] p = 0,0006	0,43 [0,24; 0,76] **p = 0,0036**
Herzerkrankungen								
Gesamte SOC	30/73 (41,1 %)	NA [22,64; NA]	4/71 (5,6 %)	NA [NA; NA]	9,83 [3,22; 30,07] p < 0,0001	6,49 [2,55; 16,51] p < 0,0001	34,90 % [22,10 %; 47,80 %] p < 0,0001	5,13 [1,75; 15,06] **p = 0,0029**
Vorhofflimmern	12/73 (16,4 %)	NA [NA; NA]	0/71 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	16,80 % [8,20 %; 25,40 %] p = 0,0001	NA [NA; NA] NA

UE	Ibrutinib + Obinutuzumab		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N [a] (%)	**Median [95 %-KI] (Monate)**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median [95 %-KI] (Monate)**	**OR [95 %-KI] p-Wert [b]**	**RR [95 %-KI] p-Wert [b]**	**RD [95 %-KI] p-Wert [b]**	**HR [95 %-KI] p-Wert [c]**
Erkrankungen des Nervensystems								
Gesamte SOC	28/73 (38,4 %)	NA [25,46; NA]	25/71 (35,2 %)	NA [NA; NA]	1,10 [0,56; 2,14] p = 0,9143	1,06 [0,69; 1,64] p = 0,7803	2,30 % [-13,90 %; 18,50 %] p = 0,7820	0,64 [0,35; 1,17] p = 0,1466
Schwindelgefühl	11/73 (15,1 %)	NA [NA; NA]	4/71 (5,6 %)	NA [NA; NA]	2,64 [0,79; 8,84] p = 0,1691	2,31 [0,83; 6,37] p = 0,1003	8,30 % [-1,50 %; 18,10 %] p = 0,0965	1,75 [0,52; 5,87] p = 0,3664
Kopfschmerz	6/73 (8,2 %)	NA [NA; NA]	10/71 (14,1 %)	NA [NA; NA]	0,54 [0,18; 1,61] p = 0,4004	0,59 [0,23; 1,52] p = 0,2688	-5,80 % [-16,10 %; 4,40 %] p = 0,2656	0,40 [0,13; 1,21] p = 0,1054
Augenerkrankungen								
Gesamte SOC	27/73 (37,0 %)	NA [34,83; NA]	10/71 (14,1 %)	NA [NA; NA]	3,69 [1,61; 8,44] p = 0,0024	2,66 [1,40; 5,07] p = 0,0015	23,60 % [9,80 %; 37,40 %] p = 0,0008	1,18 [0,52; 2,71] p = 0,6904
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen								
Gesamte SOC	25/73 (34,2 %)	NA [34,33; NA]	17/71 (23,9 %)	NA [NA; NA]	1,55 [0,74; 3,25] p = 0,3339	1,35 [0,81; 2,26] p = 0,2512	8,80 % [-5,90 %; 23,50 %] p = 0,2427	0,78 [0,39; 1,57] p = 0,4943
Hyperurikämie	8/73 (11,0 %)	NA [NA; NA]	0/71 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	9,80 % [2,90 %; 16,70 %] p = 0,0052	NA [NA; NA] NA

UE	Ibrutinib + Obinutuzumab		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N [a] (%)	**Median [95 %-KI] (Monate)**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median [95 %-KI] (Monate)**	**OR [95 %-KI] p-Wert [b]**	**RR [95 %-KI] p-Wert [b]**	**RD [95 %-KI] p-Wert [b]**	**HR [95 %-KI] p-Wert [c]**
Untersuchungen								
Gesamte SOC	21/73 (28,8 %)	NA [NA; NA]	16/71 (22,5 %)	25,56 [NA; NA]	1,36 [0,64; 2,88] p = 0,5389	1,26 [0,71; 2,25] p = 0,4222	6,00 % [-8,50 %; 20,50 %] p = 0,4186	0,85 [0,42; 1,72] p = 0,6478
Erkrankungen der Nieren und Harnwege								
Gesamte SOC	15/73 (20,5 %)	NA [NA; NA]	7/71 (9,9 %)	NA [NA; NA]	2,69 [0,98; 7,42] p = 0,0808	2,38 [0,96; 5,88] p = 0,0499	11,70 % [0,30 %; 23,20 %] p = 0,0438	0,86 [0,27; 2,70] p = 0,7966
Psychiatrische Erkrankungen								
Gesamte SOC	14/73 (19,2 %)	NA [NA; NA]	9/71 (12,7 %)	NA [NA; NA]	1,57 [0,64; 3,87] p = 0,4496	1,48 [0,67; 3,26] p = 0,3267	6,10 % [-6,00 %; 18,30 %] p = 0,3219	0,87 [0,34; 2,22] p = 0,7709
Angst	8/73 (11,0 %)	NA [NA; NA]	4/71 (5,6 %)	NA [NA; NA]	1,91 [0,55; 6,66] p = 0,4688	1,85 [0,56; 6,12] p = 0,3047	4,80 % [-4,20 %; 13,90 %] p = 0,2953	1,11 [0,30; 4,16] p = 0,8770
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)								
Gesamte SOC	13/73 (17,8 %)	NA [NA; NA]	7/71 (9,9 %)	NA [NA; NA]	2,06 [0,76; 5,59] p = 0,2350	1,83 [0,79; 4,27] p = 0,1543	8,30 % [-2,90 %; 19,40 %] p = 0,1469	0,28 [0,06; 1,33] p = 0,1077

UE	Ibrutinib + Obinutuzumab		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N [a] (%)	**Median [95 %-KI] (Monate)**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median [95 %-KI] (Monate)**	**OR [95 %-KI] p-Wert [b]**	**RR [95 %-KI] p-Wert [b]**	**RD [95 %-KI] p-Wert [b]**	**HR [95 %-KI] p-Wert [c]**
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse								
Gesamte SOC	11/73 (15,1 %)	NA [NA; NA]	5/71 (7,0 %)	NA [NA; NA]	2,06 [0,71; 5,98] p = 0,2365	1,98 [0,75; 5,22] p = 0,1489	7,60 % [-3,10 %; 18,40 %] p = 0,1647	0,96 [0,28; 3,33] p = 0,9538
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths								
Gesamte SOC	8/73 (11,0 %)	NA [NA; NA]	4/71 (5,6 %)	NA [NA; NA]	1,80 [0,54; 6,04] p = 0,4691	1,76 [0,59; 5,26] p = 0,3046	4,80 % [-4,60 %; 14,30 %] p = 0,3189	0,87 [0,22; 3,51] p = 0,8459

a: Analyse-Population: *Safety* Population.
b: *Odds Ratio, relatives Risiko* und *Risikodifferenz* (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach den Faktoren ECOG PS und Zytogenetik. Ein OR/RR/RD > 1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Obinutuzumab an.
c: *Hazard Ratio* (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach den Faktoren ECOG PS und Zytogenetik. Ein HR < 1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Obinutuzumab an. p-Wert berechnet mittels Wald-Test stratifiziert nach ECOG PS und Zytogenetik.

Abkürzungen: CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; ECOG PS: *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; HR: *Hazard Ratio*; OR: *Odds Ratio*; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA.: nicht abschätzbar; PT: *Preferred Term*; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie *(Randomized Controlled Trial)*; SOC: *System Organ Class*; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; UE: unerwünschtes Ereignis

Quelle: (41)

4.3.1.3.1.6.2.2 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-50: Detaildarstellung der ≥ 5 %- häufigsten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse nach der Klassifikation *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation FCR-ungeeignet

UE	Ibrutinib + Obinutuzumab		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N [a] (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert [b]	RR [95 %-KI] p-Wert [b]	RD [95 %-KI] p-Wert [b]	HR [95 %-KI] p-Wert [c]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen								
Gesamte SOC	16/73 (21,9 %)	NA [NA; NA]	9/71 (12,7 %)	10,61 [NA; NA]	2,30 [0,90; 5,84] p = 0,1239	1,97 [0,91; 4,28] p = 0,0799	11,00 % [-1,00 %; 23,00 %] p = 0,0719	0,84 [0,30; 2,31] p = 0,7293
Pneumonie	6/73 (8,2 %)	NA [NA; NA]	4/71 (5,6 %)	10,61 [NA; NA]	1,58 [0,41; 6,14] p = 0,7522	1,48 [0,46; 4,81] p = 0,5137	2,70 % [-5,30 %; 10,80 %] p = 0,5069	0,38 [0,07; 2,08] p = 0,2634
Herzerkrankungen								
Gesamte SOC	9/73 (12,3 %)	NA [NA; NA]	0/71 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	11,90 % [4,40 %; 19,40 %] p = 0,0018	NA [NA; NA] NA
Vorhofflimmern	4/73 (5,5 %)	NA [NA; NA]	0/71 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,60 % [0,30 %; 10,90 %] p = 0,0384	NA [NA; NA] NA
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)								
Gesamte SOC	9/73 (12,3 %)	NA [NA; NA]	3/71 (4,2 %)	NA [NA; NA]	3,20 [0,84; 12,20] p = 0,1351	2,95 [0,83; 10,49] p = 0,0753	8,30 % [-0,70 %; 17,40 %] p = 0,0706	0,64 [0,11; 3,80] p = 0,6190

UE	Ibrutinib + Obinutuzumab		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N [a] (%)	**Median [95 %-KI] (Monate)**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median [95 %-KI] (Monate)**	**OR [95 %-KI] p-Wert [b]**	**RR [95 %-KI] p-Wert [b]**	**RD [95 %-KI] p-Wert [b]**	**HR [95 %-KI] p-Wert [c]**
Erkrankungen des Nervensystems								
Gesamte SOC	8/73 (11,0 %)	NA [NA; NA]	1/71 (1,4 %)	NA [NA; NA]	7,93 [1,01; 61,99] p = 0,0352	7,93 [0,98; 63,98] p = 0,0173	9,80 % [1,90 %; 17,60 %] p = 0,0152	1,07 [0,07; 15,65] p = 0,9615
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts								
Gesamte SOC	6/73 (8,2 %)	NA [NA; NA]	0/71 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	8,40 % [2,00 %; 14,80 %] p = 0,0100	NA [NA; NA] NA
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen								
Gesamte SOC	6/73 (8,2 %)	NA [NA; NA]	7/71 (9,9 %)	NA [NA; NA]	0,98 [0,30; 3,19] p = 1,0000	0,98 [0,33; 2,92] p = 0,9777	-0,10 % [-9,30 %; 9,10 %] p = 0,9776	0,48 [0,12; 1,91] p = 0,2950
Infusionsreaktionen	2/73 (2,7 %)	NA [NA; NA]	4/71 (5,6 %)	NA [NA; NA]	0,65 [0,11; 3,97] p = 0,9858	0,66 [0,11; 3,84] p = 0,6389	-1,50 % [-7,60 %; 4,70 %] p = 0,6396	0,64 [0,11; 3,85] p = 0,6290
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems								
Gesamte SOC	5/73 (6,8 %)	NA [NA; NA]	7/71 (9,9 %)	NA [NA; NA]	0,64 [0,20; 2,04] p = 0,6325	0,66 [0,23; 1,89] p = 0,4367	-3,60 % [-13,00 %; 5,80 %] p = 0,4486	0,36 [0,09; 1,42] p = 0,1434

UE	Ibrutinib + Obinutuzumab		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N [a] (%)	**Median [95 %-KI] (Monate)**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median [95 %-KI] (Monate)**	**OR [95 %-KI] p-Wert [b]**	**RR [95 %-KI] p-Wert [b]**	**RD [95 %-KI] p-Wert [b]**	**HR [95 %-KI] p-Wert [c]**
Febrile Neutropenie	3/73 (4,1 %)	NA [NA; NA]	5/71 (7,0 %)	NA [NA; NA]	0,57 [0,13; 2,52] p = 0,7044	0,59 [0,15; 2,37] p = 0,4563	-2,90 % [-10,50 %; 4,70 %] p = 0,4555	0,38 [0,07; 1,97] p = 0,2513
Erkrankungen der Nieren und Harnwege								
Gesamte SOC	4/73 (5,5 %)	NA [NA; NA]	0/71 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,90 % [-0,10 %; 9,90 %] p = 0,0543	NA [NA; NA] NA
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen								
Gesamte SOC	1/73 (1,4 %)	NA [NA; NA]	5/71 (7,0 %)	NA [NA; NA]	0,14 [0,01; 1,37] p = 0,1245	0,18 [0,03; 1,22] p = 0,0515	-6,40 % [-13,00 %; 0,30 %] p = 0,0594	NA [NA; NA] p = 0,9964
Tumorlysesyndrom	0/73 (0,0 %)	NA [NA; NA]	4/71 (5,6 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-5,70 % [-11,10 %; -0,20 %] p = 0,0406	NA [NA; NA] NA

UE	Ibrutinib + Obinutuzumab		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N [a] (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert [b]	RR [95 %-KI] p-Wert [b]	RD [95 %-KI] p-Wert [b]	HR [95 %-KI] p-Wert [c]

a: Analyse-Population: Safety Population.
b: Odds Ratio, relatives Risiko und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach den Faktoren ECOG PS und Zytogenetik. Ein OR/RR/RD > 1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Obinutuzumab an.
c: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach den Faktoren ECOG PS und Zytogenetik. Ein HR < 1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Obinutuzumab an. p-Wert berechnet mittels Wald-Test stratifiziert nach ECOG PS und Zytogenetik.

Abkürzungen: HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: *Odds Ratio*; PT: *Preferred Term*; SOC: *System Organ Class*; ; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie *(Randomized Controlled Trial);* RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; UE: unerwünschtes Ereignis

Quelle: (41)

4.3.1.3.1.6.2.3 Schwere unerwünschten Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3)

Tabelle 4-51: Detaildarstellung der ≥ 5 %- häufigsten schweren unerwünschten Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3) nach der Klassifikation *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation FCR-ungeeignet

UE	Ibrutinib + Obinutuzumab		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert [a]	RR [95 %-KI] p-Wert [a]	RD [95 %-KI] p-Wert [a]	HR [95 %-KI] p-Wert [b]
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems								
Gesamte SOC	35/73 (47,9 %)	NA [7,39; NA]	41/71 (57,7 %)	4,37 [3,25; NA]	0,60 [0,30; 1,19] p = 0,1927	0,80 [0,59; 1,08] p = 0,1416	-12,00 % [-27,80 %; 3,80 %] p = 0,1371	0,49 [0,29; 0,80] **p = 0,0049**
Neutropenie	27/73 (37,0 %)	NA [14,85; NA]	35/71 (49,3 %)	5,65 [4,04; NA]	0,57 [0,29; 1,11] p = 0,1258	0,72 [0,48; 1,07] p = 0,0902	-14,00 % [-30,20 %; 2,20 %] p = 0,0906	0,44 [0,25; 0,76] **p = 0,0032**
Thrombozytopenie	15/73 (20,5 %)	NA [NA; NA]	7/71 (9,9 %)	NA [NA; NA]	2,20 [0,84; 5,80] p = 0,1664	1,97 [0,84; 4,65] p = 0,1073	9,70 % [-1,90 %; 21,20 %] p = 0,1017	1,68 [0,66; 4,24] p = 0,2740
Febrile Neutropenie	4/73 (5,5 %)	NA [NA; NA]	6/71 (8,5 %)	NA [NA; NA]	0,64 [0,18; 2,37] p = 0,7321	0,66 [0,19; 2,25] p = 0,5037	-2,90 % [-11,40 %; 5,60 %] p = 0,5045	0,32 [0,06; 1,56] p = 0,1581
Anämie	2/73 (2,7 %)	NA [NA; NA]	6/71 (8,5 %)	NA [NA; NA]	0,29 [0,06; 1,39] p = 0,1906	0,30 [0,07; 1,35] p = 0,0954	-6,40 % [-14,30 %; 1,40 %] p = 0,1091	0,13 [0,01; 1,09] p = 0,0596

UE	Ibrutinib + Obinutuzumab		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert [a]	RR [95 %-KI] p-Wert [a]	RD [95 %-KI] p-Wert [a]	HR [95 %-KI] p-Wert [b]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen								
Gesamte SOC	18/73 (24,7 %)	NA [NA; NA]	11/71 (15,5 %)	10,61 [10,61; 27,40]	1,97 [0,83; 4,67] p = 0,1835	1,73 [0,85; 3,50] p = 0,1255	10,30 % [-2,50 %; 23,10 %] p = 0,1151	0,70 [0,27; 1,80] p = 0,4593
Pneumonie	8/73 (11,0 %)	NA [NA; NA]	4/71 (5,6 %)	10,61 [NA; NA]	2,21 [0,61; 8,05] p = 0,3681	1,97 [0,65; 6,04] p = 0,2283	5,50 % [-3,30 %; 14,30 %] p = 0,2177	0,81 [0,20; 3,29] p = 0,7675
Herzerkrankungen								
Gesamte SOC	10/73 (13,7 %)	NA [NA; NA]	0/71 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	13,30 % [5,50 %; 21,10 %] p = 0,0009	NA [NA; NA] NA
Vorhofflimmern	5/73 (6,8 %)	NA [NA; NA]	0/71 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	7,00 % [1,10 %; 12,90 %] p = 0,0197	NA [NA; NA] NA
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts								
Gesamte SOC	7/73 (9,6 %)	NA [NA; NA]	0/71 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	9,80 % [2,90 %; 16,60 %] p = 0,0051	NA [NA; NA] NA

UE	Ibrutinib + Obinutuzumab		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Median [95 %-KI] (Monate)**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median [95 %-KI] (Monate)**	**OR [95 %-KI] p-Wert [a]**	**RR [95 %-KI] p-Wert [a]**	**RD [95 %-KI] p-Wert [a]**	**HR [95 %-KI] p-Wert [b]**
Untersuchungen								
Gesamte SOC	7/73 (9,6 %)	NA [NA; NA]	2/71 (2,8 %)	NA [NA; NA]	3,42 [0,67; 17,37] p = 0,2308	3,20 [0,66; 15,39] p = 0,1249	6,20 % [-1,40 %; 13,90 %] p = 0,1115	2,13 [0,41; 11,12] p = 0,3721
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen								
Gesamte SOC	6/73 (8,2 %)	NA [NA; NA]	8/71 (11,3 %)	NA [NA; NA]	0,83 [0,27; 2,60] p = 0,9759	0,84 [0,30; 2,39] p = 0,7498	-1,60 % [-11,10 %; 8,00 %] p = 0,7491	0,46 [0,13; 1,62] p = 0,2264
Infusionsreaktionen	2/73 (2,7 %)	NA [NA; NA]	6/71 (8,5 %)	NA [NA; NA]	0,38 [0,07; 2,01] p = 0,4288	0,39 [0,08; 1,98] p = 0,2383	-4,30 % [-11,50 %; 2,90 %] p = 0,2402	0,38 [0,07; 1,96] p = 0,2480
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)								
Gesamte SOC	6/73 (8,2 %)	NA [NA; NA]	2/71 (2,8 %)	NA [NA; NA]	3,24 [0,62; 17,00] p = 0,2806	2,97 [0,63; 14,02] p = 0,1502	5,60 % [-1,80 %; 13,00 %] p = 0,1407	1,01 [0,14; 7,19] p = 0,9905
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums								
Gesamte SOC	6/73 (8,2 %)	NA [NA; NA]	2/71 (2,8 %)	10,61 [NA; NA]	3,11 [0,61; 15,81] p = 0,2883	2,95 [0,62; 14,16] p = 0,1557	5,60 % [-2,00 %; 13,10 %] p = 0,1470	1,53 [0,26; 9,03] p = 0,6367

UE	Ibrutinib + Obinutuzumab		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert [a]	RR [95 %-KI] p-Wert [a]	RD [95 %-KI] p-Wert [a]	HR [95 %-KI] p-Wert [b]
Erkrankungen des Nervensystems								
Gesamte SOC	5/73 (6,8 %)	NA [NA; NA]	2/71 (2,8 %)	NA [NA; NA]	2,48 [0,47; 12,98] p = 0,4568	2,48 [0,48; 12,86] p = 0,2578	4,20 % [-3,00 %; 11,30 %] p = 0,2567	0,13 [0,01; 3,25] p = 0,2173
Erkrankungen der Nieren und Harnwege								
Gesamte SOC	5/73 (6,8 %)	NA [NA; NA]	0/71 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	6,30 % [0,70 %; 11,90 %] p = 0,0279	NA [NA; NA] NA
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes								
Gesamte SOC	4/73 (5,5 %)	NA [NA; NA]	0/71 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,60 % [0,30 %; 10,90 %] p = 0,0384	NA [NA; NA] NA

UE	Ibrutinib + Obinutuzumab		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Median [95 %-KI] (Monate)**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median [95 %-KI] (Monate)**	**OR [95 %-KI] p-Wert [a]**	**RR [95 %-KI] p-Wert [a]**	**RD [95 %-KI] p-Wert [a]**	**HR [95 %-KI] p-Wert [b]**
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen								
Gesamte SOC	3/73 (4,1 %)	NA [NA; NA]	6/71 (8,5 %)	NA [NA; NA]	0,42 [0,10; 1,73] p = 0,3743	0,46 [0,13; 1,61] p = 0,2176	-5,00 % [-13,10 %; 3,10 %] p = 0,2273	NA [NA; NA] p = 0,9938

a: Analyse-Population: *Safety* Population.
b: *Odds Ratio, relatives Risiko* und *Risikodifferenz* (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach den Faktoren ECOG PS und Zytogenetik. Ein OR/RR/RD > 1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Obinutuzumab an.
c: *Hazard Ratio* (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach den Faktoren ECOG PS und Zytogenetik. Ein HR < 1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Obinutuzumab an. Der p-Wert berechnet mittels Wald-Test stratifiziert nach ECOG PS und Zytogenetik.

Abkürzungen: CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; ECOG PS: *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; HR: *Hazard Ratio*; OR: *Odds Ratio*; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; PT: *Preferred Term*; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie *(Randomized Controlled Trial)*; SOC: *System Organ Class*; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; UE: unerwünschtes Ereignis

Quelle: (41)

4.3.1.3.1.6.2.4 Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen

Tabelle 4-52: Detaildarstellung der ≥ 1 %- häufigsten unerwünschten Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten nach der Klassifikation *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation FCR-ungeeignet

	Ibrutinib + Obinutuzumab		**Chlorambucil + Obinutuzumab**		**Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab**			
	Patienten mit Ereignis n/N [a] (%)	**Median [95 %-KI] (Monate)**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median [95 %-KI] (Monate)**	**OR [95 %-KI] p-Wert [b]**	**RR [95 %-KI] p-Wert [b]**	**RD [95 %-KI] p-Wert [b]**	**HR [95 %-KI] p-Wert [c]**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen								
Gesamte SOC	4/73 (5,5 %)	NA [NA; NA]	1/71 (1,4 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] p = 0,1226	NA [NA; NA] p = 0,0444	5,60 % [0,30 %; 10,90 %] p = 0,0387	NA [NA; NA] NA
Bronchopulmonale Aspergillose	1/73 (1,4 %)	NA [NA; NA]	0/71 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,40 % [-1,30 %; 4,10 %] p = 0,3118	NA [NA; NA] NA
Pneumonie	1/73 (1,4 %)	NA [NA; NA]	0/71 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,40 % [-1,30 %; 4,10 %] p = 0,3118	NA [NA; NA] NA
Prostatainfektion	1/73 (1,4 %)	NA [NA; NA]	0/71 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,40 % [-1,30 %; 4,10 %] p = 0,3118	NA [NA; NA] NA
Atemwegsinfektion	1/73 (1,4 %)	NA [NA; NA]	0/71 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,40 % [-1,30 %; 4,10 %] p = 0,3118	NA [NA; NA] NA

	Ibrutinib + Obinutuzumab		**Chlorambucil + Obinutuzumab**		**Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab**			
	Patienten mit Ereignis n/N [a] (%)	**Median [95 %-KI] (Monate)**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median [95 %-KI] (Monate)**	**OR [95 %-KI] p-Wert [b]**	**RR [95 %-KI] p-Wert [b]**	**RD [95 %-KI] p-Wert [b]**	**HR [95 %-KI] p-Wert [c]**
Sepsis	0/73 (0,0 %)	NA [NA; NA]	1/71 (1,4 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,00 % [0,00 %; 0,00 %] NA	NA [NA; NA] NA
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)								
Gesamte SOC	4/73 (5,5 %)	NA [NA; NA]	1/71 (1,4 %)	NA [NA; NA]	4,06 [0,46; 36,12] p = 0,3729	3,94 [0,45; 34,54] p = 0,1775	4,20 % [-1,80 %; 10,20 %] p = 0,1722	0,98 [0,06; 15,67] p = 0,9885
Adenokarzinom des Magens	1/73 (1,4 %)	NA [NA; NA]	0/71 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,40 % [-1,30 %; 4,10 %] p = 0,3118	NA [NA; NA] NA
Kolonkarzinom	1/73 (1,4 %)	NA [NA; NA]	0/71 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,40 % [-1,30 %; 4,10 %] p = 0,3095	NA [NA; NA] NA
Myelodysplastisches Syndrom	1/73 (1,4 %)	NA [NA; NA]	0/71 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,40 % [-1,30 %; 4,10 %] p = 0,3095	NA [NA; NA] NA
Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom	1/73 (1,4 %)	NA [NA; NA]	0/71 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,40 % [-1,30 %; 4,10 %] p = 0,3118	NA [NA; NA] NA

	Ibrutinib + Obinutuzumab		**Chlorambucil + Obinutuzumab**		**Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab**			
	Patienten mit Ereignis n/N [a] (%)	**Median [95 %-KI] (Monate)**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median [95 %-KI] (Monate)**	**OR [95 %-KI] p-Wert [b]**	**RR [95 %-KI] p-Wert [b]**	**RD [95 %-KI] p-Wert [b]**	**HR [95 %-KI] p-Wert [c]**
Keratoakanthom	0/73 (0,0 %)	NA [NA; NA]	1/71 (1,4 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,40 % [-4,20 %; 1,40 %] p = 0,3158	NA [NA; NA] NA
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems								
Gesamte SOC	3/73 (4,1 %)	NA [NA; NA]	3/71 (4,2 %)	NA [NA; NA]	0,98 [0,19; 5,02] p = 1,0000	0,98 [0,21; 4,72] p = 0,9845	-0,10 % [-6,70 %; 6,60 %] p = 0,9845	0,65 [0,11; 3,90] p = 0,6392
Thrombozytopenie	2/73 (2,7 %)	NA [NA; NA]	1/71 (1,4 %)	NA [NA; NA]	1,99 [0,18; 22,12] p = 1,0000	1,97 [0,18; 21,31] p = 0,5698	1,40 % [-3,30 %; 6,10 %] p = 0,5666	1,97 [0,18; 21,73] p = 0,5809
Anaemie aplastisch	1/73 (1,4 %)	NA [NA; NA]	0/71 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,40 % [-1,30 %; 4,10 %] p = 0,3118	NA [NA; NA] NA
Anämie	0/73 (0,0 %)	NA [NA; NA]	1/71 (1,4 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,40 % [-4,20 %; 1,40 %] p = 0,3158	NA [NA; NA] NA
Febrile Neutropenie	0/73 (0,0 %)	NA [NA; NA]	1/71 (1,4 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,40 % [-4,20 %; 1,40 %] p = 0,3158	NA [NA; NA] NA

	Ibrutinib + Obinutuzumab		**Chlorambucil + Obinutuzumab**		**Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab**			
	Patienten mit Ereignis n/N [a] (%)	**Median [95 %-KI] (Monate)**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median [95 %-KI] (Monate)**	**OR [95 %-KI] p-Wert [b]**	**RR [95 %-KI] p-Wert [b]**	**RD [95 %-KI] p-Wert [b]**	**HR [95 %-KI] p-Wert [c]**
Herzerkrankungen								
Gesamte SOC	3/73 (4,1 %)	NA [NA; NA]	0/71 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,20 % [-0,40 %; 8,80 %] p = 0,0750	NA [NA; NA] NA
Vorhofflimmern	1/73 (1,4 %)	NA [NA; NA]	0/71 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,40 % [-1,30 %; 4,10 %] p = 0,3118	NA [NA; NA] NA
Herzstillstand	1/73 (1,4 %)	NA [NA; NA]	0/71 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,40 % [-1,30 %; 4,10 %] p = 0,3095	NA [NA; NA] NA
Ventrikuläre Extrasystolen	1/73 (1,4 %)	NA [NA; NA]	0/71 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,40 % [-1,30 %; 4,10 %] p = 0,3118	NA [NA; NA] NA
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts								
Gesamte SOC	3/73 (4,1 %)	NA [NA; NA]	1/71 (1,4 %)	NA [NA; NA]	3,06 [0,31; 30,38] p = 0,6320	2,94 [0,32; 27,42] p = 0,3195	2,80 % [-2,60 %; 8,10 %] p = 0,3128	0,97 [0,06; 15,54] p = 0,9841
Stomatitis	2/73 (2,7 %)	NA [NA; NA]	0/71 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,80 % [-1,00 %; 6,60 %] p = 0,1497	NA [NA; NA] NA

	Ibrutinib + Obinutuzumab		**Chlorambucil + Obinutuzumab**		**Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab**			
	Patienten mit Ereignis n/N [a] (%)	**Median [95 %-KI] (Monate)**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median [95 %-KI] (Monate)**	**OR [95 %-KI] p-Wert [b]**	**RR [95 %-KI] p-Wert [b]**	**RD [95 %-KI] p-Wert [b]**	**HR [95 %-KI] p-Wert [c]**
Diarrhoe	1/73 (1,4 %)	NA [NA; NA]	0/71 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,40 % [-1,30 %; 4,10 %] p = 0,3118	NA [NA; NA] NA
Erbrechen	0/73 (0,0 %)	NA [NA; NA]	1/71 (1,4 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,40 % [-4,20 %; 1,40 %] p = 0,3158	NA [NA; NA] NA
Erkrankungen des Nervensystems								
Gesamte SOC	2/73 (2,7 %)	NA [NA; NA]	0/71 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,80 % [-1,00 %; 6,60 %] p = 0,1497	NA [NA; NA] NA
Apoplektischer Insult	1/73 (1,4 %)	NA [NA; NA]	0/71 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,40 % [-1,30 %; 4,10 %] p = 0,3118	NA [NA; NA] NA
Hemianopie	1/73 (1,4 %)	NA [NA; NA]	0/71 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,40 % [-1,30 %; 4,10 %] p = 0,3118	NA [NA; NA] NA
Untersuchungen								
Gesamte SOC	1/73 (1,4 %)	NA [NA; NA]	0/71 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,70 % [-1,20 %; 2,60 %] p = 0,4748	NA [NA; NA] NA

	Ibrutinib + Obinutuzumab		**Chlorambucil + Obinutuzumab**		**Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab**			
	Patienten mit Ereignis n/N [a] (%)	**Median [95 %-KI] (Monate)**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median [95 %-KI] (Monate)**	**OR [95 %-KI] p-Wert [b]**	**RR [95 %-KI] p-Wert [b]**	**RD [95 %-KI] p-Wert [b]**	**HR [95 %-KI] p-Wert [c]**
Kreatinin im Blut erhöht	1/73 (1,4 %)	NA [NA; NA]	0/71 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,70 % [-1,20 %; 2,60 %] p = 0,4748	NA [NA; NA] NA
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen								
Gesamte SOC	1/73 (1,4 %)	NA [NA; NA]	0/71 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,40 % [-1,30 %; 4,10 %] p = 0,3095	NA [NA; NA] NA
Osteoarthrose	1/73 (1,4 %)	NA [NA; NA]	0/71 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,40 % [-1,30 %; 4,10 %] p = 0,3095	NA [NA; NA] NA
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen								
Gesamte SOC	0/73 (0,0 %)	NA [NA; NA]	4/71 (5,6 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-5,70 % [-11,10 %; -0,20 %] p = 0,0406	NA [NA; NA] NA
Unabsichtliche Überdosierung	0/73 (0,0 %)	NA [NA; NA]	1/71 (1,4 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,40 % [-4,20 %; 1,40 %] p = 0,3158	NA [NA; NA] NA
Kraniozerebrale Verletzung	0/73 (0,0 %)	NA [NA; NA]	1/71 (1,4 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,40 % [-4,20 %; 1,40 %] p = 0,3182	NA [NA; NA] NA

	Ibrutinib + Obinutuzumab		**Chlorambucil + Obinutuzumab**		**Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab**			
	Patienten mit Ereignis n/N [a] (%)	**Median [95 %-KI] (Monate)**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median [95 %-KI] (Monate)**	**OR [95 %-KI] p-Wert [b]**	**RR [95 %-KI] p-Wert [b]**	**RD [95 %-KI] p-Wert [b]**	**HR [95 %-KI] p-Wert [c]**
Infusionsreaktion	0/73 (0,0 %)	NA [NA; NA]	2/71 (2,8 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-2,80 % [-6,70 %; 1,10 %] p = 0,1531	NA [NA; NA] NA
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen								
Gesamte SOC	0/73 (0,0 %)	NA [NA; NA]	1/71 (1,4 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,40 % [-4,20 %; 1,40 %] p = 0,3158	NA [NA; NA] NA
Tumorlysesyndrom	0/73 (0,0 %)	NA [NA; NA]	1/71 (1,4 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,40 % [-4,20 %; 1,40 %] p = 0,3158	NA [NA; NA] NA
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums								
Gesamte SOC	0/73 (0,0 %)	NA [NA; NA]	2/71 (2,8 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-2,80 % [-6,70 %; 1,10 %] p = 0,1531	NA [NA; NA] NA
Akute respiratorische Insuffizienz	0/73 (0,0 %)	NA [NA; NA]	1/71 (1,4 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,40 % [-4,20 %; 1,40 %] p = 0,3158	NA [NA; NA] NA

	Ibrutinib + Obinutuzumab		**Chlorambucil + Obinutuzumab**		**Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab**			
	Patienten mit Ereignis n/N [a] (%)	**Median [95 %-KI] (Monate)**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median [95 %-KI] (Monate)**	**OR [95 %-KI] p-Wert [b]**	**RR [95 %-KI] p-Wert [b]**	**RD [95 %-KI] p-Wert [b]**	**HR [95 %-KI] p-Wert [c]**
Dyspnoe	0/73 (0,0 %)	NA [NA; NA]	1/71 (1,4 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,40 % [-4,20 %; 1,40 %] p = 0,3158	NA [NA; NA] NA

a: Analyse-Population: *Safety* Population.
b: *Odds Ratio, relatives Risiko* und *Risikodifferenz* (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach den Faktoren ECOG PS und Zytogenetik. Ein OR/RR/RD > 1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Obinutuzumab an.
c: *Hazard Ratio* (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach den Faktoren ECOG PS und Zytogenetik. Ein HR < 1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Obinutuzumab an. Der p-Wert berechnet mittels Wald-Test stratifiziert nach ECOG PS und Zytogenetik.

Abkürzungen: CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; ECOG PS: *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; HR: *Hazard Ratio*; OR: *Odds Ratio*; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; PT: *Preferred Term*; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie *(Randomized Controlled Trial)*; SOC: *System Organ Class*; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; UE: unerwünschtes Ereignis

Quelle: (41)

4.3.1.3.1.6.2.5 Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse

Tabelle 4-53: Detaildarstellung der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse nach der Klassifikation *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation FCR-ungeeignet

UE	Ibrutinib + Obinutuzumab		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N [a] (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate)	OR [95 %-KI] p-Wert [b]	RR [95 %-KI] p-Wert [b]	RD [95 %-KI] p-Wert [b]	HR [95 %-KI] p-Wert [c]
UE von besonderem Interesse (schwere Blutungen)								
Angepasste SMQ	1/73 (1,4 %)	NA [NA; NA]	0/71 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,40 % [-1,30 %; 4,10 %] p = 0,3118	NA [NA; NA] NA
PT Ekchymose	1/73 (1,4 %)	NA [NA; NA]	0/71 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,40 % [-1,30 %; 4,10 %] p = 0,3118	NA [NA; NA] NA

a: Analyse-Population: *Safety* Population.
b: *Odds Ratio,* r*elatives Risiko* und *Risikodifferenz* (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach den Faktoren ECOG PS und Zytogenetik. Ein OR/RR/RD > 1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Obinutuzumab an.
c: *Hazard Ratio* (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach den Faktoren ECOG PS und Zytogenetik. Ein HR < 1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Obinutuzumab an. Der p-Wert berechnet mittels Wald-Test stratifiziert nach ECOG PS und Zytogenetik.

Abkürzungen: CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; ECOG PS: *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; HR: *Hazard Ratio*; OR: *Odds Ratio*; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; PT: *Preferred Term*; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie *(Randomized Controlled Trial)*; SMQ: *Standardised MedDRA Query*; SOC: *System Organ Class*; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; UE: unerwünschtes Ereignis

Quelle: (41)

4.3.1.3.1.6.2.6 Zusammenfassung der Ergebnisse

Jegliche unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Für einen Teil der ***jeglichen unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT*** treten in der Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten zum 2. Datenschnitt statistisch signifikante Unterschiede in der zeitadjustierten Analyse zwischen dem Ibrutinib + Obinutuzumab-Arm und dem Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm auf.

Unerwünschte Ereignissen treten häufiger für folgende SOCs im Interventionsarms mit Ibrutinib + Obinutuzumab auf: SOC *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes* und in der SOC *Herzerkrankungen.* In der SOC *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes* und in der SOC *Herzerkrankungen* treten für *schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3)* häufiger Ereignisse im Interventionsarm auf. In der SOC *Herzerkrankungen* treten ebenfalls für *schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* häufiger Ereignisse im Ibrutinib + Obinutuzumab Arm auf. In der zeitadjustierten Analyse zeigen sich für die SOC *Herzerkrankungen* für *schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* und *schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3)* keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Die *Hazard Ratio* kann aufgrund fehlender Ereignisse im Vergleichsarm nicht berechnet werden. In der gesamten Studienpopulation ließ sich eine *Hazard Ratio* berechnen. Dort zeigte sich für die SOC *Herzerkrankungen* weder für *schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3)* noch für *schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* ein statistisch signifikanter Nachteil in der zeitadjustierten Analyse (Anhang 4-G).

In folgenden unerwünschten Ereignissen zeigt sich für *jegliche unerwünschte Ereignisse* in der zeitadjustierten Analyse ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten des Interventionsarms mit Ibrutinib + Obinutuzumab: PT *Neutropenie*, PT *Anämie*, PT *Übelkeit*, PT *Infusionsreaktionen* und SOC *Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen*.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Für ***schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT*** ergeben sich in der Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten zum 2. Datenschnitt keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen dem Ibrutinib + Obinutuzumab-Arm und dem Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm, bzw. ist eine zeitadjustierte Analyse aufgrund fehlender Ereignisse nicht möglich.

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC und PT

Für folgende ***schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC und PT*** ergeben sich für der Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten zum 2. Datenschnitt statistisch signifikante Unterschiede in der zeitadjustierten Analyse zwischen dem Ibrutinib + Obinutuzumab-Arm und dem Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm.

In folgenden unerwünschten Ereignissen zeigt sich in der zeitadjustierten Analyse ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten des Interventionsarms mit Ibrutinib + Obinutuzumab: SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* und PT *Neutropenie*.

Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten nach SOC und PT

Für ***unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten nach SOC und PT*** ergeben sich zum 2. Datenschnitt keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen dem Ibrutinib + Obinutuzumab-Arm und dem Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm in der Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten, bzw. ist eine zeitadjustierte Analyse aufgrund fehlender Ereignisse nicht möglich.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse nach SOC und PT

Für ***unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse nach SOC und PT*** ist aufgrund fehlender Ereignisse im Kontrollarm ist eine zeitadjustierte Analyse für die Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten nicht möglich.

4.3.1.3.1.6.3 Unerwünschte Ereignisse auf SOC und PT Ebene – FCR-ungeeignet (konservativ)

In diesem Modulabschnitt werden lediglich die statistisch signifikanten Ergebnisse auf SOC- und PT-Ebene für die Sensitivitätsbetrachtung des konservativen Zuschnitts der FCR-ungeeigneten Patienten dargestellt. Alle weiteren Ergebnisse und die für die Subgruppen sind im Anhang 4-G enthalten.

Tabelle 4-54: Detaildarstellung der ≥ 10 % häufigsten jeglichen unerwünschten Ereignisse nach der Klassifikation *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Sensitivitätsanalyse – FCR-ungeeignet (konservativ)

	Ibrutinib + Obinutuzumab		**Chlorambucil + Obinutuzumab**		**Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab**			
	Patienten mit Ereignis n/N [a] (%)	**Median [95 %-KI] (Monate)**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median [95 %-KI] (Monate)**	**OR [95 %-KI] p-Wert [b]**	**RR [95 %-KI] p-Wert [b]**	**RD [95 %-KI] p-Wert [b]**	**HR [95 %-KI] p-Wert [c]**
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts								
Übelkeit	7/55 (12,7 %)	NA [NA; NA]	15/59 (25,4 %)	NA [NA; NA]	0,42 [0,15; 1,15] p = 0,1423	0,51 [0,23; 1,14] p = 0,0900	-12,50 % [-26,60 %; 1,60 %] p = 0,0824	0,27 [0,10; 0,76] **p = 0,0128**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems								
Neutropenie	22/55 (40,0 %)	NA [6,47; NA]	37/59 (62,7 %)	3,68 [2,76; 4,63]	0,34 [0,15; 0,75] p = 0,0119	0,61 [0,42; 0,89] p = 0,0073	-24,90 % [-42,30 %; -7,50 %] p = 0,0050	0,41 [0,23; 0,71] **p = 0,0017**
Herzerkrankungen								
Gesamte SOC	25/55 (45,5 %)	38,14 [12,85; NA]	4/59 (6,8 %)	NA [NA; NA]	10,05 [3,13; 32,31] p < 0,0001	6,00 [2,33; 15,41] p < 0,0001	37,60 % [22,70 %; 52,60 %] p < 0,0001	4,64 [1,55; 13,93] **p = 0,0062**
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen								
Gesamte SOC	25/55 (45,5 %)	38,64 [8,08; NA]	36/59 (61,0 %)	2,79 [0,03; 6,47]	0,56 [0,27; 1,19] p = 0,1854	0,76 [0,54; 1,09] p = 0,1320	-14,30 % [-32,70 %; 4,10 %] p = 0,1269	0,47 [0,27; 0,83] **p = 0,0089**

	Ibrutinib + Obinutuzumab		**Chlorambucil + Obinutuzumab**		**Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab**			
	Patienten mit Ereignis n/N [a] (%)	**Median [95 %-KI] (Monate)**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median [95 %-KI] (Monate)**	**OR [95 %-KI] p-Wert [b]**	**RR [95 %-KI] p-Wert [b]**	**RD [95 %-KI] p-Wert [b]**	**HR [95 %-KI] p-Wert [c]**
Infusionsreaktionen	13/55 (23,6 %)	NA [NA; NA]	29/59 (49,2 %)	NA [0,03; NA]	0,33 [0,15; 0,75] p = 0,0111	0,50 [0,29; 0,85] p = 0,0067	-24,40 % [-41,50 %; -7,30 %] p = 0,0050	0,45 [0,23; 0,86] p = 0,0165

a: Analyse-Population: *Safety* Population.
b: *Odds Ratio, relatives Risiko* und *Risikodifferenz* (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach den Faktoren ECOG PS und Zytogenetik. Ein OR/RR/RD > 1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Obinutuzumab an.
c: *Hazard Ratio* (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach den Faktoren ECOG PS und Zytogenetik. Ein HR < 1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Obinutuzumab an. p-Wert berechnet mittels Wald-Test stratifiziert nach ECOG PS und Zytogenetik.

Abkürzungen: CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; ECOG PS: *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; HR: *Hazard Ratio*; OR: *Odds Ratio*; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; PT: *Preferred Term*; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie *(Randomized Controlled Trial)*; SOC: *System Organ Class*; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; UE: unerwünschtes Ereignis

Quelle: (41)

Tabelle 4-55: Detaildarstellung der ≥ 5 %- häufigsten schweren unerwünschten Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3) nach der Klassifikation *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Sensitivitätsanalyse – FCR-ungeeignet (konservativ)

	Ibrutinib + Obinutuzumab		**Chlorambucil + Obinutuzumab**		**Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab**			
	Patienten mit Ereignis n/N [a](%)	**Median [95 %-KI] (Monate)**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median [95 %-KI] (Monate)**	**OR [95 %-KI] p-Wert [b]**	**RR [95 %-KI] p-Wert [b]**	**RD [95 %-KI] p-Wert [b]**	**HR [95 %-KI] p-Wert [c]**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems								
Gesamte SOC	23/55 (41,8 %)	NA [7,39; NA]	35/59 (59,3 %)	4,21 [2,79; 5,85]	0,43 [0,19; 0,93] p = 0,0476	0,68 [0,47; 0,98] p=0,0306	-19,60% [-37,10%; -2,20%] p = 0,0275	0,45 [0,25; 0,80] **p = 0,0063**
Neutropenie	17/55 (30,9 %)	NA [NA; NA]	30/59 (50,8 %)	5,39 [3,91; NA]	0,41 [0,19; 0,90] p = 0,0317	0,58 [0,36; 0,95] p = 0,0204	-21,40% [-39,30%; -3,60%] p = 0,0185	0,32 [0,16; 0,63] **p = 0,0009**

a: Analyse-Population: *Safety* Population.
b: *Odds Ratio, relatives Risiko* und *Risikodifferenz* (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach den Faktoren ECOG PS und Zytogenetik. Ein OR/RR/RD > 1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Obinutuzumab an.
c: *Hazard Ratio* (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach den Faktoren ECOG PS und Zytogenetik. Ein HR < 1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Obinutuzumab an. Der p-Wert berechnet mittels Wald-Test stratifiziert nach ECOG PS und Zytogenetik.

Abkürzungen: CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; ECOG PS: *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; HR: *Hazard Ratio*; OR: *Odds Ratio*; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; PT: *Preferred Term*; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie *(Randomized Controlled Trial)*; SOC: *System Organ Class*; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; UE: unerwünschtes Ereignis

Quelle: (41)

Jegliche unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Für folgende ***jegliche unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT*** treten zum 2. Datenschnitt statistisch signifikante Unterschiede in der zeitadjustierten Analyse zwischen dem Ibrutinib + Obinutuzumab-Arm und dem Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm in der Sensitivitätsanalyse für den konservativen Zuschnitt der FCR-ungeeigneten Patienten auf.

In der SOC *Herzerkrankungen* treten häufiger Ereignisse im Interventionsarms mit Ibrutinib + Obinutuzumab auf. In der zeitadjustierten Analyse wird dieser Effekt bestätigt.

In folgenden unerwünschten Ereignissen zeigt sich für ***jegliche unerwünschte Ereignisse*** in der zeitadjustierten Analyse ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten des Interventionsarms mit Ibrutinib + Obinutuzumab: PT *Neutropenie*, PT *Übelkeit*, SOC *Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen* und PT *Infusionsreaktionen*.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Für ***schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT*** ergeben sich zum 2. Datenschnitt keine statistisch signifikanten Unterschiede in der zeitadjustierten Analyse zwischen dem Ibrutinib + Obinutuzumab-Arm und dem Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm in der Sensitivitätsanalyse für den konservativen Zuschnitt der FCR-ungeeigneten Patienten bzw. ist eine zeitadjustierte Analyse aufgrund fehlender Ereignisse nicht möglich.

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC und PT

Für folgende ***schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC und PT*** ergeben sich zum 2. Datenschnitt statistisch signifikante Unterschiede in der zeitadjustierten Analyse zwischen dem Ibrutinib + Obinutuzumab-Arm und dem Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm für die Sensitivitätsanalyse für den konservativen Zuschnitt der FCR-ungeeigneten Patienten.

In der zeitadjustierten Analyse zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten des Interventionsarms mit Ibrutinib + Obinutuzumab: SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* und PT *Neutropenie*.

Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten nach SOC und PT

Für ***unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten nach SOC und PT*** ergeben sich zum 2. Datenschnitt keine statistisch signifikanten Unterschiede in der zeitadjustierten Analyse zwischen dem Ibrutinib + Obinutuzumab-Arm und dem Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm in der Sensitivitätsanalyse für den konservativen Zuschnitt der FCR-ungeeigneten Patienten, bzw. ist eine zeitadjustierte Analyse aufgrund fehlender Ereignisse nicht möglich.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse nach SOC und PT

Für ***unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse nach SOC und PT*** ergeben sich zum 2. Datenschnitt keine statistisch signifikanten Unterschiede in der zeitadjustierten Analyse zwischen dem Ibrutinib + Obinutuzumab-Arm und dem Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm in der Sensitivitätsanalyse für den konservativen Zuschnitt der FCR-ungeeigneten Patienten.

Die Ergebnisse zu den Verträglichkeitsendpunkten auf SOC und PT Ebene zeigen zwischen der Teilpopulation FCR-ungeeignet und der Sensitivitätsanalyse FCR-ungeeignet (konservativ) grundsätzlich eine hohe Konsistenz.

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 RCT zugrunde. Eine Meta-Analyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext werden unter Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführt.

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Studienpopulationen 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.

4.3.1.3.2.1 Teilpopulation - FCR-ungeeignete

Tabelle 4-56: Ergebnisse der Interaktionstests der Mortalitäts- und Morbiditätsendpunkte der Studie iLLUMINATE

Endpunkt / Subgruppe	Mortalität	Morbidität					
	Gesamt-überleben [a, b]	**Progressions-freies Überleben (IRC) [a, c]**	**Progressions-freies Überleben (INV) [a, b]**	**Zeit bis zur nachfolgenden Therapie [a, b]**	**Gesamt-ansprechen (IRC) [a, c]**	**Gesamt-ansprechen (INV) [a, b]**	**EQ-5D VAS [a, b]**
Teilpopulation - FCR-ungeeignete							
Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,8139	0,8355	0,4013	0,9914	0,3364	**0,0268**	0,1201
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,4258	0,4500	0,1434	0,9377	0,7685	0,2963	0,8083
Ethnizität (weiß vs. nicht weiß)	0,9999	0,9871	0,9882	0,9943	NA	1,000	0,7428
Geographische Region (USA vs. nicht-USA)	0,9899	0,5833	0,7445	0,1215	**0,0141**	**0,0151**	0,8315
Rai Stadium (Stadium 0-II vs. III-IV)	0,9733	0,0901	0,0951	0,7104	0,2055	0,2811	0,9611
ECOG PS bei Randomisierung (0 vs. 1-2)	0,7076	0,4480	0,7107	0,5283	0,7181	0,4272	0,5600
Bulky Disease (Lymphknotendurchmesser < 5 cm vs. ≥ 5 cm)	0,8980	0,3166	0,2112	0,9983	0,9947	0,6735	0,8199
Cumulative Illness Rating (≤ 6 vs. > 6)	0,2607	0,7205	0,7771	0,9924	0,2641	0,3430	0,3440
Baseline Kreatinin-*Clearance* (< 60 ml/min vs. ≥ 60 ml/min)	0,7246	0,9508	0,5247	0,3846	0,4135	0,9045	0,1299
Del 17p oder TP53 mutiert (ja vs. nein)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

Endpunkt / Subgruppe	Mortalität	Morbidität					
	Gesamt-überleben [a, b]	**Progressions-freies Überleben (IRC) [a, c]**	**Progressions-freies Überleben (INV) [a, b]**	**Zeit bis zur nachfolgenden Therapie [a, b]**	**Gesamt-ansprechen (IRC) [a, c]**	**Gesamt-ansprechen (INV) [a, b]**	**EQ-5D VAS [a, b]**
Del 17p oder TP53 mutiert, Del 11q (ja vs. nein)	0,3868	0,5225	0,2512	0,5338	0,9333	0,5494	0,2587
Hohes Risiko (del 17p oder TP53 mutiert oder del 11q oder IGHV unmutiert) (ja vs. nein)	0,4952	0,0571	**0,0458**	0,0796	**0,0362**	0,9953	0,7806
IGHV (nicht mutiert vs. mutiert)	0,4887	0,0735	0,2133	0,9921	0,3662	0,1376	0,7234
FISH (del 17p vs. del 11q vs. andere)	NA	NA	NA	NA	0,9333	0,5494	NA

a: Analyse Population: ITT-Population.
b: 2. Datenschnitt (26.02.2019).
c: 1. Datenschnitt (26.03.2018).

Abkürzungen: cm: Zentimeter; Del: Deletion; dl: Deziliter; ECOG PS: *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*; visuelle Analogskala des *Euro QoL 5 Dimension 5 Level Questionnaire*; FISH: Fluoreszenz-*in-situ*-Hybridisierung; g: Gramm; IGHV: *Immunoglobulin Heavy Chain Variable Region*; IgM: Imunglobulin M; INV: Prüfarzt (Investigator); IRC: unabhängiges Bewertungsgremium *(Independent Review Committee)*; ITT: *Intention to treat*; L: Liter; mg: Milligramm; min: Minute; ml: Milliliter; NA: nicht abschätzbar; TP53: *Tumor Protein p53;* USA: Vereinigte Staaten von Amerika *(United States of America)*; vs: *versus*

Quelle: (41)

4.3.1.3.2.1.1 Subgruppenanalyse Morbidität – PFS (INV)

Tabelle 4-57: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p < 0,05; Endpunkt Progressionsfreies Überleben (INV) zum 2. Datenschnitt

Subgruppe	Ibrutinib + Obinutuzumab		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab
	Patienten mit Ereignis n/N [a] (%)	Median [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N [a] (%)	Median [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert [b]
Hohes Risiko [c]					
ja	11/43 (25,6 %)	NA [NA; NA]	34/39 (87,2 %)	15,80 [11,24; 19,02]	0,15 [0,07; 0,30] p < 0,0001
nein	6/30 (20,0 %)	NA [NA; NA]	9/33 (27,3 %)	NA [27,70; NA]	0,58 [0,18; 1,89] p = 0,3665

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: *Hazard Ratio* (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach den Faktoren ECOG PS und Zytogenetik. Ein HR < 1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Obinutuzumab an. p-Wert berechnet mittels *Wald- Test* stratifiziert nach ECOG PS und Zytogenetik.
c: Hohes Risiko wird definiert als del 17p oder TP53 mutiert oder del 11q oder IGHV unmutiert

Abkürzungen: HR: *Hazard Ratio*; INV: Prüfarzt *(Investigator);* KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar

Quelle: (41)

Tabelle 4-58: Zusätzliche Subgruppenanalyse IGHV-Mutationsstatus für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben (INV) zum 2. Datenschnitt

Subgruppe	Ibrutinib + Obinutuzumab		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab
	Patienten mit Ereignis n/N [a] (%)	Median [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N [a] (%)	Median [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert [b]
IGHV-Mutationsstatus					
unmutiert	11/43 (25,6%)	NA [NA; NA]	29/32 (90,6%)	15,44 [11,07; 18,53]	0,14 [0,07; 0,30]; <0,0001
mutiert	3/25 (12,0%)	NA [NA; NA]	11/34 (32,4%)	NA [27,70; NA]	0,33 [0,09; 1,22]; 0,0961

Subgruppe	Ibrutinib + Obinutuzumab		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab
	Patienten mit Ereignis n/N [a] (%)	Median [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N [a] (%)	Median [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert [b]
a: Analyse-Population: ITT-Population. b: *Hazard Ratio* (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach den Faktoren ECOG PS und Zytogenetik. Ein HR < 1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Obinutuzumab an. p-Wert berechnet mittels *Wald- Test* stratifiziert nach ECOG PS und Zytogenetik. c: Hohes Risiko wird definiert als del 17p oder TP53 mutiert oder del 11q oder IGHV unmutiert Abkürzungen: HR: *Hazard Ratio*; INV: Prüfarzt *(Investigator);* KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar Quelle: (41)					

Die Onkopedia-Leitlinie zur CLL erwähnt die iLLUMINATE-Studie und erläutert, dass Ibrutinib + Obinutuzumab im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens führt und dass Ibrutinib dabei im Unterschied zu Chemo-Immuntherapien unabhängig vom IGHV-Status wirksam ist (25). Aufgrund dieser Leitlinie und dem allgemeinen wissenschaftlichen Interesse an der Wirksamkeit in Abhängigkeit vom IGHV-Status wird im Folgenden zusätzlich der Endpunkt PFS für die Subgruppe der Patienten mit mutiertem bzw. unmutiertem IGHV-Status dargestellt, auch wenn der p-Interaktionswert in der Subgruppe > 0,05 ist.

4.3.1.3.2.1.2 Subgruppenanalyse Morbidität – Gesamtansprechen

Tabelle 4-59: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p < 0,05; Endpunkt Gesamtansprechen (IRC) zum 1. Datenschnitt

Subgruppe	Ibrutinib + Obinutuzumab	Chlorambucil + Obinutuzumab	Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab		
	Patienten mit Ereignis n/N [a] (%)	Patienten mit Ereignis n/N [a] (%)	OR [95 %-KI] p-Wert [b]	RR [95 %-KI] p-Wert [b]	RD [95 %-KI] p-Wert [b]
Hohes Risiko [c]					
Ja	39/43 (90,7 %)	24/39 (61,5 %)	5,33 [1,58; 17,99]; p = 0,0076	1,44 [1,10; 1,90]; p = 0,0038	27,60 % [9,30 %; 45,90 %]; p = 0,0031
Nein	25/30 (83,3 %)	28/33 (84,8 %)	1,25 [0,26; 5,91]; p = 1,0000	1,03 [0,84; 1,26]; p = 0,7831	2,60 % [-15,10 %; 20,20 %]; p = 0,7755

Subgruppe	Ibrutinib + Obinutuzumab	Chlorambucil + Obinutuzumab	Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab		
	Patienten mit Ereignis n/N [a] (%)	**Patienten mit Ereignis n/N [a] (%)**	**OR [95 %-KI] p-Wert [b]**	**RR [95 %-KI] p-Wert [b]**	**RD [95 %-KI] p-Wert [b]**
Geographische Region					
USA	4/6 (66,7 %)	6/6 (100,0 %)	NA [NA; NA]; p = 0,5000	0,67 [0,38; 1,17]; p = 0,1573	-33,30 % [-71,10%; 4,40%]; p = 0,0833
Nicht-USA	60/67 (89,6 %)	46/66 (69,7 %)	3,90 [1,44; 10,54]; p = 0,0074	1,28 [1,08; 1,52]; p = 0,0044	19,80 % [6,70 %; 33,0 0%]; p = 0,0032

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: *Odds Ratio,* Relatives Risiko und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach den Faktoren ECOG PS und Zytogenetik. Ein OR/RR/RD > 1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Obinutuzumab an.
c: Hohes Risiko wird definiert als del 17p oder TP53 mutiert oder del 11q oder IGHV unmutiert

Abkürzungen: HR: *Hazard Ratio*; IRC: unabhängiges Bewertungsgremium *(Independent Review Committee);* KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: *Odds Ratio*; RR: relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; USA: Vereinigte Staaten von Amerika *(United States of America)*

Quelle: (41)

Tabelle 4-60: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p < 0,05; Endpunkt Gesamtansprechen (INV) zum 2. Datenschnitt

Subgruppe	Ibrutinib + Obinutuzumab	Chlorambucil + Obinutuzumab	Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab		
	Patienten mit Ereignis n/N [a] (%)	**Patienten mit Ereignis n/N [a] (%)**	**OR [95 %-KI] p-Wert [b]**	**RR [95 %-KI] p-Wert[b]**	**RD [95 %-KI] p-Wert [b]**
Alter					
< 65 Jahre	12/14 (85,7 %)	11/11 (100,0 %)	NA [NA; NA] p = 0,6947	0,87 [0,71; 1,06] p = 0,2355	-13,30 % [-31,50 %; 4,80 %] p = 0,1503
≥ 65 Jahre	55/59 (93,2 %)	48/61 (78,7 %)	3,80 [1,09; 13,17] p = 0,0535	1,17 [1,02; 1,35] p = 0,0300	13,90 % [2,00 %; 25,80 %] p = 0,0224

Subgruppe	Ibrutinib + Obinutuzumab	Chlorambucil + Obinutuzumab	Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab		
	Patienten mit Ereignis n/N [a] (%)	**Patienten mit Ereignis n/N [a] (%)**	**OR [95 %-KI] p-Wert [b]**	**RR [95 %-KI] p-Wert[b]**	**RD [95 %-KI] p-Wert [b]**
Geographische Region					
USA	4/6 (66,7 %)	6/6 (100,0 %)	NA [NA; NA] p = 0,4286	0,67 [0,38; 1,17] p = 0,1266	-33,30 % [-71,10 %; 4,40 %] p = 0,0833
Nicht-USA	63/67 (94,0 %)	53/66 (80,3 %)	3,89 [1,13; 13,36] p = 0,0448	1,16 [1,02; 1,32] p = 0,0247	13,00 % [2,00 %; 23,90 %] p = 0,0200

a: Analyse-Population: ITT-Population.
b: *Odds Ratio,* relatives Risiko und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach den Faktoren ECOG PS und Zytogenetik. Ein OR/RR/RD > 1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Obinutuzumab an.

Abkürzungen: HR: *Hazard Ratio*; INV: Prüfarzt *(Investigator);* KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: *Odds Ratio*; RR: relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; USA: Vereinigte Staaten von Amerika *(United States of America)*

Quelle: (41)

4.3.1.3.2.1.3 Subgruppenanalyse Sicherheit und Verträglichkeit

Tabelle 4-61: Ergebnisse der Interaktionstests für die Endpunktkategorie Sicherheit und Verträglichkeit der Studie iLLUMINATE zum 2. Datenschnitt

Endpunkt / Subgruppe	Sicherheit und Verträglichkeit				
	Jegliches UE [a, b]	**Schwerwiegende UE [a, b]**	**UE, die zum Therapieabbruch führten [a, b]**	**Schwere UE CTCAE-Grad ≥ 3 [a, b]**	**UE von besonderem Interesse (schwere Blutungen) [a, b]**
Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,3951	0,6278	0,6458	**0,0498**	NA
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,0882	**0,0311**	**0,0059**	**0,0270**	NA
Ethnizität (weiß vs. nicht weiß)	0,6168	0,3876	1,000	0,2399	NA
Geographische Region (USA vs. Nicht-USA)	0,2106	0,4925	0,9921	0,4642	NA
Rai Stadium (Stadium 0-II vs. III-IV)	0,8252	0,3610	0,3398	0,9653	NA
ECOG PS bei Randomisierung (0 vs. 1-2)	0,4465	0,9947	0,7967	0,4077	NA
Bulky Disease (Lymphknotendurchmesser < 5 cm vs. ≥ 5 cm)	0,1561	0,9386	0,0899	0,7941	NA

Endpunkt / Subgruppe	Sicherheit und Verträglichkeit				
	Jegliches UE [a, b]	**Schwerwiegende UE [a, b]**	**UE, die zum Therapieabbruch führten [a, b]**	**Schwere UE CTCAE-Grad ≥ 3 [a, b]**	**UE von besonderem Interesse (schwere Blutungen) [a, b]**
Cumulative Illness Rating (≤ 6 vs. > 6)	0,7468	0,1470	0,8390	0,3619	NA
Baseline Kreatinin-*Clearance* (< 60 ml/min vs. ≥ 60 ml/min)	0,9478	0,2492	0,5156	0,5429	NA
Del 17p oder TP53 mutiert (ja vs. nein)	NA	NA	NA	NA	NA
Del 17p oder TP53 mutiert, Del 11q (ja vs. nein)	0,7223	0,0619	0,9872	0,3259	NA
Hohes Risiko (del 17p oder TP53 mutiert oder del 11q oder IGHV unmutiert) (ja vs. nein)	0,5069	0,2980	0,0863	0,1161	NA
IGHV (nicht mutiert vs. mutiert)	0,2628	0,7927	0,1943	0,3984	NA

Endpunkt / Subgruppe	Sicherheit und Verträglichkeit				
	Jegliches UE [a, b]	**Schwerwiegende UE [a, b]**	**UE, die zum Therapieabbruch führten [a, b]**	**Schwere UE CTCAE-Grad ≥ 3 [a, b]**	**UE von besonderem Interesse (schwere Blutungen) [a, b]**
FISH (del 17p vs. del 11q vs. andere)	0,7223	0,0619	0,9872	0,3259	NA

a: Analyse Population: Safety-Population.
b: 2. Datenschnitt (26.02.2019).

Abkürzungen: cm: Zentimeter; CTCAE: *Common Terminology Criteria of Adverse Events*; Del 17p: Chromosom Deletion 17p13; dL: Deziliter; ECOG PS: *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*; FISH: Fluoreszenz-*in-situ*-Hybridisierung; g: Gramm; IGHV: *Immunoglobulin heavy chain variable region*; IgM: Imunglobulin M; L: Liter; mg: Milligramm; min: Minute; ml: Milliliter; NA: nicht abschätzbar; TP53: *Tumor Protein p53*; UE: unerwünschte Ereignisse; vs: *versus*

Quelle: (41)

Tabelle 4-62: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunktkategorie Sicherheit und Verträglichkeit zum 2. Datenschnitt

Subgruppe	Ibrutinib + Obinutuzumab		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N [a] (%)	**Median [95 %-KI]**	**Patienten mit Ereignis n/N [a] (%)**	**Median [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI] p-Wert[b]**	**RR [95 %-KI] p-Wert[b]**	**RD [95 %-KI] p-Wert[b]**	**HR [95 %-KI] p-Wert[c]**
Schwerwiegende UE								
Geschlecht								
männlich	28/44 (63,6 %)	13,63 [6,93; 42,28]	17/49 (34,7 %)	10,61 [NA; NA]	3,64 [1,50; 8,82] p = 0,0063	1,91 [1,21; 3,01] p = 0,0036	30,00 % [10,80 %; 49,20 %] p = 0,0022	0,69 [0,32; 1,47] p = 0,3348

Subgruppe	Ibrutinib + Obinutuzumab		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N [a] (%)	Median [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N [a] (%)	Median [95 %-KI]	OR [95 %-KI] p-Wert[b]	RR [95 %-KI] p-Wert[b]	RD [95 %-KI] p-Wert[b]	HR [95 %-KI] p-Wert[c]
weiblich	14/29 (48,3 %)	27,56 [15,01; NA]	10/22 (45,5 %)	NA [3,65; NA]	1,10 [0,34; 3,55] p = 1,0000	1,05 [0,56; 1,97] p = 0,8748	2,40 % [-26,80 %; 31,50 %] p = 0,8733	0,24 [0,07; 0,87] p = 0,0293
UE, die zum Therapieabbruch führen								
Geschlecht								
männlich	16/44 (36,4 %)	NA [38,90; NA]	5/49 (10,2 %)	NA [NA; NA]	5,94 [1,84; 19,19] p = 0,0028	4,33 [1,57; 11,99] p = 0,0015	28,10 % [11,70 %; 44,60 %] p = 0,0008	1,41 [0,38; 5,21] p = 0,6062
weiblich	3/29 (10,3 %)	NA [NA; NA]	5/22 (22,7 %)	NA [NA; NA]	0,51 [0,11; 2,45] p = 0,6472	0,57 [0,16; 2,12] p = 4010	-9,70 % [-32,00 %; 12,60 %] p = 0,3941	NA [NA; NA] p = 0,9943
Schwere UE CTCAE-Grad ≥ 3								
Alter								
< 65 Jahre	12/14 (85,7 %)	4,16 [1,45; 14,72]	6/11 (54,5 %)	5,09 [0,13; NA]	6,00 [0,80; 45,09] p = 0,1792	1,63 [0,90; 2,94] p = 0,0795	33,30 % [-0,80 %; 67,50 %] p = 0,0558	1,23 [0,41; 3,64] p = 0,7147
≥ 65 Jahre	46/59 (78,0 %)	6,44 [2,79; 8,67]	49/60 (81,7 %)	1,48 [0,33; 3,68]	0,78 [0,31; 1,96] 0,7708	0,95 [0,80; 1,14] p = 0,6023	-3,90 % [-18,10 %; 10,40 %] p = 0,5958	0,40 [0,25; 0,64] p = 0,0001
Geschlecht								
männlich	35/44 (79,5 %)	3,99 [2,04; 7,39]	35/49 (71,4 %)	2,79 [0,99; 4,63]	1,56 [0,59; 4,08] p = 0,5140	1,11 [0,88; 1,41] p = 0,3730	8,10 % [-9,40 %; 25,70 %] p = 0,3639	0,65 [0,38; 1,10] p = 0,1084

Subgruppe	Ibrutinib + Obinutuzumab		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N [a] (%)	Median [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N [a] (%)	Median [95 %-KI]	OR [95 %-KI] p-Wert[b]	RR [95 %-KI] p-Wert[b]	RD [95 %-KI] p-Wert[b]	HR [95 %-KI] p-Wert[c]
weiblich	23/29 (79,3 %)	7,59 [1,94; 24,51]	20/22 (90,9 %)	1,41 [0,13; 3,71]	0,36 [0,06; 2,09] p = 0,4513	0,86 [0,67; 1,11] p = 0,2472	-12,60 % [-33,30 %; 8,10 %] p = 0,2311	0,18 [0,07; 0,44] p = 0,0001

a: Analyse-Population: Safety-Population.
b: *Odds Ratio,* relatives Risiko und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach den Faktoren ECOG PS und Zytogenetik. Ein OR/RR/RD > 1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Obinutuzumab an.
c: *Hazard Ratio* (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach den Faktoren ECOG PS und Zytogenetik. Ein HR < 1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Obinutuzumab an. p-Wert berechnet mittels *Wald- Test* stratifiziert nach ECOG PS und Zytogenetik.

Abkürzungen: CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; ECOG PS: *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*; HR: *Hazard Ratio*; OR: *Odds Ratio*; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie *(Randomized Controlled Trial)*; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; UE: unerwünschtes Ereignis

Quelle: (41)

Tabelle 4-63: Ergebnisse der Interaktionstests für den Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit auf SOC- und PT-Ebene der Studie iLLUMINATE zum 2. Datenschnitt

Endpunkt / Subgruppe	Sicherheit und Verträglichkeit	
	SOC/PT	**p-Interaktionsterm**
Jegliches UE		
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	**PT** Neutropenie	0,0248
Schwere UE CTCAE-Grad ≥ 3		
Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	**SOC** Erkrankungen des Blutes und des lymphatischen Systems	0,0263
Region (USA vs. Nicht-USA	**SOC** Erkrankungen des Blutes und des lymphatischen Systems	0,0394
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	**PT** Neutropenie	0,0176
Cumulative Illness Score (≤ 6 vs. > 6)	**PT** Neutropenie	0,0306

Abkürzungen: PT: *Preferred Term*; SOC: *System Organ Class*; UE: unerwünschtes Ereignis; USA: Vereinigte Staaten von Amerika *(United States of America)*

Quelle: (41)

Tabelle 4-64: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p < 0,05; Endpunktkategorie Sicherheit und Verträglichkeit auf SOC- und PT-Ebene zum 2. Datenschnitt

Subgruppe	**Ibrutinib + Obinutuzumab**		**Chlorambucil + Obinutuzumab**		**Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab**			
	Patienten mit Ereignis n/N [a] (%)	**Median [95 %-KI]**	**Patienten mit Ereignis n/N [a] (%)**	**Median [95 %-KI]**	**OR [95 %-KI] p-Wert[b]**	**RR [95 %-KI] p-Wert[b]**	**RD [95 %-KI] p-Wert[b]**	**HR [95 %-KI] p-Wert[c]**
Jegliches UE – PT Neutropenie								
Geschlecht								
männlich	26/44 (59,1 %)	6,472 [3,778; NA]	32/49 (65,3 %)	3,253 [2,366; 4,632]	0,69 [0,29; 1,64] p = 0,5295	0,87 [0,64; 1,20] p = 0,3982	-8,4 % [-27,8 %; 10,9 %] p = 0,3936	0,572 [0,328; 0,997] p = 0,0489
weiblich	7/29 (24,1 %)	NA [NA; NA]	14/22 (63,6 %)	3,713 [0,953; NA]	0,09 [0,02; 0,38] p = 0,0011	0,20 [0,07; 0,62] p = 0,0005	-50,6 % [-75,0 %; -26,2 %] p < 0,0001	0,134 [0,038; 0,471] p = 0,0017
Schwere UE CTCAE-Grad ≥ 3 – SOC Erkrankungen des Blutes und des lymphatischen Systems								
Alter								
< 65 Jahre	9/14 (64,3 %)	11,055 [3,023; NA]	4/11 (36,4 %)	NA [3,253; NA]	5,00 [0,73; 34,34] p = 0,2082	2,00 [0,83; 4,83] p = 0,1014	33,3 % [-1,1 %; 67,8 %] p = 0,0580	1,469 [0,395; 5,460] p = 0,5659
≥ 65 Jahre	26/59 (44,1 %)	NA [7,392; NA]	37/60 (61,7 %)	3,910 [2,760; 5,388]	0,41 [0,19; 0,88] p = 0,0340	0,67 [0,47; 0,96] p = 0,0218	-20,6 % [-37,8 %; -3,4 %] p = 0,0186	0,406 [0,233; 0,710] p = 0,0016

Subgruppe	Ibrutinib + Obinutuzumab		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N [a] (%)	Median [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N [a] (%)	Median [95 %-KI]	OR [95 %-KI] p-Wert[b]	RR [95 %-KI] p-Wert[b]	RD [95 %-KI] p-Wert[b]	HR [95 %-KI] p-Wert[c]
Region								
USA	4/6 (66,7 %)	5,322 [0,263; NA]	2/6 (33,3 %)	NA [4,632; NA]	5,00 [0,33; 75,58] p = 0,5714	2,00 [0,60; 6,64] p = 0,2593	33,3 % [-16,6 %; 83,2 %] p = 0,1904	3,910 [0,399; 38,293] p = 0,2415
Nicht-USA	31/67 (46,3 %)	NA [7,392; NA]	39/65 (60,0 %)	3,910 [2,793; 5,388]	0,50 [0,24; 1,02] p = 0,0840	0,74 [0,53; 1,01] p = 0,0576	-16,2 % [-32,6 %; 0,2 %] p = 0,0529	0,417 [0,246; 0,707] p = 0,0012
Schwere UE CTCAE-Grad ≥ 3 – PT Neutropenie								
Geschlecht								
männlich	20/44 (45,5 %)	NA [5,585; NA]	22/49 (44,9 %)	NA [4,205; NA]	0,98 [0,43; 2,20] p = 1,0000	0,99 [0,62; 1,56] p = 0,9526	-0,6 % [-21,3 %; 20,1 %] p = 0,9528	0,661 [0,342; 1,279] p = 0,2189
weiblich	7/29 (24,1 %)	NA [NA; NA]	13/22 (59,1 %)	4,632 [3,680; NA]	0,10 [0,02; 0,46] p = 0,0030	0,22 [0,07; 0,67] p = 0,0014	-46,0 % [-70,8 %; -21,3 %] p = 0,0003	0,094 [0,021; 0,422] p = 0,0020
Cumulative Illness Score								
≤ 6	12/42 (28,6 %)	NA [NA; NA]	24/45 (53,3 %)	4,632 [3,121; NA]	0,32 [0,13; 0,79] p = 0,0158	0,49 [0,28; 0,88] p = 0,0094	-27,7 % [-47,8 %; -7,6 %] p = 0,0070	0,249 [0,111; 0,557] p = 0,0007

Subgruppe	Ibrutinib + Obinutuzumab		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N [a] (%)	Median [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N [a] (%)	Median [95 %-KI]	OR [95 %-KI] p-Wert[b]	RR [95 %-KI] p-Wert[b]	RD [95 %-KI] p-Wert[b]	HR [95 %-KI] p-Wert[c]
> 6	14/29 (48,3 %)	NA [3,680; NA]	10/25 (40,0 %)	NA [3,713; NA]	1,32 [0,44; 4,00] p = 0,8360	1,17 [0,61; 2,26] p = 0,6266	6,9 % [-20,5 %; 34,3 %] p = 0,6201	0,773 [0,313; 1,907] p = 0,5765

a: Analyse-Population: Safety-Population.
b: *Odds Ratio,* relatives Risiko und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach den Faktoren ECOG PS und Zytogenetik. Ein OR/RR/RD > 1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Obinutuzumab an.
c: *Hazard Ratio* (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach den Faktoren ECOG PS und Zytogenetik. Ein HR < 1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Obinutuzumab an. p-Wert berechnet mittels *Wald-Test* stratifiziert nach ECOG PS und Zytogenetik.

Abkürzungen: CTCAE: *Common Terminology Criteria of Adverse Events*; HR: *Hazard* Ratio; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; OR: *Odds Ratio*; PT: *Preferred Term*; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko*;* SOC: *System Organ Class;* UE: unerwünschte Ereignisse

Quelle: (41)

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.

In Abschnitt 4.3.1.3 werden die Ergebnisse aus der iLLUMINATE Studie für den 2. Datenschnitt berichtet. Die Ergebnisse werde für die Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten dargestellt. Darüber hinaus werden im Rahmen einer Sensitivitätsbetrachtung Daten für einen konservativen Zuschnitt der FCR-ungeeigneten Patienten gezeigt, um die Konsistenz zwischen den FCR-Zuschnitten aufzuzeigen. Für die Wirksamkeitsendpunkte und die Sicherheits- und Verträglichkeitsendpunkte für *jegliches UE*, *schwerewiegende UE*, *schwere UE CTCAE ≥ 3*, sowie *UE von besonderem Interesse* werden ebenfalls die Ergebnisse der gesamten Studienpopulation berichtet.

In der folgenden Zusammenfassung werden die Ergebnisse für den 2. Datenschnitt für die Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten dargestellt, da es sich hierbei um die reifsten Daten handelt. Für den Endpunkt *progressionsfreies Überleben* (IRC) werden die Ergebnisse für den 1. Datenschnitt dargestellt, da es sich um den primären Endpunkt und die präspezifizierte primäre Analyse des Endpunktes handelt. Die mediane Nachbeobachtungsdauer zum 2. Datenschnitt beträgt für den Interventionsarm mit Ibrutinib +Obinutuzumab 40,5 Monate im Vergleich zum Kontrollarm mit Chlorambucil + Obinutuzumab 6,1 Monaten.

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt *Gesamtüberleben* sind in der FCR-ungeeigneten Teilpopulation nach einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 40,7 Monaten insgesamt 15 Todesfälle (20,5 %) im Ibrutinib + Obinutuzumab-Arm und 12 Todesfälle (16,7 %) im Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm zu verzeichnen. Das mediane Gesamtüberleben wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Die *Hazard Ratio* beträgt 1,21 (95 %-KI: [0,55; 2,68]; p = 0,6379). Dieser Unterschied ist nicht statistisch signifikant.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Für den primären Endpunkt *Progressionsfreies Überleben* (IRC) zeigt sich zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts ein statistisch signifikanter **Unterschied zugunsten** des Behandlungsarmes mit Ibrutinib + Obinutuzumab. Die *Hazard Ratio* beträgt 0,25 (95 %-KI: [0,14; 0,46], p < 0,0001). Das Risiko, eine Krankheitsprogression zu erleiden oder zu versterben, ist im Behandlungsarm mit Ibrutinib + Obinutuzumab um 75 % reduziert. Das mediane *Progressionsfreie Überleben* wird im Behandlungsarm mit Ibrutinib + Obinutuzumab nicht erreicht und beträgt 20,24 Monate im Kontrollarm.

Zeit bis zur nachfolgenden CLL-Therapie

Für den Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden CLL-Therapie* zeigt sich ein statistisch signifikanter **Unterschied zugunsten** des Behandlungsarmes mit Ibrutinib + Obinutuzumab. Die *Hazard Ratio* beträgt 0,05 (95 %-KI: [0,01; 0,19], p < 0,0001). Die mediane Zeit bis zur nachfolgenden Therapie wird im Ibrutinib + Obinutuzumab-Arm nicht erreicht und beträgt 32,67 Monate im Kontrollarm.

Gesamtansprechen

Für den Endpunkt *Gesamtansprechen* zeigt sich ein Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes mit Ibrutinib + Obinutuzumab. Das *Odds Ratio* beträgt 2,39 (95 %-KI: [0,83; 6,90], p = 0,1674) ohne statistisch signifikanten Effekt.

EQ-5D VAS

Für den Endpunkt *EQ-5D VAS* ergeben sich **keine** statistisch signifikanten **Unterschiede** zwischen den Behandlungsarmen.

Verträglichkeit

Für die Bewertung der Nutzenkategorie Verträglichkeit werden *Jegliche unerwünschte Ereignisse* (nur ergänzend dargestellt), *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse*, *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3)* und *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen* dargestellt. Zusätzlich werden die *Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interess*e betrachtet. Aufgrund der unterschiedlichen Behandlungs- und Beobachtungsdauer in den Studienarmen werden die zeitadjustierten Auswertungen der Endpunkte für die Nutzenbewertung herangezogen.

Jegliche unerwünschte Ereignisse (nur ergänzend dargestellt)

Für den Endpunkt *Jegliche unerwünschte Ereignisse* zeigt sich in der zeitadjustierten Analyse **ein** statistisch signifikanter **Unterschied zugunsten** des Behandlungsarmes mit Ibrutinib + Obinutuzumab im Vergleich zum Kontrollarm. Die *Hazard Ratio* beträgt 0,65 (95 %-KI [0,46; 0,92], p = 0,0139).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Für den Endpunkt *schwerwiegende unerwünschten Ereignisse* zeigt sich in der zeitadjustierten Analyse **ein** statistisch signifikanter **Unterschied zugunsten** des Behandlungsarmes mit Ibrutinib + Obinutuzumab im Vergleich zum Kontrollarm Die *Hazard Ratio* beträgt 0,52 (95 %-KI [0,28; 0,97], p = 0,0399).

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3)

Für den Endpunkt *schwere unerwünschten Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3)* zeigt sich in der zeitadjustierten Analyse **ein** statistisch signifikanter **Unterschied zugunsten** des Behandlungsarmes mit Ibrutinib + Obinutuzumab im Vergleich zum Kontrollarm. Die *Hazard Ratio* beträgt 0,48 (95 %-KI [0,31; 0,73], p = 0,0007).

Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen

Für den Endpunkt U*nerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen* zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Für den Endpunkt U*nerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (schwere Blutungen)* zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen, bzw. ist eine zeitadjustierte Analyse aufgrund fehlender Ereignisse nicht möglich.

Spezifische unerwünschte Ereignisse

Zum einen werden anhand der Häufigkeit des Auftretens und der Größe des Unterschiedes zwischen den Studienarmen und der Patientenrelevanz und zum anderen sofern diese für das Krankheitsbild oder die in der Studie eingesetzten Wirkstoffe von besonderer Bedeutung sind *weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse* identifiziert. Hierbei handelt es sich um die SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystem,* die SOC *Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen,* die SOC *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes,* die SOC *Herzerkrankungen* und die PTs *Neutropenie*, *Anämie*, *Übelkeit* und *Infusionsreaktionen*.

In der SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystem* zeigt sich in der zeitadjustierten Analyse ein statistisch signifikanter **Unterschied zugunsten** des Behandlungsarmes mit Ibrutinib + Obinutuzumab für *schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3).* Die *Hazard Ratio* beträgt 0,49 (95 %-KI [0,29; 0,80]; p = 0,0049). **Keine** statistisch signifikanten **Unterschiede** zeigen sich für *jegliche unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse,* und *unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen.*

In der SOC *Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen* zeigt sich in der zeitadjustierten Analyse ein statistisch signifikanter **Unterschied zugunsten** des Behandlungsarmes mit Ibrutinib + Obinutuzumab für *jegliche unerwünschte Ereignisse.* Die *Hazard Ratio* beträgt 0,43 (95 %_KI [0,26; 0,72]; p = 0,0012). **Keine** statistisch signifikanten **Unterschiede** zeigen sich für *schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3)* und *unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen.*

In der SOC *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes* zeigt sich in der zeitadjustierten Analyse ein statistisch signifikanter **Unterschied zuungunsten** des Behandlungsarmes mit Ibrutinib + Obinutuzumab für *jegliche unerwünschte Ereignisse.* Die *Hazard Ratio* beträgt 2,00 (95 %-KI [1,07; 3,76]; p = 0,0305). **Keine** statistisch signifikanten **Unterschiede** zeigen sich für *schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3)* und *unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen.*

In der SOC *Herzerkrankungen* zeigt sich in der zeitadjustierten Analyse ein statistisch signifikanter **Unterschied zuungunsten** des Behandlungsarmes mit Ibrutinib + Obinutuzumab für *jegliche unerwünschte Ereignisse.* Die *Hazard Ratio* beträgt 5,13 (95 %-KI [1,75; 15,06]; p = 0,0029). **Keine** statistisch signifikanten **Unterschiede** zeigen sich für *schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3)* und *unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen.*

In dem PT *Neutropenie* zeigt sich in der zeitadjustierten Analyse ein statistisch signifikanter **Unterschied zugunsten** des Behandlungsarmes mit Ibrutinib + Obinutuzumab für *jegliche unerwünschte Ereignisse* mit einer *Hazard Ratio* von 0,43 (95 %-KI [0,27; 0,69]; p = 0,0005) und für *schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3)* mit einer *Hazard Ratio* von 0,44 95 %-KI [0,25; 0,79]; p = 0,0032). **Keine** statistisch signifikanten **Unterschiede** zeigen sich für *schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* und *unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen.*

In dem PT *Anämie* zeigt sich in der zeitadjustierten Analyse ein statistisch signifikanter **Unterschied zugunsten** des Behandlungsarmes mit Ibrutinib + Obinutuzumab für *jegliche unerwünschte Ereignisse.* Die *Hazard Ratio* beträgt 0,42 (95 %-KI [0,18; 0,97]; p = 0,0423). **Keine** statistisch signifikanten **Unterschiede** zeigen sich für *schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3)* und *unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen.*

In dem PT *Übelkeit* zeigt sich in der zeitadjustierten Analyse ein statistisch signifikanter **Unterschied zugunsten** des Behandlungsarmes mit Ibrutinib + Obinutuzumab für *jegliche unerwünschte Ereignisse.* Die *Hazard Ratio* beträgt 0,25 (95 %-KI [0,10; 0,64]; p = 0,0038). **Keine** statistisch signifikanten **Unterschiede** zeigen sich für *schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3)* und *unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen.*

In dem PT *Infusionsreaktionen* zeigt sich in der zeitadjustierten Analyse ein statistisch signifikanter **Unterschied zugunsten** des Behandlungsarmes mit Ibrutinib + Obinutuzumab für *jegliche unerwünschte Ereignisse.* Die *Hazard Ratio* beträgt 0,43 (95 %-KI [0,24; 0,76]; p = 0,0036). **Keine** statistisch signifikanten **Unterschiede** zeigen sich für *schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3)* und *unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen.*

Subgruppenanalyse

Über alle Endpunkte betrachtet liegen Belege für eine Interaktion nur vereinzelt vor. Es ist kein Muster bei den untersuchten Subgruppenvariablen zu erkennen, die die Feststellung eines Effektunterschiedes in einer Subgruppe rechtfertigen. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen sind insgesamt konsistent zum Ergebnis der Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten. Keine Patientengruppe profitiert stärker oder geringer von der Therapie mit Ibtrutinib + Obinutuzumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Der Zusatznutzen wird daher ausschließlich basierend auf der Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten abgeleitet.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie*

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

4.3.2.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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.

Wie in Abschnitt 4.2.3.2 beschrieben, erfolgt die Informationsbeschaffung für die drei vom G-BA definierten Teilpopulationen in mehreren Schritten:

- Für die Teilpopulationen 1 und 3 wurde in der Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel keine direkte Evidenz identifiziert.
    - Aus diesem Grund wird für die Teilpopulation 3 eine systematische Recherche nach RCT für einen adjustierten indirekten Vergleich über den Brückenkomparator Chlorambucil + Obinutuzumab durchgeführt.
    - Eine Teilpopulation der FCR-geeigneten Patienten lässt sich auf Basis der iLLUMINATE Studie nicht darstellen, da auch nach Zuschnitt der eindeutig als FCR-ungeeignet definierten Patienten unklar ist, ob die verbleibenden Patienten als FCR-geeignet oder ungeeignet definiert werden können. Aus diesem Grund wird keine weitere systematische Literaturrecherche nach indirekten Vergleichen für die Teilpopulation 1 vorgenommen.

Tabelle 4-65: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Studien für indirekte Vergleiche

Studie	**Zulassungsstudie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studien-dauer**	**Therapiearme**
iLLUMINATE[a] (NCT02264574)	ja	ja	laufend	ereignis-gesteuert	Behandlungsarm A: Ibrutinib + Obinutuzumab Behandlungsarm B: Chlorambucil + Obinutuzumab
a: Die iLLUMINATE-Studie wird für die Informationsbeschaffung für die Teilpopulation 3 als Studie für indirekte Vergleiche aufgeführt. Die im Behandlungsarm B verwendete Vergleichsintervention Chlorambucil + Obinutzumab definiert den Brückenkomparator für einen potenziellen indirekten Vergleich mit der zVT.					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-13: 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: 18.07.2019

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

Tabelle 4-66: 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	
Abkürzungen: RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie *(Randomized Controlled Trial)*	

4.3.2.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

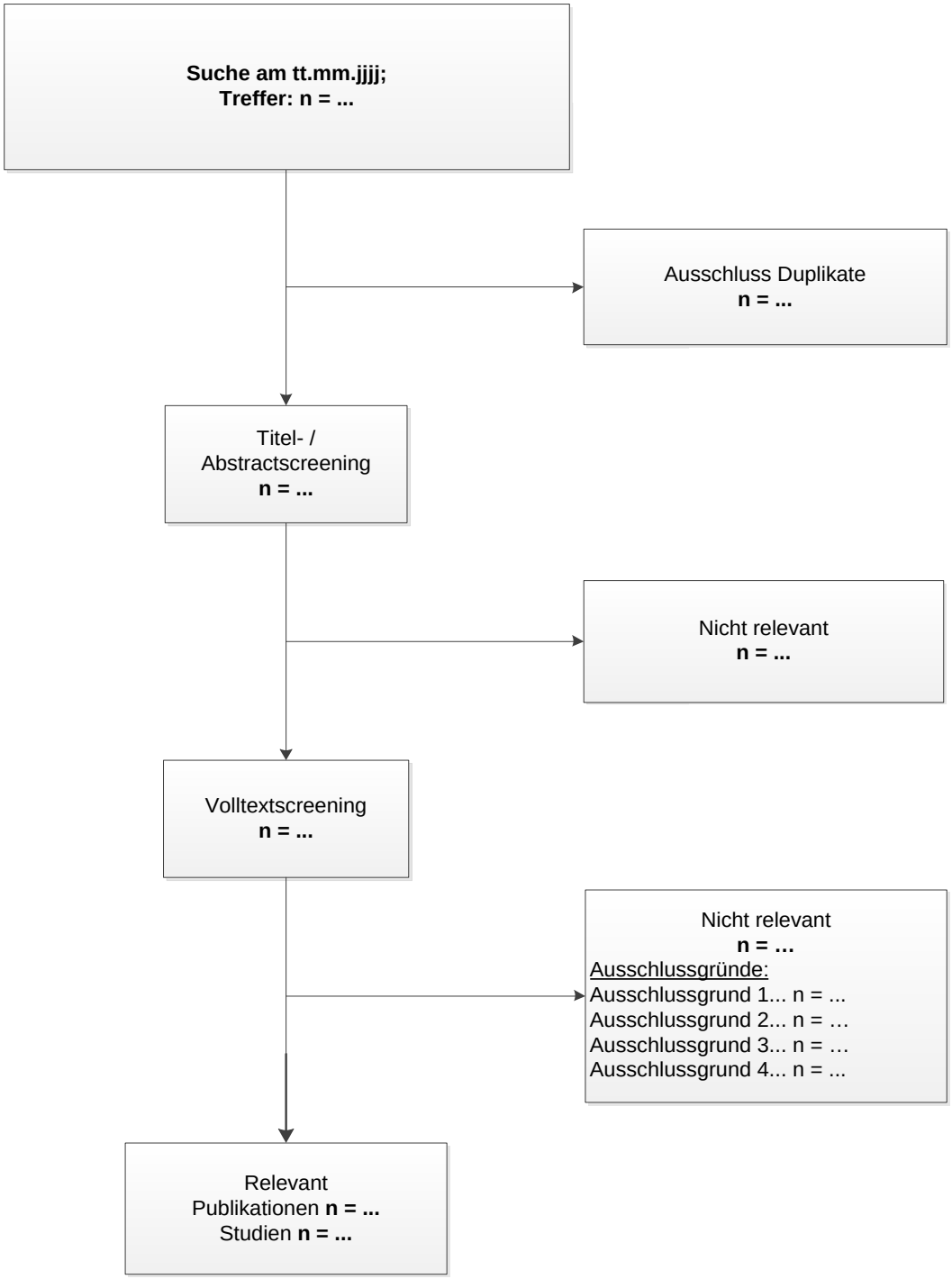


Abbildung 21: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Suche nach RCT mit dem Brückenkomparator Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab für einen möglichen indirekten Vergleich in der Teilpopulation 17p-Deletion/TP53-Mutation und/oder Chemo-Immuntherapie ungeeignet

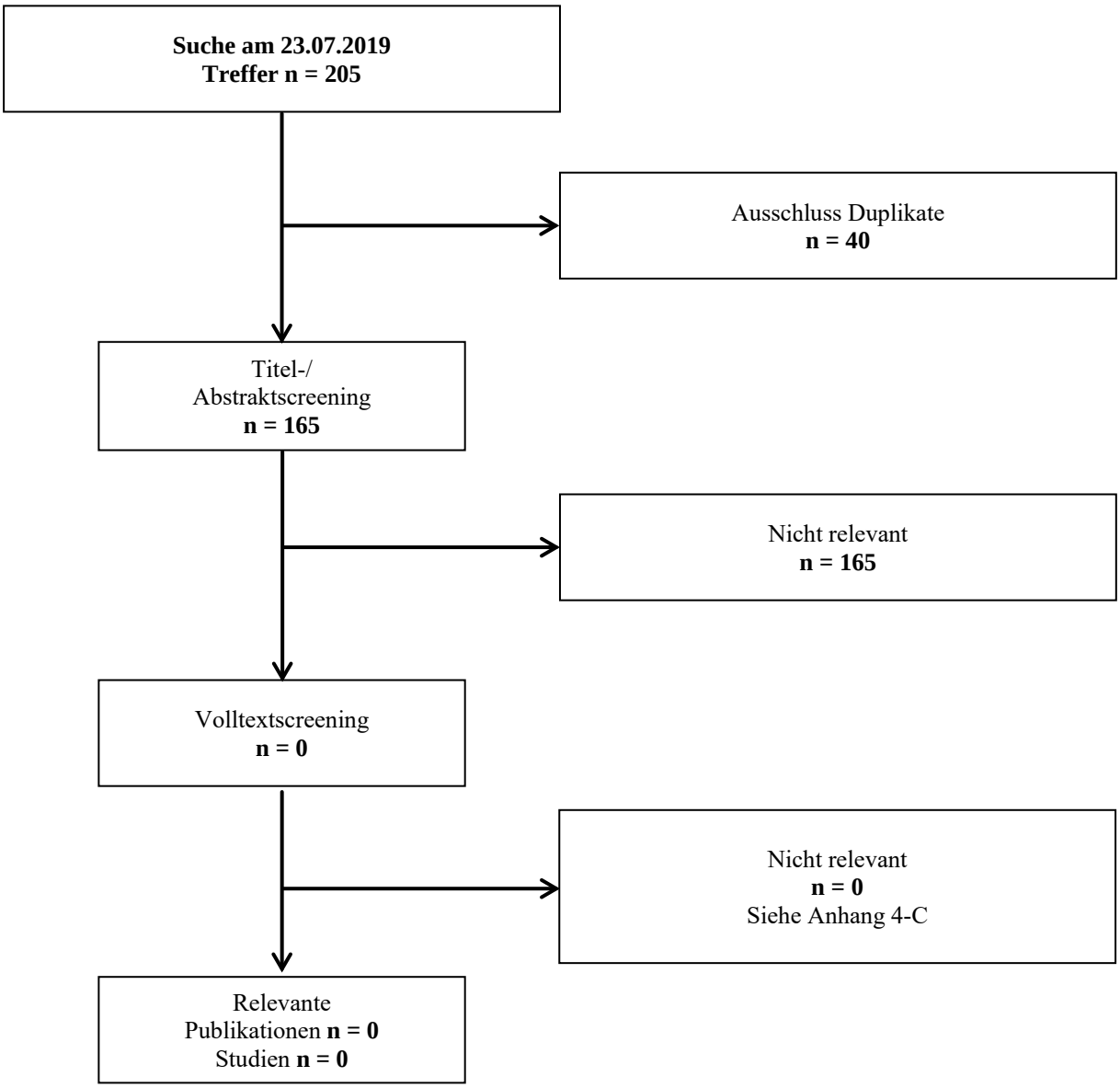


Abbildung 4-22: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien für indirekte Vergleiche in der Teilpopulation 17p-Deletion/TP53 Mutation und/oder Chemo-Immuntherapie ungeeignet

Die bibliografische Literaturrecherche fand am 23.07.2019 statt und erzielte insgesamt 205 Treffer. Nach Ausschluss der 40 Duplikate wurden Titel und Abstrakt der verbleibenden 165 Publikationen unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien (siehe Abschnitt 4.2.2) gesichtet.

Es wurde für die Teilpopulation 17p-Deletion/TP53-Mutation und/oder Chemo-Immuntherapie ungeeignet keine Studie als relevant eingestuft und in die Bewertung eingeschlossen.

4.3.2.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-13:) 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 4-67: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem Brückenkomparator Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab für einen möglichen indirekten Vergleich in der Teilpopulation 17p-Deletion/TP53-Mutation und/oder Chemo-Immuntherapie ungeeignet

Studie	**Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**
Nicht zutreffend				
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. Abkürzungen: RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie *(Randomized Controlled Trial;* TP53: *Tumor Protein p53*				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-67 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.

Die Angaben in der Tabelle 4-67 haben den Stand 18.07.2019.

Die Studienregistersuche nach RCT mit dem Brückenkomparator Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab für einen möglichen indirekten Vergleich bei der Teilpopulation 17p-Deletion / TP53-Mutation und/oder Chemo-Immuntherapie-ungeeignet wird, wie in Abschnitt 4.2.3 beschrieben, in den Studienregistern clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU-CTR (http://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search), ICTRP; (http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx) und Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (www.pharmnet-bund.de) durchgeführt (Suchzeitpunkt: 18.07.2019). Die Dokumentation der ausgeschlossenen Studien erfolgt in Anhang 4-D.

Die Studienregistersuche nach RCT mit Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab für einen möglichen indirekten Vergleich ergibt zum Suchzeitpunkt für die Teilpopulation 17p-Deletion / TP53-Mutation und/oder Chemo-Immuntherapie-ungeeignet keine relevanten Studien (Tabelle 4-67).

4.3.2.1.1.4 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 4-68: 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 zu-treffend						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Nicht zu-treffend						

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

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-69: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**<Mortalität>**	**<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-70: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	**Studie**	**Intervention**	**<Vergleichs-therapie 1>**	**<Vergleichs-therapie 2>**	**<Vergleichs-therapie 3>**
1	<Studie 1>	●		●	●
2	<Studie 2>	●		●	
	<Studie 3>	●		●	
1	<Studie 4>		●	●	●
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

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

Tabelle 4-71: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	**Operationalisierung**
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-72: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunktherheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

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 4-73: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)**
<Studie 1>	

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

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.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1.6.***

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie*

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

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-74: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten F	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-75: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-76: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

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

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1.6.***

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie*

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

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (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.

Wie in Abschnitt 4.2.3.2 beschrieben, erfolgt die Informationsbeschaffung für die drei vom G-BA definierten Teilpopulationen in mehreren Schritten:

Für die Teilpopulation 3 wurde weder direkte Evidenz noch Studien für einen adjustierten indirekten Vergleich über den Brückenkomparator Chlorambucil + Obinutuzumab identifiziert. Entsprechend wird für die Teilpopulation 3 ergänzend eine systematische Recherche nach weiteren Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Ibrutinib) für einen historischen Vergleich durchgeführt.

Tabelle 4-77: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Zulassungsstudie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studien-dauer**	**Therapiearme**
iLLUMINATE[a] (NCT02264574)	ja	ja	laufend	ereignis-gesteuert	Behandlungsarm A: Ibrutinib + Obinutuzumab Behandlungsarm B: Chlorambucil + Obinutuzumab
a: Die iLLUMINATE-Studie wird für die Informationsbeschaffung für die Teilpopulation 3 als Studie für weitere Untersuchungen für einen historischen Vergleich aufgeführt. Die im Behandlungsarm A erhobenen Daten mit der Intervention Ibrutinib + Obinutuzumab dienen als Evidenz für die Teilpopulation 3.					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-13: hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 18.07.2019

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

Tabelle 4-78: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

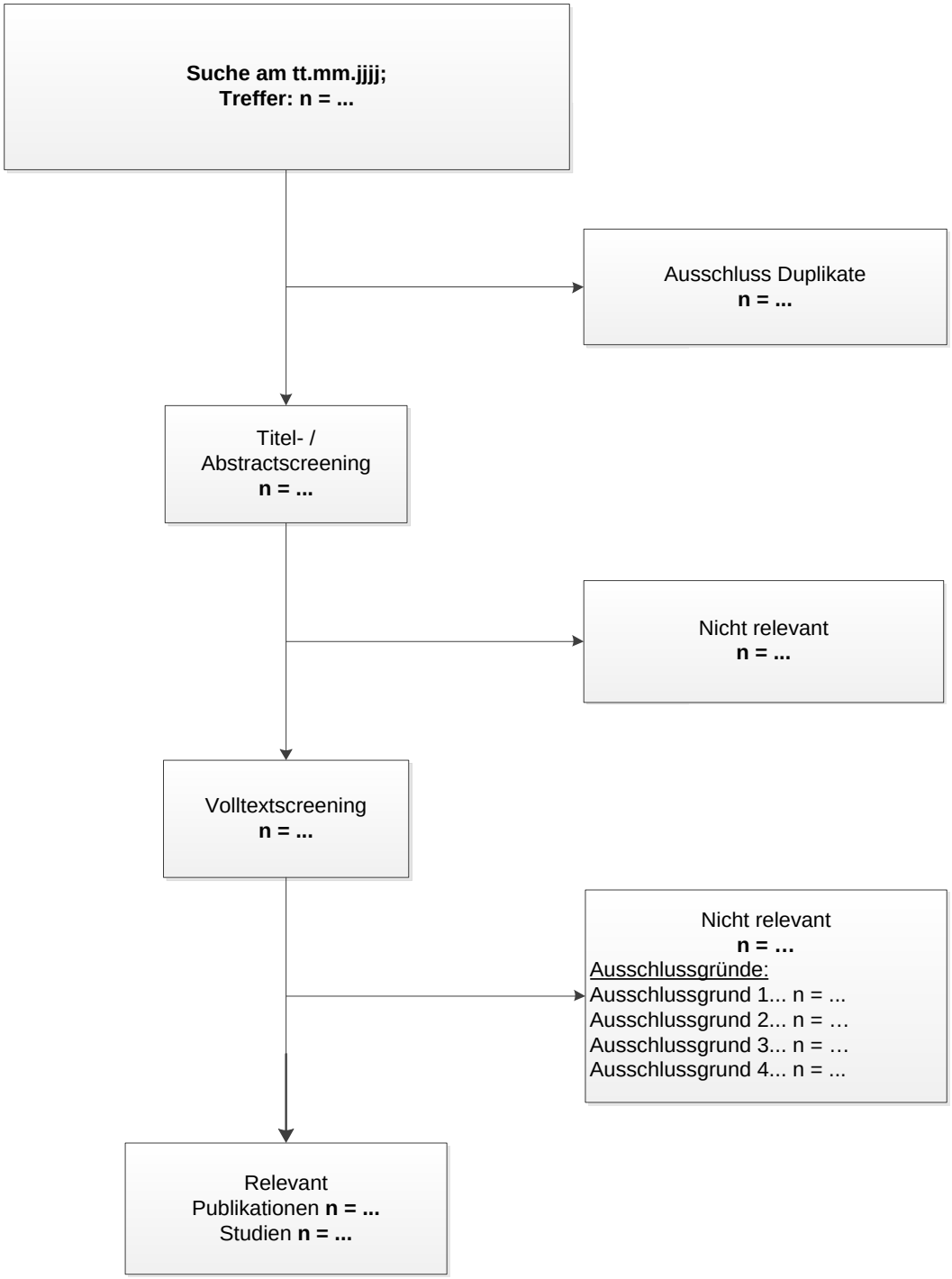


Abbildung 23: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Suche nach weiteren Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ibrutinib für einen möglichen historischen Vergleich in der Teilpopulation mit 17p-Deletion/TP53 Mutation und/oder Chemo-Immuntherapie ungeeignet

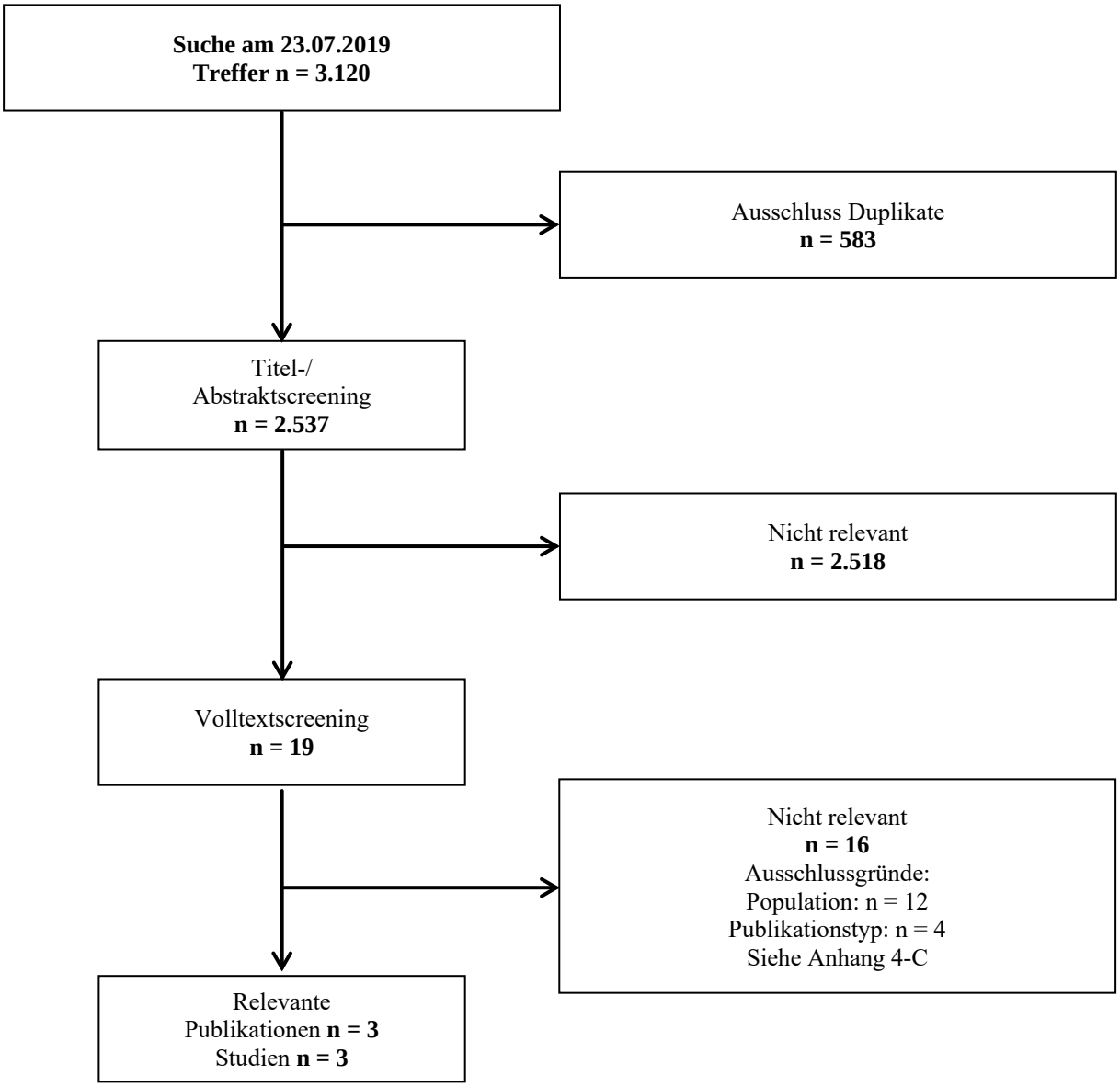


Abbildung 4-24: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Teilpopulation 17p-Deletion/TP53 Mutation und/oder Chemo-Immuntherapie ungeeignet

Die bibliografische Literaturrecherche fand am 23.07.2019 statt und erzielte insgesamt 3.120 Treffer. Nach Ausschluss der 583 Duplikate wurden Titel und Abstrakt der verbleibenden 2.537 Publikationen unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien (siehe Abschnitt 4.2.2) gesichtet.

Es wurden 3 identifizierte Studien als relevant für einen historischen Vergleich mit der zVT für die Teilpopulation 3 (17p-Deletion/TP53 Mutation und/oder Chemo-Immuntherapie ungeeignet) eingestuft und in die Bewertung eingeschlossen.

4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-13:) 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 4-79: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – Weitere Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ibrutinib für einen möglichen historischen Vergleich in der Teilpopulation 17p-Deletion/TP53 Mutation Chemo-Immuntherapie ungeeignet

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)**
NCT02007044	ClinicalTrials.gov (49) ICTRP (50)	nein	ja	laufend
NCT01886872 [b]	ClinicalTrials.gov (51)	nein	ja	abgeschlossen
NCT01500733	ClinicalTrials.gov (52)	nein	ja	abgeschlossen
NCT03425591	ClinicalTrials.gov (53) ICTRP (54)	nein	nein	laufend
NCT03190330	ClinicalTrials.gov (55) ICTRP (56)	nein	nein	laufend
NCT03476655	ClinicalTrials.gov (57) ICTRP (58)	nein	nein	abgeschlossen, keine Ergebnisse
EudraCT Number: 2012-003608-11	clinicaltrials.register (59) ICTRP (60)	nein	nein	laufend

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)
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. b: Dieser Registereintrag liefert keinen Hinweis, dass CLL-Patienten mit 17p-Deletion und/oder TP53 Mutation eingeschlossen wurden. Der Registereintrag wird dennoch hier aufgeführt, da die Studien in der bibliografischen Literaturrecherche identifiziert wurde. Abkürzungen: CLL: chronische lymphatische Leukämie; TP53: *Tumor Protein p53*				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-79 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.

Die Angaben in der Tabelle 4-79 haben den Stand 18.07.2019.

Die Studienregistersuche nach weiteren Untersuchungen mit einer Ibrutinib-Monotherapie für einen möglichen historischen Vergleich bei der Teilpopulation 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation wird wie in Abschnitt 4.2.3 beschrieben in den Studienregistern clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU-CTR (http://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search), ICTRP (http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx) und Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (www.pharmnet-bund.de) durchgeführt (Suchzeitpunkt: 18.07.2019). Die Dokumentation der ausgeschlossenen Studien erfolgt in Anhang 4-D.

Die Studienregistersuche nach weiteren Untersuchungen mit einer Ibrutinib Monotherapie für einen möglichen historischen Vergleich bei der Teilpopulation 17p-Deletion / TP53-Mutation und/oder Chemo-Immuntherapie-ungeeignet ergibt zum Suchzeitpunkt für die Teilpopulation 17p-Deletion/TP53-Mutation drei relevante Studien, die auch in der Literaturrecherche identifiziert wurden (Tabelle 4-79). Für weitere vier Studien, die in der Registersuche als relevant eingeschlossen wurden, sind keine Ergebnisse und keine Publikationen verfügbar. Daher können diese Studien nicht für den historischen Vergleich herangezogen werden.

4.3.2.3.1.4 Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Tabelle 4-80: Studienpool – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studienkategorie**			**verfügbare Quellen[a]**		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gesponsterte 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, zu bewertendes Arzneimittel						
iLLUMINATE[d]	ja	ja	nein	ja (17)	ja clinicaltrials.gov: NCT02264574 (44) ICTRP: EUCTR2014-002069-31-SE (45, 46) EU-CTR: EudraCT2014-002069-31 (47)	ja (2)
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Burger et al., 2019	nein	nein	ja	nein	ja NCT02007044 ClinicalTrials.gov (49) ICTRP (50)	ja Burger 2019 (3)
Woyach et al., 2018	nein	nein	ja	nein	ja NCT01886872 ClinicalTrials.gov (51) ICTRP (61)	ja Woyach 2018 (5)

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gesponsertes Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studienbericht (ja/nein [Zitat])**	**Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation (ja/nein [Zitat])**
einarmig						
Ahn et al., 2018	nein	nein	ja	nein	ja NCT01500733 ClinicalTrials.gov (52) ICTRP (62)	ja Ahn 2018 (4)

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.
d: Teilpopulation 17p-Deletion / TP53-Mutation, 2. Datenschnitt

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Tabelle 4-81: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Weitere Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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**
iLLUMINATE	Siehe Tabelle 4-17					
Burger el al., 2019	RCT, Phase II, nicht verblindet, zweiarmig	Patienten ≥ 18 Jahre mit vorbehandelter CLL oder SLL, Diagnose und Behandlungsbedürftigkeit nach modifizierten IWCLL-Kriterien. Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation konnten unvorbehandelt sein.	Gruppe A (n = 104): Ibrutinib 420 mg einmal täglich oral Gruppe B (n = 104): Ibrutinib 420 mg einmal täglich oral + Rituximab 375 mg/m^2 i. v. Tag 1, Tag 8, Tag 15 und Tag 22 (Zyklus 1) Tag 1 (Zyklus 2-6)	Mediane Nachbeobachtung: 36 Monate	Texas, USA Dezember 2013 bis Januar 2018	Primärer Endpunkt: Progressionsfreies Überleben (PFS); Patientenrelevante sekundäre Endpunkte: Ansprechen
Woyach et al., 2018	RCT, Phase III, nicht verblindet, dreiarmig	Patienten ≥ 65 Jahre mit unbehandelter CLL, Diagnose und Behandlungsbedürftigkeit nach modifizierten IWCLL-Kriterien.	Gruppe A (n = 183): Bendamustin 90 mg/m² i. v. Tag 1 und Tag 2 (Zyklus 1-6) + Rituximab i. v.: 375 mg/m^2 vor Tag 1 des 1. Zyklus,	Mediane Nachbeobachtung: 38 Monate	219 Studienzentren in den USA und Kanada Dezember 2013 bis August 2018	Primärer Endpunkt: Progressionsfreies Überleben (PFS); Patientenrelevante sekundäre Endpunkte: Gesamtüberleben, Ansprechen

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**
			500 mg/m^2 Tag 1 (Zyklus 2-6) Gruppe B (n = 182): Ibrutinib 420 mg einmal täglich oral Gruppe C (n = 182): Ibrutinib 420 mg einmal täglich oral + Rituximab i. v.: 375 mg/m^2 Tag 1, Tag 8, Tag 15 und Tag 22 (Zyklus 2) Tag 1 (Zyklus 3-6)			
Ahn et al., 2018	Einarmige Studie, Phase II, nicht verblindet	Patienten ≥ 65 Jahren mit CLL/SLL oder mit 17p-Deletion	N = 86 Patienten mit Ibrutinib 420 mg einmal täglich oral Gruppe A (n =51): TP53 mutiert Gruppe B (n =35): TP53 unmutiert	Mediane Nachbeobachtung: 57 Monate	USA Dezember 2011 bis Januar 2014	Primärer Endpunkt: Gesamtansprechen nach 6 Monaten; Patientenrelevante sekundäre Endpunkte: Gesamtüberleben, Progressionsfreies Überleben (PFS)

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**
Abkürzungen: CLL: chronische lymphatische Leukämie; IWCLL: *International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia*; mg: Milligramm; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; PFS: progressionsfreies Überleben *(Progression-free Survival)*; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie *(Randomized Controlled Trial);* SLL: kleinzelliges lymphozytisches Lymphom *(Small Lymphocytic Lymphoma)* Quelle: (3-5)						

Tabelle 4-82: Charakterisierung der Interventionen – Weitere Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Studie	Gruppe A	Gruppe B	Gruppe C
iLLUMINATE	Siehe Tabelle 4-18		
Burger et al., 2019	Kontinuierliche, orale Einnahme von 420 mg Ibrutinib einmal täglich (1 Zyklus = 28 Tage)	Kontinuierliche, orale Einnahme von 420 mg Ibrutinib einmal täglich (1 Zyklus = 28 Tage) in Kombination mit der wöchentlichen Verabreichung von 375 mg/m^2 Rituximab (i. v.) über 4 Wochen (1. Zyklus), gefolgt von einer i. v-Gabe von Rituximab alle 4 Wochen bis Zyklus 6	
Woyach et al., 2018	Verabreichung von 90 mg/m² Bendamustin (i. v.) an Tag 1 und Tag 2 (Zyklus 1-6) in Kombination mit der Verabreichung von 375 mg/m^2 Rituximab (i. v.) vor Tag 1 des 1. Zyklus und 500 mg/m^2 an Tag 1 von Zyklus 2-6	Kontinuierliche, orale Einnahme von 420 mg Ibrutinib einmal täglich (1 Zyklus = 28 Tage)	Kontinuierliche, orale Einnahme von 420 mg Ibrutinib einmal täglich (1 Zyklus = 28 Tage) in Kombination mit der wöchentlichen Verabreichung von 375 mg/m^2 Rituximab (i. v.) über 4 Wochen (2. Zyklus), gefolgt von einer i. v-Gabe von Rituximab alle 4 Wochen bis Zyklus 6
Ahn et al., 2018	Kontinuierliche, orale Einnahme von 420 mg Ibrutinib einmal täglich (6 Zyklen à 28 Tage)		
Abkürzungen: i. v.: intravenös; m^2: Quadratmeter; mg: Milligramm Quelle: (3-5)			

Tabelle 4-83: Charakterisierung der Studienpopulationen – Weitere Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Population/ Merkmal	**iLLUMINATE Ibrutinib + Obinutuzumab** Teilpopulation 17p-Deletion / TP53-Mutation und/oder CIT-ungeeignet	**Burger et al., 2019**	**Woyach et al., 2018**	**Ahn et al., 2018**
N	18	208	547	86
Alter (Jahre)				
Median	71,50	65 [b]	71 [b]	66
Spanne	48,00; 87,00	44-83 [b]	65-89 [b]	33-85
Geschlecht [n (%)]				
w	8 (44,4 %)	75 (72,1 %) [b]	123 (68 %) [b]	50 (58,1 %)
m	10 (55,6 %)	29 (27,9 %) [b]	59 (32,4 %) [b]	36 (41,9 %)
Herkunkft [n (%)]				
asiatisch	0			
schwarz/afroameri-kanisch	0			
weiß	18 (100,0 %)			
Ethnizität [n (%)]				
lateinamerikanisch oder hispanisch	1 (5,6 %)			
nicht latein-ameri-kanisch oder hispanisch	17 (94,4 %)			
Zeit seit Diagnosestellung (Monate)				
Median	24,76			
Histologie [n (%)]				
CLL	16 (88,9 %)			
SLL	2 (11,1 %)			

Population/ Merkmal	**iLLUMINATE Ibrutinib + Obinutuzumab** Teilpopulation 17p-Deletion / TP53-Mutation und/oder CIT-ungeeignet	**Burger et al., 2019**	**Woyach et al., 2018**	**Ahn et al., 2018**
RAI Stadium [n (%)]				
0/I/II	9 (50,0 %)			28 (32,6 %)
III/IV	9 (50,0 %)	38 (37 %) [b]	99 (54 %) [b]	58 (67,4 %)
Bulky Disease [a] [n (%)]				
≥ 10 cm	0			
≥ 5 cm	5 (27,8 %)			31 (36,0 %)
Zytopenie				
Hämoglobin ≤ 110 g/L	9 (50,0 %)			
Thrombozyten ≤ $100x10^9$/L	6 (33,3 %)			
Absolute Neutrophilenzahl ≤ $1,5x10^9$/L	1 (5,6 %)			
Eins der drei genannten	10 (55,6 %)			
Chromosomenanomalie [n (%)]				
del17p	14 (77,8 %)	26 (25,0 %) [b]	9 (5 %) [b]	50 (58,1 %)
del 17p oder TP 53 oder del11q	18 (100,0 %)			
TP53	13 (72,2 %)	29 (28 %) [b]	15 (9 %) [b]	4 (4,7 %)
del11q	1 (5,6 %)	27 (26 %) [b]	35 (19 %) [b]	
ECOG PS [n (%)]				
0-1	18 (100,0 %)	104 (100 %) [b]	177 (97 %) [b]	k. A.
2	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	5 (3 %) [b]	k. A.

Population/ Merkmal	**iLLUMINATE Ibrutinib + Obinutuzumab** Teilpopulation 17p-Deletion / TP53-Mutation und/oder CIT-ungeeignet	**Burger et al., 2019**	**Woyach et al., 2018**	**Ahn et al., 2018**
Unvorbehandelte CLL Patienten mit 17p-Deletion / TP53-Mutation und/oder CIT-ungeeignet [n (%)]	18 (100,0 %)	15 (14,4 %) [b]	9 (5 %) [b]	35 (40,7 %) [b]

[a] Das Vorhandensein von mind. einem Lymphknoten mit einem Durchmesser ≥ 5 cm wird als *Bulky Disease* definiert.
[b] Die Daten beziehen sich auf den Behandlungsarm mit Ibrutinib.

Abkürzungen: CIT: Chemo-Immuntherapie; CLL: chronische lymphatische Leukämie; cm: Zentimeter; ECOG PS: *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*; g: Gramm; L: Liter; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; SLL: kleinzelliges lymphozytisches Lymphom *(Small Lymphocytic Lymphoma);* TP53: *Tumor Protein p53*

Quelle: (3-5, 41)

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

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

Studie Burger et al., 2019

Studiendesign

Bei der Studie Burger et al., 2019 handelt es sich um eine offene, randomisierte Phase II-Studie, bei der als primärer Endpunkt das Progressionsfreie Überleben untersucht wurde. Sekundäre und explorative Endpunkte sind unter anderem Ansprechen und Sicherheit von Ibrutinib gegenüber Ibrutinib in Kombination mit Rituximab.

Studienpopulation

Für die Studie Burger et al., 2019 wurden erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit CLL oder SLL eingeschlossen, die bereits eine Therapie erhalten haben und gemäß den IWCLL-Kriterien 2008 als behandlungsbedürftig eingestuft wurden. Bei Vorliegen einer TP53-Mutation oder 17p-Deletion waren unbehandelte Patienten für den Einschluss in die Studie geeignet.

Insgesamt konnten n = 27 nicht vorbehandelte CLL Patienten mit 17p-Deletion / TP53-Mutation und/oder CIT-ungeeignet in der Studie von Burger et al. identifiziert werden, von denen n = 15 mit Ibrutinib therapiert wurden.

Intervention

Die Studienteilnehmer erhielten in Gruppe A einmal täglich oral Ibrutinib in der zulassungskonformen Dosis von 420 mg und bilden die Basis in dem bewertungsgegenständlichen Anwendungsgebiet. In Gruppe B wurden die Studienteilnehmer mit Ibrutinib in Kombination mit Rituximab behandelt. Es wurden 420 mg Ibrutinib oral einmal täglich gegeben. Zusätzlich wurden 375 mg/m² Rituximab intravenös über 6 Zyklen verabreicht: an Tag 1, Tag 8, Tag 15 und Tag 22 im 1. Zyklus und Tag 1 für alle weiteren Zyklen (Zyklus 2-6).

Dauer der Studie

Die Behandlung mit Ibrutinib wurde bis zum Krankheitsprogress oder Auftreten von nicht akzeptablen Toxizitäten fortgeführt.

Analysezeitraum

Die Ergebnisse beziehen sich auf die Studienteilnehmer, die zwischen Dezember 2013 und Oktober 2017 rekrutiert wurden.

Endpunkte

Die Wirksamkeit von Ibrutinib wird anhand der Endpunkte *progressionsfreies Überleben*, *Gesamtüberleben* und *Gesamtansprechen* bewertet. Darüber hinaus erfolgte die Dokumentation von unerwünschten Ereignissen zur Bewertung der Verträglichkeit und Sicherheit von Ibrutinib.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie Burger et al. wurde am MD Anderson Cancer Center in den USA durchgeführt. Es liegen keine Informationen zur ethnischen Zugehörigkeit der Studienteilnehmer vor.

Studie Woyach et al., 2018

Studiendesign

Bei der Studie Woyach et al., 2018 handelt es sich um eine offene, randomisierte Phase III-Studie, bei der als primärer Endpunkt das *progressionsfreie Überleben* erhoben wurde. Sekundäre Endpunkte sind unter anderem das *Gesamtüberleben* und *Ansprechen* sowie die Sicherheit und Verträglichkeit einer Ibrutinib-Monotherapie bzw. Kombinationstherapie mit Rituximab gegenüber einer Chemo-Immuntherapie.

Studienpopulation

In die Studie wurden Patienten mit behandlungsbedürftiger CLL eingeschlossen, die 65 Jahre oder älter waren und bisher keine antitumorale Therapie erhalten haben.

Insgesamt konnten n = 9 nicht vorbehandelte CLL Patienten mit 17p-Deletion / TP53-Mutation und/oder CIT-ungeeignet, die eine Intervention mit Ibrutinib erhielten, in der Studie von Woyach et al. identifiziert werden.

Intervention

Die Studienteilnehmer erhielten in Gruppe A Bendamustin in Kombination mit Rituximab. Bendamustin wurde intravenös mit einer Dosierung von 90 mg/m² über 6 Zyklen jeweils an Tag 1 und Tag 2 verabreicht. Rituximab wurde in Zyklus 1 an Tag 1 intravenös in einer Dosis von 375 mg/m² verabreicht und in Zyklus 2 bis 6 mit einer Dosis von 500 mg/m². In Gruppe B wurde einmal täglich oral Ibrutinib in der zulassungskonformen Dosis von 420 mg verabreicht. In Gruppe C wurden die Studienteilnehmer mit Ibrutinib in Kombination mit Rituximab behandelt. Es wurden 420 mg Ibrutinib oral einmal täglich gegeben. Zusätzlich wurden 375 mg/m² Rituximab intravenös an Tag 1 der Zyklen 2 bis 6.

Dauer der Behandlung

Die Behandlung mit Ibrutinib wurde bis zum Krankheitsprogress oder Auftreten von nicht akzeptablen Toxizitäten fortgeführt

Analysezeitraum

Die Ergebnisse beziehen sich auf die Studienteilnehmer, die zwischen Dezember 2013 und Mai 2016 rekrutiert wurden.

Endpunkte

Die Wirksamkeit von Ibrutinib wird anhand der Endpunkte *progressionsfreies Überleben*, *Gesamtüberleben* und *Gesamtansprechen* bewertet. Darüber hinaus wurde der *geriatrische Funktionsstatur* erhoben.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie Burger et al. wurde 219 Studienzentren in den USA und Kanada durchgeführt. Es liegen keine Informationen zur ethnischen Zugehörigkeit der Studienteilnehmer vor.

Studie Ahn et al., 2018

Studiendesign

Bei der Studie Ahn et al. 2018 handelt es sich um eine offene, einarmige Phase II-Studie, bei der als primärer Endpunkt das ORR nach 6 Monaten untersucht wurde. Sekundäre Endpunkte sind unter anderem Sicherheit von Ibrutinib, das *Gesamtüberleben*, *progressionsfreies Überleben*, *bestes Ansprechen* und *MRD.*

Studienpopulation

Für die Studie Ahn et al. 2018 wurden Patienten (≥ 65 Jahre) mit behandlungsbedürftiger CLL oder SLL eingeschlossen. Insgesamt wurden n = 86 Patienten in die Studie eingeschlossen.

Insgesamt konnten n = 35 nicht vorbehandelte CLL Patienten mit 17p-Deletion / TP53-Mutation und/oder CIT-ungeeignet in der Studie von Ahn et al. identifiziert werden.

Intervention

Die Studienteilnehmer erhielten einmal täglich oral Ibrutinib in der zulassungskonformen Dosis von 420 mg. Die Behandlung erfolgt zunächst für sechs 28-Tage-Zyklen. Diejenigen Patienten, die auf die Therapie ansprechen, werden bis zur Krankheitsprogression oder unzumutbaren Toxizität weiterbehandelt. Patienten, die nicht von der Behandlung profitieren, brechen diese ab und werden in den regelmäßigen Follow-up Visiten überwacht.

Dauer der Behandlung

Die Behandlung mit Ibrutinib wurde bis zum Krankheitsprogress oder Auftreten von nicht akzeptablen Toxizitäten fortgeführt.

Analysezeitraum

Die Studie läuft noch. Die Rekrutierung der Patienten erfolgte vom Dezember 2011 bis Januar 2014. Erste Ergebnisse wurden mit einem Datenschnitt vom 31. Dezember 2017 präsentiert.

Endpunkte

Die Wirksamkeit von Ibrutinib wird anhand der Endpunkte ORR nach 6 Monaten, *progressionsfreies Überleben*, *Gesamtüberleben* und *Gesamtansprechen* bewertet. Darüber hinaus erfolgte die Dokumentation von unerwünschten Ereignissen zur Bewertung der Verträglichkeit und Sicherheit von Ibrutinib.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studien Ahn et al., 2018 wurde in einem Studienzentren in den USA durchgeführt. Es liegen keine Informationen zur ethnischen Zugehörigkeit der Studienteilnehmer vor.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 Endpunkt Gesamtüberleben – 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 4-84: Operationalisierung von Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
iLLUMINATE	Das Gesamtüberleben ist definiert als Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung bis zum Datum bis zum Eintritt des Todes jeglicher Ursache (siehe auch Tabelle 4-23). Die Ergebnisse für Gesamtüberleben werden für den 2. Datenschnitt (26.02.2019) berichtet
Burger et al., 2019	In der Publikation werden keine Ergebnisse zum Gesamtüberleben für die relevante Population berichtet.
Woyach et al., 2018	In der Publikation werden keine Ergebnisse zum Gesamtüberleben für die relevante Population berichtet.
Ahn et al., 2018	Die Publikation enthält keine Angaben zur Operationalisierung des Gesamtüberlebens.
Quelle: (3-5, 17)	

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.

Tabelle 4-85: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in weiteren Untersuchungen

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
iLLUMINATE	hoch	nein	Ja	ja	ja	niedrig
Burger et al., 2019	In der Publikation werden keine Ergebnisse zum Gesamtüberleben für die relevante Population berichtet.					
Woyach et al., 2018	In der Publikation werden keine Ergebnisse zum Gesamtüberleben für die relevante Population berichtet.					
Ahn et al., 2018	hoch	nein	Nein	unklar	ja	k. A.
Abkürzungen: ITT: *Intention to treat*; k. A: keine Angabe						

Bei der iLLUMINATE-Studie handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Die Daten zum Gesamtüberleben werden unverblindet erhoben. Da bei dem Endpunkt Gesamtüberleben von einem objektivierbaren Endpunkt ausgegangen werden kann, spiel die Nicht-Verblindung der Endpunkterheber nur eine untergeordnete Rolle. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. 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 Gesamtüberleben als niedrig anzusehen ist.

Bei der Studie von Ahn et al. handelt es sich um eine ein-armige Phase II Studie. Da bei dem Endpunkt Gesamtüberleben von einem objektivierbaren Endpunkt ausgegangen werden kann, spielt die Nicht-Verblindung der Endpunkterheber nur eine untergeordnete Rolle. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt, so dass ein möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Aufgrund des offenen Studiendesigns wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben dennoch als nicht abschließend beurteilbar angesehen.

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

Tabelle 4-86: Ergebnisse für Mortalität – Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

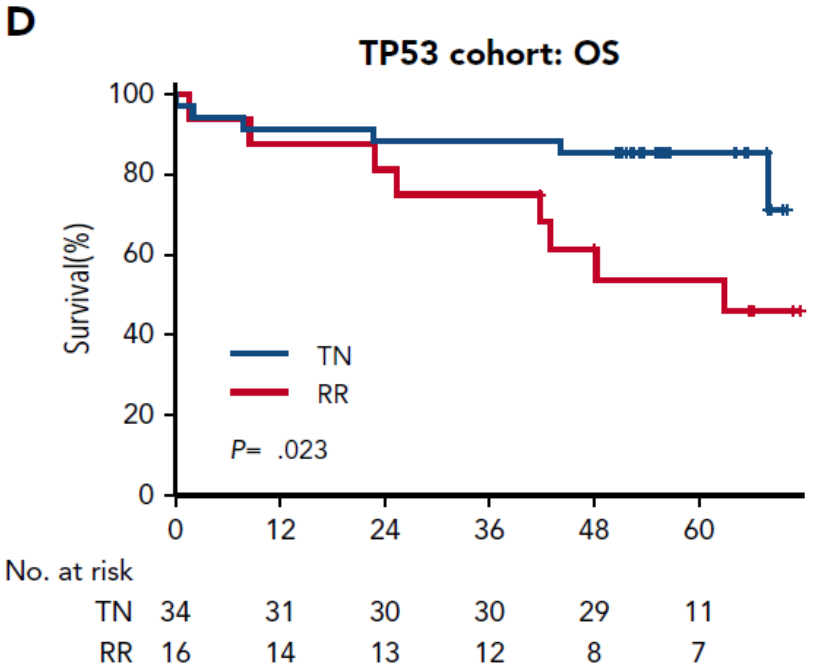
Studie	**Behandlungsarm**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median [95%-KI]** [b]
Del17p			
iLLUMINATE [a]	Ibrutinib + Obinutuzumab	3/18 (16,7 %)	NA [NA; NA]
Burger et al., 2019	Ibrutinib	k. A.	k. A.
Woyach et al., 2018	Ibrutinib	k. A.	k. A.
Ahn et al., 2018	Ibrutinib	k. A.	k. A.

a: Teilpopulation 17p-Deletion / TP53-Mutation, 2. Datenschnitt
Abkürzungen: k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population
Quelle: (3-5, 41)

Insgesamt kann bei 3 Studienteilnehmern (16,7 %) im Ibrutinib + Obinutuzumab-Arm der iLLUMINATE Studie ein Ereignis für den Endpunkt *Gesamtüberleben* beobachtet werden. Das mediane *Gesamtüberleben* wurde noch nicht erreicht.

In der Studie von Ahn et al. werden keine Events zum *Gesamtüberleben* berichtet. Es wird lediglich eine Kaplan-Meier Kurven für nicht vorbehandelte CLL Patienten mit 17p-Deletion / TP53-Mutation und/oder CIT-ungeeignet für den Endpunkt *Gesamtüberleben* berichtet.

In der Studie von Burger et al. und Woyach et al. werden keine Daten zum Endpunkt *Gesamtüberleben* für nicht vorbehandelte Patienten mit 17p-Deletion / TP53-Mutation und/oder Chemo-Immuntherapie-ungeeignet berichtet.



TP53 Kohorte: Patienten mit 17p-Deletion / TP53-Mutation und/oder CIT-ungeeignet; blau: TN: Patienten mit nicht vorbehandelter CLL; rot: RR: refraktäre Patienten oder Patienten mit Rückfall.

Quelle: Ahn et al., 2018 (4)

Abbildung 4-25: Kaplan-Meier Kurve für das Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Ibrutinib Monotherapie)

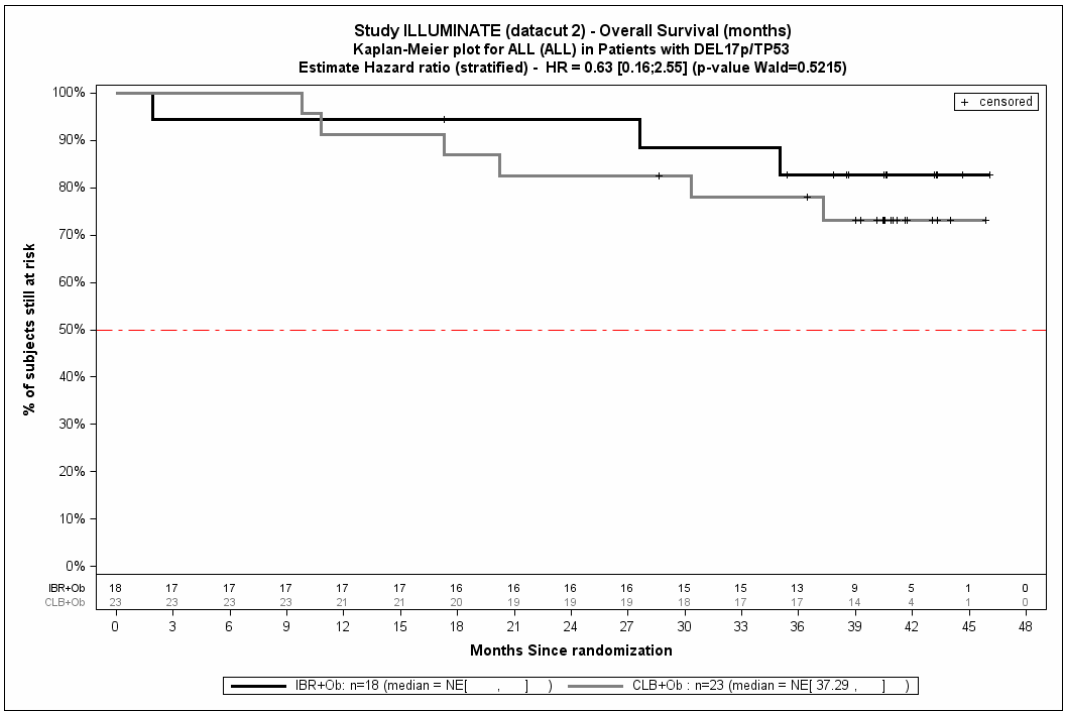


Abbildung 4-26: Kaplan-Meier Kurve für das Gesamtüberleben für die Teilpopulation 17p-Deletion/TP53-Mutation, Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab, 2.Datenschnitt

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Endpunkt progressionsfreies Überleben – 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 4-87: Operationalisierung von progressionsfreiem Überleben – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
iLLUMINATE	Zeitspanne von Randomisierung bis Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache beurteilt durch ein *Independent Review Committee*; Definition der Krankheitsprogression gemäß der IWCLL 2008-Kriterien (16). Nähere Angaben zur Operationalisierung finden sich in Tabelle 4-26. Die Ergebnisse für PFS (INV) werden für den 2. Datenschnitt (26.03.2018) berichtet.
Burger et al., 2019	In der Publikation werden keine Ergebnisse zum progressionsfreien Überleben für die relevante Population berichtet.
Woyach et al., 2018	Definiert als Zeitraum von Randomisierung bis zum Eintritt einer Progression oder des Todes. Progression wird anhand der IWCLL-Kriterien 2008 bestimmt. Daten von Patienten, die zum Zeitpunkt der letzten Erhebungen lebendig waren und keine Krankheitsprogression hatten, wurden zensiert. Daten von Patienten, die eine nicht im Protokoll spezifizierte Behandlung erhielten oder die Einwilligung zurückgezogen haben, wurden ebenfalls zensiert.
Ahn et al., 2018	Die Publikation enthält keine Angaben zur Operationalisierung des progressionsfreien Überlebens.
Abkürzungen: INV: Prüfarzt *(Investigator)*; IWCLL: *International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia*; PFS: progressionsfreies Überleben (*Progression-free Survival*) Quelle: (3-5, 17)	

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.

Tabelle 4-88: Bewertung des Verzerrungspotenzials für progressionsfreies Überleben in weiteren Untersuchungen

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
iLLUMINATE	hoch	nein	Ja	ja	ja	hoch
Burger et al., 2019	In der Publikation werden keine Ergebnisse zum progressionsfreien Überleben für die relevante Population berichtet.					
Woyach et al., 2018	hoch	nein	Ja	unklar	ja	hoch
Ahn et al., 2018	hoch	nein	Nein	unklar	ja	hoch
Abkürzungen: ITT: *Intention to treat*						

Bei der iLLUMINATE-Studie handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Die Daten zum Endpunkt *progressionsfreies Überleben (INV)* werden unverblindet erhoben. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. 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. Aufgrund des offenen Studiendesigns wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *progressionsfreies Überleben (INV)* zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts als hoch angesehen.

Bei der Studie von Woyach et al. handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt, so dass ein möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Aufgrund der eingeschränkten Informationen aus der Publikation und des offenen Studiendesigns wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *progressionsfreies Überleben* als hoch angesehen.

Bei der Studie von Ahn et al. handelt es sich um eine einarmige Phase II Studie. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt, so dass ein möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Aufgrund der eingeschränkten Informationen aus der Publikation und des offenen Studiendesigns wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *progressionsfreies Überleben* als hoch angesehen.

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

Tabelle 4-89: Ergebnisse für Morbidität – progressionsfreies Überleben aus weiteren Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Studie	**Behandlungsarm**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median (Monate) [95 %-KI]**
Del17p			
iLLUMINATE [a]	Ibrutinib + Obinutuzumab	4/18 (22,2 %)	35,02 [35,02; NA]
Burger et al., 2019	Ibrutinib	k. A.	k. A.
Woyach et al., 2018	Ibrutinib	2/9 (22,2 %)	NA [NA; NA]
Ahn et al., 2018	Ibrutinib	k. A.	k. A.

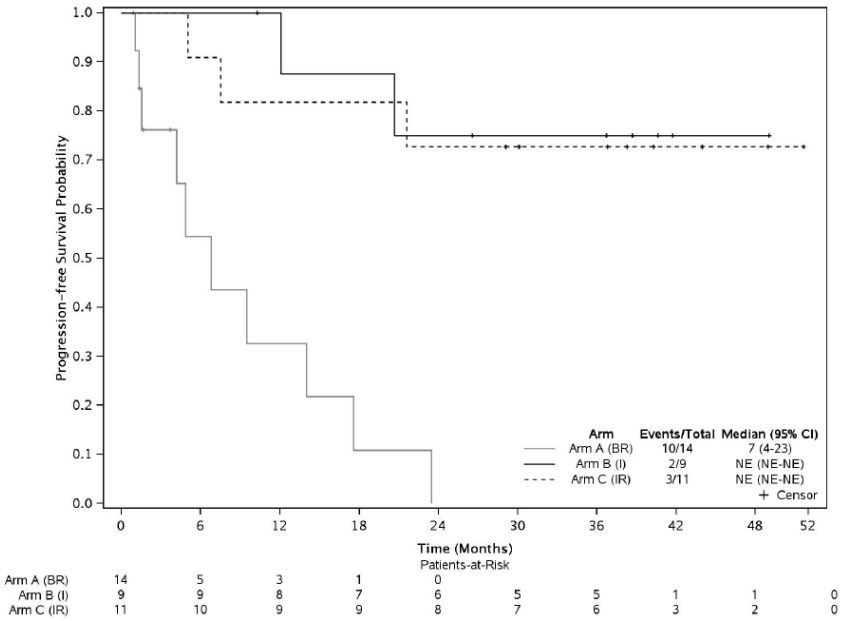
a: Teilpopulation 17p-Deletion / TP53-Mutation, 2. Datenschnitt
Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; TP53: Tumor Protein p53
Quelle: (3-5, 41)

Insgesamt kann bei 3 Studienteilnehmern (22,2 %) im Ibrutinib + Obinutuzumab-Arm der iLLUMINATE Studie ein Ereignis für den Endpunkt *progressionsfreies Überleben (INV)* beobachtet werden. Das mediane *progressionsfreie Überleben (INV)* wurde noch nicht erreicht.

Insgesamt kann bei 2 Studienteilnehmern (22,2 %) mit nicht vorbehandelte CLL und 17p-Deletion / TP53-Mutation und/oder CIT-ungeeignet in der Studie von Woyach et al. ein Ereignis für den Endpunkt *progressionsfreies Überleben* beobachtet werden. Das mediane *progressionsfreie Überleben* wurde noch nicht erreicht.

In der Studie von Burger et al. und Ahn et al. werden keine Daten für nicht vorbehandelte CLL Patienten mit 17p-Deletion / TP53-Mutation und/oder CIT-ungeeignet zum Endpunkt *progressionsfreies Überleben* berichtet.

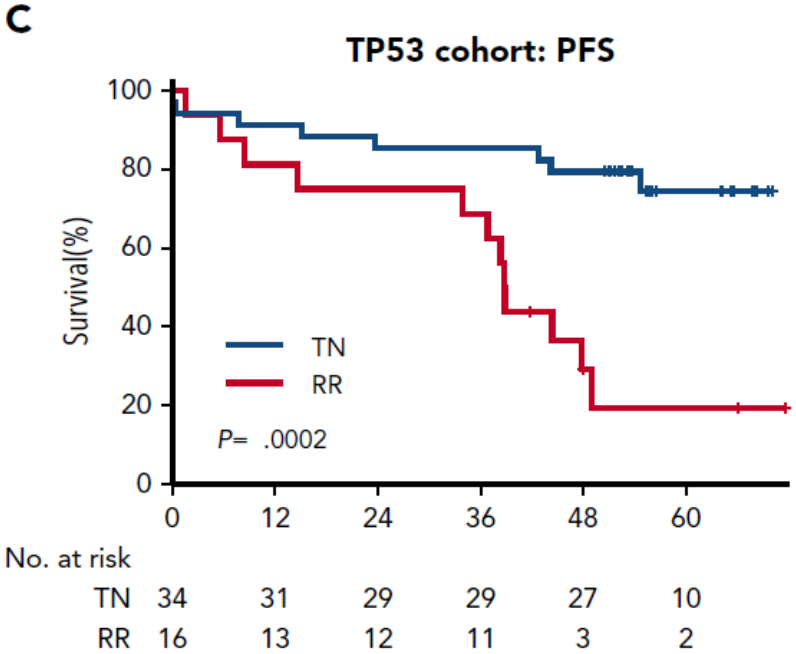
In der Studie von Ahn et al. wird eine Kaplan-Meier Kurven für nicht vorbehandelte CLL Patienten mit 17p-Deletion / TP53-Mutation und/oder CIT-ungeeignet für den Endpunkt *progressionsfreies Überleben* berichtet.



Quelle: Woyach et al., 2018 (5)

A: Patienten mit 17p-Deletion, B: Patienten mit 11q-Deletion, C: Patienten, die weder eine 17p- noch eine 11q-Deletion aufweisen

Abbildung 4-27: Kaplan-Meier Kurve für das progressionsfreie Überleben (PFS) aus weiteren Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Ibrutinib-Monotherapie)



Quelle: Ahn et al., 2018 (4)

TP53 Kohorte: Patienten mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation; blau: TN: Patienten mit nicht vorbehandelter CLL; rot: RR: refraktäre Patienten oder Patienten mit Rückfall.

Abbildung 4-28: Kaplan-Meier Kurve für das progressionsfreie Überleben (PFS) aus weiteren Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Ibrutinib-Monotherapie)

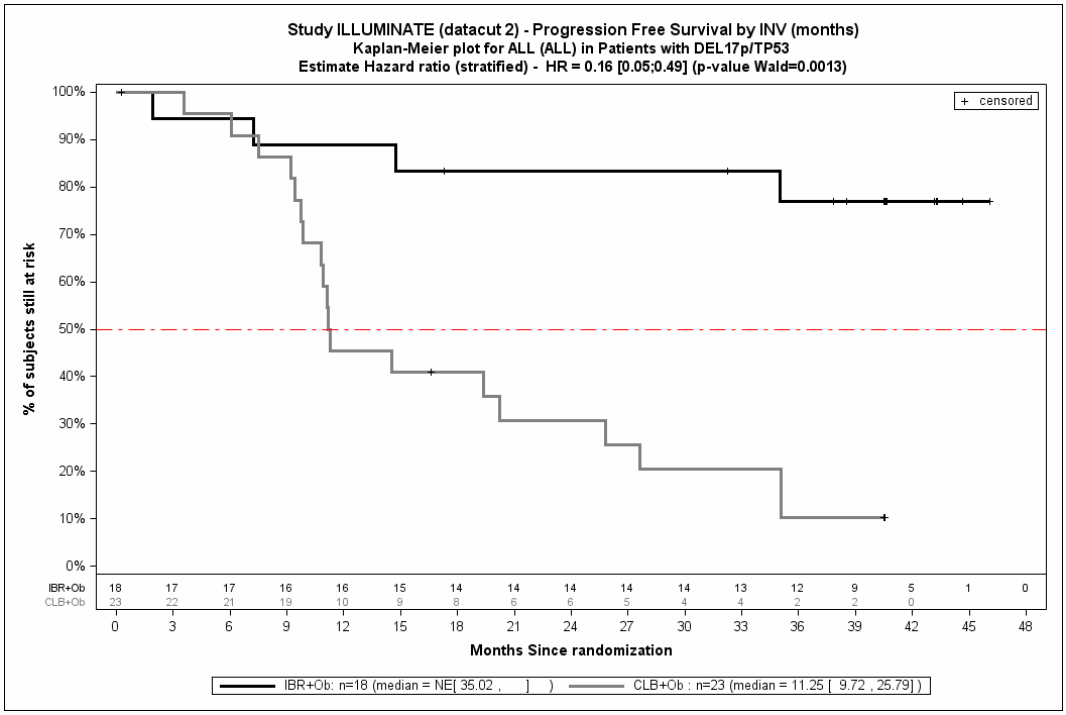


Abbildung 4-29: Kaplan-Meier Kurve für das progressionsfreie Überleben für die Teilpopulation 17p-Deletion/TP53-Mutation, Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab, 2.Datenschnitt

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.3 Endpunkt Gesamtansprechen – 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 4-90: Operationalisierung von Gesamtansprechen – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
iLLUMINATE	Die Gesamtansprechrate ist operationalisiert als der Anteil der Studienteilnehmer, die während oder nach der Behandlung mit der Studienmedikation, aber vor Beginn einer nachfolgenden CLL-Therapie gemäß den Kriterien des Internationalen Workshops zur chronischen lymphatischen Leukämie (16) mit Modifikation für die behandlungsbedingte Lymphozytose (48) ein partielles Ansprechen oder besser erreicht haben. Nähere Angaben zur Operationalisierung siehe Tabelle 4-34. Die Ergebnisse für *Gesamtansprechen INV* werden für den 2. Datenschnitt (26.02.2019) berichtet
Burger et al., 2019	Die Publikation enthält keine Angaben zur Operationalisierung des Gesamtansprechens.
Woyach et al., 2018	In der Publikation werden keine Ergebnisse zum Gesamtansprechen für die relevante Population berichtet.
Ahn et al., 2018	In der Publikation werden keine Ergebnisse zum Gesamtansprechen für die relevante Population berichtet.
Abkürzungen: CLL: chronische lymphatische Leukämie; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; INV: Prüfarzt *(Investigator)*; IWCLL: *International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia* Quelle: (3-5, 41)	

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.

Tabelle 4-91: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtansprechen in weiteren Untersuchungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunktherber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
iLLUMINATE	hoch	nein	Ja	ja	ja	hoch
Burger et al., 2019	hoch	nein	Ja	unklar	ja	hoch
Woyach et al., 2018	In der Publikation werden keine Ergebnisse zum Gesamtansprechen für die relevante Population berichtet.					
Ahn et al., 2018	In der Publikation werden keine Ergebnisse zum Gesamtansprechen für die relevante Population berichtet.					
Abkürzungen: ITT: *Intention to treat*						

Bei der iLLUMINATE-Studie handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Die Daten zum *Gesamtansprechen* (INV) werden unverblindet erhoben. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. 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. Aufgrund des offenen Studiendesigns wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *Gesamtansprechen* zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts als hoch angesehen.

Bei der Studie von Burger et al. handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte, offene Phase II-Studie im Parallelgruppendesign. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt, so dass ein möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Aufgrund der eingeschränkten Informationen aus der Publikation und des offenen Studiendesigns wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *Gesamtansprechen* als hoch angesehen.

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

Tabelle 4-92: Ergebnisse für Morbidität – Gesamtansprechen aus weiteren Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Studie	**Behandlungsarm**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**
Del17p		
iLLUMINATE [a]	Ibrutinib + Obinutuzumab	16/18 (88,9 %)
Burger et al., 2019	Ibrutinib	14/15 (93,3 %)
Woyach et al., 2018	Ibrutinib	k. A.
Ahn et al., 2018	Ibrutinib	k. A.

a: Teilpopulation 17p-Deletion / TP53-Mutation, 2. Datenschnitt
Abkürzungen: k. A.: keine Angabe; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; TP53: *Tumor Protein p53*
Quelle: (3-5, 41)

Insgesamt kann bei 16 Studienteilnehmern (88,9 %) im Ibrutinib + Obinutuzumab-Arm der iLLUMINATE Studie ein Ereignis für den Endpunkt *Gesamtansprechen* beobachtet werden.

Insgesamt kann bei 14 Studienteilnehmern (93,3 %) mit nicht vorbehandelte CLL und 17p-Deletion / TP53-Mutation und/oder CIT-ungeeignet in der Studie von Burger et al. ein Ereignis für den Endpunkt *Gesamtansprechen* beobachtet werden.

In der Studie von Burger et al. und Woyach et al. und Ahn et al. werden keine Daten für nicht vorbehandelte 17p-Deletion / TP53-Mutation und/oder CIT-ungeeignet Patienten zum Endpunkt *Gesamtansprechen* berichtet.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.4 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1.6.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

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

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

In Abschnitt 4.3.2.3.3 werden die Ergebnisse aus der iLLUMINATE Studie für die Teilpopulation der Patienten mit 17p-Deletion / TP53-Mutation und/oder CIT-ungeeignet für die Endpunkte *progressionsfreies Überleben*, *Gesamtüberleben* und *Gesamtansprechen* dargestellt.

Mortalität

Gesamtüberleben

Insgesamt kann bei 3 Studienteilnehmern (16,7 %) im Ibrutinib + Obinutuzumab-Arm der iLLUMINATE Studie ein Ereignis für den Endpunkt *Gesamtüberleben* beobachtet werden. Das mediane *Gesamtüberleben* wurde noch nicht erreicht.
In der Studie von Ahn et al. werden keine Events zum Gesamtüberleben berichtet. Es wird lediglich eine Kaplan-Meier Kurven für nicht vorbehandelte CLL Patienten mit 17p-Deletion / TP53-Mutation und/oder CIT-ungeeignet für den Endpunkt *Gesamtüberleben* berichtet.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Insgesamt kann bei 3 Studienteilnehmern (22,2 %) im Ibrutinib + Obinutuzumab-Arm der iLLUMINATE Studie ein Ereignis für den Endpunkt *progressionsfreies Überleben (INV)* beobachtet werden. Das mediane *progressionsfreie Überleben (INV)* wurde noch nicht erreicht.
Insgesamt kann bei 2 Studienteilnehmern (22,2 %) mit nicht vorbehandelte CLL und 17p-Deletion / TP53-Mutation und/oder CIT-ungeeignet in der Studie von Woyach et al. ein Ereignis für den Endpunkt *progressionsfreies Überleben* beobachtet werden. Das mediane *progressionsfreie Überleben* wurde noch nicht erreicht.
In der Studie von Ahn et al. werden keine Events zum Gesamtüberleben berichtet. Es wird lediglich eine Kaplan-Meier Kurven für nicht vorbehandelte CLL Patienten mit 17p-Deletion / TP53-Mutation und/oder CIT-ungeeignet für den Endpunkt *progressionsfreies Überleben* berichtet.

Gesamtansprechen

Insgesamt kann bei 16 Studienteilnehmern (88,9 %) im Ibrutinib + Obinutuzumab-Arm der iLLUMINATE Studie ein Ereignis für den Endpunkt *Gesamtansprechen* beobachtet werden. Insgesamt kann bei 14 Studienteilnehmern (93,3 %) in der Studie von Burger et al. ein Ereignis für den Endpunkt *Gesamtansprechen* beobachtet werden.

Die im Modulabschnitt 4.3.2.3 dargestellten historischen Vergleiche, werden lediglich deskriptiv berichtet, da kein dramatischer Effekt vorliegt. Des Weiteren sind die Studiendesigns von Ahn et al., Woyach et al. und Burger et al. im Vergleich zur iLLUMINATE Studie heterogen. Die Ergebnisse der historischen Vergleiche werden aufgrund der hohen Unsicherheit nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.

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.

Die Aussagekraft der Nachweise zur Ableitung des medizinischen Zusatznutzens von Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet ergibt sich aus der multizentrischen, randomisierten, aktiv-kontrollierten, offenen Phase III-Studie iLLUMINATE, der Zulassungsstudie für Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter CLL. Die Studie hat die Evidenzstufe 1b. Ihre Ergebnisse können aufgrund der vergleichbaren Patientencharakteristika mit dem deutschen Versorgungskontext auf diesen übertragen werden. Die Studie zeigt die Wirksamkeit und Sicherheit von Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab im direkten Vergleich zu Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab. Zur Ableitung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens werden die Endpunkte der Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität sowie Sicherheit und Verträglichkeit herangezogen.

Das Verzerrungspotential auf Ebene des Endpunktes *Gesamtüberleben* sowie des Endpunktes *progressionsfreies Überleben* und *Gesamtansprechen* für (IRC) wird als niedrig eingestuft. Das Verzerrungspotential der Endpunkte *progressionsfreies Überleben* für (INV), *Gesamtansprechen, Zeit bis zur nachfolgenden CLL-Therapie*, *EQ-5D VAS* und *jegliche unerwünschte Ereignisse* wird als hoch eingestuft. Die *schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse,* die *schweren unerwünschten Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3),* und die *unerwünschten Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen* werden aufgrund des Vorliegens definierter Regeln und Kriterien so wie nicht vorhandener informativer Zensierung ebenfalls als niedrig verzerrt eingestuft. Auf Studienebene wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft.

In der Gesamtschau wird die Aussagekraft der Studie iLLUMINATE für die zu beantwortende Fragestellung mit einer hohen Ergebnissicherheit beurteilt und ist damit mit einem Hinweis für einen Zusatznutzen verbundenen.

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.

Teilpopulation 1 (FCR-geeignete Patienten)

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab gegenüber der zVT FCR liegen keine geeigneten Daten vor. Ein Zusatznutzen ist daher nicht belegt.

Teilpopulation 2 (FCR-ungeeignete Patienten)

Die Bewertung des Zusatznutzen gegenüber der zVT erfolgt auf der Basis der Studie iLLUMINATE, die Ibrutinib + Obinutuzumab mit Chlorambucil + Obinutuzumab vergleicht. Für die Ableitung des Zusatznutzens wurde ein Zuschnitt der Gesamtstudie herangezogen, der Patienten umfasst, die nicht für eine Therapie mit FCR geeignet sind (Abschnitt 4.2.5.2.3). Die Ergebnisse für die Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten sind wie in Abschnitt 4.3 dargestellt weitestgehend konsistent mit der Sensitivitätsanalyse FCR-ungeeignet (konservativ) und der gesamten Studienpopulation. Der Zusatznutzen wird anhand des 2. Datenschnittes abgeleitet.

Tabelle 4-93: Übersicht der Studienergebnisse

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten iLLUMINATE – Teilpopulation FCR-ungeeignet (Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab)	
Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert [a]	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens / Schadens**
Mortalität	
Gesamtüberleben 2. Datenschnitt	**Kein Zusatznutzen**
Median: NA vs. NA Monate HR = 1,21 [0,55; 2,68], p = 0,6379	
Morbidität	
Progressionsfreies Überleben (IRC) 1. Datenschnitt (ergänzend dargestellt)	**Kein Zusatznutzen**
Median: N.A. vs.20,24 Monate HR = 0,25 [0,14; 0,46], p < 0,0001	
Progressionsfreies Überleben (INV) 2. Datenschnitt (ergänzend dargestellt)	
Median: N.A. vs.22,11 Monate HR = 0,26 [0,15; 0,47], p < 0,0001	
Zeit bis zur nachfolgenden CLL-Therapie 2. Datenschnitt (ergänzend dargestellt)	
Median: NA vs. 32,76 Monate HR = 0,05 [0,01; 0,19], p < 0,0001	
Gesamtansprechen (INV) 2. Datenschnitt (ergänzend dargestellt)	
91,9 % vs. 81,9 % OR = 2,39 [0,83; 6,90] p = 0,1674	
EQ-5D VAS 2. Datenschnitt	
LS-MW (SE): 1,89 (1,29) vs. 5,62 (1,37) Punkte SMD = -0,34 [-0,68; 0,00]	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
Es wurden keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben.	**Kein Zusatznutzen**

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten iLLUMINATE – Teilpopulation FCR-ungeeignet (Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab)	
Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert [a]	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens / Schadens**
Sicherheit und Verträglichkeit 2. Datenschnitt	
Jegliche UE (ergänzend dargestellt)	**Beträchtlicher Zusatznutzen, Hinweis**
HR = 0,65 [0,46;0,92], p = 0,0139	
Schwerwiegende UE	
HR = 0,52 [0,28; 0,97], p (Wald) = 0,0399, p (Wilcoxon) = 0,0173	
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	
HR = 0,48 [0,31; 0,73], p (Wald) = 0,0007, p (Wilcoxon) = 0,0004	
UE, die zum Therapieabbruch führen	
HR = 0,51 [0,17; 1,50], p = 0,2195	
UE von besonderem Interesse (schwere Blutungen)	
HR = NA [NA;NA]	
PT Infusionsreaktionen [b]	
Jegliche UE HR = 0,43 [0,24; 0,76]; p = 0,0036 *Schwerwiegende UE* HR = 0,64 [0,11; 3,85]; p = 0,6290 *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* HR = 0,38 [0,07; 1,96]; p = 0,2480 *UE, die zum Therapieabbruch führen* HR = NA [NA; NA] NA	
Spezifische UE	
SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystem* *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* HR = 0,49 [0,29; 0,80]; p = 0,0049 PT *Neutropenie* *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* HR = 0,44 [0,25; 0,79]; p = 0,0032	
SOC *Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen* *Jegliche UE* HR = 0,43 [0,26; 0,72]; p = 0,0012	
SOC *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes* *Jegliche UE* HR=2,00 [1,07; 3,76]; p = 0,0305	

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten iLLUMINATE – Teilpopulation FCR-ungeeignet (Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab)	
Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert [a]	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens / Schadens**
SOC *Herzerkrankungen* *Jegliche UE* HR = 5,13 [1,75; 15,06]; p = 0,0029	
PT *Anämie* *Jegliche UE* HR=0,42 [0,18; 0,97]; p = 0,0423	
PT *Übelkeit* *Jegliche UE* HR = 0,25 [0,10; 0,64]; p = 0,0038	
a: Für alle patientenrelevanten Endpunkte werden die Daten zum 2. Datenschnitt dargestellt. Für den Endpunkt *PFS* (IRC) werden die Ergebnisse zum 1. Datenschnitts berichtet. b: PT Infusionsreaktion ist als sekundärer Endpunkt präspezifiziert. Abkürzungen: CLL: chronische lymphatische Leukämie; CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; EQ-5D VAS: visuelle Analogskala des *EuroQoL 5 Dimensions 5 Levels Questionnaire*; HR: *Hazard Ratio*; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; INV: Prüfarzt *(Investigator)*; IRC: unabhängiges Bewertungsgremium *(Independent Review Committee)*; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analysepopulation; NA: nicht abschätzbar; OR: *Odds Ratio*; ORR: Gesamtansprechen *(Overall Response Rate)*; PFS: progressionsfreies Überleben *(Progression-free Survival)*; PT: *Preferred Term*; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung *(Standard Deviation)*; SE: Standardfehler *(Standard Error)*; SMD: standardisierte mittlere Differenz; SOC: *System Organ Class*; UE: unerwünschte Ereignisse; vs: *versus*	

Mortalität

Gesamtüberleben

Die Verlängerung des *Gesamtüberlebens*, d. h. die Verzögerung des Ereignisses Tod, ist ein unbestritten patientenrelevanter Endpunkt und das primäre Therapieziel bei der Behandlung der CLL.

Zum 2. Datenschnitt sind in der FCR-ungeeigneten Teilpopulation nach einer Nachbeobachtungsdauer von 40,7 Monaten insgesamt 15 Todesfälle (20,5 %) im Ibrutinib + Obinutuzumab-Arm und 12 Todesfälle (16,7 %) im Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm aufgetreten.

Das mediane *Gesamtüberleben* wird in der Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten in beiden Studienarmen nicht erreicht.

Für das *Gesamtüberleben* zeigt sich zum 2. Datenschnitt für die Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ibrutinib + Obinutuzumab und Chlorambucil + Obinutuzumab. Die *Hazard Ratio* beträgt 1,21 (95 %-KI: [0,55; 2,68]; p = 0,6379).

In der Kategorie Mortalität ergibt sich für die Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten für Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab daher **kein Beleg für einen Zusatznutzen** gegenüber Chlorambucil + Obinutuzumab.

Die Aussagen zum Zusatznutzen werden durch die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse FCR-ungeeignete Patienten (konservativ) und durch die Analyse der gesamten Studienpopulation gestützt.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Ergebnisse zum *progressionsfreien Überleben* werden ergänzend dargestellt.

Neben der Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit ist die Verlängerung der *progressionsfreien Zeit* ein zentrales Therapieziel bei der Behandlung der CLL. Neben dem Ansprechen dient das *progressionsfreie Überleben* als Indikator für die Wirksamkeit einer Therapie und ist ein wichtiges Kriterium für die Fortführung der begonnenen Therapie bzw. den Wechsel zu einer anderen Behandlung.

Das mediane *progressionsfreie Überleben (IRC)* wird zum 1. Datenschnitt in der Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten im Interventionsarm Ibrutinib + Obinutuzumab noch nicht erreicht. Im Kontrollarm Chlorambucil + Obinutuzumab beträgt das mediane *progressionsfreie Überleben (IRC)* 20,24 Monate (95 %-KI [15,11; 23,82]).

Für das *progressionsfreie Überleben (IRC)* zeigt sich zum 1. Datenschnitt in der Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Ibrutinib + Obinutuzumab im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab mit einer *Hazard Ratio* von 0,25 (95 %-KI [0,14; 0,46], p < 0,0001). Demnach verringert Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab das Risiko eine Krankheitsprogression zu erleiden bzw. zu versterben statistisch signifikant um 75 % im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab.

Das mediane *progressionsfreie Überleben (INV)* wird zum 2. Datenschnitt in der Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten im Interventionsarm Ibrutinib + Obinutuzumab noch nicht erreicht. Im Kontrollarm Chlorambucil + Obinutuzumab beträgt das mediane *progressionsfreie Überleben (INV)* 22,11 Monate (95 %-KI: [18,43; 27,70]).

Für das *progressionsfreie Überleben (INV)* zeigt sich zum 2. Datenschnitt in der Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Ibrutinib + Obinutuzumab im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab mit einer *Hazard Ratio* von 0,26 (95 %-KI [0,15; 0,47], p < 0,0001). Demnach verringert Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab das Risiko eine Krankheitsprogression zu erleiden bzw. zu versterben statistisch signifikant um 74 % im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab.

Zeit bis zur nachfolgenden CLL-Therapie

Ergebnisse zum Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden CLL-Therapie* werden ergänzend dargestellt.

Der Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden CLL-Therapie* zeigt die therapeutische Konsequenz von Wirksamkeitsunterschieden bzw. Unterschieden in der progressionsfreien Zeit. Die Entscheidung über die Einleitung einer Rezidivtherapie erfolgt auf Basis der patienten- und krankheitsspezifischen Aspekte sowie einer Risiko-Nutzen-Abwägung.

Die mediane *Zeit bis zur nachfolgenden CLL-Therapie* wird zum 2. Datenschnitt in der Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten im Ibrutinib + Obinutuzumab-Arm nicht erreicht und beträgt im Chlorambucil + Obinutuzumab 32,67 Monate (95 %-KI [23,00; NA]).

Für die *Zeit bis zur nachfolgenden CLL-Therapie* zeigt sich zum 2. Datenschnitt in der Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Ibrutinib + Obinutuzumab im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab mit einer *Hazard Ratio* von 0,05 (95 %-KI [0,01; 0,19], p < 0,0001). Durch Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab verringert sich somit das Risiko für eine nachfolgende CLL-Therapie statistisch signifikant um 95 % im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab

Gesamtansprechen

Ergebnisse zum Endpunkt *Gesamtansprechen (INV)* werden ergänzend dargestellt.

Das *Gesamtansprechen (INV)* auf die Therapie ist ein erster messbarer Indikator für die Wirksamkeit einer Behandlung. Das Ansprechen ist relevant für die Entscheidung über die Fortführung der eingeleiteten Therapie

Zum 2. Datenschnitt ist in der Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten im Ibrutinib + Obinutuzumab-Arm bei 67 Studienteilnehmer (91,8 %) und im Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm bei 59 Studienteilnehmern (81,9 %) ein *Gesamtansprechen* zu beobachten.

Für den Vergleich des *Gesamtansprechens* zwischen Ibrutinib + Obinutuzumab und Chlorambucil + Obinutuzumab ergibt sich für den 2. Datenschnitt in der Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten eine *Odds Ratio* von 2,39 (95 %-KI [0,83; 6,90], p = 0,1674) und damit kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

EQ-5D VAS

In der *VAS* des *EQ-5D* schätzen die Studienteilnehmer ihren Gesundheitszustand auf einer Skala von 100 (bester Gesundheitszustand) bis 0 (schlechtester Gesundheitszustand) ein.

Der mittels der *EQ-5D VAS* erhobene Gesundheitszustand wird für die iLLUMINATE im Rahmen eines gemischten Modells mit Messwiederholungen (*Mixed Model Repeated Measures*, MMRM) ausgewertet.

Zum 2. Datenschnitt ist in der Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten sowohl im Ibrutinib + Obinutuzumab-Arm also auch im Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm eine leichte Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands gemessen anhand der *VAS* des *EQ-5D* im Vergleich zum Ausgangswert zu beobachten. Die LS-Mittelwertdifferenz beträgt -3,73 (95 %-KI [-7,43; -0,03], p = 0,0482). Für den Vergleich zwischen dem Ibrutinib + Obinutuzumab- und dem Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm ergibt sich eine standardisierte mittlere Differenz von -0,34 (95 %-KI [-0,8; 0,00]). Der Unterschied zwischen den Therapiearmen ist somit nicht klinisch relevant hinsichtlich der Irrelevanzschwelle.

Zusammenfassung Morbidität

Hinsichtlich des *progressionsfreien Überlebens* zeigt sich ein deutlicher Wirksamkeitsvorteil von Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab gegenüber der Chemo-Immuntherapie Chlorambucil + Obinutuzumab. Für das *progressionsfreie Überleben (INV)* ergibt sich für die Teilpopulation FCR-ungeeignete Patienten zum 2. Datenschnitt für Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab eine deutliche Risikoreduktion um 74 % gegenüber Chlorambucil + Obinutuzumab.

Dieser klinisch relevante Wirksamkeitsvorteil spiegelt sich ebenfalls im Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden CLL-Therapie*. Für die *Zeit bis zur nachfolgenden CLL-Therapie* zeigt sich für Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab eine Risikoreduktion von 95 % gegenüber einer Behandlung mit Chlorambucil + Obinutuzumab.

Das *progressionsfreie Überleben* und die *Zeit bis zur nachfolgenden CLL-Therapie* werden aufgrund ihrer klinischen Relevanz ergänzend beschrieben, aber nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Für die Teilpopulation FCR-ungeeignete Patienten zeigt sich im *EQ-5D VAS* kein klinisch relevanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

In der Nutzenkategorie Morbidität ergibt sich für die Teilpopulation FCR-ungeeignet Patienten für Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab daher **kein Beleg für einen Zusatznutzen** gegenüber Chlorambucil + Obinutuzumab.

Die Aussagen zum Zusatznutzen werden durch die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse FCR-ungeeignete Patienten (konservativ) und durch die Analyse der gesamten Studienpopulation gestützt.

Sicherheit und Verträglichkeit

Die mediane Nachbeobachtungdauer für die Sicherheitsendpunkte beträgt in der Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten zum 2. Datenschnitt 40,5 Monaten im

Ibrutinib + Obinutuzumab-Arm und 6,1 Monaten im Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm. Aufgrund des Unterschieds in der medianen Nachbeobachtungdauer für die Sicherheitsendpunkte werden für die Ableitung des Zusatznutzens in der Kategorie Sicherheit und Verträglichkeit zeitadjustierte Auswertungen der unerwünschten Ereignisse herangezogen.

Jegliche unerwünschte Ereignisse

Ergebnisse zum Endpunkt *jegliche unerwünschte Ereignisse* werden ergänzend dargestellt.

Im Vergleich der Studienarme zueinander ergibt sich zum 2. Datenschnitt für die Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten ein statistisch signifikanter Vorteil von Ibrutinib + Obinutuzumab gegenüber Chlorambucil + Obinutuzumab in der zeitadjustierten Auswertung *jeglicher unerwünschten Ereignisse.* Die *Hazard Ratio* beträgt 0,65 (95 %-KI [0,46; 0,92], p = 0,0139).

Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab verringert somit das Risiko ein unerwünschtes Ereignis zu erleiden um 35 % im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Im Vergleich der Studienarme zueinander ergibt sich zum 2. Datenschnitt für die Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten ein statistisch signifikanter Vorteil von Ibrutinib + Obinutuzumab gegenüber Chlorambucil + Obinutuzumab in der zeitadjustierten Auswertung der *schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse.* Die *Hazard Ratio* beträgt 0,52 (95 %-KI [0,28; 0,97], p (Wald-Test) = 0,0399, p (Wilcoxon-Test) = 0,0173).

Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab verringert somit das Risiko ein *schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis* zu erleiden um 48 % im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab.

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3)

Im Vergleich der Studienarme zueinander ergibt sich zum 2. Datenschnitt für die Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten ein statistisch signifikanter Vorteil von Ibrutinib + Obinutuzumab gegenüber Chlorambucil + Obinutuzumab in der zeitadjustierten Auswertung der *schweren unerwünschten Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3).* Die *Hazard Ratio* beträgt 0,48 (95 %-KI [0,31; 0,73], p (Wald-Test) = 0,0007, p (Wilcoxon-Test) = 0,0004).

Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab verringert somit das Risiko ein *schweres unerwünschtes Ereignis (CTCAE-Grad ≥3)* zu erleiden um 52 % im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab.

Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen

Im Vergleich der Studienarme zueinander ergibt sich zum 2. Datenschnitt für die Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ibrutinib + Obinutuzumab und Chlorambucil + Obinutuzumab in der zeitadjustierten

Auswertung der *unerwünschten Ereignisse, die zum Therapieabbruch* führen. Die *Hazard Ratio* beträgt 0,51 (95 %-KI [0,17; 1,50], p = 0,2195).

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Schwere Blutungen)

Zum 2. Datenschnitt ist in der Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten im Ibrutinib + Obinutuzumab-Arm bei 1 Studienteilnehmer (1,4 %) und im Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm bei keinem Studienteilnehmer (0 %) ein *unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (schwere Blutungen)* aufgetreten. Bei dem Ereignis im Ibrutinib + Obinutuzumab-Arm handelte es sich um eine Ekchymose vom CTCAE- Grad ≥3.

Eine zeitadjustierte Analyse kann aufgrund fehlender Ereignisse im Kontrollarm nicht durchgeführt werden.

PT Infusionsreaktionen

In der PT *Infusionsreaktionen*, die als sekundärer Endpunkt präspezifiziert war, tritt zum 2. Datenschnitt für die Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten ein statistisch signifikanter Vorteil von Ibrutinib + Obinutuzumab gegenüber Chlorambucil + Obinutuzumab in der zeitadjustierten Auswertung *jeglicher unerwünschter Ereignisse* auf. Die *Hazard Ratio* beträgt 0,43 (95 %-KI [0,24; 0,76], p=0,0036).

Ein statistisch signifikanter Unterschied in der PT *Infusionsreaktionen* zeigt sich für die Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten nicht für die zeitadjustierte Auswertung *schwerer unerwünschter Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3)* (HR = 0,38; 95 %-KI [0,07; 1,96], p = 0,2480) oder *schwerwiegender unerwünschter Ereignisse* (HR = 0,64; 95 %-KI [0,11; 3,85], p = 0,6290). In der PT *Infusionsreaktionen* ist zum 2. Datenschnitt in der Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten im Ibrutinib + Obinutuzumab-Arm bei keinem Studienteilnehmer (0,0 %) und im Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm bei 2 Studienteilnehmern (2,8 %) ein Ereignis in der Kategorie *unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen*, aufgetreten. Eine zeitadjustierte Analyse kann aufgrund fehlender Ereignisse im Interventionsarm nicht durchgeführt werden.

Klinische Betrachtung

Infusionsreaktionen stellen eine bekannte Problematik bei der Verabreichung von anti-CD20-Antikörpern dar. Beim Einsatz von Obinutuzumab wurden in der Vergangenheit dabei eine höhere Rate an Infusionsreaktionen als bei der Verabreichung von Rituximab beobachtet (7).

Infusionsreaktionen treten für gewöhnlich und auch innerhalb der iLLUMINATE bei der ersten oder 2. Verabreichung bzw. Behandlungszyklus von Obinutuzumab auf.

In der PT *Infusionsreaktionen* tritt der Vorteil von Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab überwiegend in nicht schweren unerwünschten Ereignissen mit einem CTCAE-Grad 1-2 auf.

Spezifische unerwünschte Ereignissen

SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems*

In der SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* tritt zum 2. Datenschnitt für die Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten ein statistisch signifikanter Vorteil von Ibrutinib + Obinutuzumab gegenüber Chlorambucil + Obinutuzumab in der zeitadjustierten Auswertung *schwerer unerwünschter Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3)* auf. Die *Hazard Ratio* beträgt 0,49 (95 %-KI [0, 29; 0,80], p = 0,0049).

In den weiteren Kategorien (*jegliche UE, schwerwiegende UE, und UE, die zum Therapieabbruch führen*) zeigen sich für die Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten in der zeitadjustierten Analyse keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen in der SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems*.

Klinische Betrachtung

Insgesamt verringert Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab für die SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* das Risiko ein *schweres unerwünschtes Ereignis (CTCAE-Grad ≥ 3)* zu erleiden um 51 % im Vergleich zur Chemo-Immuntherapie Chlorambucil + Obinutuzumab.

Hämatologische Toxizität ist ein bekanntes Risiko beim Einsatz von Chemo-Immuntherapien für die Behandlung der CLL. Da die hämatologische Toxizität innerhalb der iLLUMINATE anhand der IWCLL 2008 Kriterien bewertet wurde, war sichergestellt, dass die CLL als zu behandelnde Grunderkrankung zu Therapiebeginn nicht in die Bewertung der hämatologischen Nebenwirkungen eingegangen ist.

PT *Neutropenie*

In der PT *Neutropenie* tritt zum 2. Datenschnitt für die Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten ein statistisch signifikanter Vorteil von Ibrutinib + Obinutuzumab gegenüber Chlorambucil + Obinutuzumab in der zeitadjustierten Auswertung *schwerer unerwünschter Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3)* auf. Die *Hazard Ratio* beträgt 0,44 (95 %-KI [0,25; 0,76], p = 0,0032).

Ergänzend ist zu beobachten, dass dieser statistisch signifikante Unterschied zugunsten des Interventionsarms Ibrutinib + Obinutuzumab in der PT *Neutropenie* sich für die Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten ebenfalls für die zeitadjustierte Auswertung *jeglicher unerwünschter Ereignisse* zeigt. Die *Hazard Ratio* beträgt 0,43 (95 %-KI [0,27; 0,69], p = 0,0005).

In den weiteren Kategorien (*schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen*) zeigen sich für die Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten in der zeitadjustierten Analyse keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen in der PT *Neutropenie*.

Klinische Betrachtung

Die PT *Neutropenie* ist ein Bestandteil der SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems*, die für die Teilpopulation FCR-ungeeignete Patienten in der zeitadjustierten Analyse ebenfalls einen statistisch signifikanten Vorteil von Ibrutinib + Obinutuzumab gegenüber Chlorambucil + Obinutuzumab für *jegliche unerwünschte Ereignisse* zeigt.

Neutropenien gehören zu den typischen Nebenwirkungen von Chemo-Immuntherapien bei der Behandlung der CLL und können ein erhöhtes Risiko für Infektionen zur Folge haben.

Insgesamt verringert Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab für die PT *Neutropenie* das Risiko ein *schweres unerwünschtes Ereignis (CTCAE-Grad ≥ 3)* zu erleiden um 56 % im Vergleich zur Chemo-Immuntherapie Chlorambucil + Obinutuzumab

PT *Anämie*

In der PT *Anämie* tritt zum 2. Datenschnitt für die Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten ein statistisch signifikanter Vorteil von Ibrutinib + Obinutuzumab gegenüber Chlorambucil + Obinutuzumab in der zeitadjustierten Auswertung *jeglicher unerwünschter Ereignisse* auf (HR=0,42 95 %-KI [0,18; 0,97], p=0,0423).

In den weiteren Kategorien (*schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3) und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse*) zeigen sich für die Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten in der zeitadjustierten Analyse keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen in der PT *Anämie*. In der PT *Anämie* ist zum 2. Datenschnitt in der Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten im Ibrutinib + Obinutuzumab-Arm bei keinem Studienteilnehmer (0,0%) und im Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm bei 1 Studienteilnehmer (1,4 %) ein Ereignis in der Kategorie *unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen*, aufgetreten. Eine zeitadjustierte Analyse kann aufgrund fehlender Ereignisse im Interventionsarm nicht durchgeführt werden.

Klinische Betrachtung

Die PT *Anämie* ist ein Bestandteil der SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems.* Bei Anämien handelt es ich um bekannte erkrankungsbezogene Komplikationen bzw. typische Nebenwirkungen der zur Behandlung der CLL eingesetzten Therapieregime und tritt laut Fachinformation von Obinutuzumab sehr häufig beim Einsatz von Obinutuzumab in Kombination mit Chemotherapie auf (8).

In der PT *Anämie* ist tritt der Vorteil von Ibrutinib + Obinutuzumab überwiegend in nicht schweren unerwünschten Ereignissen mit einem CTCAE-Grad 1-2 auf.

SOC *Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen*

In der SOC *Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen* tritt zum 2. Datenschnitt für die Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten ein statistisch signifikanter Vorteil von Ibrutinib + Obinutuzumab gegenüber Chlorambucil + Obinutuzumab in der zeitadjustierten Auswertung *jeglicher unerwünschten Ereignisse* auf. Die *Hazard Ratio* beträgt 0,43 (95 %-KI [0,26; 0,72], p = 0,0012).

In den weiteren Kategorien *schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3)* und *schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* zeigen sich für die Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten in der zeitadjustierten Analyse keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen in der SOC *Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen*. In der SOC *Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen* ist zum 2. Datenschnitt in der Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten im Ibrutinib + Obinutuzumab-Arm bei keinem Studienteilnehmer (0,0%) und im Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm bei 4 Studienteilnehmern (5,6 %) ein Ereignis in der Kategorie *unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen*, aufgetreten. Eine zeitadjustierte Analyse kann aufgrund fehlender Ereignisse im Interventionsarm nicht durchgeführt werden.

Klinische Betrachtung

Die PT *Infusionsreaktionen,* wie oben beschrieben als sekundärer Endpunkt ausgewertet wurde und ein Bestandteil der SOC *Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen* ist, zeigt für die Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten zum 2. Datenschnitt ebenfalls einen statistisch signifikanten Vorteil für Ibrutinib + Obinutuzumab in der zeitadjustierten Analyse *jeglicher unerwünschter Ereignisse*.

In der SOC *Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen* tritt der Vorteil von Ibrutinib + Obinutuzumab überwiegend in nicht schweren unerwünschten Ereignissen mit einem CTCAE-Grad 1-2 auf.

SOC *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes*

In der SOC *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes* tritt zum 2. Datenschnitt für die Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten ein statistisch signifikanter Nachteil von Ibrutinib + Obinutuzumab gegenüber Chlorambucil + Obinutuzumab in der zeitadjustierten Auswertung *jeglicher unerwünschter Ereignisse* auf (HR=2,00 95 %-KI [1,07; 3,76], p=0,0305).

In der SOC *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes* ist zum 2. Datenschnitt in der Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten im Ibrutinib + Obinutuzumab-Arm bei 4 Studienteilnehmern (5,5%) und im Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm bei keinem Studienteilnehmer (0,0 %) ein Ereignis in der Kategorie *schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)* aufgetreten. Eine zeitadjustierte Analyse kann aufgrund fehlender Ereignisse im Kontrollarm nicht durchgeführt werden. In der SOC *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes* sind in der Teilpopulation FCR-ungeeignete Patienten in beiden Behandlungsarmen keine Ereignisse in den Kategorien *schwerwiegende UE* und *UE, die zum Therapieabbruch führen* aufgetreten.

Klinische Betrachtung

Im *European Union Risk Management Plan* werden nur schwere kutane unerwünschte Reaktionen unter den potentiellen Risiken aufgeführt.

In der SOC *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes* tritt der Nachteil überwiegend in nicht schweren unerwünschten Ereignissen mit einem CTCAE-Grad 1-2 auf.

SOC *Herzerkrankungen*

In der SOC *Herzerkrankungen* tritt zum 2. Datenschnitt für die Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten ein statistisch signifikanter Nachteil von Ibrutinib + Obinutuzumab gegenüber Chlorambucil + Obinutuzumab in der zeitadjustierten Auswertung *jeglicher unerwünschter Ereignisse* auf. Die *Hazard Ratio* beträgt 5,13 (95 %-KI [1,75; 15,06], p = 0,0029).

In der SOC *Herzerkrankungen* ist zum 2. Datenschnitt in der Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten im Ibrutinib + Obinutuzumab-Arm bei 10 Studienteilnehmern (13,7 %) und im Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm bei keinem Studienteilnehmer (0,0 %) ein Ereignis in der Kategorie *schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3)* aufgetreten. Schwerwiegende Ereignisse in der SOC *Herzerkrankungen* sind in der Teilpopulation FCR-ungeeignete Patienten bei 9 Studienteilnehmern (12,3 %) im Ibrutinib + Obinutuzumab-Arm und bei keinem Studienteilnehmer (0,0 %) im Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm aufgetreten. Zeitadjustierte Analysen können für die Teilpopulation FCR-ungeeignete Patienten aufgrund fehlender Ereignisse im Kontrollarm nicht durchgeführt werden.

Um dennoch eine Aussage zur zeitadjustierten Auswertung der schweren und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse in der SOC *Herzerkrankungen* treffen zu können, wird an dieser Stelle auf die gesamte Studienpopulation verwiesen. In der gesamten Studienpopulation traten zum 2. Datenschnitt in den Kategorien *schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3)* und *schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* jeweils Ereignisse in der SOC *Herzerkrankungen* im Kontrollarm auf, sodass für die Studienpopulation zeitadjustierte Analysen vorliegen. In der Studienpopulation waren bei 15,9 % der Studienteilnehmer im Interventionsarm und bei 0,9 % der Studienteilnehmer in Kontrollarm *schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3)* sowie bei 15 % der Studienteilnehmer in Interventionsarm und bei 0,9 % der Studienteilnehmer in Kontrollarm *schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* aufgetreten. Die Ereignisse in der Studienpopulation sind damit in vergleichbarer Häufigkeit wie in der Teilpopulation FCR-ungeeignete Patienten aufgetreten. Der Unterschied in der zeitadjustierten Analyse ist für *schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3) und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* in der Studienpopulation dabei jeweils nicht statistisch signifikant.

In der Teilpopulation FCR-ungeeignete Patienten haben zum 2. Datenschnitt 3 Studienteilnehmer (4,1 %) im Ibrutinib + Obinutuzumab-Arm und kein Studienteilnehmer im Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm die Therapie aufgrund eines Ereignisses in der SOC *Herzerkrankungen* abgebrochen. Eine zeitadjustierte Analyse kann in der SOC Herzerkrankungen in der Kategorie *unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen* für die Teilpopulation FCR-ungeeignete Patienten aufgrund fehlender Ereignisse im Kontrollarm nicht durchgeführt werden.

Klinische Betrachtung

Kardiale Arrhythmien wurden bereits in der Vergangenheit beim Einsatz von Ibrutinib beobachtet. Laut Fachinformation sollten Patienten, die Ibrutinib erhalten, regelmäßig auf kardiale Arrhythmien untersucht werden und bei Bedarf sollte ein vorübergehendes Absetzten der Medikation in Betracht gezogen werden.

In der SOC *Herzerkrankungen* tritt der Nachteil in der Teilpopulation FCR-ungeeignete Patienten überwiegend in nicht schweren unerwünschten Ereignissen mit einem CTCAE-Grad 1-2 auf.

PT *Übelkeit*

In der PT *Übelkeit* tritt zum 2. Datenschnitt für die Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten ein statistisch signifikanter Vorteil von Ibrutinib + Obinutuzumab gegenüber Chlorambucil + Obinutuzumab in der zeitadjustierten Auswertung *jeglicher unerwünschten Ereignisse* auf. Die *Hazard Ratio* beträgt 0,25 (95 %-KI [0,10; 0,64], p = 0,0038).

In den weiteren Kategorien (*schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3), schwerwiegende UE, und UE, die zum Therapieabbruch führen*) traten in der Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten in der PT *Übelkeit* jeweils keine Ereignisse in beiden Behandlungsarmen auf.

Klinische Betrachtung

Übelkeit stellt eine typische Nebenwirkung beim Einsatz von Chemotherapien dar.

In der PT *Übelkeit* tritt der Vorteil von Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab ausschließlich in nicht schweren unerwünschten Ereignissen mit einem CTCAE-Grad 1-2 auf.

Zusammenfassung Sicherheit und Verträglichkeit

Im Vergleich von Ibrutinib + Obinutuzumab und Chlorambucil + Obinutuzumab zeigt sich, dass Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab deutlich besser verträglich als das Chemo-Immunregime Chlorambucil + Obinutuzumab ist.

Die deutlich bessere Verträglichkeit von Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab gegenüber der Chemo-Immuntherapie Chlorambucil + Obinutuzumab lässt sich für *schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* und *schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3)* beobachten. Insbesondere *schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* sind per Definition z.B. mit lebensbedrohlichen Situationen oder Krankenhausaufenthalten verbunden.

In der Teilpopulation FCR-ungeeignete Patienten führt Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab ungefähr zu einer Halbierung des Risikos für das Auftreten eines *schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse*s bzw. *schweren unerwünschten Ereignisses (CTCAE Grad ≥ 3)* gegenüber einer Therapie mit Chlorambucil + Obinutuzumab. Dies entspricht einer relevanten Vermeidung schwerer bzw. schwerwiegender Nebenwirkungen.

Zusammenfassend liegt für Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab basierend auf den Vorteilen bei *schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen* und *schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE Grad ≥ 3)* ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** in der Nutzenkategorie Sicherheit und Verträglichkeit vor.

Die Aussagen zum Zusatznutzen werden durch die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse FCR-ungeeignete Patienten (konservativ) und durch die Analyse der gesamten Studienpopulation gestützt.

Gesamtschau

Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab zeigt in der Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten eine Risikoreduktion um 48 % für *schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* und um 52 % für *schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3)* gegenüber der zVT Chlorambucil + Obinutuzumab. Für die **Nutzenkategorie Sicherheit und Verträglichkeit** ergibt sich aufgrund der relevanten Vermeidung schwerer bzw. schwerwiegender Nebenwirkungen ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Da sich in den **Nutzenkategorien Mortalität und Morbidität** zwischen den Studienarmen keine Unterschiede zeigen, liegt für diese Kategorien **kein Beleg für einen Zusatznutzen** vor. Ergebnisse für die **Nutzenkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität** liegen für die iLLUMINATE nicht vor, sodass es für diese Kategorie **keinen Beleg für einen Zusatznutzen** gibt.

Zusammenfassend ergibt sich für die Teilpopulation 2 der FCR-ungeeigneten Patienten aufgrund einer bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens in der Gesamtschau ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.**

Teilpopulation 3 (17p-Deletion/TP53-Mutation und/oder Chemo-Immuntherapie ungeeignet)

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab gegenüber der zVT Ibrutinib liegen keine geeigneten Daten vor. Ein Zusatznutzen ist daher nicht belegt.

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 4-94: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
FCR-geeignete Patienten	Zusatznutzen nicht belegt
FCR-ungeeignete Patienten	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Patienten mit 17p-Deletion/TP53 Mutation und/oder für Chemo-Immuntherapie ungeeignet	Zusatznutzen nicht belegt
Abkürzungen: FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; TP53: *Tumor Protein p53*	

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Für die Teilpopulation 3 (Patienten mit 17p-Deletion/TP53-Mutation und/oder Chemo-Immuntherapie ungeeignet) konnte keine direkt vergleichende Evidenz im Rahmen der systematischen Literaturrecherche gefunden werden. Aus diesem Grund wurde in einer weiteren systematischen Literaturrecherche nach Literatur für einen indirekten Vergleich gesucht.

Für einen adjustierten indirekten Vergleich konnte ebenfalls keine passende Evidenz identifiziert werden. Aus diesem Grund wurden im Rahmen von historischen Vergleichen drei passende Studien (Ahn et al., Burger et al. und Woyach et al.) herangezogen auf deren Basis ein naiver Vergleich mit den Patienten mit 17p-Deletion/TP53-Mutation aus dem Ibrutinib + Obinutuzumab-Arm der iLLUMINATE-Studie durchgeführt wurde.

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:

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

[13] *Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.*
[14] *Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.*
[15] *Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.*
[16] *Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.*

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

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).

PCYC-1130-CA (NCT02264574, iLLUMINATE)
A Randomized, Multicenter, Open-label, Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor Ibrutinib in Combination with Obinutuzumab versus Chlorambucil in Combination with Obinutuzumab in Subjects with Treatment-naive Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma
Studiendokumente
Studienprotokoll PCYC-1130-CA (32)
Statistischer Analyseplan PCYC-1130-CA (63)
Studienbericht PCYC-1130-CA (17)
Janssen Zusatzanalysen (41)
Publikationen
Moreno et al., 2018 (2)
Studienregistereinträge
clinicaltrials.gov NCT02264574 (44)
WHO ICTRP EUCTR2014-002069-31-SE und NCT02264574 (45, 46)
EU CT EudraCT 2014-002069-31 (47)

Ahn et al., 2018 (NCT01500733)
Depth and durability of response to ibrutinib in CLL: 5-year follow-up of a phase 2 study
Studiendokumente
Nicht vorhanden.
Publikationen
Ahn et al., 2018 (4)
Studienregistereinträge
clinicaltrials.gov NCT01500733 (52)
WHO ICTRP NCT01500733 (62)

Burger et al., 2019 (NCT02007044)
Randomized trial of ibrutinib vs ibrutinib plus rituximab in patients with chronic lymphocytic leukemia
Studiendokumente
Nicht vorhanden.
Publikationen
Burger et al., 2019 (3)
Studienregistereinträge
clinicaltrials.gov NCT02007044 (49)
WHO ICTRP NCT02007044 (50)

Woyach et al., 2018 (NCT01886872)
Ibrutinib Regimens versus Chemoimmunotherapy in Older Patients with Untreated CLL
Studiendokumente
Nicht vorhanden.
Publikationen
Woyach et al., 2018 (5)
Studienregistereinträge
clinicaltrials.gov NCT01886872 (51)
WHO ICTRP NCT01886872 (61)

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. European Medicines Agency (EMA). *Arzerra - Withdrawal of the marketing authorisation in the European Union. EMA/149805/2019*. 2019. https://www.ema.europa.eu/en/documents/public-statement/public-statement-arzerra-withdrawal-marketing-authorisation-european-union_en.pdf.
2. Moreno C, Greil R, Demirkan F, Tedeschi A, Anz B, Larratt L, et al. *Ibrutinib plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia (iLLUMINATE): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial*. Lancet Oncol. 2019;20(1):43-56.
3. Burger JA, Sivina M, Jain N, Kim E, Kadia T, Estrov Z, et al. *Randomized trial of ibrutinib vs ibrutinib plus rituximab in patients with chronic lymphocytic leukemia*. Blood. 2019;133(10):1011-9.
4. Ahn IE, Farooqui MZH, Tian X, Valdez J, Sun C, Soto S, et al. *Depth and durability of response to ibrutinib in CLL: 5-year follow-up of a phase 2 study*. Blood. 2018;131(21):2357-66.
5. Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, Zhao W, Booth AM, Ding W, et al. *Ibrutinib Regimens versus Chemoimmunotherapy in Older Patients with Untreated CLL*. N Engl J Med. 2018;379(26):2517-28.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Stand: 05. Juli 2018*. 2018.
7. Goede V, Fischer K, Busch R, Engelke A, Eichhorst B, Wendtner CM, et al. *Obinutuzumab plus Chlorambucil in Patients with CLL and Coexisting Conditions*. New England Journal of Medicine. 2014;370(12):1101-10.
8. Roche Registration GmbH. *Fachinformation Gazyvaro®. Stand: April 2019*. 2019.
9. Janssen-Cilag International NV. *Fachinformation IMBRUVICA® 140 mg/-280 mg/-420 mg/-560 mg. Stand: September 2019*. 2019.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2018-B-211. Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab zur Behandlung der chronischen lymphatischen Leukämie*. 2018.
11. Wong SS, 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):451-5.
12. Lefebvre C ME, Glanville J. *Searching for studies. 6.4.11.1: Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 revision)*. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 5.1.0: The Cochrane Collaboration; 2011.
13. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). *Allgemeine Methoden Version 5.0 vom 10.07.2017*. 2017.
14. Schulz KF, Altman DG, Moher D, Group C. *CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials*. Int J Surg. 2011;9(8):672-7.
15. Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N, Group T. *Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement*. Am J Public Health. 2004;94(3):361-6.

16. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Dohner H, et al. *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. 2008;111:5446-56.
17. Pharmacyclics LLC. *Clinical Study Report PCYC-1130-CA. iLLUMINATE Study: A Randomized, Multicenter, Open-label, Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor Ibrutinib in Combination with Obinutuzumab versus Chlorambucil in Combination with Obinutuzumab in Subjects with Treatment-naive Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma*. 2018.
18. European Medicines Agency (EMA). *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.* 2012. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137126.pdf.
19. Food and Drug Administration (FDA). *Guidance for Industry Clinical Trail Endpoints the Approval of Cancer Drugs and Biologics. Stand: Mai 2007*. 2007.
20. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, et al. *Revised response criteria for malignant lymphoma*. J Clin Oncol. 2007;25(5):579-86.
21. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). *Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie 2013. Eine Standortbestimmung* 2013. https://www.dgho.de/publikationen/schriftenreihen/fruehe-nutzenbewertung/dgho_gpsr_arzneimittelnutzenbewertung.pdf.
22. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Abirateronacetat (neues Anwendungsgebiet: metastatsiertes hormonsensitives Prostatakarzinom (mHSPC)*. 2018. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5049/2018-06-07_AM-RL-XII_Abirateronacetat-nAWG_D-337_TrG.pdf?
23. European Medicines Agency (EMA). *Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on evaluation of anticancer medicinal products in man. 22 September 2017. EMA/CHMP/205/95 Rev.5*. 2017. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf.
24. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Dohner H, et al. *iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL*. Blood. 2018;131(25):2745-60.
25. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). *Chronische Lymphatische Leukämie (CLL) - Leitlinie*. 2019. https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-lymphatische-leukaemie-cll/@@guideline/html/index.html.
26. Hurst NP, Kind P, Ruta D, Hunter M, Stubbings A. *Measuring health-related quality of life in rheumatoid arthritis: validity, responsiveness and reliability of EuroQol (EQ-5D)*. Br J Rheumatol. 1997;36(5):551-9.
27. Rabin R, de Charro F. *EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group*. Ann Med. 2001;33(5):337-43.

28. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V 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. Datum der Veröffentlichung: 15. November 2012*. 2012. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-130/Nutzenbewertung%20G-BA.pdf.
29. EuroQoL. *EQ-5D-5L Value Sets*. 2015.
30. Konig HH, Ulshofer A, Gregor M, von Tirpitz C, Reinshagen M, Adler G, et al. *Validation of the EuroQol questionnaire in patients with inflammatory bowel disease*. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2002;14(11):1205-15.
31. de Boer AG, van Lanschot JJ, Stalmeier PF, van Sandick JW, Hulscher JB, de Haes JC, et al. *Is a single-item visual analogue scale as valid, reliable and responsive as multi-item scales in measuring quality of life?* Qual Life Res. 2004;13(2):311-20.
32. Pharmacyclics LLC. *Clinical Study Report PCYC-1130-CA Appendix 1-Protocol and Protocol Amendments. iLLUMINATE Study: A Randomized, Multicenter, Open-label, Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor Ibrutinib in Combination with Obinutuzumab versus Chlorambucil in Combination with Obinutuzumab in Subjects with Treatment-naive Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma*. 2017.
33. Sachs B, Merk HF. *Akute Überempfindlichkeitsreaktionen auf monoklonale Antikörper zur zielgerichteten Therapie*. Der Hautarzt. 2018;69(4):268-77.
34. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet)*. 2016. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4102/2016-12-15_AM-RL-XII_Ibrutinib_nAWG_D-249_TrG.pdf.
35. Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF). Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG). *S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL)*. 2018. https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/chronische-lymphatische-leukaemie-cll/.
36. Eichhorst B, Fink AM, Bahlo J, Busch R, Kovacs G, Maurer C, et al. *First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial*. Lancet Oncol. 2016.
37. Miller M.D. *A manual of guidelines for scoring the cumulative illness rating scale for geriatrics (CIRS-G)*. 1991. http://www.anq.ch/fileadmin/redaktion/deutsch/20121211_CIRSG_Manual_E.pdf.
38. Mistry R, Gokhman I, Bastani R, Gould R, Jimenez E, Maxwell A, et al. *Measuring medical burden using CIRS in older veterans enrolled in UPBEAT, a psychogeriatric treatment program: a pilot study*. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2004;59(10):1068-75.
39. Parmelee PA, Thuras PD, Katz IR, Lawton MP. *Validation of the Cumulative Illness Rating Scale in a geriatric residential population*. J Am Geriatr Soc. 1995;43(2):130-7.
40. Genzyme Europe B.V. *Fachinformation Fludara®. Stand: November 2018*. 2018.
41. Janssen-Cilag GmbH. *Janssen Zusatzanalysen der Studie iLLUMINATE (PCYC-1130-CA)*. 2019.

42. Ziegler A, Lange S, Bender R. *[Survival analysis: log rank test]*. Dtsch Med Wochenschr. 2007;132 Suppl 1:e39-41.
43. Tomeczkowski J, Lange A, Guntert A, Thilakarathne P, Diels J, Xiu L, et al. *Converging or Crossing Curves: Untie the Gordian Knot or Cut it? Appropriate Statistics for Non-Proportional Hazards in Decitabine DACO-016 Study (AML)*. Adv Ther. 2015;32(9):854-62.
44. Pharmacyclics LLC. *ClinicalTrials.gov. A Multi-Center Study of Ibrutinib in Combination With Obinutuzumab Versus Chlorambucil in Combination With Obinutuzumab in Patients With Treatment naïve CLL or SLL. NCT02264574* 2019. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02264574.
45. Pharmacyclics LLC. *WHO ICTRP. A Multi-Center Study of Ibrutinib in Combination With Obinutuzumab Versus Chlorambucil in Combination With Obinutuzumab in Patients With Treatment naïve CLL or SLL. NCT02264574* 2019. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02264574.
46. Pharmacyclics LLC. *WHO ICTRP. A Randomized, Multicenter, Open-label, Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor Ibrutinib in Combination with Obinutuzumab versus Chlorambucil in Combination with Obinutuzumab in Subjects with Treatment-naive Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. EUCTR2014-002069-31* 2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002069-31-SE.
47. Pharmacyclics LLC. *ClinicalTrialsRegister.eu. A Randomized, Multicenter, Open-label, Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor Ibrutinib in Combination with Obinutuzumab versus Chlorambucil in Combination with Obinutuzumab in Subjects with Treatment-naive Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. EUCTR2014-002069-31* 2014. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=PCYC-1130-CA.
48. Cheson BD, Byrd JC, Rai KR, Kay NE, O'Brien SM, Flinn IW, et al. *Novel targeted agents and the need to refine clinical end points in chronic lymphocytic leukemia*. J Clin Oncol. 2012;30(23):2820-2.
49. M.D. Anderson Cancer Center. *ClinicalTrials.gov. Ibrutinib Versus Ibrutinib + Rituximab (i vs iR) in Patients With Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). NCT02007044* 2019. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02007044?term=NCT02007044&rank=1.
50. M.D. Anderson Cancer Center. *WHO ICTRP. Randomized Study of Ibrutinib Versus Ibrutinib Plus Rituximab (i Versus iR) in Patients With Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). NCT02007044* 2019. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02007044.
51. National Cancer Institute (NCI). *ClinicalTrials.gov. Rituximab and Bendamustine Hydrochloride, Rituximab and Ibrutinib, or Ibrutinib Alone in Treating Older Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. NCT01886872* 2019. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01886872.
52. National Heart Lung and Blood Institute (NHLBI). *ClinicalTrials.gov. PCI-32765 for Special Cases of Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. NCT01500733* 2018. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01500733?term=NCT01500733&rank=1.
53. Janssen-Cilag Ltd. *ClinicalTrials.gov. A Study of Ibrutinib in the Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia and Mantle-cell Lymphoma in Routine Clinical Practice*

(FIRE). NCT03425591 2019. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03425591?term=NCT03425591&rank=1.

54. Janssen-Cilag Ltd. *WHO ICTRP. A Study of Ibrutinib in the Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia and Mantle-cell Lymphoma in Routine Clinical Practice FIRE. NCT03425591* 2019. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03425591.
55. Johnson & Johnson Private Limited. *ClinicalTrials.gov. A Study to Assess Safety of ImbruvicaTM in Indian Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia or Mantle Cell Lymphoma Who Have Received at Least One Prior Therapy or Chronic Lymphocytic Leukemia With 17p Deletion. NCT03190330* 2019. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03190330?term=NCT03190330&rank=1.
56. Johnson & Johnson Private Limited. *WHO ICTRP. A Study to Assess Safety of ImbruvicaTM in Indian Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia or Mantle Cell Lymphoma Who Have Received at Least One Prior Therapy or Chronic Lymphocytic Leukemia With 17p Deletion. NCT03190330* 2019. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03190330.
57. Johnson & Johnson Private Limited. *ClinicalTrials.gov. Clinical Outcomes of Chronic Lymphocytic Leukemia (CCL) and Mantle Cell Lymphoma (MCL) Participants Treated With Ibrutinib: A Medical Chart Review From India. NCT03476655* 2019. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03476655?term=NCT03476655&rank=1.
58. Johnson & Johnson Private Limited. *WHO ICTRP. Clinical Outcomes of CLL and MCL Patients Treated With Ibrutinib: An Observational Retrospective Medical Chart Review From India. NCT03476655* 2019. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03476655.
59. University of Birmingham. *ClinicalTrialsRegister.eu. IciCLLe: Assessment of the Mechanism of Action of Ibrutinib (PCI-32765) in B-cell Receptor Pathway Inhibition in CLL. EUCTR 2012-003608-11* 2013. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2012-003608-11.
60. University of Birmingham. *WHO ICTRP. IciCLLe: Assessment of the Mechanism of Action of Ibrutinib (PCI-32765) in B-cell Receptor Pathway Inhibition in CLL. EUCTR 2012-003608-11* 2014. http://apps.who.int/trialsearch/Trial3.aspx?trialid=EUCTR2012-003608-11-GB.
61. National Cancer Institute (NCI). *WHO ICTRP. A Randomized Phase III Study of Bendamustine Plus Rituximab Versus Ibrutinib Plus Rituximab Versus Ibrutinib Alone in Untreated Older Patients (>/= 65 Years of Age) With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). NCT01886872* 2019. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01886872.
62. National Heart Lung and Blood Institute (NHLBI). *WHO ICTRP. A Phase II Study of PCI-32765 for Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) or Small Lymphocytic Lymphoma (SLL) Who Need Therapy and Are Older Than 65 or Have a 17p Deletion. NCT01500733* 2018. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01500733.
63. Pharmacyclics LLC. *Clinical Study Report PCYC-1130-CA Appendix 9-Documentation of Statististical Methods. iLLUMINATE Study: A Randomized, Multicenter, Open-label, Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor Ibrutinib in Combination with Obinutuzumab versus Chlorambucil in Combination with Obinutuzumab in Subjects with Treatment-naive Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma*. 2018.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[17]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

[17] Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	23.07.2019	
Zeitsegment	1991 bis Datum der Suche	
Suchfilter	-	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Ibrutinib.mp.	458
2	Imbruvica.mp.	22
3	(PCI32765 or PCI-32765 or CRA032765 or CRA-032765).mp.	29
4	1 or 2 or 3	462
5	remove duplicates from 4	340

Datenbankname	MEDLINE
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	23.07.2019
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Cochrane (12)
	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong (11)

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Ibrutinib.mp.	1.599
2	Imbruvica.mp.	30
3	(PCI32765 or PCI-32765 or CRA032765 or CRA-032765).mp.	847
4	1 or 2 or 3	1.716
5	randomized controlled trial.pt.	485.793
6	controlled clinical trial.pt.	93.170
7	randomized.ab.	449.342
8	placebo.ab.	199.350
9	clinical trials as topic.sh.	187.703
10	randomly.ab.	314.828
11	trial.ti.	201.933
12	5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11	1.227.856
13	exp animals/ not humans.sh.	4.600.631
14	12 not 13	1.129.241
15	randomized controlled trial.pt.	485.793
16	randomized.mp.	795.339
17	placebo*.mp.	220.058
18	15 or 16 or 17	867.194
19	4 and 14	178
20	4 and 18	84
21	19 or 20	189
22	limit 21 to (english or german)	**185**

Datenbankname	EMBASE
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	23.07.2019
Zeitsegment	1974 bis Datum der Suche
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong (11)

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp ibrutinib/	5.134
2	Ibrutinib.mp.	5.334
3	Imbruvica.mp.	215
4	(PCI32765 or PCI-32765 or CRA032765 or CRA-032765).mp.	419
5	1 or 2 or 3 or 4	5.448
6	random*.tw.	1.434.040
7	placebo*.mp.	436.879
8	double-blind*.tw.	200.168
9	6 or 7 or 8	1.683.017
10	5 and 9	455
11	10 not Medline.cr.	452
12	limit 11 to (english or german)	448
13	remove duplicates from 12	**368**

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Suche nach RCT mit dem Brückenkomparator Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab für einen möglichen indirekten Vergleich in der Teilpopulation mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	23.07.2019
Zeitsegment	1991 bis Datum der Suche
Suchfilter	-

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell/	388
2	exp Leukemia, B-Cell/	397
3	(chronic* adj4 (lymph* adj leuk?em*)).mp.	1.609
4	(chronic* adj4 ((B-cell or B-lymph*) adj leuk?em*)).mp.	1
5	((small cell or small B-cell) adj4 lymphom*).mp.	48
6	(lymphocyt* adj lymphom*).mp.	247
7	(CLL or SLL).ti,ab.	1.364
8	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	2.111
9	exp Chlorambucil/	255
10	Chlorambucil.mp.	669
11	(Amboclorin or Chloraminophen? or Chlorbutin or Leukeran or Lympholysin or chlorambacil or chloroambucil or chorambucil or ecloril or leuceran or linfolysin).mp.	33
12	(NSC-3088 or NSC3088 or CB-1348 or CB1348).mp.	0
13	9 or 10 or 11 or 12	689
14	Obinutuzumab.mp.	274
15	(Afutuzumab or Gazyva or gazyvaro).mp.	37
16	(R-7159 or R7159 or RO-5072759 or RO5072759 or GA-101 or GA101).mp.	122
17	14 or 15 or 16	286
18	8 and 13 and 17	61
19	remove duplicates from 18	**41**

Datenbankname	MEDLINE
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	23.07.2019
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Cochrane (12)
	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong (11)

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell/	15.478
2	exp Leukemia, B-Cell/	16.748
3	(chronic* adj4 (lymph* adj leuk?em*)).mp.	22.008
4	(chronic* adj4 ((B-cell or B-lymph*) adj leuk?em*)).mp.	304
5	((small cell or small B-cell) adj4 lymphom*).mp.	931
6	(lymphocyt* adj lymphom*).mp.	2.280
7	(CLL or SLL).ti,ab.	14.290
8	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	29.692
9	exp Chlorambucil/	3.751
10	Chlorambucil.mp.	4.962
11	(Amboclorin or Chloraminophen? or Chlorbutin or Leukeran or Lympholysin or chlorambacil or chloroambucil or chorambucil or ecloril or leuceran or linfolysin).mp.	142
12	(NSC-3088 or NSC3088 or CB-1348 or CB1348).mp.	33
13	9 or 10 or 11 or 12	5.078
14	Obinutuzumab.mp.	418
15	(Afutuzumab or Gazyva or gazyvaro).mp.	14
16	(R-7159 or R7159 or RO-5072759 or RO5072759 or GA-101 or GA101).mp.	101
17	14 or 15 or 16	432
18	8 and 13 and 17	100
19	randomized controlled trial.pt.	485.793
20	controlled clinical trial.pt.	93.170
21	randomized.ab.	449.342
22	placebo.ab.	199.350
23	clinical trials as topic.sh.	187.703
24	randomly.ab.	314.828
25	trial.ti.	201.933
26	19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25	1.227.856
27	exp animals/ not humans.sh.	4.600.631
28	26 not 27	1.129.241
29	randomized controlled trial.pt.	485.793

30	randomized.mp.	795.339
31	placebo*.mp.	220.058
32	29 or 30 or 31	867.194
33	18 and 28	30
34	18 and 32	23
35	33 or 34	34
36	limit 35 to (english or german)	**33**

Datenbankname	EMBASE
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	23.07.2019
Zeitsegment	1974 bis Datum der Suche
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong (11)

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp chronic lymphatic leukemia/	41.709
2	exp B cell leukemia/	6.270
3	exp lymphocytic lymphoma/	541
4	(chronic* adj4 (lymph* adj leuk?em*)).mp.	42.115
5	(chronic* adj4 ((B-cell or B-lymph*) adj leuk?em*)).mp.	353
6	((small cell or small B-cell) adj4 lymphom*).mp.	1.333
7	(lymphocyt* adj lymphom*).mp.	3.618
8	(CLL or SLL).ti,ab.	25.792
9	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8	58.168
10	exp chlorambucil/	17.460
11	Chlorambucil.mp.	17.976
12	(Amboclorin or Chloraminophen? or Chlorbutin or Leukeran or Lympholysin or chlorambacil or chloroambucil or chorambucil or ecloril or leuceran or linfolysin).mp.	1.210
13	(NSC-3088 or NSC3088 or CB-1348 or CB1348).mp.	16
14	10 or 11 or 12 or 13	18.002
15	exp obinutuzumab/	1.822
16	Obinutuzumab.mp.	1.879
17	(Afutuzumab or Gazyva or gazyvaro).mp.	182
18	(R-7159 or R7159 or RO-5072759 or RO5072759 or GA-101 or GA101).mp.	584
19	15 or 16 or 17 or 18	1.971
20	9 and 14 and 19	562
21	random*.tw.	1.434.040
22	placebo*.mp.	436.879
23	double-blind*.tw.	200.168
24	21 or 22 or 23	1.683.017
25	20 and 24	116
26	25 not Medline.cr.	114
27	limit 26 to (english or german)	111
28	remove duplicates from 27	**91**

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Suche nach weiteren Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie für einen möglichen historischen Vergleich in der Teilpopulation mit 17p-Deletion und/oder TP53 Mutation

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	23.07.2019	
Zeitsegment	1991 bis Datum der Suche	
Suchfilter	-	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	exp Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell/	388
2	exp Leukemia, B-Cell/	397
3	(chronic* adj4 (lymph* adj leuk?em*)).mp.	1.609
4	(chronic* adj4 ((B-cell or B-lymph*) adj leuk?em*)).mp.	1
5	((small cell or small B-cell) adj4 lymphom*).mp.	48
6	(lymphocyt* adj lymphom*).mp.	247
7	(CLL or SLL).ti,ab.	1.364
8	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	2.111
9	Ibrutinib.mp.	458
10	Imbruvica.mp.	22
11	(PCI32765 or PCI-32765 or CRA032765 or CRA-032765).mp.	29
12	9 or 10 or 11	462
13	8 and 12	288
14	remove duplicates from 13	**156**

Datenbankname	MEDLINE
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	23.07.2019
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche
Suchfilter	-

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell/	15.478
2	exp Leukemia, B-Cell/	16.748
3	(chronic* adj4 (lymph* adj leuk?em*)).mp.	22.008
4	(chronic* adj4 ((B-cell or B-lymph*) adj leuk?em*)).mp.	304
5	((small cell or small B-cell) adj4 lymphom*).mp.	931
6	(lymphocyt* adj lymphom*).mp.	2.280
7	(CLL or SLL).ti,ab.	14.290
8	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	29.692
9	Ibrutinib.mp.	1.599
10	Imbruvica.mp.	30
11	(PCI32765 or PCI-32765 or CRA032765 or CRA-032765).mp.	847
12	9 or 10 or 11	1.716
13	8 and 12	907
14	13 not ((exp Animals/ or (animal? or non-human? or nonhuman?).mp.) not (exp Humans/ or human?.mp.))	904
15	randomized controlled trial.pt. or randomized.mp. or placebo*.mp.	867.194
16	(Clinical Trial or Randomized Controlled Trial or Controlled Clinical Trial or Multicenter Study or Comparative Study).pt.	2.566.310
17	exp Clinical Trial/ or exp Clinical Trials as Topic/ or exp Randomized Controlled Trial/	1.080.287
18	(trial? or stud???).mp.	12.227.989
19	15 or 16 or 17 or 18	12.248.870
20	14 and 19	483
21	limit 20 to (english or german)	474
22	remove duplicates from 21	**472**

Datenbankname	EMBASE
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	23.07.2019
Zeitsegment	1974 bis Datum der Suche
Suchfilter	-

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp chronic lymphatic leukemia/	41.709
2	exp B cell leukemia/	6.270
3	exp lymphocytic lymphoma/	541
4	(chronic* adj4 (lymph* adj leuk?em*)).mp.	42.115
5	(chronic* adj4 ((B-cell or B-lymph*) adj leuk?em*)).mp.	353
6	((small cell or small B-cell) adj4 lymphom*).mp.	1.333
7	(lymphocyt* adj lymphom*).mp.	3.618
8	(CLL or SLL).ti,ab.	25.792
9	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8	58.168
10	exp ibrutinib/	5.134
11	Ibrutinib.mp.	5.334
12	Imbruvica.mp.	215
13	(PCI32765 or PCI-32765 or CRA032765 or CRA-032765).mp.	419
14	10 or 11 or 12 or 13	5.448
15	9 and 14	3.064
16	15 not ((exp animal/ or (animal? or non-human? or nonhuman?).mp.) not (exp human/ or human?.mp.))	2.995
17	random*.tw. or placebo*.mp. or double-blind*.tw.	1.683.017
18	exp clinical trial/ or exp "clinical trial (topic)"/ or exp "multicenter study (topic)"/	1.696.498
19	(trial? or stud???).mp.	18.057.101
20	17 or 18 or 19	18.199.143
21	16 and 20	2.407
22	21 not Medline.cr.	2.370
23	limit 22 to (english or german)	2.358
24	remove duplicates from 23	**1.909**

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	18.07.2019
Suchstrategie	IBRUTINIB OR IMBRUVICA OR PCI32765 OR PCI-32765 OR CRA032765 OR CRA-032765 [Other Terms]
Treffer	307

Studienregister	EU clinical trials register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	18.07.2019
Suchstrategie	IBRUTINIB OR IMBRUVICA OR PCI32765 OR PCI-32765 OR CRA032765 OR CRA-032765 [Search Term]
Treffer	77

Studienregister	ICTRP Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	18.07.2019
Suchstrategie	IBRUTINIB OR IMBRUVICA OR PCI32765 OR PCI-32765 OR CRA032765 OR CRA-032765 [Search Term]
Treffer	354

Studienregister	Klinische Prüfungen PharmNet.Bund
Internetadresse	www.pharmnet-bund.de
Datum der Suche	18.07.2019
Suchstrategie	IBRUTINIB OR IMBRUVICA OR PCI32765 OR PCI-32765 OR CRA032765 OR CRA-032765 [Textfelder] IBRUTINIB OR IMBRUVICA OR PCI32765 OR PCI-32765 OR CRA032765 OR CRA-032765 [Title] IBRUTINIB OR IMBRUVICA OR PCI32765 OR PCI-32765 OR CRA032765 OR CRA-032765 [Active substance] IBRUTINIB OR IMBRUVICA OR PCI32765 OR PCI-32765 OR CRA032765 OR CRA-032765 [Product name/code]
Treffer	40

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Suche nach RCT mit dem Brückenkomparator Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab für einen möglichen indirekten Vergleich in der Teilpopulation mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	18.07.2019
Suchstrategie	(CHLORAMBUCIL OR AMBOCLORIN OR CHLORAMINOPHEN OR CHLORBUTIN OR LEUKERAN OR LYMPHOLYSIN OR CHLOROAMBUCIL OR LINFOLYSIN OR NSC-3088 OR NSC3088 OR CB-1348 OR CB1348) AND (OBINUTUZUMAB OR AFUTUZUMAB OR GAZYVA OR GAZYVARO OR RO-5072759 OR RO5072759) [Other Terms]
Treffer	18

Studienregister	EU clinical trials register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	18.07.2019
Suchstrategie	(CHLORAMBUCIL OR AMBOCLORIN OR CHLORAMINOPHEN OR CHLORBUTIN OR LEUKERAN OR LYMPHOLYSIN OR CHLOROAMBUCIL OR LINFOLYSIN OR NSC-3088 OR NSC3088 OR CB-1348 OR CB1348) AND (OBINUTUZUMAB OR AFUTUZUMAB OR GAZYVA OR GAZYVARO OR RO-5072759 OR RO5072759) [Search Term]
Treffer	8

Studienregister	ICTRP Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	18.07.2019
Suchstrategie	CHLORAMBUCIL AND OBINUTUZUMAB OR CHLORAMBUCIL AND GAZYVA OR CHLORAMBUCIL AND GAZYVARO OR CHLORAMBUCIL AND RO-5072759 OR CHLORAMBUCIL AND RO5072759 OR CHLORAMBUCIL AND GA-101 OR CHLORAMBUCIL AND GA101 [Search Term]
Treffer	20

Studienregister	Klinische Prüfungen PharmNet.Bund
Internetadresse	www.pharmnet-bund.de
Datum der Suche	18.07.2019
Suchstrategie	OBINUTUZUMAB OR GAZYVA OR RO5072759 AND CHLORAMBUCIL [Textfelder] OBINUTUZUMAB OR GAZYVA OR RO5072759 AND CHLORAMBUCIL [Title] OBINUTUZUMAB OR GAZYVA OR RO5072759 AND CHLORAMBUCIL [Active substance] OBINUTUZUMAB OR GAZYVA OR RO5072759 AND CHLORAMBUCIL [Product name/code]
Treffer	3

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Suche nach weiteren Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie für einen möglichen historischen Vergleich in der Teilpopulation mit 17p-Deletion und/oder TP53 Mutation

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	18.07.2019
Suchstrategie	IBRUTINIB OR IMBRUVICA OR PCI32765 OR PCI-32765 OR CRA032765 OR CRA-032765 [Other Terms]
Treffer	307

Studienregister	EU clinical trials register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	18.07.2019
Suchstrategie	IBRUTINIB OR IMBRUVICA OR PCI32765 OR PCI-32765 OR CRA032765 OR CRA-032765 [Search Term]
Treffer	77

Studienregister	ICTRP Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	18.07.2019
Suchstrategie	IBRUTINIB OR IMBRUVICA OR PCI32765 OR PCI-32765 OR CRA032765 OR CRA-032765 [Search Term]
Treffer	354

Studienregister	Klinische Prüfungen PharmNet.Bund
Internetadresse	www.pharmnet-bund.de
Datum der Suche	18.07.2019
Suchstrategie	IBRUTINIB OR IMBRUVICA OR PCI32765 OR PCI-32765 OR CRA032765 OR CRA-032765 [Textfelder] IBRUTINIB OR IMBRUVICA OR PCI32765 OR PCI-32765 OR CRA032765 OR CRA-032765 [Title] IBRUTINIB OR IMBRUVICA OR PCI32765 OR PCI-32765 OR CRA032765 OR CRA-032765 [Active substance] IBRUTINIB OR IMBRUVICA OR PCI32765 OR PCI-32765 OR CRA032765 OR CRA-032765 [Product name/code]
Treffer	40

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.	Anonymous. *Correction to Ibrutinib plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia (iLLUMINATE): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial (The Lancet Oncology (2019) 20(1) (43-56), (S1470204518307885)(10.1016/S1470-2045(18)30788-5)).* The Lancet Oncology. 2019;20(1):e10.	Duplikat
2.	Moreno C, Flinn I, Gill D, Shaw Y, Li Y, Styles L, et al. *Randomized, multicenter, open-label, phase 3 study of ibrutinib/obinutuzumab vs. Chlorambucil/obinutuzumab for treatment-naive CLL/SLL (PCYC-1130; illuminate).* Hematological Oncology. 2015;33(SUPPL. 1):324.	Publikationstyp
3.	Moreno C, Greil R, Demirkan F, Tedeschi A, Anz B, Larratt L, et al. *Ibrutinib + obinutuzumab versus chlorambucil + obinutuzumab as first-line treatment in patients with chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma (CLL/SLL): Results from phase 3 illuminate.* Blood. 2018;132(Suppl. 1).	Publikationstyp
4.	Romero D. *Alliance to iLLUMINATE the chemo-free sign.* Nature reviews Clinical oncology. 2019;16(2):65.	Publikationstyp

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Es wurden keine Referenzen im Volltext gesichtet.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Suche nach weiteren Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie für einen möglichen historischen Vergleich in der Teilpopulation mit 17p-Deletion und/oder TP53 Mutation

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
1.	Akhtar OS, Attwood K, Lund I, Hare R, Hernandez-Ilizaliturri FJ, Torka P. Dose reductions in ibrutinib therapy are not associated with inferior outcomes in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL). Leukemia & lymphoma. 2019:1.	Population
2.	Allouchery M, Delaunay P, Fourrier-Reglat A, Lafay-Chebassier C, Perault-Pochat MC. Patterns of use and safety of ibrutinib in a real life practice: Preliminary results of an observational cohort study. Fundamental and Clinical Pharmacology. 2019;33(Supplement 1):6.	Publikationstyp
3.	Andrasiak I, Rybka J, Knopinska-Posluszny W, Wrobel T. Efficacy and Safety of Bendamustine and Ibrutinib in Previously Untreated Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia: Indirect Comparison. Clinical lymphoma, myeloma & leukemia. 2017;17(5):268.	Population
4.	Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, Burger JA, Blum KA, Coleman M, et al. Three-year follow-up of treatment-naive and previously treated patients with CLL and SLL receiving single-agent ibrutinib. Blood. 2015;125(16):2497.	Population
5.	Coutre SE, Furman RR, Flinn IW, Burger JA, Blum K, Sharman J, et al. Extended Treatment with Single-Agent Ibrutinib at the 420 mg Dose Leads to Durable Responses in Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research. 2017;23(5):1149.	Population
6.	Dimou M, Iliakis T, Pardalis V, Bitsani C, Vassilakopoulos TP, Angelopoulou M, et al. Safety and efficacy analysis of long-term follow up real-world data with ibrutinib monotherapy in 58 patients with CLL treated in a single-center in Greece. Leukemia & lymphoma. 2019:1.	Population
7.	Ezad S, Khan AA, Cheema H, Ashraf A, Ngo DTM, Sverdlov AL, et al. Ibrutinib-related atrial fibrillation: A single center Australian experience. Asia-Pacific journal of clinical oncology. 2019.	Population
8.	Farooqui MZH, Valdez J, Martyr S, Aue G, Saba N, Niemann CU, et al. Ibrutinib for previously untreated and relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with TP53 aberrations: a phase 2, single-arm trial. The Lancet Oncology. 2015;16(2):169.	Population
9.	Mato AR, Hill BT, Lamanna N, Barr PM, Ujjani CS, Brander DM, et al. Optimal sequencing of ibrutinib, idelalisib, and venetoclax in chronic lymphocytic leukemia: results from a multicenter study of 683 patients. Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology. 2017;28(5):1050.	Population
10.	Mato AR, Nabhan C, Barr PM, Ujjani CS, Hill BT, Lamanna N, et al. Outcomes of CLL patients treated with sequential kinase inhibitor therapy: a real world experience. Blood. 2016;128(18):2199.	Population

11.	Mato AR, Nabhan C, Thompson MC, Lamanna N, Brander DM, Hill B, et al. Toxicities and outcomes of 616 ibrutinib-treated patients in the United States: a real-world analysis. Haematologica. 2018;103(5):874.	Population
12.	Maurer C, Fink AM, Robrecht S, Bahlo J, Fischer K, Eichhorst B, et al. First-line treatment and outcome in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) according to age: A report of the German CLL Study Group (GCLLSG) registry. Oncology Research and Treatment. 2018;41(Supplement 4):170.	Publikationstyp
13.	O'Brien S, Furman RR, Coutre S, Flinn IW, Burger JA, Blum K, et al. Single-agent ibrutinib in treatment-naive and relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: a 5-year experience. Blood. 2018;131(17):1910.	Population
14.	O'Brien S, Furman RR, Coutre SE, Sharman JP, Burger JA, Blum KA, et al. Ibrutinib as initial therapy for elderly patients with chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma: an open-label, multicentre, phase 1b/2 trial. The Lancet Oncology. 2014;15(1):48.	Population
15.	Pula B, Iskierka-Jazdzewska E, Hus M, Szymczyk A, Golos A, Piotrowska M, et al. Analysis of ibrutinib efficacy in a subgroup of chronic lymphocytic leukemia patients with 17p deletion: observational study of the Polish Adult Leukemia Group (PALG). Acta Haematologica Polonica. 2017;48(4):330.	Publikationstyp
16.	Tung J, Nuttall L, Chevassut T. Real world experience of therapies in chronic lymphocytic leukaemia: Results of a ten-year, single centre retrospective analysis. Oncology Research and Treatment. 2018;41(Supplement 4):172.	Publikationstyp
17.	Wiestner A, Farooqui M, Valdez J, Jones J, Marti G, Arthur DC, et al. Single agent ibrutinib (PCI-32765) is highly effective in chronic lymphocytic leukaemia patients with 17p deletion. Hematological Oncology. 2013;31(SUPPL. 1):98.	Publikationstyp
18.	Xu Y, Fahrbach K, Dorman E, Baculea S, Cote S, Sanden SV, et al. Front-line treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia: A systematic review and network meta-analysis. Journal of Comparative Effectiveness Research. 2018;7(5):421.	Population

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.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschluss-grund
*Clinical Trials.GOV**			
1	NCT03873493	AbbVie. 2019 Mai 16. ClinicalTrials.gov: A Study Evaluating the Efficacy of Venetoclax Plus Ibrutinib in Subjects With T-cell Prolymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03873493	Studientyp
2	NCT03310190	AbbVie. 2019 Jul 11. ClinicalTrials.gov: Study to Describe the Management and the Use of Healthcare Resources in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Initiating Venetoclax in Routine Clinical Practice. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03310190	Studientyp
3	NCT02141282	AbbVie Roche-Genentech. 2019 Jun 3. ClinicalTrials.gov: A Phase 2 Open-Label Study of the Efficacy and Safety of ABT-199 (GDC-0199) in Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Subjects With Relapse or Refractory to B-Cell Receptor Signaling Pathway Inhibitor Therapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02141282	Studientyp
4	NCT02735876	Acerta Pharma BV. 2016 Mai 13. ClinicalTrials.gov: A Study of Acalabrutinib in Combination With Rituximab Versus Ibrutinib Versus Acalabrutinib in Subjects With Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02735876	Population
5	NCT02717611	Acerta Pharma BV. 2019 Apr 17. ClinicalTrials.gov: A Study of ACP-196 (Acalabrutinib) in Subjects With Relapsed/Refractory CLL and Intolerant of Ibrutinib Therapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02717611	Studientyp
6	NCT02477696	Acerta Pharma BV. 2019 Apr 17. ClinicalTrials.gov: Study of Acalabrutinib (ACP-196) Versus Ibrutinib in Previously Treated Subjects With High Risk CLL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02477696	Population
7	NCT03684694	ADC Therapeutics S.A.. 2019 Mai 6. ClinicalTrials.gov: Safety and Antitumor Activity Study of Loncastuximab Tesirine + Ibrutinib in Diffuse Large B-Cell or Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03684694	Studientyp

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschluss-grund
8	NCT03478514	Alliance Foundation Trials LP. 2019 Jul 3. ClinicalTrials.gov: Phase II Palbociclib +Ibrutinib in Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03478514	Studientyp
9	NCT03702725	Alliance Foundation Trials LPL. 2019 Jun 21. ClinicalTrials.gov: Study of Ibrutinib in Combination With Revlimid/Dexamethasone in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03702725	Studientyp
10	NCT03267186	Andrew Rezvani National Institutes of Health (NIH) Pharmacyclics LLC.Stanford University. 2019 Feb 12. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib in Preventing Acute Leukemia in Patients After Reduced-Intensity Conditioning and Stem Cell Transplant. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03267186	Studientyp
11	NCT03149315	Ann & Robert H Lurie Children's Hospital of Chicago Feinberg School of Medicine NU. 2018 Nov 16. ClinicalTrials.gov: Inhibition of Anaphylaxis by Ibrutinib. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03149315	Studientyp
12	NCT01644253	Aptevo Therapeutics. 2019 Jul 3. ClinicalTrials.gov: Phase 1b Safety and Efficacy Study of TRU-016. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01644253	Studientyp
13	NCT02780830	AstraZeneca. 2016 Sep 15. ClinicalTrials.gov: AZD2014 Plus Novel Anti-Cancer Agents in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02780830	Studientyp
14	NCT02824029	Barbara Ann Karmanos Cancer Institute National Cancer Institute (NCI). 2019 Feb 15. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02824029	Studientyp
15	NCT02455297	Bayer. 2017 Okt 2. ClinicalTrials.gov: Phase IIa Study of Copanlisib in Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma (MCL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02455297	Studientyp
16	NCT03053440	BeiGene. 2019 Jan 8. ClinicalTrials.gov: A Study Comparing BGB-3111 and Ibrutinib in Subjects With Waldenstr├Âm's Macroglobulinemia (WM). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03053440	Population
17	NCT03734016	BeiGene. 2019 Jul 18. ClinicalTrials.gov: A Study of Zanubrutinib (BGB-3111) Versus Ibrutinib in Patients With Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03734016	Population
18	NCT02759016	Boehringer Ingelheim. 2019 Jul 18. ClinicalTrials.gov: Intravenous BI 836826 in Combination With Ibrutinib in Relapsed/Refractory CLL Patients Who Have Been Pre-treated With at Least One Prior Line of Systemic Therapy, and Who Are Eligible for Treatment With Ibrutinib. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02759016	Studientyp

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschluss-grund
19	NCT02352558	Boston Biomedical I. 2019 Mrz 26. ClinicalTrials.gov: A Study of BBI608 in Adult Patients With Advanced, Refractory Hematologic Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02352558	Studientyp
20	NCT02997761	Brian Jonas National Cancer Institute (NCI) Pharmacyclics LLC.University of California D. 2019 Mrz 25. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib and Blinatumomab in Treating Patients With Relapsed or Refractory B Acute Lymphoblastic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02997761	Studientyp
21	NCT03359460	Brian Jonas Pharmacyclics LLC.Celgene National Cancer Institute (NCI) University of California D. 2019 Mrz 22. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib and Lenalidomide in Treating Patients With Myelodysplastic Syndrome. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03359460	Studientyp
22	NCT02553941	Brian Jonas Pharmacyclics LLC.University of California D. 2019 Mai 1. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib and Azacitidine for Treatment of Higher Risk Myelodysplastic Syndrome. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02553941	Studientyp
23	NCT02414022	Canadian Cancer Trials Group. 2019 Mai 29. ClinicalTrials.gov: Economic Analysis of Alliance A041202 CLL Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02414022	Studientyp
24	NCT02436707	Canadian Cancer Trials Group Janssen LRPA. 2019 Jun 12. ClinicalTrials.gov: Novel Combination Therapy in the Treatment of Relapsed and Refractory Aggressive B-Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02436707	Population
25	NCT03535350	Case Comprehensive Cancer Center. 2019 Apr 25. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib With Radiation and Temozolomide in Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03535350	Studientyp
26	NCT02341781	Celgene. 2017 Jan 26. ClinicalTrials.gov: Observational Study of Lenalidomide in Subjects With Mantle Cell Lymphoma Who Failed Ibrutinib Treatment. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02341781	Studientyp
27	NCT02406742	Celgene. 2018 Dez 11. ClinicalTrials.gov: A Phase 1/2, Open-label, Dose Finding Study to Evaluate CC-122 in Combination With Ibrutinib and Obinutuzumab in Subjects With Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02406742	Studientyp
28	NCT02733042	Celgene. 2019 Jul 1. 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
29	NCT03620903	Christian Buske University of Ulm. 2019 Apr 17. ClinicalTrials.gov: Efficacy of First Line B-RI for Treatment Naive Waldenstr├Âm's Macroglobulinemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03620903	Studientyp

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschluss-grund
30	NCT03440567	City of Hope Medical Center National Cancer Institute (NCI). 2018 Dez 12. ClinicalTrials.gov: Avelumab, Utomilumab, Rituximab, Ibrutinib, and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma or Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03440567	Studientyp
31	NCT02744612	City of Hope Medical Center National Cancer Institute (NCI) Pharmacyclics LLC.. 2019 Mrz 8. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib and Brentuximab Vedotin in Treating Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02744612	Studientyp
32	NCT02419560	Craig Portell MAUoV. 2018 Mai 24. ClinicalTrials.gov: Optimal Dose Finding Study ABT-199 and Ibrutinib in MCL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02419560	Studientyp
33	NCT01614821	Dana-Farber Cancer Institute. 2018 Okt 29. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib (PCI-32765) in Waldenstrom's Macroglobulinemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01614821	Studientyp
34	NCT02787369	Dana-Farber Cancer Institute Acetylon Pharmaceuticals Incorporated. 2019 Jun 27. ClinicalTrials.gov: ACY-1215 in Combination With BCR Pathway Inhibitors in Relapsed CLL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02787369	Studientyp
35	NCT03225716	Dana-Farber Cancer Institute Bristol-Myers Squibb. 2019 Mrz 5. ClinicalTrials.gov: A Study of Ulocuplumab And Ibrutinib in Symptomatic Patients With Mutated CXCR4 Waldenstrom's Macroglobulinemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03225716	Studientyp
36	NCT02537613	Dana-Farber Cancer Institute Genentech I. 2019 Feb 7. ClinicalTrials.gov: A Study of Ibrutinib + Obinutuzumab in Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02537613	Population
37	NCT02604511	Dana-Farber Cancer Institute Pharmacyclics LLC.. 2019 Mrz 5. ClinicalTrials.gov: Study of Ibrutinib in Patients With Symptomatic, Previously Untreated Waldenstrom's Macroglobulinemia, and Impact on Tumor Genomic Evolution Using Whole Genome Sequencing. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02604511	Studientyp
38	NCT02251548	Dana-Farber Cancer Institute Pharmacyclics LLC.The Leukemia and Lymphoma Society Blood Cancer Research Partnership. 2019 Feb 8. ClinicalTrials.gov: A Phase II Study of Ibrutinib Plus FCR in Previously Untreated, Younger Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02251548	Studientyp
39	NCT02268851	Dana-Farber Cancer Institute TG Therapeutics ITLaLSBCRP. 2019 Feb 8. ClinicalTrials.gov: A Phase I/Ib Safety and Efficacy Study of the PI3K-delta Inhibitor TGR-1202 and Ibrutinib in Patients With CLL or MCL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02268851	Studientyp

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschluss-grund
40	NCT03689894	Dartmouth-Hitchcock Medical Center. 2019 Apr 18. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib Plus Rituximab for cGVHD Following Allo-SCT. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03689894	Studientyp
41	NCT03454165	Dartmouth-Hitchcock Medical Center. 2019 Jun 6. ClinicalTrials.gov: A Study of BNC105P Combined With Ibrutinib. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03454165	Intervention
42	NCT03919214	Duke University Duke Institute for Health Innovation. 2019 Jul 16. ClinicalTrials.gov: Hypertension Management in Cancer Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03919214	Studientyp
43	NCT02614508	Emory University Novartis. 2018 Okt 15. ClinicalTrials.gov: Buparlisib and Ofatumumab or Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02614508	Studientyp
44	NCT02914327	Esanex Inc.. 2018 Jul 30. ClinicalTrials.gov: Safety and Activity of SNX-5422 Plus Ibrutinib in CLL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02914327	Studientyp
45	NCT02973399	Esanex Inc.. 2019 Feb 22. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of SNX-5422 Added to an Established Dose of Ibrutinib in CLL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02973399	Studientyp
46	NCT03827603	Eugene Nikitin Association of Oncological Hematologists. 2019 Feb 1. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib in Steroid Refractory Autoimmune Hemolytic Anemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03827603	Studientyp
47	NCT03633045	Federal State Budgetary Institution VAAFNMRCotMoH. 2018 Aug 16. ClinicalTrials.gov: Observational Study of Ibrutinib Use in CLL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03633045	Studientyp
48	NCT02670317	Fondazione Italiana Linfomi ONLUS. 2017 Mrz 20. ClinicalTrials.gov: Phase II Study About Combination CHOP-21, Obinutuzumab and Ibrutinib in Untreated Young High Risk DLBCL Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02670317	Studientyp
49	NCT03731234	Fondazione Italiana Linfomi ONLUS Janssen-Cilag S.p.A.. 2019 Jun 28. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib + R-CHOP Followed by Ibrutinib Maintenance. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03731234	Studientyp
50	NCT02662296	Fred Hutchinson Cancer Research Center National Cancer Institute (NCI). 2017 Sep 27. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib or Idelalisib in Treating Patients With Persistent or Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia, Small Lymphocytic Lymphoma, or Non-Hodgkin Lymphoma After Donor Stem Cell Transplant. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02662296	Studientyp

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschluss-grund
51	NCT03502876	French Innovative Leukemia Organisation. 2019 Mai 1. ClinicalTrials.gov: Tolerance and Resistance to Ibrutinib in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03502876	Studientyp
52	NCT04010968	French Innovative Leukemia Organisation AbbVie Janssen-Cilag Ltd.. 2019 Jul 8. ClinicalTrials.gov: Evaluation of Risk-Adapted and MRD-Driven Strategy for Untreated Fit Patients With Intermediate Risk Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04010968	Intervention
53	NCT03734198	French Innovative Leukemia Organisation Janssen L. 2019 Mai 1. ClinicalTrials.gov: Evaluation of the Safety and Efficacy of the Association of Ibrutinib and Daratumumab in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia With p53 Dysfunction. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03734198	Studientyp
54	NCT02666898	French Innovative Leukemia Organisation Roche Pharma AG Janssen-Cilag Ltd.. 2019 Feb 15. ClinicalTrials.gov: Phase II Trial GA101 Inbrutinib B CLL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02666898	Studientyp
55	NCT02956382	Georgetown University AbbVie Pharmacyclics LLC.Hackensack Meridian Health. 2019 Feb 8. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib and Venetoclax in Relapsed and Refractory Follicular Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02956382	Studientyp
56	NCT02200848	Georgetown University National Cancer Institute (NCI). 2018 Jan 12. ClinicalTrials.gov: Phase I Study of Lenalidomide, Rituximab and Ibrutinib in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02200848	Studientyp
57	NCT02689141	German CLL Study Group Gilead Sciences Novartis Pharmaceuticals. 2019 Jan 11. ClinicalTrials.gov: Sequential Regimen of Bendamustin-Debulking Followed by Ofatumumab and Ibrutinib in CLL Patients (CLL2-BIO). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02689141	Studientyp
58	NCT02345863	German CLL Study Group Hoffmann-La Roche Janssen-Cilag Ltd.. 2019 Mai 8. ClinicalTrials.gov: Sequential Regimen of Bendamustin [B] Followed by GA101 and Ibrutinib [I] in CLL Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02345863	Studientyp
59	NCT02863718	German CLL Study Group Janssen-Cilag Ltd.. 2019 Jun 7. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib in Previously Untreated Binet Stage A Chronic Lymphocytic Leukemia With Risk of Disease Progression. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02863718	Intervention

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschluss-grund
60	NCT02950051	German CLL Study Group Janssen-Cilag Ltd.Hoffmann-La Roche AbbVie Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland Nordic CLL Study Group (NCLLSG) Swiss Group for Clinical Cancer Research Cancer Trials Ireland Israeli Medical Association (IMA). 2018 Jun 25. ClinicalTrials.gov: Standard Chemoimmunotherapy (FCR/BR) Versus Rituximab + Venetoclax (RVe) Versus Obinutuzumab (GA101) + Venetoclax (GVe) Versus Obinutuzumab + Ibrutinib + Venetoclax (GIVe) in Fit Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Without Del(17p) or TP53 Mutation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02950051	Intervention
61	NCT03755947	Grupo Cooperativo de Hemopatías Malignas. 2019 Apr 26. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib, Obinutuzumab and Venetoclax for Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03755947	Studientyp
62	NCT02682641	Grupo Español de Linfomas y Transplante Autólogo de Médula Janssen-Cilag SA. 2018 Jun 27. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib in Combination With Rituximab in Patients With Indolent Clinical Forms of MCL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02682641	Studientyp
63	NCT02692248	Grupo Español de Linfomas y Transplante Autólogo de Médula Janssen-Cilag SA. 2019 Apr 24. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib in Patients With Refractory/Relapsed Non-GCB Diffuse Large B-cell Lymphoma Non-candidates to Autologous Stem Cell Transplantation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02692248	Studientyp
64	NCT02232386	Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto. 2017 Nov 6. ClinicalTrials.gov: Phase 2 Study to Assess Activity & Safety of Front-line Ibrutinib + Rituximab in Unfit Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02232386	Studientyp
65	NCT02388048	Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto. 2018 Aug 1. ClinicalTrials.gov: Ofatumumab & Ibrutinib + Allogeneic Bone Marrow Transplant or Consolidation in High Risk Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02388048	Studientyp
66	NCT02582320	Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto. 2018 Okt 23. ClinicalTrials.gov: Clinical-biological Characteristics and Outcome of Chronic Lymphocytic Leukemia Under Ibrutinib-named Patient Program. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02582320	Studientyp
67	NCT03528941	Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto. 2018 Okt 23. ClinicalTrials.gov: The Incidence of Hepatitis B Reactivations in Patients Affected by Chronic Lymphocytic Leukemia With Ibrutinib. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03528941	Studientyp

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschluss-grund
68	NCT03332498	H.Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute Janssen Scientific Affairs LMS&DC. 2019 Mrz 13. ClinicalTrials.gov: Pembrolizumab in Combination With Ibrutinib for Advanced, Refractory Colorectal Cancers. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03332498	Studientyp
69	NCT03514017	H.Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute Merck Sharp & Dohme Corp.Janssen Scientific Affairs L. 2019 Apr 12. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib and PD-1 Blockade in High Risk Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03514017	Studientyp
70	NCT02575300	H.Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute Pharmacyclics LLC.. 2019 Apr 25. ClinicalTrials.gov: Phase II Study of Ibrutinib in Advanced Carcinoid and Pancreatic Neuroendocrine Tumors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02575300	Studientyp
71	NCT02446236	Hackensack Meridian Health. 2018 Jul 6. ClinicalTrials.gov: Dose Finding Study of Ibrutinib Plus Lenalidomide / Rituximab in Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02446236	Studientyp
72	NCT03136497	Hackensack Meridian Health Janssen Scientific Affairs LGI. 2018 Jul 9. ClinicalTrials.gov: A Study of ABT-199 Plus Ibrutinib and Rituximab in Patients With Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03136497	Studientyp
73	NCT02943473	Icahn School of Medicine at Mount Sinai Pharmacyclics LLC.. 2019 Mrz 22. ClinicalTrials.gov: Study on the Effect of Ibrutinib on High Risk Smoldering Multiple Myeloma Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02943473	Studientyp
74	NCT03424122	Incyte Corporation. 2019 Apr 4. ClinicalTrials.gov: Parsaclisib in Combination With Rituximab, Bendamustine and Rituximab, or Ibrutinib in Participants With Previously Treated B-Cell Lymphoma (CITADEL-112). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03424122	Studientyp
75	NCT03144674	Incyte Corporation. 2019 Mai 7. ClinicalTrials.gov: A Study of Parsaclisib in Subjects With Relapsed or Refractory Marginal Zone Lymphoma (CITADEL-204). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03144674	Studientyp
76	NCT03112603	Incyte Corporation. 2019 Mai 10. ClinicalTrials.gov: A Study of Ruxolitinib vs Best Available Therapy (BAT) in Patients With Steroid-refractory Chronic Graft vs. Host Disease (GvHD) After Bone Marrow Transplantation (REACH3). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03112603	Population
77	NCT03235544	Incyte Corporation. 2019 Jun 3. ClinicalTrials.gov: A Study of Parsaclisib in Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma Previously Treated With or Without a BTK Inhibitor (CITADEL-205). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03235544	Studientyp

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschluss-grund
78	NCT02760485	Incyte Corporation. 2019 Jun 21. ClinicalTrials.gov: A Study of Itacitinib (INCB039110) in Combination With Ibrutinib in Subjects With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02760485	Studientyp
79	NCT02557516	Innate Pharma. 2018 Apr 24. ClinicalTrials.gov: Combination Study of IPH2201 With Ibrutinib in Patients With Relapsed, Refractory or Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02557516	Studientyp
80	NCT03469895	Institut Paoli-Calmettes CHU de Reims. 2018 Mrz 19. ClinicalTrials.gov: Autoimmune Cytopenia and BcR Inhibitors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03469895	Studientyp
81	NCT03980002	Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital. 2019 Jun 10. ClinicalTrials.gov: A Prospective Multicenter Phase 2 Study of FCR/BR Alternating With Ibrutinib in Treatment-naive Patients With CLL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03980002	Studientyp
82	NCT03697512	International Extranodal Lymphoma Study Group (IELSG). 2019 Mai 6. ClinicalTrials.gov: MALIBU Trial - Combination of Ibrutinib and Rituximab in Untreated Marginal Zone Lymphomas. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03697512	Studientyp
83	NCT03265717	Invectys M.D.Anderson Cancer Center. 2019 Jul 16. ClinicalTrials.gov: DNA Plasmid Encoding a Modified Human Telomerase Reverse Transcriptase (hTERT), Invac-1 in Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03265717	Studientyp
84	NCT01833039	Janssen Biotech IPL. 2018 Nov 7. ClinicalTrials.gov: An Open Label Treatment Use Protocol for Ibrutinib in Subjects With Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01833039	Studientyp
85	NCT02169180	Janssen Pharmaceutical K.K.. 2017 Jan 24. ClinicalTrials.gov: Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor Ibrutinib in Participants With Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02169180	Studientyp
86	NCT02556892	Janssen Pharmaceutical K.K.. 2018 Nov 19. ClinicalTrials.gov: A Study of Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor Ibrutinib in Participants With Treatment-naive Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02556892	Studientyp
87	NCT03474679	Janssen Pharmaceutical K.K.. 2019 Mai 29. ClinicalTrials.gov: A Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor Ibrutinib in Participants With Steroid Dependent/Refractory Chronic Graft Versus Host Disease (cGVHD). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03474679	Studientyp

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschluss-grund
88	NCT01704963	Janssen Pharmaceutical K.K.Pharmacyclics LLC.. 2018 Feb 2. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Bruton's Tyrosine Kinase (Btk) Inhibitor PCI-32765 in Patients With Recurrent Mature B-Cell Neoplasms. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01704963	Studientyp
89	NCT01763021	Janssen Research & Development L. 2013 Apr 17. ClinicalTrials.gov: A Study to Assess the Effect of Rifampin on the Pharmacokinetics of PCI-32765 in Healthy Participants. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01763021	Studientyp
90	NCT01626651	Janssen Research & Development L. 2013 Jun 19. ClinicalTrials.gov: A Study to Assess the Effect of Ketoconazole on the Pharmacokinetics of Ibrutinib in Healthy Participants. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01626651	Studientyp
91	NCT01767948	Janssen Research & Development L. 2014 Okt 7. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Pharmacokinetics of PCI-32765 in Participants With Varying Degrees of Hepatic Impairment. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01767948	Studientyp
92	NCT01674322	Janssen Research & Development L. 2014 Nov 5. ClinicalTrials.gov: A Study to Determine the Absorption, Metabolism, and Routes of Excretion of (14C) Radiolabeled Ibrutinib in Healthy Male Participants. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01674322	Studientyp
93	NCT02390609	Janssen Research & Development L. 2015 Dez 23. ClinicalTrials.gov: A Crossover Study to Evaluate the Bioavailability of Ibrutinib Suspension and Sprinkle Formulations Compared to Capsules in Healthy Adults. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02390609	Population
94	NCT02638116	Janssen Research & Development L. 2016 Apr 15. ClinicalTrials.gov: A Drug Interaction Study to Assess the Effect of Omeprazole on the Pharmacokinetics of Ibrutinib in Healthy Adults. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02638116	Studientyp
95	NCT02271438	Janssen Research & Development L. 2016 Jun 6. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Effects of Ibrutinib on Cardiac Repolarization in Healthy Participants. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02271438	Population
96	NCT02877225	Janssen Research & Development L. 2017 Mrz 10. ClinicalTrials.gov: Study to Assess the Bioequivalence of Ibrutinib 140 Milligram (mg) Tablet to 140 mg IMBRUVICA Capsule. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02877225	Population
97	NCT02381080	Janssen Research & Development L. 2017 Jun 26. ClinicalTrials.gov: Interaction Study of Ibrutinib and Cytochrome P450 (CYP) 3A Inhibitors in Participants With B-cell Malignancy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02381080	Studientyp

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschluss-grund
98	NCT02743546	Janssen Research & Development L. 2017 Nov 24. ClinicalTrials.gov: Study of the Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Efficacy of Duvortuxizumab (JNJ-64052781) Plus Ibrutinib in Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02743546	Studientyp
99	NCT02841150	Janssen Research & Development L. 2018 Mrz 29. ClinicalTrials.gov: Study to Assess the Bioequivalence of Ibrutinib 560- Milligram (mg) Tablet to Four 140 -mg IMBRUVICA Capsules. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02841150	Population
100	NCT03301207	Janssen Research & Development L. 2019 Feb 4. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Effect of Ibrutinib on the Pharmacokinetics of Oral Contraceptives, CYP2B6, and CYP3A4 Substrates in Female Participants With B Cell Malignancy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03301207	Studientyp
101	NCT02329847	Janssen Research & Development LBS. 2019 Mai 24. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Preliminary Efficacy of the Combination of Ibrutinib With Nivolumab in Participants With Hematologic Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02329847	Studientyp
102	NCT01969266	Janssen Research & Development LPL. 2014 Feb 13. ClinicalTrials.gov: A Pharmacokinetic Study in Healthy Participants to Assess the Pharmacokinetics and Safety of a Supratherapeutic Dose of PCI-32765 (Ibrutinib) Capsule and Solution Formulations Administered With Food. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01969266	Studientyp
103	NCT01866033	Janssen Research & Development LPL. 2014 Mrz 18. ClinicalTrials.gov: A Study to Assess the Absolute Bioavailability of Oral PCI-32765 and the Effect of Grapefruit Juice on the Bioavailability of PCI-32765 in Healthy Participants. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01866033	Studientyp
104	NCT01820936	Janssen Research & Development LPL. 2014 Jul 15. ClinicalTrials.gov: A Study to Determine the Effect of Food on the Pharmacokinetics of PCI-32765. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01820936	Population
105	NCT01599949	Janssen Research & Development LPL. 2016 Jun 1. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ibrutinib, in Patients With Mantle Cell Lymphoma Who Progress After Bortezomib Therapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01599949	Studientyp
106	NCT01779791	Janssen Research & Development LPL. 2017 Jul 18. ClinicalTrials.gov: A Study of PCI-32765 (Ibrutinib) in Patients With Refractory Follicular Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01779791	Studientyp

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschluss-grund
107	NCT01569750	Janssen Research & Development LPL. 2017 Aug 22. ClinicalTrials.gov: A Study Combining Ibrutinib With Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone in Patients With CD20-Positive B-Cell Non Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01569750	Studientyp
108	NCT01646021	Janssen Research & Development LPL. 2018 Jan 19. ClinicalTrials.gov: Study of Ibrutinib (a Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor), Versus Temsirolimus in Patients With Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma Who Have Received at Least One Prior Therapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01646021	Population
109	NCT01973387	Janssen Research & Development LPL. 2018 Jul 24. ClinicalTrials.gov: A Study of PCI-32765 (Ibrutinib) Versus Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Leukemia/Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01973387	Population
110	NCT01611090	Janssen Research & Development LPL. 2019 Feb 19. 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	Population
111	NCT01974440	Janssen Research & Development LPL. 2019 Mai 29. 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	Population
112	NCT01855750	Janssen Research & Development LPL. 2019 Mai 29. ClinicalTrials.gov: A Study of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor, PCI-32765 (Ibrutinib), in Combination With Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone in Patients With Newly Diagnosed Non-Germinal Center B-Cell Subtype of Diffuse Large B-Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01855750	Population
113	NCT01804686	Janssen Research & Development LPL. 2019 Jun 27. ClinicalTrials.gov: A Long-term Extension Study of PCI-32765 (Ibrutinib). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01804686	Studientyp
114	NCT01776840	Janssen Research & Development LPL. 2019 Jun 27. 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	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschluss-grund
115	NCT02703272	Janssen Research & Development LPL. 2019 Jun 28. ClinicalTrials.gov: A Safety and Efficacy Study of Ibrutinib in Pediatric and Young Adult Participants With Relapsed or Refractory Mature B-cell Non-Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02703272	Population
116	NCT03462719	Janssen Research & Development LPL. 2019 Jun 28. ClinicalTrials.gov: A Study of the Combination of Ibrutinib Plus Venetoclax Versus Chlorambucil Plus Obinutuzumab for the First-line Treatment of Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)/Small Lymphocytic Lymphoma (SLL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03462719	Intervention
117	NCT02437019	Janssen-Cilag Farmaceutica Ltda.. 2017 Mrz 20. ClinicalTrials.gov: Early Access Program (EAP) for Ibrutinib in Participants With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02437019	Population
118	NCT02559583	Janssen-Cilag Ltd.. 2016 Jul 20. ClinicalTrials.gov: Observational Study in Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL), Multiple Myeloma (MM) and Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL) in Latin America. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02559583	Studientyp
119	NCT03425591	Janssen-Cilag Ltd.. 2018 Nov 9. ClinicalTrials.gov: A Study of Ibrutinib in the Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia and Mantle-cell Lymphoma in Routine Clinical Practice. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03425591	Studientyp
120	NCT03720561	Janssen-Cilag S.p.A.. 2019 Jun 28. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate Ibrutinib Retention in Chronic Lymphocytic Leukemia Participants Treated in a Real World Setting. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03720561	Studientyp
121	NCT02415608	Jason Robert Gotlib National Cancer Institute (NCI) Stanford University. 2018 Sep 20. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib in Treating Patients With Advanced Systemic Mastocytosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02415608	Studientyp
122	NCT02303392	Jennifer Woyach National Cancer Institute (NCI) Karyopharm Therapeutics Inc Ohio State University Comprehensive Cancer Center. 2019 Mrz 27. ClinicalTrials.gov: Selinexor and Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02303392	Studientyp
123	NCT03447808	Jennifer Woyach National Cancer Institute (NCI) Ohio State University Comprehensive Cancer Center. 2018 Aug 14. ClinicalTrials.gov: Daratumumab and Ibrutinib in Treating Patients With Symptomatic Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03447808	Studientyp

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschluss-grund
124	NCT02518555	Jennifer Woyach Pharmacyclics LLC.Ohio State University Comprehensive Cancer Center. 2019 Mrz 27. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib as an Immune Modulating Agent for Patients With Asymptomatic, High-risk CLL/SLL Risk Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02518555	Intervention
125	NCT03190330	Johnson & Johnson Private Limited. 2019 Mai 29. ClinicalTrials.gov: A Study to Assess Safety of ImbruvicaTM in Indian Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia or Mantle Cell Lymphoma Who Have Received at Least One Prior Therapy or Chronic Lymphocytic Leukemia With 17p Deletion. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03190330	Studientyp
126	NCT03476655	Johnson & Johnson Private Limited. 2019 Jun 24. ClinicalTrials.gov: Clinical Outcomes of Chronic Lymphocytic Leukemia (CCL) and Mantle Cell Lymphoma (MCL) Participants Treated With Ibrutinib: A Medical Chart Review From India. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03476655	Studientyp
127	NCT03153202	Joshua Brody Merck Sharp & Dohme Corp.Icahn School of Medicine at Mount Sinai. 2019 Apr 24. ClinicalTrials.gov: Study to Evaluate the Safety and Preliminary Efficacy of Ibrutinib and Pembrolizumab in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) or Mantle Cell Lymphoma (MCL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03153202	Studientyp
128	NCT03331198	Juno Therapeutics ICC. 2019 Jul 3. ClinicalTrials.gov: Study Evaluating Safety and Efficacy of JCAR017 in Subjects With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) or Small Lymphocytic Lymphoma (SLL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03331198	Studientyp
129	NCT02950220	Kami Maddocks National Cancer Institute (NCI) Ohio State University Comprehensive Cancer Center. 2018 Nov 6. ClinicalTrials.gov: Pembrolizumab and Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02950220	Studientyp
130	NCT01589302	Kami Maddocks Ohio State University Comprehensive Cancer Center. 2019 Mai 21. ClinicalTrials.gov: PCI-32765 (Ibrutinib) in Treating Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia, Small Lymphocytic Lymphoma, or B-cell Prolymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01589302	Studientyp
131	NCT01479842	Kami Maddocks Pharmacyclics LLC.Ohio State University Comprehensive Cancer Center. 2019 Jan 7. ClinicalTrials.gov: Rituxan/Bendamustine/PCI-32765 in Relapsed DLBCL, MCL, or Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01479842	Studientyp

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschluss-grund
132	NCT03943342	Kerry Rogers National Cancer Institute (NCI) Janssen Research & Development LOSUCCC. 2019 Mai 9. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib and Venetoclax in Treating Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia After Ibrutinib Resistance. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03943342	Studientyp
133	NCT02427451	Kerry Rogers Ohio State University Comprehensive Cancer Center. 2019 Mai 22. ClinicalTrials.gov: Bcl-2 Inhibitor GDC-0199 in Combination With Obinutuzumab and Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed, Refractory, or Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02427451	Studientyp
134	NCT03740529	Loxo Oncology I. 2019 Mai 7. ClinicalTrials.gov: A Study of Oral LOXO-305 in Patients With Previously Treated CLL/SLL or NHL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03740529	Studientyp
135	NCT02689869	Ludwig-Maximilians - University of Munich Hoffmann-La Roche Janssen-Cilag G.m.b.H. 2018 Sep 19. ClinicalTrials.gov: Combination of PCI-32765 With Obinutuzumab in Untreated Follicular Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02689869	Studientyp
136	NCT02460276	Lund University Hospital Celgene Janssen LNLG. 2018 Aug 27. ClinicalTrials.gov: A Trial of Ibrutinib, Lenalidomide and Rituximab for Patients With Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02460276	Studientyp
137	NCT02801578	M.D. Anderson Cancer Center. 2019 Mai 20. ClinicalTrials.gov: A Study of Different Doses of Ibrutinib in Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02801578	Studientyp
138	NCT03128879	M.D. Anderson Cancer Center AbbVie. 2018 Sep 13. ClinicalTrials.gov: Study of Venetoclax (ABT-199) Added to Ibrutinib in Patients With High-Risk Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03128879	Studientyp
139	NCT03232307	M.D. Anderson Cancer Center Celgene Janssen Scientific Affairs L. 2019 Mai 22. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib Plus Rituximab and Lenalidomide in Elderly Patients With Newly Diagnosed Mantle Cell Lymphoma (MCL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03232307	Studientyp
140	NCT02532257	M.D. Anderson Cancer Center Janssen L. 2019 Jun 19. ClinicalTrials.gov: Study of Ibrutinib in Combination With Rituximab and Lenalidomide in Previously Untreated Subjects With Follicular Lymphoma and Marginal Zone Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02532257	Studientyp

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschluss-grund
141	NCT02950038	M.D. Anderson Cancer Center Janssen Scientific Affairs L. 2017 Feb 13. ClinicalTrials.gov: Study of Ibrutinib Followed by Ibrutinib in Combination With Nivolumab in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02950038	Studientyp
142	NCT02420912	M.D. Anderson Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2019 Mai 17. ClinicalTrials.gov: Nivolumab and Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed, Refractory, or High-Risk Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia, Small Lymphocytic Lymphoma, or Richter Transformation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02420912	Studientyp
143	NCT02636322	M.D. Anderson Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2019 Mai 17. ClinicalTrials.gov: Smart Start: A Phase II Study of Rituximab, Lenalidomide, and Ibrutinib. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02636322	Studientyp
144	NCT03770416	M.D. Anderson Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2019 Mai 20. ClinicalTrials.gov: Nivolumab and Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Central Nervous System Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03770416	Studientyp
145	NCT03219047	M.D. Anderson Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2019 Mai 22. ClinicalTrials.gov: Patient-Derived Xenografts in Personalizing Treatment for Patients With Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03219047	Studientyp
146	NCT02756897	M.D. Anderson Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2019 Mai 23. ClinicalTrials.gov: Venetoclax and Ibrutinib in Treating Patients With Chronic or Small Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02756897	Studientyp
147	NCT03282396	M.D. Anderson Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2019 Mai 29. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib in Treating Participants With Newly Diagnosed Low-Risk Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03282396	Studientyp
148	NCT02427620	M.D. Anderson Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2019 Jun 17. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib, Rituximab, and Consolidation Chemotherapy in Treating Young Patients With Newly Diagnosed Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02427620	Studientyp
149	NCT01880567	M.D. Anderson Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2019 Jun 18. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib and Rituximab in Treating Patients With Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma or Older Patients With Newly Diagnosed Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01880567	Studientyp

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschluss-grund
150	NCT03710772	M.D. Anderson Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2019 Jun 19. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib, Rituximab, Venetoclax, and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Newly Diagnosed Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03710772	Studientyp
151	NCT02846623	M.D. Anderson Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2019 Jul 3. ClinicalTrials.gov: Atezolizumab, Obinutuzumab, and Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed, Refractory, or Untreated High-Risk Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02846623	Studientyp
152	NCT02629809	M.D. Anderson Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2019 Jul 3. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib, Fludarabine Phosphate, Cyclophosphamide, and Obinutuzumab in Treating Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02629809	Studientyp
153	NCT03207555	M.D. Anderson Cancer Center Pharmacyclics LLC.. 2018 Sep 27. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib as Early Therapy in Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03207555	Studientyp
154	NCT02272686	M.D. Anderson Cancer Center Pharmacyclics LLC.. 2018 Dez 5. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib Post Stem Cell Transplantation (SCT) in Double-Hit B-Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02272686	Studientyp
155	NCT02007044	M.D. Anderson Cancer Center Pharmacyclics LLC.. 2019 Mai 16. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib Versus Ibrutinib + Rituximab (i vs iR) in Patients With Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02007044	Population
156	NCT01520519	M.D. Anderson Cancer Center Pharmacyclics LLC.. 2019 Mai 16. ClinicalTrials.gov: Phase 2 Study of the Combination of Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor PCI-32765 and Rituximab in High-Risk Chronic Lymphocytic Leukemia and Small Lymphocytic Lymphoma Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01520519	Studientyp
157	NCT01752426	M.D. Anderson Cancer Center Pharmacyclics LLC.. 2019 Mai 16. ClinicalTrials.gov: Pilot Study to Determine Effects of the Btk Inhibitor PCI-32765 on Leukemia Cell Kinetics and Trafficking, Using Heavy Water Labeling in Subjects With CLL and SLL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01752426	Studientyp
158	NCT02269085	M.D. Anderson Cancer Center Pharmacyclics LLC.Amgen. 2019 Feb 28. ClinicalTrials.gov: Trial of PCI-32765 (BTK Inhibitor) in Combination With Carfilzomib in Relapse/Refractory Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02269085	Studientyp

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschluss-grund
159	NCT02321540	M.D. Anderson Cancer Center Pharmacyclics LLC.National Cancer Institute (NCI). 2019 Mai 16. ClinicalTrials.gov: A Phase I/II Study of Ibrutinib in Previously Treated Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutant Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02321540	Studientyp
160	NCT02562898	Margaret Tempero University of California SF. 2018 Mrz 22. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib Combined With Gemcitabine and Nab-Paclitaxel in Patients With Metastatic Pancreatic Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02562898	Studientyp
161	NCT02874404	Matthew Lunning DNCINUoN. 2018 Jul 30. ClinicalTrials.gov: TGR-1202 and Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02874404	Studientyp
162	NCT03130348	Mayo Clinic National Cancer Institute (NCI). 2018 Mrz 2. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib With or Without Bortezomib and Dexamethasone in Treating Patients With Relapsed or Refractory Immunoglobulin Light Chain Amyloidosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03130348	Studientyp
163	NCT02332980	Mayo Clinic National Cancer Institute (NCI). 2018 Jul 9. ClinicalTrials.gov: Pembrolizumab Alone or With Idelalisib or Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Other Low-Grade B-Cell Non-Hodgkin Lymphomas. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02332980	Studientyp
164	NCT03021460	Mayo Clinic National Cancer Institute (NCI). 2018 Okt 3. ClinicalTrials.gov: Pembrolizumab and Ibrutinib in Treating Patients With Stage III-IV Melanoma That Cannot Be Removed by Surgery. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03021460	Studientyp
165	NCT02649387	Mayo Clinic National Cancer Institute (NCI). 2018 Nov 16. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib in Treating Minimal Residual Disease in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia After Front-Line Therapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02649387	Studientyp
166	NCT03015792	Mayo Clinic National Cancer Institute (NCI). 2018 Dez 6. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib, Lenalidomide, and Dexamethasone in Treating Patients With Multiple Myeloma Ineligible for Transplant. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03015792	Studientyp
167	NCT03506373	Mayo Clinic National Cancer Institute (NCI). 2019 Mrz 13. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib and Ixazomib Citrate in Treating Participants With Relapsed or Refractory Waldenstrom Macroglobulinemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03506373	Studientyp
168	NCT02747732	Meirav Kedmi MD Johnson & Johnson Sheba Medical Center. 2019 Apr 23. ClinicalTrials.gov: Study of Ibrutinib in Combination With Bendamustine and Rituximab for Patients With Relapsed/Refractory Aggressive BCL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02747732	Studientyp

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschluss-grund
169	NCT04016636	Mela Osorio Maria Jose Janssen-Cilag Ltd.Fundaleu. 2019 Jul 11. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate Impact of Ibrutinib on the Quality of Life (QOL) in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04016636	Studientyp
170	NCT03295240	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2019 Apr 16. ClinicalTrials.gov: The Study of Bendamustine, Rituximab, Ibrutinib, and Venetoclax in Relapsed, Refractory Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03295240	Studientyp
171	NCT03581942	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2019 Mai 1. ClinicalTrials.gov: Copanlisib With Ibrutinib for Patients With Recurrent/ Refractory Primary Central Nervous System Lymphoma (PCNSL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03581942	Studientyp
172	NCT03877055	Memorial Sloan Kettering Cancer Center Bayer. 2019 Jun 26. ClinicalTrials.gov: A Study of Copanlisib and Ibrutinib in Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03877055	Studientyp
173	NCT02966730	Memorial Sloan Kettering Cancer Center Fox Chase Cancer Center Pharmacyclics LLC.. 2019 Jun 25. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib for Patients With Follicular Lymphoma Without Complete Response to Initial Chemoimmunotherapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02966730	Studientyp
174	NCT02756247	Memorial Sloan Kettering Cancer Center Janssen Scientific Affairs LNP. 2019 Jun 12. ClinicalTrials.gov: A Clinical Trial of Buparlisib and Ibrutinib in Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02756247	Studientyp
175	NCT03939182	Memorial Sloan Kettering Cancer Center Janssen Scientific Affairs LXPI. 2019 Jun 4. ClinicalTrials.gov: Abexinostat and Ibrutinib in Diffuse Large B-cell Lymphoma and Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03939182	Studientyp
176	NCT02309580	Memorial Sloan Kettering Cancer Center Ohio State University Pharmacyclics LLC.Janssen Biotech I. 2019 Feb 6. ClinicalTrials.gov: Study of Ibrutinib in Relapsed and Refractory T-cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02309580	Studientyp
177	NCT03703167	Memorial Sloan Kettering Cancer Center Pharmacyclics LLC.. 2019 Apr 25. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib With Rituximab and Lenalidomide for Patients With Recurrent/Refractory Primary or Secondary Central Nervous System Lymphoma (PCNSL/SCNSL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03703167	Studientyp

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschluss-grund
178	NCT02315326	Memorial Sloan Kettering Cancer Center Pharmacyclics LLC.Janssen Biotech I. 2019 Jul 17. ClinicalTrials.gov: Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, Ibrutinib, in Patients With Refractory/Recurrent Primary Central Nervous System Lymphoma (PCNSL) and Refractory/Recurrent Secondary Central Nervous System Lymphoma (SCNSL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02315326	Studientyp
179	NCT02611908	Michael Choi Pharmacyclics LLC.University of California SD. 2019 Jan 25. ClinicalTrials.gov: Obinutuzumab With High-dose Ibrutinib for the Treatment of Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia With Progressive Disease on Single Agent Ibrutinib. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02611908	Studientyp
180	NCT03422393	Michael Choi Pharmacyclics LLC.University of California SD. 2019 Jan 25. ClinicalTrials.gov: Venetoclax With High-dose Ibrutinib for the Treatment of Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia With Progressive Disease on Single Agent Ibrutinib. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03422393	Studientyp
181	NCT02954406	Millennium Pharmaceuticals IT. 2019 Mai 23. ClinicalTrials.gov: A Study of TAK-659 in Combination With Bendamustine (+/-Rituximab), Gemcitabine, Lenalidomide, or Ibrutinib for the Treatment of Participants With Advanced Non-Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02954406	Studientyp
182	NCT02639910	MorphoSys AG. 2019 Jun 4. ClinicalTrials.gov: Study to Evaluate Safety and Preliminary Efficacy of MOR208 With Idelalisib or Venetoclax in R/R CLL/SLL Patients Pretreated With BTKi (COSMOS). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02639910	Studientyp
183	NCT03642236	Nanfang Hospital of Southern Medical University. 2018 Aug 22. ClinicalTrials.gov: Combination of BTK Inhibitor Overcomes Drug-resistance in Refractory/Relapsed FLT3 Mutant AML. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03642236	Population
184	NCT02558816	Nantes University Hospital Janssen LRPA. 2017 Aug 14. ClinicalTrials.gov: A Trial of Obinutuzumab,GDC-0199 Plus Ibrutinib in Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02558816	Studientyp
185	NCT03569137	Nantes University Hospital Vendee Departmental hospital center. 2018 Jun 26. ClinicalTrials.gov: Post-Ibrutinib Colitis and Intestinal Microbiota. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03569137	Studientyp
186	NCT03093831	National Cancer Centre SSGHSMC. 2018 Sep 14. ClinicalTrials.gov: Phase II Study of Ibrutinib in Patients With Relapsed or Refractory Marginal Zone Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03093831	Studientyp

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschluss-grund
187	NCT02109224	National Cancer Institute (NCI). 2015 Aug 20. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib in Treating Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma in Patients With HIV Infection. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02109224	Studientyp
188	NCT02219737	National Cancer Institute (NCI). 2018 Jan 26. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02219737	Studientyp
189	NCT01955499	National Cancer Institute (NCI). 2019 Apr 25. ClinicalTrials.gov: Lenalidomide and Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01955499	Studientyp
190	NCT02159755	National Cancer Institute (NCI). 2019 Jun 4. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib and Palbociclib in Treating Patients With Previously Treated Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02159755	Studientyp
191	NCT02160015	National Cancer Institute (NCI). 2019 Jun 5. ClinicalTrials.gov: Lenalidomide, Ibrutinib, and Rituximab in Treating Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma That Is Metastatic or Cannot Be Removed by Surgery. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02160015	Studientyp
192	NCT01841723	National Cancer Institute (NCI). 2019 Jun 11. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed Hairy Cell Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01841723	Studientyp
193	NCT01849263	National Cancer Institute (NCI). 2019 Jun 11. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01849263	Studientyp
194	NCT01886872	National Cancer Institute (NCI). 2019 Jun 11. 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	Intervention
195	NCT02581930	National Cancer Institute (NCI). 2019 Jul 2. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib in Treating Patients With Refractory Metastatic Cutaneous Melanoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02581930	Studientyp
196	NCT01886859	National Cancer Institute (NCI). 2019 Jul 3. ClinicalTrials.gov: Lenalidomide and Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01886859	Studientyp

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschluss-grund
197	NCT02443077	National Cancer Institute (NCI). 2019 Jul 17. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib Before and After Stem Cell Transplant in Treating Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02443077	Population
198	NCT03220022	National Cancer Institute (NCI). 2019 Jul 17. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib, Rituximab, Etoposide, Prednisone, Vincristine Sulfate, Cyclophosphamide, and Doxorubicin Hydrochloride in Treating Patients With HIV-Positive Stage II-IV Diffuse Large B-Cell Lymphomas. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03220022	Studientyp
199	NCT03737981	National Cancer Institute (NCI). 2019 Jul 18. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib and Obinutuzumab With or Without Venetoclax in Treating Older Patients With Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03737981	Vergleichsther apie
200	NCT03701282	National Cancer Institute (NCI). 2019 Jul 18. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib and Obinutuzumab With or Without Venetoclax in Treating Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03701282	Vergleichsther apie
201	NCT02048813	National Cancer Institute (NCI). 2019 Jul 18. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib and Rituximab Compared With Fludarabine Phosphate, Cyclophosphamide, and Rituximab in Treating Patients With Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02048813	Intervention
202	NCT01829568	National Cancer Institute (NCI) Celgene Corporation. 2019 Jun 11. ClinicalTrials.gov: Rituximab, Lenalidomide, and Ibrutinib in Treating Patients With Previously Untreated Stage II-IV Follicular Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01829568	Studientyp
203	NCT02129062	National Cancer Institute (NCI) M.D.Anderson Cancer Center. 2017 Jan 16. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02129062	Studientyp
204	NCT03223610	National Cancer Institute (NCI) National Institutes of Health Clinical Center (CC). 2019 Jun 10. ClinicalTrials.gov: Venetoclax, Ibrutinib, Prednisone, Obinutuzumab, and Revlimid (ViPOR) in Relapsed/Refractory B-cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03223610	Studientyp
205	NCT02203526	National Cancer Institute (NCI) National Institutes of Health Clinical Center (CC). 2019 Jul 8. ClinicalTrials.gov: Phase 1 Study of Ibrutinib and Immuno-Chemotherapy Using Dose-Adjusted-Temozolomide, Etoposide, Doxil, Dexamethasone, Ibrutinib,Rituximab (DA-TEDDI-R) in Primary CNS Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02203526	Studientyp

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschluss-grund
206	NCT03964090	National Cancer Institute (NCI) National Institutes of Health Clinical Center (CC). 2019 Jul 10. ClinicalTrials.gov: Temozolomide, Etoposide, Doxil, Dexamethasone, Ibrutinib, and Rituximab (TEDDI-R) in Aggressive B-cell Lymphomas With Secondary Involvement of the Central Nervous System (CNS). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03964090	Studientyp
207	NCT01500733	National Heart LaBINNIoHCCC. 2018 Jul 11. ClinicalTrials.gov: PCI-32765 for Special Cases of Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01500733	Studientyp
208	NCT02514083	National Heart LaBINNIoHCCC. 2019 Mai 23. ClinicalTrials.gov: A Phase II Study Using Ibrutinib and Short-Course Fludarabine in Previously Untreated Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (CLL/SLL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02514083	Studientyp
209	NCT03204188	National Heart LaBINNIoHCCC. 2019 Jun 5. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib, Fludarabine, and Pembrolizumab in High-Risk or Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03204188	Studientyp
210	NCT03685708	National Heart LaBINNIoHCCC. 2019 Jul 2. ClinicalTrials.gov: HEPLISAV-B Hepatitis B Vaccine in Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) and CLL Treated With Bruton's-Tyrosine Kinase Inhibitor (BTK-I). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03685708	Studientyp
211	NCT03702231	National Heart LaBINNIoHCCC. 2019 Jul 2. ClinicalTrials.gov: Response to the SHINGRIX Varicella Zoster Virus (VZV) Vaccine in Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) and CLL Treated With Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor (BTK-I). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03702231	Studientyp
212	NCT03145480	Northwell Health Pharmacyclics LLC.. 2019 Feb 21. ClinicalTrials.gov: Study of Ibrutinib & Obinutuzumab With/Without CHOP for Richter's Transformation or Richter's Syndrome Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03145480	Studientyp
213	NCT02242097	Northwestern University Janssen Scientific Affairs LNCIN. 2018 Dez 17. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib After Intensive Induction in Treating Patients With Previously Untreated Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02242097	Studientyp
214	NCT03400176	Novartis Pharmaceuticals Novartis. 2018 Sep 24. ClinicalTrials.gov: VAY736 in Combination With Ibrutinib in Patients With CLL on Ibrutinib. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03400176	Studientyp
215	NCT03960840	Novartis Pharmaceuticals Novartis. 2019 Mai 23. ClinicalTrials.gov: CD19-specific CAR-T Cells in CLL/SLL and DLBCL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03960840	Studientyp

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschluss-grund
216	NCT03876028	Novartis Pharmaceuticals Novartis. 2019 Jul 9. ClinicalTrials.gov: Study of Tisagenlecleucel in Combination With Ibrutinib in r/r Diffuse Large B-cell Lymphoma Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03876028	Studientyp
217	NCT03570892	Novartis Pharmaceuticals Novartis. 2019 Jul 17. ClinicalTrials.gov: Tisagenlecleucel in Adult Patients With Aggressive B-cell Non-Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03570892	Population
218	NCT02005289	Ohio State University Comprehensive Cancer Center MorphoSys AG. 2019 Mrz 26. ClinicalTrials.gov: Phase II MOR00208 in Combination With Lenalidomide for Patients With Relapsed or Refractory CLL, SLL or PLL or Older Patients With Untreated CLL, SLL or PLL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02005289	Studientyp
219	NCT02940301	Ohio State University Comprehensive Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2018 Apr 19. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib and Nivolumab in Treating Patients With Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02940301	Studientyp
220	NCT03525925	Ohio State University Comprehensive Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2018 Aug 22. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib and Nivolumab in Treating Participants With Metastatic Solid Tumors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03525925	Population
221	NCT03513562	Ohio State University Comprehensive Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2019 Mrz 28. ClinicalTrials.gov: Venetoclax and Ibrutinib in Treating in Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia and Ibrutinib Resistance Mutations. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03513562	Studientyp
222	NCT02736617	OHSU Knight Cancer Institute Genentech INCIN. 2017 Sep 25. ClinicalTrials.gov: Obinutuzumab in Combination With Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02736617	Studientyp
223	NCT03479268	OHSU Knight Cancer Institute National Cancer Institute (NCI). 2019 Jun 6. ClinicalTrials.gov: Pevonedistat and Ibrutinib in Treating Participants With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Non-Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03479268	Studientyp
224	NCT02827617	Oncology Institute of Southern Switzerland. 2019 Jun 28. ClinicalTrials.gov: Identification of Biomarkers That Are Predictive of Early Ibrutinib Treatment Failure in High Risk TP53 Mutated Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02827617	Studientyp
225	NCT02757040	Peking University People's Hospital Beijing Hospital. 2016 Apr 29. ClinicalTrials.gov: Combination of Ibrutinib and As2O3 in the Treatment of CLL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02757040	Intervention

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschluss-grund
226	NCT02471391	Peter MacCallum Cancer Centre A. 2015 Aug 31. ClinicalTrials.gov: ABT-199 & Ibrutinib in Mantle Cell Lymphoma (AIM). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02471391	Studientyp
227	NCT03280160	PETHEMA Foundation. 2017 Sep 13. ClinicalTrials.gov: Protocol GELLC-7: Ibrutinib Followed by Ibrutinib Consolidation in Combination With Ofatumumab. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03280160	Studientyp
228	NCT00849654	Pharmacyclics LLC.. 2013 Mai 22. ClinicalTrials.gov: Study of the Safety and Tolerability of PCI-32765 in Patients With Recurrent B Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00849654	Studientyp
229	NCT01105247	Pharmacyclics LLC.. 2014 Mrz 31. ClinicalTrials.gov: Safety of PCI-32765 in Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01105247	Studientyp
230	NCT01292135	Pharmacyclics LLC.. 2014 Jul 24. ClinicalTrials.gov: Safety and Tolerability Study of PCI-32765 Combined With Fludarabine/Cyclophosphamide/Rituximab (FCR) and Bendamustine/Rituximab (BR) in Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01292135	Studientyp
231	NCT01325701	Pharmacyclics LLC.. 2017 Mrz 31. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy Study of a BTK Inhibitor in Subjects With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01325701	Studientyp
232	NCT02351037	Pharmacyclics LLC.. 2018 Aug 14. ClinicalTrials.gov: Study of Ibrutinib in Subjects With Acute Myeloid Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02351037	Studientyp
233	NCT02403271	Pharmacyclics LLC.. 2019 Jan 3. ClinicalTrials.gov: A Multi-Center Study of Ibrutinib in Combination With MEDI4736 in Subjects With Relapsed or Refractory Solid Tumors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02403271	Studientyp
234	NCT01478581	Pharmacyclics LLC.. 2019 Apr 3. ClinicalTrials.gov: Study of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor in Subjects With Relapsed or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01478581	Studientyp
235	NCT01962792	Pharmacyclics LLC.. 2019 Apr 8. ClinicalTrials.gov: Study of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor in Combination With Carfilzomib (KyprolisÔäó) in Subjects With Relapsed or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01962792	Studientyp
236	NCT01980654	Pharmacyclics LLC.. 2019 Apr 16. ClinicalTrials.gov: Study of Ibrutinib in Combination With Rituximab in Previously Untreated Subjects With Follicular Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01980654	Studientyp
237	NCT02599324	Pharmacyclics LLC.. 2019 Jun 11. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate Ibrutinib Combination Therapy in Patients With Selected Gastrointestinal and Genitourinary Tumors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02599324	Studientyp

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschluss-grund
238	NCT02947347	Pharmacyclics LLC.. 2019 Jul 1. ClinicalTrials.gov: Study of Ibrutinib and Rituximab in Treatment Na├»ve Follicular Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02947347	Population
239	NCT02436668	Pharmacyclics LLC.. 2019 Jul 11. ClinicalTrials.gov: Study of Ibrutinib vs Placebo, in Combination With Nab-paclitaxel and Gemcitabine, in the First Line Treatment of Patients With Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma (RESOLVE). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02436668	Population
240	NCT02195869	Pharmacyclics LLC.. 2019 Jul 11. ClinicalTrials.gov: Study of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor in Subjects With Chronic Graft Versus Host Disease. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02195869	Studientyp
241	NCT02401048	Pharmacyclics LLC.AstraZeneca Janssen Research & Development L. 2019 Jun 27. ClinicalTrials.gov: A Multi-Center Study of Ibrutinib in Combination With MEDI4736 in Subjects With Relapsed or Refractory Lymphomas. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02401048	Studientyp
242	NCT02142049	Pharmacyclics LLC.Celgene Corporation. 2019 Feb 5. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib and Lenalidomide With Dose Adjusted EPOCH-R in Subjects With Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02142049	Studientyp
243	NCT02548962	Pharmacyclics LLC.Celgene Corporation. 2019 Apr 23. ClinicalTrials.gov: Study of Ibrutinib in Combination With Pomalidomide and Dexamethasone in Subjects With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02548962	Studientyp
244	NCT01236391	Pharmacyclics LLC.Janssen Pharmaceuticals. 2015 Aug 28. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of PCI-32765 in Participants With Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma (MCL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01236391	Studientyp
245	NCT01744691	Pharmacyclics LLC.Janssen Research & Development L. 2017 Feb 27. ClinicalTrials.gov: A Multicenter Phase 2 Study of Ibrutinib in Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) or Small Lymphocytic Lymphoma (SLL) With 17p Deletion. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01744691	Studientyp
246	NCT01722487	Pharmacyclics LLC.Janssen Research & Development L. 2017 Nov 30. ClinicalTrials.gov: Open-label Phase 3 BTK Inhibitor Ibrutinib vs Chlorambucil Patients 65 Years or Older With Treatment-naive CLL or SLL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01722487	Intervention
247	NCT01724346	Pharmacyclics LLC.Janssen Research & Development L. 2018 Okt 11. ClinicalTrials.gov: Open-label Extension Study in Patients 65 Years or Older With Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01724346	Studientyp

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschluss-grund
248	NCT01109069	Pharmacyclics LLC.Janssen Research & Development L. 2018 Nov 7. ClinicalTrials.gov: Safety and Tolerability Study of PCI-32765 in B Cell Lymphoma and Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01109069	Studientyp
249	NCT01980628	Pharmacyclics LLC.Janssen Research & Development L. 2018 Nov 20. ClinicalTrials.gov: Study of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor in Subjects With Relapsed/Refractory Marginal Zone Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01980628	Studientyp
250	NCT02902965	Pharmacyclics LLC.Janssen Research & Development L. 2018 Dez 4. ClinicalTrials.gov: Study of Ibrutinib in Combination With Bortezomib and Dexamethasone in Subjects With Relapsed/Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02902965	Studientyp
251	NCT02910583	Pharmacyclics LLC.Janssen Research & Development L. 2019 Feb 15. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib Plus Venetoclax in Subjects With Treatment-naive Chronic Lymphocytic Leukemia /Small Lymphocytic Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02910583	Intervention
252	NCT02165397	Pharmacyclics LLC.Janssen Research & Development L. 2019 Feb 15. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib With Rituximab in Adults With Waldenstr├Âm's Macroglobulinemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02165397	Population
253	NCT01578707	Pharmacyclics LLC.Janssen Research & Development L. 2019 Apr 8. ClinicalTrials.gov: A Phase 3 Study of Ibrutinib (PCI-32765) Versus Ofatumumab in Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01578707	Population
254	NCT03790332	Pharmacyclics LLC.Janssen Research & Development L. 2019 Jun 5. ClinicalTrials.gov: Phase 1/2 Dose Finding and Safety Study of Ibrutinib in Pediatric Subjects With Chronic Graft Versus Host Disease (cGVHD). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03790332	Studientyp
255	NCT02959944	Pharmacyclics LLC.Janssen Research & Development L. 2019 Jun 26. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib in Combination With Corticosteroids vs Placebo in Combination With Corticosteroids in Subjects With New Onset cGVHD. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02959944	Population
256	NCT03112174	Pharmacyclics LLC.Janssen Research & Development L. 2019 Jul 2. ClinicalTrials.gov: Study of Ibrutinib Combined With Venetoclax in Subjects With Mantle Cell Lymphoma (SYMPATICO). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03112174	Population
257	NCT02077166	Pharmacyclics LLC.Janssen Research & Development LCC. 2019 Mai 20. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib in Combination With Lenalidomide and Rituximab in Participants With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02077166	Studientyp

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschluss-grund
258	NCT01217749	Pharmacyclics LLC.Ohio State University. 2015 Jun 25. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety Study of PCI-32765 Combine With Ofatumumab in CLL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01217749	Studientyp
259	NCT03229200	Pharmacyclics Switzerland GmbH. 2019 Jun 28. ClinicalTrials.gov: Extended Treatment Protocol for Subjects Continuing to Benefit From Ibrutinib. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03229200	Studientyp
260	NCT03323151	PrECOG LT. 2019 Mai 21. ClinicalTrials.gov: A Study of Ixazomib and Ibrutinib in Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03323151	Studientyp
261	NCT03129828	Prof.Dr.Clemens Schmitt Charite University BGJL. 2018 Jul 18. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib, Bortezomib and Rituximab-CHOP for the Treatment of Elderly Patients With CD20+ DLBCL, IPI ÔëÑ 2. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03129828	Studientyp
262	NCT02858258	Prof.Dr.M.Dreyling (co-chairman) Klinikum der Universitaet Muenchen European Mantle Cell Lymphoma Network. 2017 Dez 19. ClinicalTrials.gov: ASCT After a Rituximab/Ibrutinib/Ara-c Containing iNduction in Generalized Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02858258	Population
263	NCT02623010	Rabin Medical Center Janssen L. 2018 Apr 12. ClinicalTrials.gov: Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor Ibrutinib as Maintenance Treatment in Elderly Patients With Primary CNS Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02623010	Studientyp
264	NCT02927964	Robert Lowsky Janssen LNIoHNSU. 2019 Mrz 20. ClinicalTrials.gov: TLR9 Agonist SD-101, Ibrutinib, and Radiation Therapy in Treating Patients With Relapsed or Refractory Grade 1-3A Follicular Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02927964	Studientyp
265	NCT02884453	Royal Marsden NHS Foundation Trust Janssen L. 2016 Aug 31. ClinicalTrials.gov: Proof-of-concept Study of Ibrutinib in c-MYC and HER2 Amplified Oesophagogastric Carcinoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02884453	Studientyp
266	NCT02267590	Royal Marsden NHS Foundation Trust University Hospital Plymouth NHS Trust Cambridge University Hospitals NHS Foundation Trust. 2014 Okt 17. ClinicalTrials.gov: Tissue Collection for Biomarkers Determining Resistance to Ibrutinib. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02267590	Studientyp
267	NCT03949062	Ruijin Hospital. 2019 Mai 14. ClinicalTrials.gov: Study Evaluating the Safety and Efficacy of iR2 in Untreated and Unfit Elderly Patients With DLBCL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03949062	Studientyp
268	NCT02670616	Samsung Medical Center. 2019 Mai 24. ClinicalTrials.gov: Study of Ibrutinib in Combination With Rituximab-CHOP in Epstein-Barr Virus-positive Diffuse Large B-cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02670616	Studientyp

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschluss-grund
269	NCT03198026	Sidney Kimmel Cancer Center at Thomas Jefferson University Genentech IPLTJU. 2019 Mrz 4. ClinicalTrials.gov: Obinutuzumab and Ibrutinib as Front Line Therapy in Treating Patients With Indolent Non-Hodgkin's Lymphomas. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03198026	Studientyp
270	NCT02955628	Singapore General Hospital Janssen L. 2017 Feb 14. ClinicalTrials.gov: RICE-ibrutinib in Relapsed DLBCL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02955628	Studientyp
271	NCT02635074	Steven E.Coutre National Cancer Institute (NCI) Stanford University. 2018 Mai 14. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib, Idarubicin and Cytarabine in Treating Patients With Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02635074	Studientyp
272	NCT03045328	Steven E.Coutre Stanford University. 2019 Feb 1. ClinicalTrials.gov: Venetoclax and Ibrutinib in Patients With Relapsed/Refractory CLL or SLL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03045328	Studientyp
273	NCT03226301	Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland Nordic CLL Study Group. 2019 Mai 14. ClinicalTrials.gov: A Prospective, Multicenter, Phase-II Trial of Ibrutinib Plus Venetoclax in Patients With Creatinine Clearance >= 30 ml/Min Who Have Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (RR-CLL) With or Without TP53 Aberrations. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03226301	Population
274	NCT02912754	Sunnybrook Health Sciences Centre Novartis. 2017 Mrz 13. ClinicalTrials.gov: Ruxolitinib Combined With Ibrutinib in Chronic Lymphocytic Leukemia Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02912754	Population
275	NCT03708003	Swiss Group for Clinical Cancer Research. 2019 Apr 3. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib lead-in Followed by Venetoclax Plus Ibrutinib in Patients With RR CLL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03708003	Studientyp
276	NCT02356458	Swiss Group for Clinical Cancer Research European Mantle Cell Lymphoma Network. 2019 Apr 9. ClinicalTrials.gov: Combination of Ibrutinib and Bortezomib to Treat Patients With Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02356458	Studientyp
277	NCT02451111	Swiss Group for Clinical Cancer Research Nordic Lymphoma Group. 2019 Mai 9. ClinicalTrials.gov: Rituximab With or Without Ibrutinib for Patients With Advanced Follicular Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02451111	Population
278	NCT03604692	Syndax Pharmaceuticals. 2019 Jan 25. ClinicalTrials.gov: A Phase 1 Study to Evaluate SNDX- 6352 in Subjects With Active cGVHD. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03604692	Studientyp

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschluss-grund
279	NCT02742090	TG Therapeutics I. 2018 Sep 13. ClinicalTrials.gov: Evaluate the Efficacy and Safety of TGR-1202 in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia Who Are Intolerant to Prior Therapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02742090	Studientyp
280	NCT02006485	TG Therapeutics I. 2018 Sep 13. ClinicalTrials.gov: Ublituximab in Combination With TGR-1202 +/- Ibrutinib or Bendamustine in Patients With B-cell Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02006485	Studientyp
281	NCT02013128	TG Therapeutics I. 2019 Jul 11. ClinicalTrials.gov: Ublituximab + Ibrutinib in Select B-cell Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02013128	Intervention
282	NCT02301156	TG Therapeutics I. 2019 Jul 11. ClinicalTrials.gov: Ublituximab in Combination With Ibrutinib Versus Ibrutinib Alone in Patients With Previously Treated High-Risk Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02301156	Population
283	NCT04016805	TG Therapeutics I. 2019 Jul 15. ClinicalTrials.gov: Study to Assess the Efficacy and Safety of Ublituximab and Umbralisib in Subjects With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Currently Treated With Ibrutinib or Venetoclax. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04016805	Intervention
284	NCT02542514	The Lymphoma Academic Research Organisation. 2019 Mrz 13. ClinicalTrials.gov: Study of Ibrutinib in Patients With Relapsed or Refractory Primary Central Nervous Lymphoma or Intraocular Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02542514	Studientyp
285	NCT02055924	The Lymphoma Academic Research Organisation Janssen Pharmaceutica N.V. B. 2018 Okt 11. ClinicalTrials.gov: Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibition in B-cell Lymphomas. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02055924	Population
286	NCT02991638	The University of Hong Kong Janssen L. 2018 Apr 12. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Ibrutinib in Patients With CLL and Other Indolent B-cell Lymphomas Who Are Chronic Hepatitis B Virus Carriers or Occult Hepatitis B Virus Carriers. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02991638	Studientyp
287	NCT03572634	Tolero Pharmaceuticals I. 2019 Jun 11. ClinicalTrials.gov: Phase 1/2 Study of TP-0903 (an Inhibitor of AXL Kinase) in Patients With Previously Treated CLL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03572634	Studientyp
288	NCT03399513	University Hospital Muenster Janssen-Cilag G.m.b.H. 2018 Okt 11. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib and Standard Immuno-Chemotherapy in Younger, High-Risk Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03399513	Studientyp
289	NCT03751410	University Hospital 'Sestre Milosrdnice'. 2018 Dez 19. ClinicalTrials.gov: Chronic Ibrutinib Therapy Effect on Left Atrial Function. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03751410	Studientyp

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschluss-grund
290	NCT02824159	University Hospital T. 2018 Sep 21. ClinicalTrials.gov: Association Between Side Effects Occurrence and Concentrations of Ibrutinib and Idelalisib. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02824159	Studientyp
291	NCT02899078	University of California DPL. 2019 Mrz 21. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib and Nivolumab in Treating Patients With Previously-Treated Metastatic Kidney Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02899078	Studientyp
292	NCT03088878	University of California SDCIfRMCOTI. 2019 Jun 19. ClinicalTrials.gov: A Study of Cirmtuzumab and Ibrutinib in Patients With B-Cell Lymphoid Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03088878	Intervention
293	NCT02315768	University of California SDPL. 2018 Dez 21. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib in Combination With GA101 (Obinutuzumab) in Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02315768	Studientyp
294	NCT03646461	University of California SDPL. 2019 Mrz 5. ClinicalTrials.gov: Trial of Ibrutinib Combined With Nivolumab or Cetuximab to Treat Recurrent/Metastatic HNSCC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03646461	Population
295	NCT02626884	University of Cologne. 2018 Mrz 22. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib in Relapsed Nodular Lymphocyte-predominant Hodgkin Lymphoma (NLPHL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02626884	Studientyp
296	NCT02677948	University of Michigan Rogel Cancer Center. 2017 Sep 6. ClinicalTrials.gov: Multicenter Study of Pacritinib Combined With Ibrutinib in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (CLL/SLL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02677948	Studientyp
297	NCT03617484	University of Michigan Rogel Cancer Center. 2019 Jul 17. ClinicalTrials.gov: Bortezomib in Combination With Ibrutinib in Ibrutinib Relapsed Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03617484	Studientyp
298	NCT02640209	University of Pennsylvania. 2019 Jul 3. ClinicalTrials.gov: Pilot Trial Of Autologous T Cells Engineered To Express Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor (CART19)In Combination With Ibrutinib In Patients With Relapsed Or Refractory CD19+ Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)Or Small Lymphocytic Lymphoma (SLL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02640209	Studientyp
299	NCT02758665	University of Ulm German CLL Study Group Roche Pharma AG Janssen-Cilag Ltd.AbbVie. 2019 Feb 28. ClinicalTrials.gov: Trial of Ibrutinib Plus Venetoclax Plus Obinutuzumab in Patients With CLL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02758665	Intervention

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschluss-grund
300	NCT02815059	University of Utah Janssen L. 2018 Jan 31. ClinicalTrials.gov: Study of Pts With Philadelphia Chromosome-Pos ALL With Comb of Ibrutinib, Dasatinib, and Prednisone. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02815059	Population
301	NCT02207062	University of Washington National Cancer Institute (NCI). 2019 Apr 2. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Transformed Indolent B-cell Non-Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02207062	Studientyp
302	NCT03379428	US Oncology Research AbbVie Pharmacyclics LLC.. 2019 Mrz 21. ClinicalTrials.gov: Trial of Ibrutinib Plus Trastuzumab in HER2-amplified Metastatic Breast Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03379428	Studientyp
303	NCT02869633	Vanderbilt-Ingram Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2018 Aug 21. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib in Treating Patients With Refractory or Relapsed Lymphoma After Donor Stem Cell Transplant. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02869633	Studientyp
304	NCT03370185	Verastem I. 2018 Dez 11. ClinicalTrials.gov: Phase 2 Study of Duvelisib in Previously Treated Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia /Small Lymphocytic Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03370185	Studientyp
305	NCT02643667	Washington University School of Medicine Pharmacyclics LLC.. 2019 Jun 3. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib as Neoadjuvant Therapy in Localized Prostate Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02643667	Studientyp
306	NCT03679624	Weill Medical College of Cornell University Janssen Scientific Affairs LMC. 2019 Apr 23. ClinicalTrials.gov: Daratumumab Plus Ibrutinib in Patients With WaldenstrËºm's Macroglobulinemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03679624	Studientyp
*EU Clinical Trials Register**			
307	2014-000440-15	Acerta Pharma B. 2014 Mai 14. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 1/2, Multicenter, Open-label, and Dose-escalation Study of ACP-196 in Subjects with Chronic Lymphocytic Leukemia, Richter's Syndrome or Prolymphocytic Leukemia. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000440-15	Intervention
308	2014-005530-64	Acerta Pharma BV. 2015 Jul 31. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Multicenter, Open-Label, Non-Inferiority, Phase 3 Study of ACP-196 Versus Ibrutinib in Previously Treated Subjects with High Risk Chronic Lymphocytic Leukemia. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005530-64	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschluss-grund
309	2015-002855-85	HOVON Foundation. 2016 Mrz 18. ClinicalTrialsRegister.eu: A randomized phase II multicenter study to assess the tolerability and efficacy of the addition of ibrutinib to 10-day decitabine in UNFIT (i.e. HCT-CI ÔëÑ 3) AML and high risk myelodysplasia (MDS) (... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002855-85	Population
310	2016-002599-29	HOVON Foundation. 2017 Mai 18. ClinicalTrialsRegister.eu: A prospective, multicenter, phase-II trial of ibrutinib plus venetoclax in patients with creatinine clearance ÔëÑ 30 ml/min who have relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia (RR-CLL) with ... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002599-29	Population
311	2017-002773-19	Incyte Corporation. 2018 Jun 25. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-Label Phase 1/2 Study of INCB039110 in Combination With Ibrutinib in Subjects With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002773-19	Population
312	2014-005299-26	Janssen-Cilag International N.V.. 2015 Jun 8. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open Label, Phase 2 Study to Evaluate Efficacy and Safety of Daratumumab in Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma, Diffuse Large B-Cell Lymphoma, and Follicular Lymphoma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005299-26	Population
313	2012-004097-26	Janssen-Cilag International NV. 2013 Feb 5. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-label, Multicenter, Single-arm, Phase 2 Study of PCI-32765 (ibrutinib) in Subjects with Refractory Follicular Lymphoma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004097-26	Population
314	2015-005008-27	Kite Pharma I. 2016 Dez 15. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2 Multicenter Study Evaluating the Efficacy of KTE-X19 in Subjects with Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma (r/r MCL) (ZUMA-2). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005008-27	Population
315	2018-001923-38	Kite Pharma I. 2019 Mai 6. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase 1/2 Multicenter Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE-X19 in Adult Subjects with Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001923-38	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschluss-grund
316	2014-001363-12	Klinikum der Universit├ñt M³nchen MKuP III. 2016 Mrz 24. ClinicalTrialsRegister.eu: autologous Transplantation after a Rituximab/Ibrutinib/Ara-c containing iNduction in Generalized mantle cell Lymphoma ÔÇô a randomized European MCL Network trial. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001363-12	Population
317	2013-000771-33	LYSARC. 2014 Jul 24. ClinicalTrialsRegister.eu: BIBLOS (BTK Inhibition in B-cell LymphOmaS). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000771-33	Population
318	2014-005341-44	Medical University of Graz. 2015 Mai 4. 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	Population
319	2017-001060-38	Nordic Lymphoma Group. 2018 Feb 21. ClinicalTrialsRegister.eu: Venetoclax, lenalidomide and rituximab in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001060-38	Population
320	2016-004432-38	Novartis Pharma AG. 2017 Okt 11. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase III randomized open-label multi-center study of ruxolitinib vs. best available therapy in patients with corticosteroid-refractory chronic graft versus host disease after allogeneic stem cel... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004432-38	Population
321	2013-004341-17	Pharmacyclics LLC. 2014 Okt 16. ClinicalTrialsRegister.eu: A Multicenter Open-Label, Phase 1b/2 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, Ibrutinib, in Combination with Lenalidomide and Rituximab in Subjects with Relapsed or Refractory Diffu... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004341-17	Population
322	2015-003656-40	Pharmacyclics LLC. 2016 Feb 17. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 1b/2 Study of Ibrutinib Combination Therapy in Selected Advanced Gastrointestinal And Genitourinary Tumors. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003656-40	Population
323	2015-000832-13	Plymouth Hospitals NHS Trust. 2015 Sep 30. ClinicalTrialsRegister.eu: Randomised, open label study of rituximab/ibrutinib vs rituximab/chemotherapy in older patients with untreated mantle cell lymphoma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000832-13	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschluss-grund
324	2018-003465-33	Polish Lymphoma Research Group - PLRG. 2019 Apr 24. ClinicalTrialsRegister.eu: Acalabrutinib in CLL and MCL patients subjected to allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (alloSCT). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003465-33	Population
325	2016-003579-22	Roche Farma S.A.(Soc.unipersonal)que realiza el ensayo en Espa├▒a y que act├│a como representante de F.Hoffmann-La Roche. 2017 Aug 2. ClinicalTrialsRegister.eu: A PHASE II STUDY EXPLORING THE SAFETY AND EFFICACY OF ATEZOLIZUMAB ADMINISTERED IN COMBINATION WITH OBINUTUZUMAB OR RITUXIMAB ANTI-CD20 THERAPY IN PATIENTS WITH RELAPSED/REFRACTORY MANTLE CELL LYMP... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003579-22	Population
326	2016-004718-90	TG Therapeutics. 2017 Okt 10. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2b Randomized Study to Assess the Efficacy and Safety of the Combination of Ublituximab + TGR-1202 with or without Bendamustine and TGR-1202 alone in Patients with Previously Treated Non-Ho... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004718-90	Population
327	2015-005525-39	The Royal Marsden NHS Foundation Trust. 2016 Mai 19. ClinicalTrialsRegister.eu: Proof-of-concept study of ibrutinib in c-MYC and HER2 amplified gastrooesophageal carcinoma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005525-39	Population
328	2017-003133-28	Universit├ñt zu K├Âln. 2018 Dez 17. ClinicalTrialsRegister.eu: A prospective, open-label, multicenter phase-II trial to evaluate the efficacy and safety of a sequential regimen of bendamustine followed by GA101 (obinutuzumab), acalabrutinib (ACP-196) and ABT-1... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003133-28	Population
329	2012-003608-11	University of Birmingham. 2014 Feb 20. ClinicalTrialsRegister.eu: IciCLLe: Assessment of the Mechanism of Action of Ibrutinib (PCI-32765) in B-cell Receptor Pathway Inhibition in CLL. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003608-11	Intervention
330	2015-005454-35	University of Birmingham. 2016 Sep 23. ClinicalTrialsRegister.eu: Risk-stratified sequential Treatment with Ibrutinib and Rituximab (IR) and IR-CHOP for De-novo post-transplant Lymphoproliferative disorder (PTLD). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005454-35	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschluss-grund
331	2017-004401-40	University of Birmingham. 2019 Jan 31. ClinicalTrialsRegister.eu: STELLAR: A phase II, randomiSed study of CHOP-R in combination with acalabruTinib comparEd to CHOP-R in patients with newLy diagnosed RichterÔÇÖs Syndrome (RS) and a pLAtfoRm for initial investigatio... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004401-40	Population
332	2014-000582-47	University of Cologne. 2015 Apr 15. ClinicalTrialsRegister.eu: A prospective, open-label, multicenter phase-II-trial to evaluate the efficacy and safety of a sequential regimen of bendamustine followed by GA101 (obinutuzumab) and CAL-101 (idelalisib) followed ... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000582-47	Population
333	2013-001944-76	University of Leeds. 2014 Jun 23. ClinicalTrialsRegister.eu: FLAIR: Front-Line therapy in CLL: Assessment of Ibrutinib + Rituximab. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001944-76	Intervention
*International Clinical Trials Registry Platform (WHO)**			
334	ACTRN12615000551594	Australasian Leukaemia and Lymphoma Group. 2018 Aug 27. WHO ICTRP: A Phase II Study of Ibrutinib, Rituximab and mini-CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone) therapy in very elderly patients with newly diagnosed Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12615000551594	Population
335	ACTRN12618001541291	Australasian Leukaemia and Lymphoma Group. 2018 Sep 24. WHO ICTRP: A study of the use of Ibrutinib in combination with donated immune cells in patients with Epstein-Barr Virus positive lymphomas. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12618001541291	Population
336	NTR6249	HOVON Data Center. 2019 Jul 1. WHO ICTRP: A prospective, multicenter, phase-II trial of ibrutinib plus venetoclax in patients with creatinine clearance >= 30 ml/min who have relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia (RR-CLL) with or without TP53 aberrations. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR6249	Population
337	JPRN-JapicCTI-183913	Janssen Pharmaceutical KK. 2019 Jun 22. WHO ICTRP: A Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor Ibrutinib in Participants with Steroid Dependent/Refractory Chronic Graft Versus Host Disease (cGVHD). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-183913	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschluss-grund
338	JPRN-JapicCTI-183936	Janssen Pharmaceutical KK. 2019 Jun 22. WHO ICTRP: Ibrutinib in Combination With Corticosteroids vs Placebo in Combination With Corticosteroids in Subjects With New Onset cGVHD (iNTEGRATE). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-183936	Population
339	CTRI/2018/04/013317	Johnson and Johnson Private Limited. 2019 Jun 17. WHO ICTRP: Clinical Outcomes of Chronic Lymphocytic Leukemia (CCL) and Mantle Cell Lymphoma (MCL) Participants treated with Ibrutinib: An observational Retrospective Medical chart Review from India. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/04/013317	Studientyp
340	CTRI/2019/04/018710	Johnson and Johnson Private Limited. 2019 Jun 17. WHO ICTRP: The primary purpose of this study is to evaluate the post-marketing. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/04/018710	Population
341	NCT02989532	Mayo C. 2016 Dez 19. WHO ICTRP: Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02989532	Population
342	NCT03427398	National Cancer Institute (. 2018 Aug 20. WHO ICTRP: Ibrutinib in Treating Patients With Refractory Metastatic Cutaneous Melanoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03427398	Population
343	NCT03420183	Oncternal Therapeutics I. 2019 Jan 14. WHO ICTRP: A Study of Cirmtuzumab and Ibrutinib in Patients With B-Cell Lymphoid Malignancies. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03420183	Population
344	NCT02587299	Pharmacyclics. 2015 Nov 2. WHO ICTRP: Study of Histone Deacetylase Inhibitor (HDACi) Abexinostat, Combined With Ibrutinib, in Subjects With R/R Lymphomas. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02587299	Population
345	NCT02610998	Pharmacyclics. 2015 Nov 23. WHO ICTRP: Study of Histone Deacetylase Inhibitor (HDACi) Abexinostat, Combined With Ibrutinib, in Subjects With Relapsed/Refractory (R/R) Lymphomas. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02610998	Population
346	ACTRN12618001798257	Swinburne University of Technology. 2018 Nov 12. WHO ICTRP: SAMSON: Trial of a nurse and pharmacist-led mobile health management system. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12618001798257	Endpunkte

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschluss-grund
347	ISRCTN13751862	University of Birmingham. 2017 Nov 27. WHO ICTRP: Assessment of venetoclax in combination with Ibrutinib in patients with Chronic Lymphocytic Leukaemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN13751862	Population
*Pharm Net Bund**			
-			
* Studien, die in mehr als einem Register identifiziert wurden, werden einmalig aufgeführt. Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums: *Clinical Trials.GOV: Last Update Posted* *EU Clinical Trials Register: Start Date* *International Clinical Trials Registry Platform WHO: Last refreshed on* *PharmNet.Bund: [PharmNetBund gibt mit der RIS-Ausgabe kein Datum mehr aus]*			

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschluss-grund
*Clinical Trials.GOV**			
1	NCT02475681	Acerta Pharma BV. 2017 Mai 31. ClinicalTrials.gov: Elevate CLL TN: Study of Obinutuzumab + Chlorambucil, Acalabrutinib (ACP-196) + Obinutuzumab, and Acalabrutinib in Subjects With Previously Untreated CLL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02475681	Vergleichstherapie
2	NCT03881592	Brno University Hospital. 2019 Mrz 19. ClinicalTrials.gov: Real-World Data Study Focused on Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Patient Treatment Options and Their Effectiveness. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03881592	Studientyp
3	NCT03322865	Christian Buske University of Ulm. 2019 Mai 20. ClinicalTrials.gov: Obinutuzumab in Marginal Zone Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03322865	Population
4	NCT01868893	Genentech I. 2017 Apr 17. ClinicalTrials.gov: An Expanded Access, Open-Label Study of Obinutuzumab (GA101) Plus Chlorambucil in Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01868893	Studientyp
5	NCT01980875	Gilead Sciences. 2018 Nov 19. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Idelalisib in Combination With Obinutuzumab Compared to Chlorambucil in Combination With Obinutuzumab for Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01980875	Vergleichstherapie
6	NCT03529227	Healthy Future. 2018 Mai 22. ClinicalTrials.gov: Gazyva Infusion Reaction Investigation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03529227	Studientyp

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschluss-grund
7	NCT02336048	Hoffmann-La Roche. 2018 Okt 11. ClinicalTrials.gov: A Study Evaluating the Safety of Tocilizumab in Addition to Standard of Care Premedication Given Before Obinutuzumab + Chlorambucil in Participants With Untreated B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia (B-CLL) and Comorbidities. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02336048	Vergleichsther apie
8	NCT01905943	Hoffmann-La Roche. 2018 Dez 11. ClinicalTrials.gov: A Safety and Efficacy Study of Obinutuzumab Alone or in Combination With Chemotherapy in Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01905943	Studientyp
9	NCT02915224	Hoffmann-La Roche. 2019 Apr 26. ClinicalTrials.gov: A Study of Obinutuzumab Evaluating Efficacy, Safety and Cost of Disease Management in Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia and Comorbidities. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02915224	Studientyp
10	NCT02242942	Hoffmann-La Roche AbbVie German CLL Study Group. 2019 Feb 21. ClinicalTrials.gov: A Study to Compare the Efficacy and Safety of Obinutuzumab + Venetoclax (GDC-0199) Versus Obinutuzumab + Chlorambucil in Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02242942	Vergleichsther apie
11	NCT01010061	Hoffmann-La Roche German CLL Study Group Genentech I. 2018 Sep 14. ClinicalTrials.gov: CLL11: A Study of Obinutuzumab (RO5072759 [GA101]) With Chlorambucil in Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (Stage 1a). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01010061	Vergleichsther apie
12	NCT02053610	Hoffmann-La Roche German CLL Study Group Genentech I. 2018 Sep 14. ClinicalTrials.gov: CLL11: A Study of Obinutuzumab (RO5072759 [GA101]) With Chlorambucil in Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (Stage 2). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02053610	Vergleichsther apie
13	NCT01998880	Hoffmann-La Roche German CLL Study Group Genentech I. 2018 Sep 14. ClinicalTrials.gov: CLL11: A Study of Rituximab With Chlorambucil or Chlorambucil Alone in Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (Stage 1b). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01998880	Intervention
14	NCT03462719	Janssen Research & Development LPL. 2019 Jun 28. ClinicalTrials.gov: A Study of the Combination of Ibrutinib Plus Venetoclax Versus Chlorambucil Plus Obinutuzumab for the First-line Treatment of Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)/Small Lymphocytic Lymphoma (SLL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03462719	Vergleichsther apie

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschluss-grund
15	NCT02264574	Pharmacyclics LLC.. 2019 Mai 15. ClinicalTrials.gov: A Multi-Center Study of Ibrutinib in Combination With Obinutuzumab Versus Chlorambucil in Combination With Obinutuzumab in Patients With Treatment na├»ve CLL or SLL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02264574	Vergleichsther apie
16	NCT02877550	Swiss Group for Clinical Cancer Research. 2019 Feb 18. ClinicalTrials.gov: Obinutuzumab in Combination With Venetoclax in Previously Untreated Follicular Lymphoma Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02877550	Studientyp
17	NCT02612311	TG Therapeutics I. 2018 Dez 12. ClinicalTrials.gov: Ublituximab + TGR-1202 Compared to Obinutuzumab + Chlorambucil in Patients With Untreated and Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02612311	Vergleichsther apie
18	NCT02100852	TG Therapeutics I. 2019 Jan 10. ClinicalTrials.gov: TGR-1202, a PI3K Delta Inhibitor, in Combination With Obinutuzumab and Chlorambucil in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02100852	Studientyp
*EU Clinical Trials Register**			
19	2014-005582-73	Acerta Pharma BV. 2015 Jul 3. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Multicenter, Open-Label, 3 Arm Phase 3 Study of Obinutuzumab in Combination with Chlorambucil, ACP 196 in Combination with Obinutuzumab, and ACP-196 Monotherapy in Subjects with Previ... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005582-73	Vergleichsther apie
20	2014-005341-44	Medical University of Graz. 2015 Mai 4. 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
21	2014-002069-31	Pharmacyclics LLC. 2014 Nov 11. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Multicenter, Open-label, Phase 3 Study of the BrutonÔÇÖs Tyrosine Kinase Inhibitor Ibrutinib in Combination with Obinutuzumab versus Chlorambucil in Combination with Obinutuzumab in Sub... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002069-31	Vergleichsther apie
22	2015-005758-36	TG Therapeutics. 2017 Mai 10. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3, Randomized Study to Assess the Efficacy and Safety of Ublituximab in Combination with TGR-1202 Compared to Obinutuzumab in Combination with Chlorambucil in Patients with Chronic Lymphocy... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005758-36	Vergleichsther apie
*International Clinical Trials Registry Platform (WHO)**			

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschluss-grund
23	ACTRN12614000376640	Australasian leukemia and lymphoma group (ALLG). 2018 Aug 20. WHO ICTRP: An Australasian, phase II, multicentre, randomised, study investigating efficacy and safety for dose reduced fludarabine, cyclophosphamide and intravenous obinutuzumab (G-FC3) versus oral chlorambucil and intravenous obinutuzumab (G-Clb) in previously untreated, comorbid, elderly patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12614000376640	Vergleichstherapie
*Pharm Net Bund**			
-			
* Studien, die in mehr als einem Register identifiziert wurden, werden einmalig aufgeführt. Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums: *Clinical Trials.GOV: Last Update Posted* *EU Clinical Trials Register: Start Date* *International Clinical Trials Registry Platform WHO: Last refreshed on* *PharmNet.Bund: [PharmNetBund gibt mit der RIS-Ausgabe kein Datum mehr aus]*			

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschluss-grund
*Clinical Trials.GOV**			
1	NCT03873493	AbbVie. 2019 Mai 16. ClinicalTrials.gov: A Study Evaluating the Efficacy of Venetoclax Plus Ibrutinib in Subjects With T-cell Prolymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03873493	Population
2	NCT03310190	AbbVie. 2019 Jul 11. ClinicalTrials.gov: Study to Describe the Management and the Use of Healthcare Resources in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Initiating Venetoclax in Routine Clinical Practice. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03310190	Intervention
3	NCT02141282	AbbVie Roche-Genentech. 2019 Jun 3. ClinicalTrials.gov: A Phase 2 Open-Label Study of the Efficacy and Safety of ABT-199 (GDC-0199) in Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Subjects With Relapse or Refractory to B-Cell Receptor Signaling Pathway Inhibitor Therapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02141282	Intervention

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschluss-grund
4	NCT02735876	Acerta Pharma BV. 2016 Mai 13. ClinicalTrials.gov: A Study of Acalabrutinib in Combination With Rituximab Versus Ibrutinib Versus Acalabrutinib in Subjects With Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02735876	Population
5	NCT02717611	Acerta Pharma BV. 2019 Apr 17. ClinicalTrials.gov: A Study of ACP-196 (Acalabrutinib) in Subjects With Relapsed/Refractory CLL and Intolerant of Ibrutinib Therapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02717611	Population
6	NCT02477696	Acerta Pharma BV. 2019 Apr 17. ClinicalTrials.gov: Study of Acalabrutinib (ACP-196) Versus Ibrutinib in Previously Treated Subjects With High Risk CLL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02477696	Population
7	NCT03684694	ADC Therapeutics S.A.. 2019 Mai 6. ClinicalTrials.gov: Safety and Antitumor Activity Study of Loncastuximab Tesirine + Ibrutinib in Diffuse Large B-Cell or Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03684694	Population
8	NCT03478514	Alliance Foundation Trials LP. 2019 Jul 3. ClinicalTrials.gov: Phase II Palbociclib +Ibrutinib in Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03478514	Population
9	NCT03702725	Alliance Foundation Trials LPL. 2019 Jun 21. ClinicalTrials.gov: Study of Ibrutinib in Combination With Revlimid/Dexamethasone in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03702725	Population
10	NCT03267186	Andrew Rezvani National Institutes of Health (NIH) Pharmacyclics LLC.Stanford University. 2019 Feb 12. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib in Preventing Acute Leukemia in Patients After Reduced-Intensity Conditioning and Stem Cell Transplant. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03267186	Population
11	NCT03149315	Ann & Robert H Lurie Children's Hospital of Chicago Feinberg School of Medicine NU. 2018 Nov 16. ClinicalTrials.gov: Inhibition of Anaphylaxis by Ibrutinib. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03149315	Population
12	NCT01644253	Aptevo Therapeutics. 2019 Jul 3. ClinicalTrials.gov: Phase 1b Safety and Efficacy Study of TRU-016. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01644253	Intervention
13	NCT02780830	AstraZeneca. 2016 Sep 15. ClinicalTrials.gov: AZD2014 Plus Novel Anti-Cancer Agents in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02780830	Population
14	NCT02824029	Barbara Ann Karmanos Cancer Institute National Cancer Institute (NCI). 2019 Feb 15. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02824029	Population
15	NCT02455297	Bayer. 2017 Okt 2. ClinicalTrials.gov: Phase IIa Study of Copanlisib in Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma (MCL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02455297	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschluss-grund
16	NCT03053440	BeiGene. 2019 Jan 8. ClinicalTrials.gov: A Study Comparing BGB-3111 and Ibrutinib in Subjects With Waldenstr├Âm's Macroglobulinemia (WM). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03053440	Population
17	NCT03734016	BeiGene. 2019 Jul 18. ClinicalTrials.gov: A Study of Zanubrutinib (BGB-3111) Versus Ibrutinib in Patients With Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03734016	Population
18	NCT02759016	Boehringer Ingelheim. 2019 Jul 18. ClinicalTrials.gov: Intravenous BI 836826 in Combination With Ibrutinib in Relapsed/Refractory CLL Patients Who Have Been Pre-treated With at Least One Prior Line of Systemic Therapy, and Who Are Eligible for Treatment With Ibrutinib. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02759016	Population
19	NCT02352558	Boston Biomedical I. 2019 Mrz 26. ClinicalTrials.gov: A Study of BBI608 in Adult Patients With Advanced, Refractory Hematologic Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02352558	Population
20	NCT02997761	Brian Jonas National Cancer Institute (NCI) Pharmacyclics LLC.University of California D. 2019 Mrz 25. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib and Blinatumomab in Treating Patients With Relapsed or Refractory B Acute Lymphoblastic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02997761	Population
21	NCT03359460	Brian Jonas Pharmacyclics LLC.Celgene National Cancer Institute (NCI) University of California D. 2019 Mrz 22. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib and Lenalidomide in Treating Patients With Myelodysplastic Syndrome. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03359460	Population
22	NCT02553941	Brian Jonas Pharmacyclics LLC.University of California D. 2019 Mai 1. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib and Azacitidine for Treatment of Higher Risk Myelodysplastic Syndrome. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02553941	Population
23	NCT02414022	Canadian Cancer Trials Group. 2019 Mai 29. ClinicalTrials.gov: Economic Analysis of Alliance A041202 CLL Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02414022	Endpunkte
24	NCT02436707	Canadian Cancer Trials Group Janssen LRPA. 2019 Jun 12. ClinicalTrials.gov: Novel Combination Therapy in the Treatment of Relapsed and Refractory Aggressive B-Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02436707	Population
25	NCT03535350	Case Comprehensive Cancer Center. 2019 Apr 25. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib With Radiation and Temozolomide in Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03535350	Population
26	NCT02341781	Celgene. 2017 Jan 26. ClinicalTrials.gov: Observational Study of Lenalidomide in Subjects With Mantle Cell Lymphoma Who Failed Ibrutinib Treatment. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02341781	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschluss-grund
27	NCT02406742	Celgene. 2018 Dez 11. ClinicalTrials.gov: A Phase 1/2, Open-label, Dose Finding Study to Evaluate CC-122 in Combination With Ibrutinib and Obinutuzumab in Subjects With Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02406742	Population
28	NCT02733042	Celgene. 2019 Jul 1. 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	Intervention
29	NCT03620903	Christian Buske University of Ulm. 2019 Apr 17. ClinicalTrials.gov: Efficacy of First Line B-RI for Treatment Naive Waldenstr├Âm's Macroglobulinemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03620903	Population
30	NCT03440567	City of Hope Medical Center National Cancer Institute (NCI). 2018 Dez 12. ClinicalTrials.gov: Avelumab, Utomilumab, Rituximab, Ibrutinib, and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma or Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03440567	Population
31	NCT02744612	City of Hope Medical Center National Cancer Institute (NCI) Pharmacyclics LLC.. 2019 Mrz 8. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib and Brentuximab Vedotin in Treating Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02744612	Population
32	NCT02419560	Craig Portell MAUoV. 2018 Mai 24. ClinicalTrials.gov: Optimal Dose Finding Study ABT-199 and Ibrutinib in MCL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02419560	Population
33	NCT01614821	Dana-Farber Cancer Institute. 2018 Okt 29. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib (PCI-32765) in Waldenstrom's Macroglobulinemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01614821	Population
34	NCT02787369	Dana-Farber Cancer Institute Acetylon Pharmaceuticals Incorporated. 2019 Jun 27. ClinicalTrials.gov: ACY-1215 in Combination With BCR Pathway Inhibitors in Relapsed CLL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02787369	Population
35	NCT03225716	Dana-Farber Cancer Institute Bristol-Myers Squibb. 2019 Mrz 5. ClinicalTrials.gov: A Study of Ulocuplumab And Ibrutinib in Symptomatic Patients With Mutated CXCR4 Waldenstrom's Macroglobulinemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03225716	Population
36	NCT02537613	Dana-Farber Cancer Institute Genentech I. 2019 Feb 7. ClinicalTrials.gov: A Study of Ibrutinib + Obinutuzumab in Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02537613	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschluss-grund
37	NCT02604511	Dana-Farber Cancer Institute Pharmacyclics LLC.. 2019 Mrz 5. ClinicalTrials.gov: Study of Ibrutinib in Patients With Symptomatic, Previously Untreated Waldenstrom's Macroglobulinemia, and Impact on Tumor Genomic Evolution Using Whole Genome Sequencing. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02604511	Population
38	NCT02251548	Dana-Farber Cancer Institute Pharmacyclics LLC.The Leukemia and Lymphoma Society Blood Cancer Research Partnership. 2019 Feb 8. ClinicalTrials.gov: A Phase II Study of Ibrutinib Plus FCR in Previously Untreated, Younger Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02251548	Intervention
39	NCT02268851	Dana-Farber Cancer Institute TG Therapeutics ITLaLSBCRP. 2019 Feb 8. ClinicalTrials.gov: A Phase I/Ib Safety and Efficacy Study of the PI3K-delta Inhibitor TGR-1202 and Ibrutinib in Patients With CLL or MCL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02268851	Intervention
40	NCT03689894	Dartmouth-Hitchcock Medical Center. 2019 Apr 18. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib Plus Rituximab for cGVHD Following Allo-SCT. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03689894	Population
41	NCT03454165	Dartmouth-Hitchcock Medical Center. 2019 Jun 6. ClinicalTrials.gov: A Study of BNC105P Combined With Ibrutinib. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03454165	Intervention
42	NCT03919214	Duke University Duke Institute for Health Innovation. 2019 Jul 16. ClinicalTrials.gov: Hypertension Management in Cancer Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03919214	Population
43	NCT02614508	Emory University Novartis. 2018 Okt 15. ClinicalTrials.gov: Buparlisib and Ofatumumab or Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02614508	Population
44	NCT02914327	Esanex Inc.. 2018 Jul 30. ClinicalTrials.gov: Safety and Activity of SNX-5422 Plus Ibrutinib in CLL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02914327	Intervention
45	NCT02973399	Esanex Inc.. 2019 Feb 22. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of SNX-5422 Added to an Established Dose of Ibrutinib in CLL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02973399	Intervention
46	NCT03827603	Eugene Nikitin Association of Oncological Hematologists. 2019 Feb 1. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib in Steroid Refractory Autoimmune Hemolytic Anemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03827603	Population
47	NCT03633045	Federal State Budgetary Institution VAAFNMRCotMoH. 2018 Aug 16. ClinicalTrials.gov: Observational Study of Ibrutinib Use in CLL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03633045	Intervention
48	NCT02670317	Fondazione Italiana Linfomi ONLUS. 2017 Mrz 20. ClinicalTrials.gov: Phase II Study About Combination CHOP-21, Obinutuzumab and Ibrutinib in Untreated Young High Risk DLBCL Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02670317	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschluss-grund
49	NCT03731234	Fondazione Italiana Linfomi ONLUS Janssen-Cilag S.p.A.. 2019 Jun 28. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib + R-CHOP Followed by Ibrutinib Maintenance. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03731234	Intervention
50	NCT02662296	Fred Hutchinson Cancer Research Center National Cancer Institute (NCI). 2017 Sep 27. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib or Idelalisib in Treating Patients With Persistent or Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia, Small Lymphocytic Lymphoma, or Non-Hodgkin Lymphoma After Donor Stem Cell Transplant. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02662296	Population
51	NCT03502876	French Innovative Leukemia Organisation. 2019 Mai 1. ClinicalTrials.gov: Tolerance and Resistance to Ibrutinib in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03502876	Intervention
52	NCT04010968	French Innovative Leukemia Organisation AbbVie Janssen-Cilag Ltd.. 2019 Jul 8. ClinicalTrials.gov: Evaluation of Risk-Adapted and MRD-Driven Strategy for Untreated Fit Patients With Intermediate Risk Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04010968	Intervention
53	NCT03734198	French Innovative Leukemia Organisation Janssen L. 2019 Mai 1. ClinicalTrials.gov: Evaluation of the Safety and Efficacy of the Association of Ibrutinib and Daratumumab in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia With p53 Dysfunction. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03734198	Population
54	NCT02666898	French Innovative Leukemia Organisation Roche Pharma AG Janssen-Cilag Ltd.. 2019 Feb 15. ClinicalTrials.gov: Phase II Trial GA101 Inbrutinib B CLL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02666898	Intervention
55	NCT02956382	Georgetown University AbbVie Pharmacyclics LLC.Hackensack Meridian Health. 2019 Feb 8. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib and Venetoclax in Relapsed and Refractory Follicular Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02956382	Population
56	NCT02200848	Georgetown University National Cancer Institute (NCI). 2018 Jan 12. ClinicalTrials.gov: Phase I Study of Lenalidomide, Rituximab and Ibrutinib in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02200848	Population
57	NCT02689141	German CLL Study Group Gilead Sciences Novartis Pharmaceuticals. 2019 Jan 11. ClinicalTrials.gov: Sequential Regimen of Bendamustin-Debulking Followed by Ofatumumab and Ibrutinib in CLL Patients (CLL2-BIO). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02689141	Intervention
58	NCT02345863	German CLL Study Group Hoffmann-La Roche Janssen-Cilag Ltd.. 2019 Mai 8. ClinicalTrials.gov: Sequential Regimen of Bendamustin [B] Followed by GA101 and Ibrutinib [I] in CLL Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02345863	Intervention

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschluss-grund
59	NCT02863718	German CLL Study Group Janssen-Cilag Ltd.. 2019 Jun 7. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib in Previously Untreated Binet Stage A Chronic Lymphocytic Leukemia With Risk of Disease Progression. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02863718	Population
60	NCT02950051	German CLL Study Group Janssen-Cilag Ltd.Hoffmann-La Roche AbbVie Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland Nordic CLL Study Group (NCLLSG) Swiss Group for Clinical Cancer Research Cancer Trials Ireland Israeli Medical Association (IMA). 2018 Jun 25. ClinicalTrials.gov: Standard Chemoimmunotherapy (FCR/BR) Versus Rituximab + Venetoclax (RVe) Versus Obinutuzumab (GA101) + Venetoclax (GVe) Versus Obinutuzumab + Ibrutinib + Venetoclax (GIVe) in Fit Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Without Del(17p) or TP53 Mutation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02950051	Population
61	NCT03755947	Grupo Cooperativo de Hemopat├¡as Malignas. 2019 Apr 26. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib, Obinutuzumab and Venetoclax for Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03755947	Population
62	NCT02682641	Grupo Espa├▒ol de Linfomas y Transplante Aut├│logo de M├®dula ├ôsea Janssen-Cilag SA. 2018 Jun 27. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib in Combination With Rituximab in Patients With Indolent Clinical Forms of MCL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02682641	Population
63	NCT02692248	Grupo Espa├▒ol de Linfomas y Transplante Aut├│logo de M├®dula ├ôsea Janssen-Cilag SA. 2019 Apr 24. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib in Patients With Refractory/Relapsed Non-GCB Diffuse Large B-cell Lymphoma Non-candidates to Autologous Stem Cell Transplantation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02692248	Population
64	NCT02232386	Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto. 2017 Nov 6. ClinicalTrials.gov: Phase 2 Study to Assess Activity & Safety of Front-line Ibrutinib + Rituximab in Unfit Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02232386	Intervention
65	NCT02388048	Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto. 2018 Aug 1. ClinicalTrials.gov: Ofatumumab & Ibrutinib + Allogeneic Bone Marrow Transplant or Consolidation in High Risk Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02388048	Intervention
66	NCT02582320	Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto. 2018 Okt 23. ClinicalTrials.gov: Clinical-biological Characteristics and Outcome of Chronic Lymphocytic Leukemia Under Ibrutinib-named Patient Program. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02582320	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschluss-grund
67	NCT03528941	Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto. 2018 Okt 23. ClinicalTrials.gov: The Incidence of Hepatitis B Reactivations in Patients Affected by Chronic Lymphocytic Leukemia With Ibrutinib. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03528941	Population
68	NCT03332498	H.Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute Janssen Scientific Affairs LMS&DC. 2019 Mrz 13. ClinicalTrials.gov: Pembrolizumab in Combination With Ibrutinib for Advanced, Refractory Colorectal Cancers. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03332498	Population
69	NCT03514017	H.Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute Merck Sharp & Dohme Corp.Janssen Scientific Affairs L. 2019 Apr 12. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib and PD-1 Blockade in High Risk Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03514017	Population
70	NCT02575300	H.Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute Pharmacyclics LLC.. 2019 Apr 25. ClinicalTrials.gov: Phase II Study of Ibrutinib in Advanced Carcinoid and Pancreatic Neuroendocrine Tumors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02575300	Population
71	NCT02446236	Hackensack Meridian Health. 2018 Jul 6. ClinicalTrials.gov: Dose Finding Study of Ibrutinib Plus Lenalidomide / Rituximab in Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02446236	Population
72	NCT03136497	Hackensack Meridian Health Janssen Scientific Affairs LGI. 2018 Jul 9. ClinicalTrials.gov: A Study of ABT-199 Plus Ibrutinib and Rituximab in Patients With Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03136497	Population
73	NCT02943473	Icahn School of Medicine at Mount Sinai Pharmacyclics LLC.. 2019 Mrz 22. ClinicalTrials.gov: Study on the Effect of Ibrutinib on High Risk Smoldering Multiple Myeloma Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02943473	Population
74	NCT03424122	Incyte Corporation. 2019 Apr 4. ClinicalTrials.gov: Parsaclisib in Combination With Rituximab, Bendamustine and Rituximab, or Ibrutinib in Participants With Previously Treated B-Cell Lymphoma (CITADEL-112). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03424122	Population
75	NCT03144674	Incyte Corporation. 2019 Mai 7. ClinicalTrials.gov: A Study of Parsaclisib in Subjects With Relapsed or Refractory Marginal Zone Lymphoma (CITADEL-204). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03144674	Population
76	NCT03112603	Incyte Corporation. 2019 Mai 10. ClinicalTrials.gov: A Study of Ruxolitinib vs Best Available Therapy (BAT) in Patients With Steroid-refractory Chronic Graft vs. Host Disease (GvHD) After Bone Marrow Transplantation (REACH3). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03112603	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschluss-grund
77	NCT03235544	Incyte Corporation. 2019 Jun 3. ClinicalTrials.gov: A Study of Parsaclisib in Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma Previously Treated With or Without a BTK Inhibitor (CITADEL-205). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03235544	Population
78	NCT02760485	Incyte Corporation. 2019 Jun 21. ClinicalTrials.gov: A Study of Itacitinib (INCB039110) in Combination With Ibrutinib in Subjects With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02760485	Population
79	NCT02557516	Innate Pharma. 2018 Apr 24. ClinicalTrials.gov: Combination Study of IPH2201 With Ibrutinib in Patients With Relapsed, Refractory or Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02557516	Intervention
80	NCT03469895	Institut Paoli-Calmettes CHU de Reims. 2018 Mrz 19. ClinicalTrials.gov: Autoimmune Cytopenia and BcR Inhibitors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03469895	Intervention
81	NCT03980002	Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital. 2019 Jun 10. ClinicalTrials.gov: A Prospective Multicenter Phase 2 Study of FCR/BR Alternating With Ibrutinib in Treatment-naive Patients With CLL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03980002	Intervention
82	NCT03697512	International Extranodal Lymphoma Study Group (IELSG). 2019 Mai 6. ClinicalTrials.gov: MALIBU Trial - Combination of Ibrutinib and Rituximab in Untreated Marginal Zone Lymphomas. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03697512	Population
83	NCT03265717	Invectys M.D.Anderson Cancer Center. 2019 Jul 16. ClinicalTrials.gov: DNA Plasmid Encoding a Modified Human Telomerase Reverse Transcriptase (hTERT), Invac-1 in Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03265717	Intervention
84	NCT01833039	Janssen Biotech IPL. 2018 Nov 7. ClinicalTrials.gov: An Open Label Treatment Use Protocol for Ibrutinib in Subjects With Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01833039	Population
85	NCT02169180	Janssen Pharmaceutical K.K.. 2017 Jan 24. ClinicalTrials.gov: Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor Ibrutinib in Participants With Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02169180	Population
86	NCT02556892	Janssen Pharmaceutical K.K.. 2018 Nov 19. ClinicalTrials.gov: A Study of Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor Ibrutinib in Participants With Treatment-naive Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02556892	Population
87	NCT03474679	Janssen Pharmaceutical K.K.. 2019 Mai 29. ClinicalTrials.gov: A Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor Ibrutinib in Participants With Steroid Dependent/Refractory Chronic Graft Versus Host Disease (cGVHD). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03474679	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschluss-grund
88	NCT01704963	Janssen Pharmaceutical K.K.Pharmacyclics LLC.. 2018 Feb 2. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Bruton's Tyrosine Kinase (Btk) Inhibitor PCI-32765 in Patients With Recurrent Mature B-Cell Neoplasms. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01704963	Population
89	NCT01763021	Janssen Research & Development L. 2013 Apr 17. ClinicalTrials.gov: A Study to Assess the Effect of Rifampin on the Pharmacokinetics of PCI-32765 in Healthy Participants. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01763021	Population
90	NCT01626651	Janssen Research & Development L. 2013 Jun 19. ClinicalTrials.gov: A Study to Assess the Effect of Ketoconazole on the Pharmacokinetics of Ibrutinib in Healthy Participants. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01626651	Population
91	NCT01767948	Janssen Research & Development L. 2014 Okt 7. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Pharmacokinetics of PCI-32765 in Participants With Varying Degrees of Hepatic Impairment. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01767948	Population
92	NCT01674322	Janssen Research & Development L. 2014 Nov 5. ClinicalTrials.gov: A Study to Determine the Absorption, Metabolism, and Routes of Excretion of (14C) Radiolabeled Ibrutinib in Healthy Male Participants. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01674322	Population
93	NCT02390609	Janssen Research & Development L. 2015 Dez 23. ClinicalTrials.gov: A Crossover Study to Evaluate the Bioavailability of Ibrutinib Suspension and Sprinkle Formulations Compared to Capsules in Healthy Adults. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02390609	Population
94	NCT02638116	Janssen Research & Development L. 2016 Apr 15. ClinicalTrials.gov: A Drug Interaction Study to Assess the Effect of Omeprazole on the Pharmacokinetics of Ibrutinib in Healthy Adults. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02638116	Population
95	NCT02271438	Janssen Research & Development L. 2016 Jun 6. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Effects of Ibrutinib on Cardiac Repolarization in Healthy Participants. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02271438	Population
96	NCT02877225	Janssen Research & Development L. 2017 Mrz 10. ClinicalTrials.gov: Study to Assess the Bioequivalence of Ibrutinib 140 Milligram (mg) Tablet to 140 mg IMBRUVICA Capsule. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02877225	Population
97	NCT02381080	Janssen Research & Development L. 2017 Jun 26. ClinicalTrials.gov: Interaction Study of Ibrutinib and Cytochrome P450 (CYP) 3A Inhibitors in Participants With B-cell Malignancy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02381080	Population
98	NCT02743546	Janssen Research & Development L. 2017 Nov 24. ClinicalTrials.gov: Study of the Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Efficacy of Duvortuxizumab (JNJ-64052781) Plus Ibrutinib in Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02743546	Intervention

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschluss-grund
99	NCT02841150	Janssen Research & Development L. 2018 Mrz 29. ClinicalTrials.gov: Study to Assess the Bioequivalence of Ibrutinib 560- Milligram (mg) Tablet to Four 140 -mg IMBRUVICA Capsules. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02841150	Population
100	NCT03301207	Janssen Research & Development L. 2019 Feb 4. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Effect of Ibrutinib on the Pharmacokinetics of Oral Contraceptives, CYP2B6, and CYP3A4 Substrates in Female Participants With B Cell Malignancy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03301207	Population
101	NCT02329847	Janssen Research & Development LBS. 2019 Mai 24. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Preliminary Efficacy of the Combination of Ibrutinib With Nivolumab in Participants With Hematologic Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02329847	Population
102	NCT01969266	Janssen Research & Development LPL. 2014 Feb 13. ClinicalTrials.gov: A Pharmacokinetic Study in Healthy Participants to Assess the Pharmacokinetics and Safety of a Supratherapeutic Dose of PCI-32765 (Ibrutinib) Capsule and Solution Formulations Administered With Food. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01969266	Population
103	NCT01866033	Janssen Research & Development LPL. 2014 Mrz 18. ClinicalTrials.gov: A Study to Assess the Absolute Bioavailability of Oral PCI-32765 and the Effect of Grapefruit Juice on the Bioavailability of PCI-32765 in Healthy Participants. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01866033	Population
104	NCT01820936	Janssen Research & Development LPL. 2014 Jul 15. ClinicalTrials.gov: A Study to Determine the Effect of Food on the Pharmacokinetics of PCI-32765. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01820936	Population
105	NCT01599949	Janssen Research & Development LPL. 2016 Jun 1. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ibrutinib, in Patients With Mantle Cell Lymphoma Who Progress After Bortezomib Therapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01599949	Population
106	NCT01779791	Janssen Research & Development LPL. 2017 Jul 18. ClinicalTrials.gov: A Study of PCI-32765 (Ibrutinib) in Patients With Refractory Follicular Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01779791	Population
107	NCT01569750	Janssen Research & Development LPL. 2017 Aug 22. ClinicalTrials.gov: A Study Combining Ibrutinib With Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone in Patients With CD20-Positive B-Cell Non Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01569750	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschluss-grund
108	NCT01646021	Janssen Research & Development LPL. 2018 Jan 19. ClinicalTrials.gov: Study of Ibrutinib (a Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor), Versus Temsirolimus in Patients With Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma Who Have Received at Least One Prior Therapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01646021	Population
109	NCT01973387	Janssen Research & Development LPL. 2018 Jul 24. ClinicalTrials.gov: A Study of PCI-32765 (Ibrutinib) Versus Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Leukemia/Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01973387	Population
110	NCT01611090	Janssen Research & Development LPL. 2019 Feb 19. 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	Population
111	NCT01974440	Janssen Research & Development LPL. 2019 Mai 29. 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	Population
112	NCT01855750	Janssen Research & Development LPL. 2019 Mai 29. ClinicalTrials.gov: A Study of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor, PCI-32765 (Ibrutinib), in Combination With Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone in Patients With Newly Diagnosed Non-Germinal Center B-Cell Subtype of Diffuse Large B-Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01855750	Population
113	NCT01804686	Janssen Research & Development LPL. 2019 Jun 27. ClinicalTrials.gov: A Long-term Extension Study of PCI-32765 (Ibrutinib). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01804686	Population
114	NCT01776840	Janssen Research & Development LPL. 2019 Jun 27. 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	Population
115	NCT02703272	Janssen Research & Development LPL. 2019 Jun 28. ClinicalTrials.gov: A Safety and Efficacy Study of Ibrutinib in Pediatric and Young Adult Participants With Relapsed or Refractory Mature B-cell Non-Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02703272	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschluss-grund
116	NCT03462719	Janssen Research & Development LPL. 2019 Jun 28. ClinicalTrials.gov: A Study of the Combination of Ibrutinib Plus Venetoclax Versus Chlorambucil Plus Obinutuzumab for the First-line Treatment of Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)/Small Lymphocytic Lymphoma (SLL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03462719	Intervention
117	NCT02437019	Janssen-Cilag Farmaceutica Ltda.. 2017 Mrz 20. ClinicalTrials.gov: Early Access Program (EAP) for Ibrutinib in Participants With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02437019	Population
118	NCT02559583	Janssen-Cilag Ltd.. 2016 Jul 20. ClinicalTrials.gov: Observational Study in Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL), Multiple Myeloma (MM) and Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL) in Latin America. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02559583	Intervention
119	NCT03720561	Janssen-Cilag S.p.A.. 2019 Jun 28. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate Ibrutinib Retention in Chronic Lymphocytic Leukemia Participants Treated in a Real World Setting. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03720561	Population
120	NCT02415608	Jason Robert Gotlib National Cancer Institute (NCI) Stanford University. 2018 Sep 20. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib in Treating Patients With Advanced Systemic Mastocytosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02415608	Population
121	NCT02303392	Jennifer Woyach National Cancer Institute (NCI) Karyopharm Therapeutics Inc Ohio State University Comprehensive Cancer Center. 2019 Mrz 27. ClinicalTrials.gov: Selinexor and Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02303392	Population
122	NCT03447808	Jennifer Woyach National Cancer Institute (NCI) Ohio State University Comprehensive Cancer Center. 2018 Aug 14. ClinicalTrials.gov: Daratumumab and Ibrutinib in Treating Patients With Symptomatic Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03447808	Intervention
123	NCT02518555	Jennifer Woyach Pharmacyclics LLC.Ohio State University Comprehensive Cancer Center. 2019 Mrz 27. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib as an Immune Modulating Agent for Patients With Asymptomatic, High-risk CLL/SLL Risk Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02518555	Intervention
124	NCT03153202	Joshua Brody Merck Sharp & Dohme Corp.Icahn School of Medicine at Mount Sinai. 2019 Apr 24. ClinicalTrials.gov: Study to Evaluate the Safety and Preliminary Efficacy of Ibrutinib and Pembrolizumab in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) or Mantle Cell Lymphoma (MCL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03153202	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschluss-grund
125	NCT03331198	Juno Therapeutics ICC. 2019 Jul 3. ClinicalTrials.gov: Study Evaluating Safety and Efficacy of JCAR017 in Subjects With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) or Small Lymphocytic Lymphoma (SLL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03331198	Population
126	NCT02950220	Kami Maddocks National Cancer Institute (NCI) Ohio State University Comprehensive Cancer Center. 2018 Nov 6. ClinicalTrials.gov: Pembrolizumab and Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02950220	Population
127	NCT01589302	Kami Maddocks Ohio State University Comprehensive Cancer Center. 2019 Mai 21. ClinicalTrials.gov: PCI-32765 (Ibrutinib) in Treating Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia, Small Lymphocytic Lymphoma, or B-cell Prolymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01589302	Population
128	NCT01479842	Kami Maddocks Pharmacyclics LLC.Ohio State University Comprehensive Cancer Center. 2019 Jan 7. ClinicalTrials.gov: Rituxan/Bendamustine/PCI-32765 in Relapsed DLBCL, MCL, or Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01479842	Population
129	NCT03943342	Kerry Rogers National Cancer Institute (NCI) Janssen Research & Development LOSUCCC. 2019 Mai 9. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib and Venetoclax in Treating Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia After Ibrutinib Resistance. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03943342	Population
130	NCT02427451	Kerry Rogers Ohio State University Comprehensive Cancer Center. 2019 Mai 22. ClinicalTrials.gov: Bcl-2 Inhibitor GDC-0199 in Combination With Obinutuzumab and Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed, Refractory, or Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02427451	Population
131	NCT03740529	Loxo Oncology I. 2019 Mai 7. ClinicalTrials.gov: A Study of Oral LOXO-305 in Patients With Previously Treated CLL/SLL or NHL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03740529	Population
132	NCT02689869	Ludwig-Maximilians - University of Munich Hoffmann-La Roche Janssen-Cilag G.m.b.H. 2018 Sep 19. ClinicalTrials.gov: Combination of PCI-32765 With Obinutuzumab in Untreated Follicular Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02689869	Population
133	NCT02460276	Lund University Hospital Celgene Janssen LNLG. 2018 Aug 27. ClinicalTrials.gov: A Trial of Ibrutinib, Lenalidomide and Rituximab for Patients With Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02460276	Population
134	NCT02801578	M.D.Anderson Cancer Center. 2019 Mai 20. ClinicalTrials.gov: A Study of Different Doses of Ibrutinib in Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02801578	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschluss-grund
135	NCT03128879	M.D.Anderson Cancer Center AbbVie. 2018 Sep 13. ClinicalTrials.gov: Study of Venetoclax (ABT-199) Added to Ibrutinib in Patients With High-Risk Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03128879	Population
136	NCT03232307	M.D.Anderson Cancer Center Celgene Janssen Scientific Affairs L. 2019 Mai 22. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib Plus Rituximab and Lenalidomide in Elderly Patients With Newly Diagnosed Mantle Cell Lymphoma (MCL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03232307	Population
137	NCT02532257	M.D.Anderson Cancer Center Janssen L. 2019 Jun 19. ClinicalTrials.gov: Study of Ibrutinib in Combination With Rituximab and Lenalidomide in Previously Untreated Subjects With Follicular Lymphoma and Marginal Zone Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02532257	Population
138	NCT02950038	M.D.Anderson Cancer Center Janssen Scientific Affairs L. 2017 Feb 13. ClinicalTrials.gov: Study of Ibrutinib Followed by Ibrutinib in Combination With Nivolumab in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02950038	Population
139	NCT02420912	M.D.Anderson Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2019 Mai 17. ClinicalTrials.gov: Nivolumab and Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed, Refractory, or High-Risk Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia, Small Lymphocytic Lymphoma, or Richter Transformation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02420912	Population
140	NCT02636322	M.D.Anderson Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2019 Mai 17. ClinicalTrials.gov: Smart Start: A Phase II Study of Rituximab, Lenalidomide, and Ibrutinib. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02636322	Population
141	NCT03770416	M.D.Anderson Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2019 Mai 20. ClinicalTrials.gov: Nivolumab and Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Central Nervous System Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03770416	Population
142	NCT03219047	M.D.Anderson Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2019 Mai 22. ClinicalTrials.gov: Patient-Derived Xenografts in Personalizing Treatment for Patients With Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03219047	Population
143	NCT02756897	M.D.Anderson Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2019 Mai 23. ClinicalTrials.gov: Venetoclax and Ibrutinib in Treating Patients With Chronic or Small Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02756897	Population
144	NCT03282396	M.D.Anderson Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2019 Mai 29. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib in Treating Participants With Newly Diagnosed Low-Risk Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03282396	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschluss-grund
145	NCT02427620	M.D.Anderson Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2019 Jun 17. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib, Rituximab, and Consolidation Chemotherapy in Treating Young Patients With Newly Diagnosed Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02427620	Population
146	NCT01880567	M.D.Anderson Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2019 Jun 18. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib and Rituximab in Treating Patients With Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma or Older Patients With Newly Diagnosed Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01880567	Population
147	NCT03710772	M.D.Anderson Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2019 Jun 19. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib, Rituximab, Venetoclax, and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Newly Diagnosed Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03710772	Population
148	NCT02846623	M.D.Anderson Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2019 Jul 3. ClinicalTrials.gov: Atezolizumab, Obinutuzumab, and Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed, Refractory, or Untreated High-Risk Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02846623	Population
149	NCT02629809	M.D.Anderson Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2019 Jul 3. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib, Fludarabine Phosphate, Cyclophosphamide, and Obinutuzumab in Treating Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02629809	Population
150	NCT03207555	M.D.Anderson Cancer Center Pharmacyclics LLC.. 2018 Sep 27. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib as Early Therapy in Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03207555	Population
151	NCT02272686	M.D.Anderson Cancer Center Pharmacyclics LLC.. 2018 Dez 5. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib Post Stem Cell Transplantation (SCT) in Double-Hit B-Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02272686	Population
152	NCT01520519	M.D.Anderson Cancer Center Pharmacyclics LLC.. 2019 Mai 16. ClinicalTrials.gov: Phase 2 Study of the Combination of Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor PCI-32765 and Rituximab in High-Risk Chronic Lymphocytic Leukemia and Small Lymphocytic Lymphoma Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01520519	Intervention
153	NCT01752426	M.D.Anderson Cancer Center Pharmacyclics LLC.. 2019 Mai 16. ClinicalTrials.gov: Pilot Study to Determine Effects of the Btk Inhibitor PCI-32765 on Leukemia Cell Kinetics and Trafficking, Using Heavy Water Labeling in Subjects With CLL and SLL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01752426	Intervention

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschluss-grund
154	NCT02269085	M.D.Anderson Cancer Center Pharmacyclics LLC.Amgen. 2019 Feb 28. ClinicalTrials.gov: Trial of PCI-32765 (BTK Inhibitor) in Combination With Carfilzomib in Relapse/Refractory Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02269085	Population
155	NCT02321540	M.D.Anderson Cancer Center Pharmacyclics LLC.National Cancer Institute (NCI). 2019 Mai 16. ClinicalTrials.gov: A Phase I/II Study of Ibrutinib in Previously Treated Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutant Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02321540	Population
156	NCT02562898	Margaret Tempero University of California SF. 2018 Mrz 22. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib Combined With Gemcitabine and Nab-Paclitaxel in Patients With Metastatic Pancreatic Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02562898	Population
157	NCT02874404	Matthew Lunning DNCINUoN. 2018 Jul 30. ClinicalTrials.gov: TGR-1202 and Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02874404	Population
158	NCT03130348	Mayo Clinic National Cancer Institute (NCI). 2018 Mrz 2. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib With or Without Bortezomib and Dexamethasone in Treating Patients With Relapsed or Refractory Immunoglobulin Light Chain Amyloidosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03130348	Population
159	NCT02332980	Mayo Clinic National Cancer Institute (NCI). 2018 Jul 9. ClinicalTrials.gov: Pembrolizumab Alone or With Idelalisib or Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Other Low-Grade B-Cell Non-Hodgkin Lymphomas. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02332980	Population
160	NCT03021460	Mayo Clinic National Cancer Institute (NCI). 2018 Okt 3. ClinicalTrials.gov: Pembrolizumab and Ibrutinib in Treating Patients With Stage III-IV Melanoma That Cannot Be Removed by Surgery. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03021460	Population
161	NCT02649387	Mayo Clinic National Cancer Institute (NCI). 2018 Nov 16. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib in Treating Minimal Residual Disease in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia After Front-Line Therapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02649387	Population
162	NCT03015792	Mayo Clinic National Cancer Institute (NCI). 2018 Dez 6. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib, Lenalidomide, and Dexamethasone in Treating Patients With Multiple Myeloma Ineligible for Transplant. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03015792	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschluss-grund
163	NCT03506373	Mayo Clinic National Cancer Institute (NCI). 2019 Mrz 13. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib and Ixazomib Citrate in Treating Participants With Relapsed or Refractory Waldenstrom Macroglobulinemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03506373	Population
164	NCT02747732	Meirav Kedmi MD Johnson & Johnson Sheba Medical Center. 2019 Apr 23. ClinicalTrials.gov: Study of Ibrutinib in Combination With Bendamustine and Rituximab for Patients With Relapsed/Refractory Aggressive BCL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02747732	Population
165	NCT04016636	Mela Osorio Maria Jose Janssen-Cilag Ltd.Fundaleu. 2019 Jul 11. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate Impact of Ibrutinib on the Quality of Life (QOL) in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04016636	Intervention
166	NCT03295240	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2019 Apr 16. ClinicalTrials.gov: The Study of Bendamustine, Rituximab, Ibrutinib, and Venetoclax in Relapsed, Refractory Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03295240	Population
167	NCT03581942	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2019 Mai 1. ClinicalTrials.gov: Copanlisib With Ibrutinib for Patients With Recurrent/ Refractory Primary Central Nervous System Lymphoma (PCNSL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03581942	Population
168	NCT03877055	Memorial Sloan Kettering Cancer Center Bayer. 2019 Jun 26. ClinicalTrials.gov: A Study of Copanlisib and Ibrutinib in Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03877055	Population
169	NCT02966730	Memorial Sloan Kettering Cancer Center Fox Chase Cancer Center Pharmacyclics LLC.. 2019 Jun 25. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib for Patients With Follicular Lymphoma Without Complete Response to Initial Chemoimmunotherapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02966730	Population
170	NCT02756247	Memorial Sloan Kettering Cancer Center Janssen Scientific Affairs LNP. 2019 Jun 12. ClinicalTrials.gov: A Clinical Trial of Buparlisib and Ibrutinib in Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02756247	Population
171	NCT03939182	Memorial Sloan Kettering Cancer Center Janssen Scientific Affairs LXPI. 2019 Jun 4. ClinicalTrials.gov: Abexinostat and Ibrutinib in Diffuse Large B-cell Lymphoma and Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03939182	Population
172	NCT02309580	Memorial Sloan Kettering Cancer Center Ohio State University Pharmacyclics LLC.Janssen Biotech I. 2019 Feb 6. ClinicalTrials.gov: Study of Ibrutinib in Relapsed and Refractory T-cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02309580	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschluss-grund
173	NCT03703167	Memorial Sloan Kettering Cancer Center Pharmacyclics LLC.. 2019 Apr 25. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib With Rituximab and Lenalidomide for Patients With Recurrent/Refractory Primary or Secondary Central Nervous System Lymphoma (PCNSL/SCNSL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03703167	Population
174	NCT02315326	Memorial Sloan Kettering Cancer Center Pharmacyclics LLC.Janssen Biotech I. 2019 Jul 17. ClinicalTrials.gov: Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, Ibrutinib, in Patients With Refractory/Recurrent Primary Central Nervous System Lymphoma (PCNSL) and Refractory/Recurrent Secondary Central Nervous System Lymphoma (SCNSL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02315326	Population
175	NCT02611908	Michael Choi Pharmacyclics LLC.University of California SD. 2019 Jan 25. ClinicalTrials.gov: Obinutuzumab With High-dose Ibrutinib for the Treatment of Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia With Progressive Disease on Single Agent Ibrutinib. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02611908	Population
176	NCT03422393	Michael Choi Pharmacyclics LLC.University of California SD. 2019 Jan 25. ClinicalTrials.gov: Venetoclax With High-dose Ibrutinib for the Treatment of Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia With Progressive Disease on Single Agent Ibrutinib. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03422393	Population
177	NCT02954406	Millennium Pharmaceuticals IT. 2019 Mai 23. ClinicalTrials.gov: A Study of TAK-659 in Combination With Bendamustine (+/- Rituximab), Gemcitabine, Lenalidomide, or Ibrutinib for the Treatment of Participants With Advanced Non-Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02954406	Population
178	NCT02639910	MorphoSys AG. 2019 Jun 4. ClinicalTrials.gov: Study to Evaluate Safety and Preliminary Efficacy of MOR208 With Idelalisib or Venetoclax in R/R CLL/SLL Patients Pretreated With BTKi (COSMOS). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02639910	Population
179	NCT03642236	Nanfang Hospital of Southern Medical University. 2018 Aug 22. ClinicalTrials.gov: Combination of BTK Inhibitor Overcomes Drug-resistance in Refractory/Relapsed FLT3 Mutant AML. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03642236	Population
180	NCT02558816	Nantes University Hospital Janssen LRPA. 2017 Aug 14. ClinicalTrials.gov: A Trial of Obinutuzumab,GDC-0199 Plus Ibrutinib in Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02558816	Population
181	NCT03569137	Nantes University Hospital Vendee Departmental hospital center. 2018 Jun 26. ClinicalTrials.gov: Post-Ibrutinib Colitis and Intestinal Microbiota. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03569137	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschluss-grund
182	NCT03093831	National Cancer Centre SSGHSMC. 2018 Sep 14. ClinicalTrials.gov: Phase II Study of Ibrutinib in Patients With Relapsed or Refractory Marginal Zone Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03093831	Population
183	NCT02109224	National Cancer Institute (NCI). 2015 Aug 20. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib in Treating Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma in Patients With HIV Infection. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02109224	Population
184	NCT02219737	National Cancer Institute (NCI). 2018 Jan 26. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02219737	Population
185	NCT01955499	National Cancer Institute (NCI). 2019 Apr 25. ClinicalTrials.gov: Lenalidomide and Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01955499	Population
186	NCT02159755	National Cancer Institute (NCI). 2019 Jun 4. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib and Palbociclib in Treating Patients With Previously Treated Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02159755	Population
187	NCT02160015	National Cancer Institute (NCI). 2019 Jun 5. ClinicalTrials.gov: Lenalidomide, Ibrutinib, and Rituximab in Treating Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma That Is Metastatic or Cannot Be Removed by Surgery. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02160015	Population
188	NCT01841723	National Cancer Institute (NCI). 2019 Jun 11. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed Hairy Cell Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01841723	Population
189	NCT01849263	National Cancer Institute (NCI). 2019 Jun 11. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01849263	Population
190	NCT02581930	National Cancer Institute (NCI). 2019 Jul 2. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib in Treating Patients With Refractory Metastatic Cutaneous Melanoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02581930	Population
191	NCT01886859	National Cancer Institute (NCI). 2019 Jul 3. ClinicalTrials.gov: Lenalidomide and Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01886859	Population
192	NCT02443077	National Cancer Institute (NCI). 2019 Jul 17. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib Before and After Stem Cell Transplant in Treating Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02443077	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschluss-grund
193	NCT03220022	National Cancer Institute (NCI). 2019 Jul 17. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib, Rituximab, Etoposide, Prednisone, Vincristine Sulfate, Cyclophosphamide, and Doxorubicin Hydrochloride in Treating Patients With HIV-Positive Stage II-IV Diffuse Large B-Cell Lymphomas. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03220022	Population
194	NCT03737981	National Cancer Institute (NCI). 2019 Jul 18. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib and Obinutuzumab With or Without Venetoclax in Treating Older Patients With Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03737981	Population
195	NCT03701282	National Cancer Institute (NCI). 2019 Jul 18. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib and Obinutuzumab With or Without Venetoclax in Treating Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03701282	Population
196	NCT02048813	National Cancer Institute (NCI). 2019 Jul 18. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib and Rituximab Compared With Fludarabine Phosphate, Cyclophosphamide, and Rituximab in Treating Patients With Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02048813	Population
197	NCT01829568	National Cancer Institute (NCI) Celgene Corporation. 2019 Jun 11. ClinicalTrials.gov: Rituximab, Lenalidomide, and Ibrutinib in Treating Patients With Previously Untreated Stage II-IV Follicular Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01829568	Population
198	NCT02129062	National Cancer Institute (NCI) M.D.Anderson Cancer Center. 2017 Jan 16. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02129062	Population
199	NCT03223610	National Cancer Institute (NCI) National Institutes of Health Clinical Center (CC). 2019 Jun 10. ClinicalTrials.gov: Venetoclax, Ibrutinib, Prednisone, Obinutuzumab, and Revlimid (ViPOR) in Relapsed/Refractory B-cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03223610	Population
200	NCT02203526	National Cancer Institute (NCI) National Institutes of Health Clinical Center (CC). 2019 Jul 8. ClinicalTrials.gov: Phase 1 Study of Ibrutinib and Immuno-Chemotherapy Using Dose-Adjusted-Temozolomide, Etoposide, Doxil, Dexamethasone, Ibrutinib,Rituximab (DA-TEDDI-R) in Primary CNS Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02203526	Population
201	NCT03964090	National Cancer Institute (NCI) National Institutes of Health Clinical Center (CC). 2019 Jul 10. ClinicalTrials.gov: Temozolomide, Etoposide, Doxil, Dexamethasone, Ibrutinib, and Rituximab (TEDDI-R) in Aggressive B-cell Lymphomas With Secondary Involvement of the Central Nervous System (CNS). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03964090	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschluss-grund
202	NCT02514083	National Heart LaBINNIoHCCC. 2019 Mai 23. ClinicalTrials.gov: A Phase II Study Using Ibrutinib and Short-Course Fludarabine in Previously Untreated Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (CLL/SLL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02514083	Intervention
203	NCT03204188	National Heart LaBINNIoHCCC. 2019 Jun 5. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib, Fludarabine, and Pembrolizumab in High-Risk or Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03204188	Population
204	NCT03685708	National Heart LaBINNIoHCCC. 2019 Jul 2. ClinicalTrials.gov: HEPLISAV-B Hepatitis B Vaccine in Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) and CLL Treated With Bruton's-Tyrosine Kinase Inhibitor (BTK-I). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03685708	Population
205	NCT03702231	National Heart LaBINNIoHCCC. 2019 Jul 2. ClinicalTrials.gov: Response to the SHINGRIX Varicella Zoster Virus (VZV) Vaccine in Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) and CLL Treated With Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor (BTK-I). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03702231	Population
206	NCT03145480	Northwell Health Pharmacyclics LLC.. 2019 Feb 21. ClinicalTrials.gov: Study of Ibrutinib & Obinutuzumab With/Without CHOP for Richter's Transformation or Richter's Syndrome Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03145480	Population
207	NCT02242097	Northwestern University Janssen Scientific Affairs LNCIN. 2018 Dez 17. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib After Intensive Induction in Treating Patients With Previously Untreated Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02242097	Population
208	NCT03400176	Novartis Pharmaceuticals Novartis. 2018 Sep 24. ClinicalTrials.gov: VAY736 in Combination With Ibrutinib in Patients With CLL on Ibrutinib. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03400176	Population
209	NCT03960840	Novartis Pharmaceuticals Novartis. 2019 Mai 23. ClinicalTrials.gov: CD19-specific CAR-T Cells in CLL/SLL and DLBCL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03960840	Population
210	NCT03876028	Novartis Pharmaceuticals Novartis. 2019 Jul 9. ClinicalTrials.gov: Study of Tisagenlecleucel in Combination With Ibrutinib in r/r Diffuse Large B-cell Lymphoma Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03876028	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschluss-grund
211	NCT03570892	Novartis Pharmaceuticals Novartis. 2019 Jul 17. ClinicalTrials.gov: Tisagenlecleucel in Adult Patients With Aggressive B-cell Non-Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03570892	Population
212	NCT02005289	Ohio State University Comprehensive Cancer Center MorphoSys AG. 2019 Mrz 26. ClinicalTrials.gov: Phase II MOR00208 in Combination With Lenalidomide for Patients With Relapsed or Refractory CLL, SLL or PLL or Older Patients With Untreated CLL, SLL or PLL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02005289	Population
213	NCT02940301	Ohio State University Comprehensive Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2018 Apr 19. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib and Nivolumab in Treating Patients With Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02940301	Population
214	NCT03525925	Ohio State University Comprehensive Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2018 Aug 22. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib and Nivolumab in Treating Participants With Metastatic Solid Tumors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03525925	Population
215	NCT03513562	Ohio State University Comprehensive Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2019 Mrz 28. ClinicalTrials.gov: Venetoclax and Ibrutinib in Treating in Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia and Ibrutinib Resistance Mutations. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03513562	Population
216	NCT02736617	OHSU Knight Cancer Institute Genentech INCIN. 2017 Sep 25. ClinicalTrials.gov: Obinutuzumab in Combination With Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02736617	Population
217	NCT03479268	OHSU Knight Cancer Institute National Cancer Institute (NCI). 2019 Jun 6. ClinicalTrials.gov: Pevonedistat and Ibrutinib in Treating Participants With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Non-Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03479268	Population
218	NCT02827617	Oncology Institute of Southern Switzerland. 2019 Jun 28. ClinicalTrials.gov: Identification of Biomarkers That Are Predictive of Early Ibrutinib Treatment Failure in High Risk TP53 Mutated Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02827617	Endpunkte
219	NCT02757040	Peking University People's Hospital Beijing Hospital. 2016 Apr 29. ClinicalTrials.gov: Combination of Ibrutinib and As2O3 in the Treatment of CLL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02757040	Population
220	NCT02471391	Peter MacCallum Cancer Centre A. 2015 Aug 31. ClinicalTrials.gov: ABT-199 & Ibrutinib in Mantle Cell Lymphoma (AIM). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02471391	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschluss-grund
221	NCT03280160	PETHEMA Foundation. 2017 Sep 13. ClinicalTrials.gov: Protocol GELLC-7: Ibrutinib Followed by Ibrutinib Consolidation in Combination With Ofatumumab. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03280160	Population
222	NCT00849654	Pharmacyclics LLC.. 2013 Mai 22. ClinicalTrials.gov: Study of the Safety and Tolerability of PCI-32765 in Patients With Recurrent B Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00849654	Population
223	NCT01105247	Pharmacyclics LLC.. 2014 Mrz 31. ClinicalTrials.gov: Safety of PCI-32765 in Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01105247	Population
224	NCT01292135	Pharmacyclics LLC.. 2014 Jul 24. ClinicalTrials.gov: Safety and Tolerability Study of PCI-32765 Combined With Fludarabine/Cyclophosphamide/Rituximab (FCR) and Bendamustine/Rituximab (BR) in Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01292135	Population
225	NCT01325701	Pharmacyclics LLC.. 2017 Mrz 31. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy Study of a BTK Inhibitor in Subjects With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01325701	Population
226	NCT02351037	Pharmacyclics LLC.. 2018 Aug 14. ClinicalTrials.gov: Study of Ibrutinib in Subjects With Acute Myeloid Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02351037	Population
227	NCT02403271	Pharmacyclics LLC.. 2019 Jan 3. ClinicalTrials.gov: A Multi-Center Study of Ibrutinib in Combination With MEDI4736 in Subjects With Relapsed or Refractory Solid Tumors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02403271	Population
228	NCT01478581	Pharmacyclics LLC.. 2019 Apr 3. ClinicalTrials.gov: Study of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor in Subjects With Relapsed or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01478581	Population
229	NCT01962792	Pharmacyclics LLC.. 2019 Apr 8. ClinicalTrials.gov: Study of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor in Combination With Carfilzomib (KyprolisÔäó) in Subjects With Relapsed or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01962792	Population
230	NCT01980654	Pharmacyclics LLC.. 2019 Apr 16. ClinicalTrials.gov: Study of Ibrutinib in Combination With Rituximab in Previously Untreated Subjects With Follicular Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01980654	Population
231	NCT02264574	Pharmacyclics LLC.. 2019 Mai 15. ClinicalTrials.gov: A Multi-Center Study of Ibrutinib in Combination With Obinutuzumab Versus Chlorambucil in Combination With Obinutuzumab in Patients With Treatment na├»ve CLL or SLL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02264574	Intervention

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschluss-grund
232	NCT02599324	Pharmacyclics LLC.. 2019 Jun 11. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate Ibrutinib Combination Therapy in Patients With Selected Gastrointestinal and Genitourinary Tumors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02599324	Population
233	NCT02947347	Pharmacyclics LLC.. 2019 Jul 1. ClinicalTrials.gov: Study of Ibrutinib and Rituximab in Treatment Na├»ve Follicular Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02947347	Population
234	NCT02436668	Pharmacyclics LLC.. 2019 Jul 11. ClinicalTrials.gov: Study of Ibrutinib vs Placebo, in Combination With Nab-paclitaxel and Gemcitabine, in the First Line Treatment of Patients With Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma (RESOLVE). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02436668	Population
235	NCT02195869	Pharmacyclics LLC.. 2019 Jul 11. ClinicalTrials.gov: Study of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor in Subjects With Chronic Graft Versus Host Disease. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02195869	Population
236	NCT02401048	Pharmacyclics LLC.AstraZeneca Janssen Research & Development L. 2019 Jun 27. ClinicalTrials.gov: A Multi-Center Study of Ibrutinib in Combination With MEDI4736 in Subjects With Relapsed or Refractory Lymphomas. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02401048	Population
237	NCT02142049	Pharmacyclics LLC.Celgene Corporation. 2019 Feb 5. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib and Lenalidomide With Dose Adjusted EPOCH-R in Subjects With Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02142049	Population
238	NCT02548962	Pharmacyclics LLC.Celgene Corporation. 2019 Apr 23. ClinicalTrials.gov: Study of Ibrutinib in Combination With Pomalidomide and Dexamethasone in Subjects With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02548962	Population
239	NCT01236391	Pharmacyclics LLC.Janssen Pharmaceuticals. 2015 Aug 28. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of PCI-32765 in Participants With Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma (MCL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01236391	Population
240	NCT01744691	Pharmacyclics LLC.Janssen Research & Development L. 2017 Feb 27. ClinicalTrials.gov: A Multicenter Phase 2 Study of Ibrutinib in Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) or Small Lymphocytic Lymphoma (SLL) With 17p Deletion. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01744691	Population
241	NCT01722487	Pharmacyclics LLC.Janssen Research & Development L. 2017 Nov 30. ClinicalTrials.gov: Open-label Phase 3 BTK Inhibitor Ibrutinib vs Chlorambucil Patients 65 Years or Older With Treatment-naive CLL or SLL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01722487	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschluss-grund
242	NCT01724346	Pharmacyclics LLC.Janssen Research & Development L. 2018 Okt 11. ClinicalTrials.gov: Open-label Extension Study in Patients 65 Years or Older With Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01724346	Population
243	NCT01109069	Pharmacyclics LLC.Janssen Research & Development L. 2018 Nov 7. ClinicalTrials.gov: Safety and Tolerability Study of PCI-32765 in B Cell Lymphoma and Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01109069	Population
244	NCT01980628	Pharmacyclics LLC.Janssen Research & Development L. 2018 Nov 20. ClinicalTrials.gov: Study of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor in Subjects With Relapsed/Refractory Marginal Zone Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01980628	Population
245	NCT02902965	Pharmacyclics LLC.Janssen Research & Development L. 2018 Dez 4. ClinicalTrials.gov: Study of Ibrutinib in Combination With Bortezomib and Dexamethasone in Subjects With Relapsed/Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02902965	Population
246	NCT02910583	Pharmacyclics LLC.Janssen Research & Development L. 2019 Feb 15. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib Plus Venetoclax in Subjects With Treatment-naive Chronic Lymphocytic Leukemia /Small Lymphocytic Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02910583	Population
247	NCT02165397	Pharmacyclics LLC.Janssen Research & Development L. 2019 Feb 15. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib With Rituximab in Adults With Waldenstr├Âm's Macroglobulinemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02165397	Population
248	NCT01578707	Pharmacyclics LLC.Janssen Research & Development L. 2019 Apr 8. ClinicalTrials.gov: A Phase 3 Study of Ibrutinib (PCI-32765) Versus Ofatumumab in Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01578707	Population
249	NCT03790332	Pharmacyclics LLC.Janssen Research & Development L. 2019 Jun 5. ClinicalTrials.gov: Phase 1/2 Dose Finding and Safety Study of Ibrutinib in Pediatric Subjects With Chronic Graft Versus Host Disease (cGVHD). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03790332	Population
250	NCT02959944	Pharmacyclics LLC.Janssen Research & Development L. 2019 Jun 26. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib in Combination With Corticosteroids vs Placebo in Combination With Corticosteroids in Subjects With New Onset cGVHD. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02959944	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschluss-grund
251	NCT03112174	Pharmacyclics LLC.Janssen Research & Development L. 2019 Jul 2. ClinicalTrials.gov: Study of Ibrutinib Combined With Venetoclax in Subjects With Mantle Cell Lymphoma (SYMPATICO). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03112174	Population
252	NCT02077166	Pharmacyclics LLC.Janssen Research & Development LCC. 2019 Mai 20. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib in Combination With Lenalidomide and Rituximab in Participants With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02077166	Population
253	NCT01217749	Pharmacyclics LLC.Ohio State University. 2015 Jun 25. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety Study of PCI-32765 Combine With Ofatumumab in CLL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01217749	Population
254	NCT03229200	Pharmacyclics Switzerland GmbH. 2019 Jun 28. ClinicalTrials.gov: Extended Treatment Protocol for Subjects Continuing to Benefit From Ibrutinib. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03229200	Population
255	NCT03323151	PrECOG LT. 2019 Mai 21. ClinicalTrials.gov: A Study of Ixazomib and Ibrutinib in Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03323151	Population
256	NCT03129828	Prof.Dr.Clemens Schmitt Charite University BGJL. 2018 Jul 18. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib, Bortezomib and Rituximab-CHOP for the Treatment of Elderly Patients With CD20+ DLBCL, IPI ÔëÑ 2. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03129828	Population
257	NCT02858258	Prof.Dr.M.Dreyling (co-chairman) Klinikum der Universitaet Muenchen European Mantle Cell Lymphoma Network. 2017 Dez 19. ClinicalTrials.gov: ASCT After a Rituximab/Ibrutinib/Ara-c Containing iNduction in Generalized Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02858258	Population
258	NCT02623010	Rabin Medical Center Janssen L. 2018 Apr 12. ClinicalTrials.gov: Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor Ibrutinib as Maintenance Treatment in Elderly Patients With Primary CNS Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02623010	Population
259	NCT02927964	Robert Lowsky Janssen LNIoHNSU. 2019 Mrz 20. ClinicalTrials.gov: TLR9 Agonist SD-101, Ibrutinib, and Radiation Therapy in Treating Patients With Relapsed or Refractory Grade 1-3A Follicular Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02927964	Population
260	NCT02884453	Royal Marsden NHS Foundation Trust Janssen L. 2016 Aug 31. ClinicalTrials.gov: Proof-of-concept Study of Ibrutinib in c-MYC and HER2 Amplified Oesophagogastric Carcinoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02884453	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschluss-grund
261	NCT02267590	Royal Marsden NHS Foundation Trust University Hospital Plymouth NHS Trust Cambridge University Hospitals NHS Foundation Trust. 2014 Okt 17. ClinicalTrials.gov: Tissue Collection for Biomarkers Determining Resistance to Ibrutinib. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02267590	Population
262	NCT03949062	Ruijin Hospital. 2019 Mai 14. ClinicalTrials.gov: Study Evaluating the Safety and Efficacy of iR2 in Untreated and Unfit Elderly Patients With DLBCL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03949062	Population
263	NCT02670616	Samsung Medical Center. 2019 Mai 24. ClinicalTrials.gov: Study of Ibrutinib in Combination With Rituximab-CHOP in Epstein-Barr Virus-positive Diffuse Large B-cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02670616	Population
264	NCT03198026	Sidney Kimmel Cancer Center at Thomas Jefferson University Genentech IPLTJU. 2019 Mrz 4. ClinicalTrials.gov: Obinutuzumab and Ibrutinib as Front Line Therapy in Treating Patients With Indolent Non-Hodgkin's Lymphomas. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03198026	Population
265	NCT02955628	Singapore General Hospital Janssen L. 2017 Feb 14. ClinicalTrials.gov: RICE-ibrutinib in Relapsed DLBCL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02955628	Population
266	NCT02635074	Steven E.Coutre National Cancer Institute (NCI) Stanford University. 2018 Mai 14. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib, Idarubicin and Cytarabine in Treating Patients With Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02635074	Population
267	NCT03045328	Steven E.Coutre Stanford University. 2019 Feb 1. ClinicalTrials.gov: Venetoclax and Ibrutinib in Patients With Relapsed/Refractory CLL or SLL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03045328	Population
268	NCT03226301	Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland Nordic CLL Study Group. 2019 Mai 14. ClinicalTrials.gov: A Prospective, Multicenter, Phase-II Trial of Ibrutinib Plus Venetoclax in Patients With Creatinine Clearance >= 30 ml/Min Who Have Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (RR-CLL) With or Without TP53 Aberrations. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03226301	Population
269	NCT02912754	Sunnybrook Health Sciences Centre Novartis. 2017 Mrz 13. ClinicalTrials.gov: Ruxolitinib Combined With Ibrutinib in Chronic Lymphocytic Leukemia Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02912754	Population
270	NCT03708003	Swiss Group for Clinical Cancer Research. 2019 Apr 3. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib lead-in Followed by Venetoclax Plus Ibrutinib in Patients With RR CLL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03708003	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschluss-grund
271	NCT02356458	Swiss Group for Clinical Cancer Research European Mantle Cell Lymphoma Network. 2019 Apr 9. ClinicalTrials.gov: Combination of Ibrutinib and Bortezomib to Treat Patients With Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02356458	Population
272	NCT02451111	Swiss Group for Clinical Cancer Research Nordic Lymphoma Group. 2019 Mai 9. ClinicalTrials.gov: Rituximab With or Without Ibrutinib for Patients With Advanced Follicular Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02451111	Population
273	NCT03604692	Syndax Pharmaceuticals. 2019 Jan 25. ClinicalTrials.gov: A Phase 1 Study to Evaluate SNDX- 6352 in Subjects With Active cGVHD. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03604692	Population
274	NCT02742090	TG Therapeutics I. 2018 Sep 13. ClinicalTrials.gov: Evaluate the Efficacy and Safety of TGR-1202 in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia Who Are Intolerant to Prior Therapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02742090	Population
275	NCT02006485	TG Therapeutics I. 2018 Sep 13. ClinicalTrials.gov: Ublituximab in Combination With TGR-1202 +/- Ibrutinib or Bendamustine in Patients With B-cell Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02006485	Population
276	NCT02013128	TG Therapeutics I. 2019 Jul 11. ClinicalTrials.gov: Ublituximab + Ibrutinib in Select B-cell Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02013128	Population
277	NCT02301156	TG Therapeutics I. 2019 Jul 11. ClinicalTrials.gov: Ublituximab in Combination With Ibrutinib Versus Ibrutinib Alone in Patients With Previously Treated High-Risk Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02301156	Population
278	NCT04016805	TG Therapeutics I. 2019 Jul 15. ClinicalTrials.gov: Study to Assess the Efficacy and Safety of Ublituximab and Umbralisib in Subjects With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Currently Treated With Ibrutinib or Venetoclax. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04016805	Population
279	NCT02542514	The Lymphoma Academic Research Organisation. 2019 Mrz 13. ClinicalTrials.gov: Study of Ibrutinib in Patients With Relapsed or Refractory Primary Central Nervous Lymphoma or Intraocular Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02542514	Population
280	NCT02055924	The Lymphoma Academic Research Organisation Janssen Pharmaceutica N.V. B. 2018 Okt 11. ClinicalTrials.gov: Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibition in B-cell Lymphomas. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02055924	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschluss-grund
281	NCT02991638	The University of Hong Kong Janssen L. 2018 Apr 12. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Ibrutinib in Patients With CLL and Other Indolent B-cell Lymphomas Who Are Chronic Hepatitis B Virus Carriers or Occult Hepatitis B Virus Carriers. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02991638	Population
282	NCT03572634	Tolero Pharmaceuticals I. 2019 Jun 11. ClinicalTrials.gov: Phase 1/2 Study of TP-0903 (an Inhibitor of AXL Kinase) in Patients With Previously Treated CLL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03572634	Population
283	NCT03399513	University Hospital Muenster Janssen-Cilag G.m.b.H. 2018 Okt 11. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib and Standard Immuno-Chemotherapy in Younger, High-Risk Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03399513	Population
284	NCT03751410	University Hospital 'Sestre Milosrdnice'. 2018 Dez 19. ClinicalTrials.gov: Chronic Ibrutinib Therapy Effect on Left Atrial Function. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03751410	Population
285	NCT02824159	University Hospital T. 2018 Sep 21. ClinicalTrials.gov: Association Between Side Effects Occurrence and Concentrations of Ibrutinib and Idelalisib. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02824159	Population
286	NCT02899078	University of California DPL. 2019 Mrz 21. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib and Nivolumab in Treating Patients With Previously-Treated Metastatic Kidney Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02899078	Population
287	NCT03088878	University of California SDCIfRMCOTI. 2019 Jun 19. ClinicalTrials.gov: A Study of Cirmtuzumab and Ibrutinib in Patients With B-Cell Lymphoid Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03088878	Population
288	NCT02315768	University of California SDPL. 2018 Dez 21. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib in Combination With GA101 (Obinutuzumab) in Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02315768	Population
289	NCT03646461	University of California SDPL. 2019 Mrz 5. ClinicalTrials.gov: Trial of Ibrutinib Combined With Nivolumab or Cetuximab to Treat Recurrent/Metastatic HNSCC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03646461	Population
290	NCT02626884	University of Cologne. 2018 Mrz 22. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib in Relapsed Nodular Lymphocyte-predominant Hodgkin Lymphoma (NLPHL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02626884	Population
291	NCT02677948	University of Michigan Rogel Cancer Center. 2017 Sep 6. ClinicalTrials.gov: Multicenter Study of Pacritinib Combined With Ibrutinib in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (CLL/SLL).	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschluss-grund
		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02677948	
292	NCT03617484	University of Michigan Rogel Cancer Center. 2019 Jul 17. ClinicalTrials.gov: Bortezomib in Combination With Ibrutinib in Ibrutinib Relapsed Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03617484	Population
293	NCT02640209	University of Pennsylvania. 2019 Jul 3. ClinicalTrials.gov: Pilot Trial Of Autologous T Cells Engineered To Express Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor (CART19)In Combination With Ibrutinib In Patients With Relapsed Or Refractory CD19+ Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)Or Small Lymphocytic Lymphoma (SLL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02640209	Population
294	NCT02758665	University of Ulm German CLL Study Group Roche Pharma AG Janssen-Cilag Ltd.AbbVie. 2019 Feb 28. ClinicalTrials.gov: Trial of Ibrutinib Plus Venetoclax Plus Obinutuzumab in Patients With CLL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02758665	Intervention
295	NCT02815059	University of Utah Janssen L. 2018 Jan 31. ClinicalTrials.gov: Study of Pts With Philadelphia Chromosome-Pos ALL With Comb of Ibrutinib, Dasatinib, and Prednisone. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02815059	Population
296	NCT02207062	University of Washington National Cancer Institute (NCI). 2019 Apr 2. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Transformed Indolent B-cell Non-Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02207062	Population
297	NCT03379428	US Oncology Research AbbVie Pharmacyclics LLC.. 2019 Mrz 21. ClinicalTrials.gov: Trial of Ibrutinib Plus Trastuzumab in HER2-amplified Metastatic Breast Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03379428	Population
298	NCT02869633	Vanderbilt-Ingram Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2018 Aug 21. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib in Treating Patients With Refractory or Relapsed Lymphoma After Donor Stem Cell Transplant. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02869633	Population
299	NCT03370185	Verastem I. 2018 Dez 11. ClinicalTrials.gov: Phase 2 Study of Duvelisib in Previously Treated Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia /Small Lymphocytic Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03370185	Population
300	NCT02643667	Washington University School of Medicine Pharmacyclics LLC.. 2019 Jun 3. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib as Neoadjuvant Therapy in Localized Prostate Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02643667	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschluss-grund
301	NCT03679624	Weill Medical College of Cornell University Janssen Scientific Affairs LMC. 2019 Apr 23. ClinicalTrials.gov: Daratumumab Plus Ibrutinib in Patients With WaldenstrËºm's Macroglobulinemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03679624	Population
*EU Clinical Trials Register**			
302	2014-000440-15	Acerta Pharma B. 2014 Mai 14. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 1/2, Multicenter, Open-label, and Dose-escalation Study of ACP-196 in Subjects with Chronic Lymphocytic Leukemia, Richter's Syndrome or Prolymphocytic Leukemia. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000440-15	Population
303	2014-005530-64	Acerta Pharma BV. 2015 Jul 31. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Multicenter, Open-Label, Non-Inferiority, Phase 3 Study of ACP-196 Versus Ibrutinib in Previously Treated Subjects with High Risk Chronic Lymphocytic Leukemia. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005530-64	Population
304	2015-002855-85	HOVON Foundation. 2016 Mrz 18. ClinicalTrialsRegister.eu: A randomized phase II multicenter study to assess the tolerability and efficacy of the addition of ibrutinib to 10-day decitabine in UNFIT (i.e. HCT-CI ÔëÑ 3) AML and high risk myelodysplasia (MDS) (... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002855-85	Population
305	2016-002599-29	HOVON Foundation. 2017 Mai 18. ClinicalTrialsRegister.eu: A prospective, multicenter, phase-II trial of ibrutinib plus venetoclax in patients with creatinine clearance ÔëÑ 30 ml/min who have relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia (RR-CLL) with ... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002599-29	Population
306	2017-002773-19	Incyte Corporation. 2018 Jun 25. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-Label Phase 1/2 Study of INCB039110 in Combination With Ibrutinib in Subjects With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002773-19	Population
307	2014-005299-26	Janssen-Cilag International N.V.. 2015 Jun 8. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open Label, Phase 2 Study to Evaluate Efficacy and Safety of Daratumumab in Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma, Diffuse Large B-Cell Lymphoma, and Follicular Lymphoma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005299-26	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschluss-grund
308	2012-004097-26	Janssen-Cilag International NV. 2013 Feb 5. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-label, Multicenter, Single-arm, Phase 2 Study of PCI-32765 (ibrutinib) in Subjects with Refractory Follicular Lymphoma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004097-26	Population
309	2015-005008-27	Kite Pharma I. 2016 Dez 15. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2 Multicenter Study Evaluating the Efficacy of KTE-X19 in Subjects with Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma (r/r MCL) (ZUMA-2). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005008-27	Population
310	2018-001923-38	Kite Pharma I. 2019 Mai 6. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase 1/2 Multicenter Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE-X19 in Adult Subjects with Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001923-38	Population
311	2014-001363-12	Klinikum der Universit├ñt M³nchen MKuP III. 2016 Mrz 24. ClinicalTrialsRegister.eu: autologous Transplantation after a Rituximab/Ibrutinib/Ara-c containing iNduction in Generalized mantle cell Lymphoma ÔÇô a randomized European MCL Network trial. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001363-12	Population
312	2013-000771-33	LYSARC. 2014 Jul 24. ClinicalTrialsRegister.eu: BIBLOS (BTK Inhibition in B-cell LymphOmaS). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000771-33	Population
313	2014-005341-44	Medical University of Graz. 2015 Mai 4. 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	Population
314	2017-001060-38	Nordic Lymphoma Group. 2018 Feb 21. ClinicalTrialsRegister.eu: Venetoclax, lenalidomide and rituximab in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001060-38	Population
315	2016-004432-38	Novartis Pharma AG. 2017 Okt 11. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase III randomized open-label multi-center study of ruxolitinib vs. best available therapy in patients with corticosteroid-refractory chronic graft versus host disease after allogeneic stem cel... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004432-38	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschluss-grund
316	2013-004341-17	Pharmacyclics LLC. 2014 Okt 16. ClinicalTrialsRegister.eu: A Multicenter Open-Label, Phase 1b/2 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, Ibrutinib, in Combination with Lenalidomide and Rituximab in Subjects with Relapsed or Refractory Diffu... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004341-17	Population
317	2015-003656-40	Pharmacyclics LLC. 2016 Feb 17. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 1b/2 Study of Ibrutinib Combination Therapy in Selected Advanced Gastrointestinal And Genitourinary Tumors. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003656-40	Population
318	2015-000832-13	Plymouth Hospitals NHS Trust. 2015 Sep 30. ClinicalTrialsRegister.eu: Randomised, open label study of rituximab/ibrutinib vs rituximab/chemotherapy in older patients with untreated mantle cell lymphoma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000832-13	Population
319	2018-003465-33	Polish Lymphoma Research Group - PLRG. 2019 Apr 24. ClinicalTrialsRegister.eu: Acalabrutinib in CLL and MCL patients subjected to allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (alloSCT). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003465-33	Population
320	2016-003579-22	Roche Farma S.A.(Soc.unipersonal)que realiza el ensayo en Espa├▒a y que act├│a como representante de F.Hoffmann- La Roche. 2017 Aug 2. ClinicalTrialsRegister.eu: A PHASE II STUDY EXPLORING THE SAFETY AND EFFICACY OF ATEZOLIZUMAB ADMINISTERED IN COMBINATION WITH OBINUTUZUMAB OR RITUXIMAB ANTI-CD20 THERAPY IN PATIENTS WITH RELAPSED/REFRACTORY MANTLE CELL LYMP... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003579-22	Population
321	2016-004718-90	TG Therapeutics. 2017 Okt 10. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2b Randomized Study to Assess the Efficacy and Safety of the Combination of Ublituximab + TGR-1202 with or without Bendamustine and TGR-1202 alone in Patients with Previously Treated Non-Ho... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004718-90	Population
322	2015-005525-39	The Royal Marsden NHS Foundation Trust. 2016 Mai 19. ClinicalTrialsRegister.eu: Proof-of-concept study of ibrutinib in c-MYC and HER2 amplified gastrooesophageal carcinoma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005525-39	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschluss-grund
323	2017-003133-28	Universit├ñt zu K├Âln. 2018 Dez 17. ClinicalTrialsRegister.eu: A prospective, open-label, multicenter phase-II trial to evaluate the efficacy and safety of a sequential regimen of bendamustine followed by GA101 (obinutuzumab), acalabrutinib (ACP-196) and ABT-1... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003133-28	Population
324	2015-005454-35	University of Birmingham. 2016 Sep 23. ClinicalTrialsRegister.eu: Risk-stratified sequential Treatment with Ibrutinib and Rituximab (IR) and IR-CHOP for De-novo post-transplant Lymphoproliferative disorder (PTLD). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005454-35	Population
325	2017-004401-40	University of Birmingham. 2019 Jan 31. ClinicalTrialsRegister.eu: STELLAR: A phase II, randomiSed study of CHOP-R in combination with acalabruTinib comparEd to CHOP-R in patients with newLy diagnosed RichterÔÇÖs Syndrome (RS) and a pLAtfoRm for initial investigatio... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004401-40	Population
326	2014-000582-47	University of Cologne. 2015 Apr 15. ClinicalTrialsRegister.eu: A prospective, open-label, multicenter phase-II-trial to evaluate the efficacy and safety of a sequential regimen of bendamustine followed by GA101 (obinutuzumab) and CAL-101 (idelalisib) followed ... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000582-47	Population
327	2013-001944-76	University of Leeds. 2014 Jun 23. ClinicalTrialsRegister.eu: FLAIR: Front-Line therapy in CLL: Assessment of Ibrutinib + Rituximab. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001944-76	Intervention
*International Clinical Trials Registry Platform (WHO)**			
328	ACTRN126150 00551594	Australasian Leukaemia and Lymphoma Group. 2018 Aug 27. WHO ICTRP: A Phase II Study of Ibrutinib, Rituximab and mini-CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone) therapy in very elderly patients with newly diagnosed Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12615000551594	Population
329	ACTRN126180 01541291	Australasian Leukaemia and Lymphoma Group. 2018 Sep 24. WHO ICTRP: A study of the use of Ibrutinib in combination with donated immune cells in patients with Epstein-Barr Virus positive lymphomas. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12618001541291	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschluss-grund
330	NTR6249	HOVON Data Center. 2019 Jul 1. WHO ICTRP: A prospective, multicenter, phase-II trial of ibrutinib plus venetoclax in patients with creatinine clearance >= 30 ml/min who have relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia (RR-CLL) with or without TP53 aberrations. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR6249	Population
331	JPRN-JapicCTI-183913	Janssen Pharmaceutical KK. 2019 Jun 22. WHO ICTRP: A Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor Ibrutinib in Participants with Steroid Dependent/Refractory Chronic Graft Versus Host Disease (cGVHD). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-183913	Population
332	JPRN-JapicCTI-183936	Janssen Pharmaceutical KK. 2019 Jun 22. WHO ICTRP: Ibrutinib in Combination With Corticosteroids vs Placebo in Combination With Corticosteroids in Subjects With New Onset cGVHD (iNTEGRATE). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-183936	Population
333	CTRI/2018/04/013317	Johnson and Johnson Private Limited. 2019 Jun 17. WHO ICTRP: Clinical Outcomes of Chronic Lymphocytic Leukemia (CCL) and Mantle Cell Lymphoma (MCL) Participants treated with Ibrutinib: An observational Retrospective Medical chart Review from India. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/04/013317	Population
334	CTRI/2019/04/018710	Johnson and Johnson Private Limited. 2019 Jun 17. WHO ICTRP: The primary purpose of this study is to evaluate the post-marketing. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/04/018710	Population
335	NCT02989532	Mayo C. 2016 Dez 19. WHO ICTRP: Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02989532	Population
336	NCT03427398	National Cancer Institute (. 2018 Aug 20. WHO ICTRP: Ibrutinib in Treating Patients With Refractory Metastatic Cutaneous Melanoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03427398	Population
337	NCT03420183	Oncternal Therapeutics I. 2019 Jan 14. WHO ICTRP: A Study of Cirmtuzumab and Ibrutinib in Patients With B-Cell Lymphoid Malignancies. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03420183	Population
338	NCT02587299	Pharmacyclics. 2015 Nov 2. WHO ICTRP: Study of Histone Deacetylase Inhibitor (HDACi) Abexinostat, Combined With Ibrutinib, in Subjects With R/R Lymphomas. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02587299	Population

Nr.	Studienbe-zeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschluss-grund
339	NCT02610998	Pharmacyclics. 2015 Nov 23. WHO ICTRP: Study of Histone Deacetylase Inhibitor (HDACi) Abexinostat, Combined With Ibrutinib, in Subjects With Relapsed/Refractory (R/R) Lymphomas. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02610998	Population
340	ACTRN12618001798257	Swinburne University of Technology. 2018 Nov 12. WHO ICTRP: SAMSON: Trial of a nurse and pharmacist-led mobile health management system. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12618001798257	Endpunkte
341	ISRCTN13751862	University of Birmingham. 2017 Nov 27. WHO ICTRP: Assessment of venetoclax in combination with Ibrutinib in patients with Chronic Lymphocytic Leukaemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN13751862	Population
*Pharm Net Bund**			
-			

* Studien, die in mehr als einem Register identifiziert wurden, werden einmalig aufgeführt.

Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums:

Clinical Trials.GOV: Last Update Posted

EU Clinical Trials Register: Start Date

International Clinical Trials Registry Platform WHO: Last refreshed on

PharmNet.Bund: [PharmNetBund gibt mit der RIS-Ausgabe kein Datum mehr aus]

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 iLLUMINATE-Studie

Tabelle 4-95 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 4-95 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

iLLUMINATE-Studie

Tabelle 4-95 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie iLLUMINATE (PCYC-1130-CA)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	**Zielsetzung und Fragestellung:** Bewertung der Wirksamkeit von Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab im Vergleich zu Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab in Patienten mit unbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) oder kleinzelligem lymphozytischen Lymphom (SLL) **Hypothese:** Die Behandlung mit Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab verlängert das Progressionsfreie Überleben (PFS) im Vergleich zu einer Therapie mit Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab bei unbehandelten Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) oder kleinzelligem lymphozytischen Lymphom (SLL)
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	**Allokation:** randomisiert; Zuteilungs-verhältnis: 1:1; Randomisierungseinheit: Studienteilnehmer; Stratifizierung der Randomisierung nach: • *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) Status (0-1 vs. 2) • Zytogenetik: – del17p – del11q ohne del17p – andere (weder del17p noch del11q)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Verblindung: nicht verblindet (*open-label*) **Studienhorizont:** etwa 4 Jahre **Design:** zweiarmig, parallel, aktiv-kontrolliert **Studienorganisation:** multizentrisch, international **Phase:** III
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	**Amendment 1 (18.08.2014)** • Interim-Analyse soll nach etwa 66 Ereignissen des progressionsfreien Überlebens (PFS) stattfinden • Klärung, dass Bestimmung eines Krankheitsprogress basierend auf einem Anstieg der absoluten Lymphozytenzahl von ≥ 50% basierend auf dem niedrigsten Wert, nicht auf dem *Baseline*-Wert, sofern die absoluten Lymphozytenzahl ≥ 30.000/µL ist und die Lymphozytenverdopplungsrate hoch ist **Amendment 1.1 (25.11.2014)** • Klarstellung der Anforderungen an effektive Kontrazeption (30 Tage nach der letzten Dosis Ibrutinib oder 18 Monate nach der letzten Dosis Obinutuzumab, je nachdem was später war) und sexuelle Abstinenz • Ergänzung um Zeitrahmen, in dem eine Verabreichung eines Lebendimpfstoffs nicht empfohlen wird (zwischen Studienbehandlung und Wiederherstellung der B-Lymphozyten) **Amendment 1.2 (22.12.2014)** • Aktualisierung der Anforderungen an Kontrazeption (Ibrutinib und Chlorambucil: 3 Monate nach der letzten Dosis; Obinutuzumab: 18 Monate nach der letzten Dosis) • Aktualisierung der Berichtszeiträume für Schwangerschaft (Ibrutinib und Chlorambucil: 3 Monate nach der letzten Dosis; Obinutuzumab: 18 Monate nach der letzten Dosis) **Amendment 2 (10.05.2016)** • Einschluss von Obinutuzumab-abhängigen Infusionsreaktionen nach Behandlungsarm bei sekundären sicherheitsbezogenen Endpunkten • Aktualisierung der Informationen zu Studienerhebungen, um die Biomarkeranalysen auszuweiten und für

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		eine zusätzliche Entnahme von peripherem Blut und Knochenmark um eine minimale Resterkrankung (MRD, *minimal residual disease*) zu bestimmen **Amendment 3 (17.02.2017)** • Entfernung der geplanten Interim-Analyse und Aktualisierung der Pläne für Primäranalysen, um Reife der PFS-Endpunkte sicherzustellen gemäß Rückmeldung der FDA • Änderung des Studiendesigns, um potenzielles *Roll-Over* zu langfristiger Studienverlängerung zu ermöglichen für Teilnehmer, die sich entscheiden Ibrutinib im Rahmen des Studienprotokolls weiter einzunehmen, wenn es keinen Zugang zu kommerziellem Ibrutinib gibt • Aktualisierung der MRD Informationen, um klarzustellen, dass peripheres Blut oder Knochenmark bei allen Respondern zur Bestimmung von MRD verwendet wird, sofern dies verfügbar ist
4	Probanden/Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	**Einschlusskriterien:** <u>Krankheitsbezogene Einschlusskriterien:</u> 1. Diagnose von CLL/SLL in Übereinstimmung mit den *International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia* (IWCLL)-Kriterien) 2. 65 Jahre oder älter; jüngere Patienten mussten mindestens eines der nachfolgenden Kriterien erfüllen a. *Cumulative Illness Rating Score* (CIRS) > 6 b. Geschätzte Kreatin-*Clearance* < 70 mL/min (Cockcroft-Gault-Formel) c. del17p (Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung, FISH) oder TP53-Mutation (Polymerase-Kettenreaktion, PCR, oder *Next Generation Sequencing*, NGS) 3. Aktive Erkrankung mit Behandlungs-bedarf unter Erfüllung von mindestens einem der nachfolgenden IWCLL Kriterien: a. Nachweisbares progressives Knochenmarksversagen definiert durch die Ausbildung oder Verschlechterung einer Anämie (Hämoglobin < 10 g/dL) und/oder

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Thrombozytopenie (Thrombozyten < 100.000/µL) b. Massive (≥ 6 cm unter dem linken Rippenbogen), progressive oder symptomatische Splenomegalie c. Massive Lymphknoten (längster Durchmesser mindestens 10 cm) oder progressive oder symptomatische Lymphadenopathie d. Progressive Lymphozytose mit einem Anstieg von mehr als 50 % innerhalb von 2 Monaten oder eine Lymphozyten-Verdopplungszeit (LDT) < 6 Monate. Berechnung der LDT durch lineare Extrapolation der zweiwöchig ermittelten absoluten Lymphozytenzahl über einen Beobachtungszeitraum von 2-3 Monaten. Bei Patienten mit einer initialen Anzahl an Blutlymphozyten von < 30.000/µL sollte die LDT nicht als Einzelparameter zur Indikation einer Behandlung herangezogen werden. Ausschluss von anderen Faktoren als CLL, die zu einer Lymphozytose oder Lymphadenopathie führen (z.B. Infektionen) e. Autoimmunhämolytische Anämie und/oder immune Thrombozytopenie mit einem schlechten Ansprechen auf Kortikosteroide oder eine andere Standardtherapie – Autoimmunhämolytische Anämie ist definiert durch mindestens einen Hämolysemarker (indirektes Bilirubin über der oberen Grenze des Normalbereichs (ULN) unabhängig von einer Lebererkrankung, erhöhte Laktatdehydrogenase (über ULN) ohne eine alternative Ätiologie, oder eine erhöhte absoluten Anzahl an Retikulozyten (über ULN) oder Knochenmarkserythropoese (unabhängig von Blutungen)) und mindestens einen Marker eines direkten oder indirekten Autoimmunmechanismus (positives direktes Antiglobulin für IgG oder C3d, Kälteagglutinine) – Immunthrombozytopenie definiert durch eine Thrombo-

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		zytenanzahl von ≤ 100.000/µL und erhöhte Megakaryozyten in der Knochenmarksunter-suchung f. Konstitutionelle Symptome, definiert durch mindestens eines der folgenden krankheitsbezogenen Symptome oder Zeichen, die in der Patientenakte vor Randomisierung dokumentiert wurden: – Ungewollter Gewichtsverlust > 10 % innerhalb von 6 Monaten vor der Screening-Phase – Signifikante Fatigue (Unfähigkeit zu Arbeiten oder normale Tätigkeiten auszuüben) – Fieber > 100,5°F oder 38,0°C für 2 Wochen oder länger vor der Screening-Phase ohne Anzeichen einer Infektion – Nachtschweiß für mehr als 1 Monat vor der Screening-Phase ohne Anzeichen einer Infektion 4. Messbare Lymphknotenkrankheit durch Computertomographie (CT), definiert durch mindestens einen Lymphknoten mit einem längsten Durchmesser von > 1,5 cm an zuvor unbestrahlter Körperstelle. Eine bestrahlte Läsion kann nur zur Beurteilung der Erkrankung herangezogen werden, wenn eine dokumentierte Progression der Läsion seit dem Ende der letzten Radiotherapie vorliegt <u>Laboratorische Einschlusskriterien</u> 5. Angemessene hämatologische Funktion unabhängig von unterstützenden Transfusionen und Wachstumsfaktoren für mindestens 7 Tage vor der Screening-Phase und Randomisierung: a. Absolute Anzahl an Neutrophilen ≥ 1,0 x 10^9/L b. Anzahl an Thrombozyten > 50 x 10^9/L 6. Angemessene Leber- und Nieren-funktion definiert durch: a. Serum Aspartat-Aminotransferase (AST) oder Alanin Aminotrans-aminase (ALT) ≤ 2,5 x ULN b. Geschätzte Kreatin-*Clearance* ≥ 30 mL/min (Cockcroft-Gault-

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Formel) c. Bilirubin ≤ 1,5 x ULN (außer die Erhöhung des Bilirubinwertes ist auf das Gilbert's Syndrom zurückzuführen oder hat einen nicht-hepatischen Ursprung) <u>Demografische Einschlusskriterien</u> 7. Männer und Frauen ≥ 18 Jahre 8. ECOG Status zwischen 0 und 2 <u>Ethische/Andere Einschlusskriterien</u> 9. Einverständnis dazu, sämtliche ambulanten Behandlungen, Laborkontrollen und radiologischen Untersuchungen über den gesamten Studienverlauf an dem Studienzentren zu erhalten, an dem die erste Dosis der Studienmedikation verabreicht wurde 10. Fähigkeit zur schriftlichen Einverständniserklärung sowie zum Verständnis und Einhaltung des Studiendesigns 11. Weibliche Patienten, die nicht fortpflanzungsfähig sind (z.B. postmenopausal – keine Menstruation ≥ 1 Jahre, <u>oder</u> Hysterektomie, <u>oder</u> bilaterale Ligatur der Eileiter, <u>oder</u> bilaterale Oophorektomie). Weibliche, fortpflanzungsfähige Patienten müssen einen negativen Schwangerschaftstest vor Studienbeginn vorweisen 12. Männliche und weibliche Patienten müssen sich dazu bereit erklären innerhalb der Behandlungsphase der Studie und für 90 Tage nach der letzten Dosis Ibrutinib/Chlorambucil oder Obinutuzumab (Frauen mindestens 18 Monate nach der letzten Dosis Obinutuzumab) eine hoch effektive Form der Empfängnisverhütung anzuwenden (z.B. Kondome, Implantate, Injektionspräparate, kombinierte orale Kontrazeptiva, Intrauterinsysteme, sexuelle Abstinenz oder sterilisierter Partner) **Ausschlusskriterien:** 1. Jegliche vorherige Chemotherapie, Radiotherapie, *small molecule* Inhibitoren einschließlich Kinase-Inhibitoren und/oder monoklonale Antikörper zur Behandlung von CLL oder SLL 2. Bekannte Beteiligung des Zentralennervensystems mit Grunderkrankung an

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		CLL/SLL 3. Anamnese anderer Malignitäten, außer: a) Behandlung der Malignität mit kurativer Intention und Abwesenheit einer aktiven Erkrankung für ≥ 3 Jahre vor der ersten Dosis der Studienmedikation sowie ein ärztlich eingeschätztes, niedriges Risiko für ein Rezidiv b) Adäquat behandelter Nicht-Melanom Hautkrebs oder Lentigo Maligna-Melanom ohne Hinweis auf eine Erkrankung c) Adäquat behandeltes Karzinom *in situ* ohne Hinweis auf eine Erkrankung 4. Unkontrollierte autoimmunhämolytische Anämie oder idiopathische thrombozytopenische Purpura, sowie Patienten mit einer abfallenden Hämoglobinkonzentration oder Thrombozytenanzahl sekundär zu einer autoimmunen Zerstörungsreaktion innerhalb von 4 Wochen vor der ersten Dosis der Studienmedikation, oder Patienten mit Bedarf an Prednison (oder Kortikosteroiden) ≥ 20 mg/Tag zur Kontrolle der Autoimmunerkrankung 5. Bekannte oder vermutete Anamnese einer Richter-Transformation 6. Aktuelle Behandlung mit Prednison > 20 mg/Tag innerhalb von 7 Tagen nach Randomisierung, außer zur Prophylaxe oder Behandlung von allergischen Reaktionen 7. Bekannte Hypersensitivität gegen eine oder mehrere der Studienmedikationen 8. Impfung mit lebenden, abgeschwächten Impfstoffen innerhalb der letzten 4 Wochen vor der ersten Dosis der Studienmedikation 9. Jegliche unkontrollierte aktive systemische Infektion oder eine Infektion mit einer notwendigen systemischen Therapie, die innerhalb von ≤ 7 Tagen vor der Randomisierung abgeschlossen wurde 10. Bekannte Blutungsstörungen (z. B. von Willebrand-Erkrankung) oder Hämophilie 11. Anamnese von Schlaganfall oder intrakraniellen Blutungen innerhalb der letzten 6 Monate vor Einschreibung in

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		die Studie 12. Bekannte Anamnese einer Infektion mit humanem Immundefizienz-Virus (HIV) oder aktive Infektion mit Hepatitis B-Virus (HBV) oder Hepatitis C-Virus (HCV). Patienten, die positiv für Hepatitis B Kern-Antikörper oder Hepatitis B Oberflächen-Antikörper oder Hepatitis C-Antikörper sind müssen eine PCR vor Einschreibung in die Studie aufweisen. Patienten mit einer positiven PCR werden von der Studie ausgeschlossen 13. Größerer chirurgischer Eingriff innerhalb der letzten 4 Wochen vor der ersten Dosis der Studienmedikation 14. Jede lebensbedrohliche Erkrankung, Organsystem-Dysfunktion oder jedweder Gesundheitszustand, die nach Einschätzung des Studienarztes die Sicherheit des Patienten oder die Studienergebnisse beeinträchtigen können 15. Gegenwärtig aktive und klinisch signifikante kardiovaskuläre Erkrankungen, wie unkontrollierte Herzrhythmusstörungen oder Herzinsuffizienz der Klasse 3 oder 4 (definiert durch die *New York Heart Association Functional Classification*) oder eine Anamnese von Herzinfarkt, instabiler Angina oder akutem Koronarsyndrom innerhalb der letzten 6 Monate vor der Randomisierung 16. Unfähigkeit Tablettenkapseln zu schlucken oder Malabsorptionssyndrom oder Vorliegen einer Erkrankung, die die gastrointestinale Funktionen beeinträchtigt oder Resektion des Magens oder Dünndarms oder symptomatische entzündliche Darmerkrankung oder Colitis ulcerosa oder partieller oder vollständiger Darmverschluss 17. Begleitbehandlung mit Warfarin oder anderen Vitamin K Antagonisten 18. Notwendige Behandlung mit einem starken Cytochrom P450 (CYP) 3A Inhibitor 19. Schwangerschaft oder Stillzeit 20. Unfähigkeit oder nicht-Bereitschaft an allen notwendigen Studienunter-suchungen/-behandlungen teilzunehmen 21. Unfähigkeit den Zweck und die Risiken

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		der Studie zu verstehen, die Einverständniserklärung zu unterschreiben und die Erlaubnis zur Verwendung von geschützten Gesundheitsinformationen zu erteilen (im Einklang mit nationalen und lokalen datenschutzrechtlichen Bestimmungen)
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Studienorganisation: multizentrisch, international Teilnehmende Länder (Anzahl Standorte): (USA (8), Kanada (1), Italien (8), Türkei (6), Spanien (9), Russland (5), Israel (6), Tschechien (2), Österreich (2), Schweden (4), Frankreich (4), Belgien (2), Polen (2), Großbritannien (3), Australien (6), Neuseeland (3))
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	**Screening-Phase:** Innerhalb von 30 Tagen vor Randomisierung **Behandlungszyklus:** • Jeder Behandlungszyklus umfasst 28 Tage (6 Zyklen insgesamt) **Pre-Progressive Disease (Pre-PD)-Phase:** • Die Pre-PD-Phase ist definiert als Zeitspanne von der Randomisierung bis zur Krankheitsprogression, Tod oder anderen Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch (siehe Punkt 7b) **<u>Prämedikation:</u>** • Tag 1 und Tag 2 des 1. Zyklus: Alle Patienten erhalten zur Reduktion des Risikos von Obinutuzumab-bezogenen Infusionsreaktionen (IRR) Kortikosteroide IV (entweder 20 mg Dexamethason oder 80 mg Methylprednisolon oder ein Äquivalent) mind. 1 Std. vor der Einnahme von Obinutuzumab, orales Analgetikum/Anti-Pyretikum (z.B. 1000 mg Acetaminophen/Paracetamol) und ein Antihistaminika (z.B. 50 mg Diphenhyramine) mind. 30 min. vor der Einnahme von Obinutuzumab • Tag 8 und Tag 15 des 1. Zyklus und an Tag 1 des 2.-6. Zyklus: Alle Patienten erhalten zur Reduktion des Risikos von Obinutuzumab-bezogenen Infusionsreaktionen (IRR) ein orales Analgetikum/Anti-Pyretikum (z.B. 1000 mg Acetaminophen/Paracetamol) mind. 30 min. vor der Einnahme von

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Obinutuzumab und Patienten mit IRR Grad 3 oder Patienten mit einer Lymphozytenzahl von < 25 x 10^9/L erhalten zusätzlich Kortikosteroide i.v. (entweder 20 mg Dexamethason oder 80 mg Methylprednisolon oder ein Äquivalent) mind. 1 Std. vor der Einnahme von Obinutuzumab. Patienten mit IRR Grade ≥ 1 erhalten ein orales Analgetikum/Anti-Pyretikum (z.B. 1000 mg Acetaminophen/Paracetamol) mind. 30 min. vor der Einnahme von Obinutuzumab <u>Behandlungsarm A (Ibrutinib p.o. und Obinutuzumab IV):</u> Ibrutinib • Tägliche, orale Einnahme von 420 mg Ibrutinib (3 x 140 mg Kapseln) bis zur Krankheitsprogression oder unzumutbarer Toxizität • Die erste Dosis Ibrutinib wird nach Eintreffen des Patienten im Studien-zentrum verabreicht (Tag 1). Für alle weiteren Tage wird den Patienten Ibrutinib zur Selbstverabreichung zur Verfügung gestellt. Die Tabletten sollten jeweils zur selben Tageszeit mit 240 mL Wasser im Ganzen eingenommen werden Obinutuzumab • Zyklus 1: 100 mg an Tag 1 über 4 Std. je 25 mg 900 mg an Tag 2 je 50 mg bis max. 400 mg je Std. 1.000 mg an Tag 8 und 15 je 100 mg bis max. 400 mg je Stunde • Zyklus 2-6: 1.000 mg an Tag 1 je 100 mg bis max. 400 mg je Stunde • Im Falle eines permanenten Abbruchs der Obinutuzumab Therapie, wird die Ibrutinib Therapie planmäßig weitergeführt <u>Behandlungsarm B (Chlorambucil p.o. und Obinutuzumab IV für insgesamt 6 Zyklen)</u> Chlorambucil: • Zyklus 1-6: von 0,5 mg/kg KG p.o. an Tag 1 und Tag 15 • Die erste Dosis Chlorambucil wird nach Eintreffen des Patienten im Studien-zentrum verabreicht (Tag 1)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• An den Tagen, an denen die Einnahme von Chlorambucil und Obinutuzumab zusammenfällt, wird Chlorambucil im Studienzentrum verabreicht (Tag 1 + 15 von Zyklus 1 und Tag 1 von Zyklus 2-6). An allen anderen Tagen wird Chlorambucil den Patienten zur Selbstverabreichung zur Verfügung gestellt (Tag 15 von Zyklus 2-6) • Bei Patienten, die Schwierigkeiten bei der Einnahme der gesamten Dosis Chlorambucil auf einmal haben, kann die Einnahme der Tabletten in 2-3 Portionen über 8 Stunden an einem Tag erfolgen Obinutuzumab: • Zyklus 1: 100 mg an Tag 1 über 4 Std. je 25 mg 900 mg an Tag 2 je 50 mg bis max. 400 mg je Std. 1.000 mg an Tag 8 und 15 je 100 mg bis max. 400 mg je Stunde • Zyklus 2-6: 1.000 mg an Tag 1 je 100 mg bis max. 400 mg je Stunde • Im Falle eines permanenten Abbruchs der Obinutuzumab Therapie, wird die Chlorambucil Therapie planmäßig weitergeführt <u>*Next-Line* Ibrutinib Monotherapie (*cross-over*)</u> Patienten in Studienarm B mit einer bestätigten Krankheitsprogression (durch *independent review committee*, IRC) können bei Erfüllung der nachfolgenden Kriterien eine *next-line* Ibrutinib Monotherapie erhalten: • IRC bestätigte Krankheitsprogression und Zustimmung des Sponsors • ECOG Status ≤ 3 • Thrombozytenzahl ≥ 25.000/µL • Keine unkontrollierte aktive systemische fungale, bakterielle, virale oder andere Infektion (definiert durch anhaltende Symptome einer Infektion ohne Verbesserung trotz einer geeigneten Antibiotikatherapie oder anderen Behandlung) • Keine aktive und klinisch signifikante kardiovaskuläre Erkrankung, wie unkontrollierte Herzrhythmusstörungen, Herzinsuffizienz oder Herzerkrankung der Klasse 3 oder 4 (definiert durch die

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		New York Heart Association Functional Classification) oder eine Anamnese von Herzinfarkt, instabiler Angina oder akutem Koronarsyndrom innerhalb der letzten 6 Monate vor der Randomisierung • Erholung nach akuter Toxizität durch eine vorherige Chemotherapie, Radiotherapie, investigative Studienmedikamente oder experimentelle Behandlungen (nicht-hämatologische Toxizitäten werden durch Grad ≤ 2 des *National Cancer Institute* (NCI) *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) beschrieben) • Keine Richter-Transformation • Keine Notwendigkeit oder Behandlung mit Antikoagulantien wie Warfarin oder äquivalente Vitamin K Antagonisten (z.B. Phenprocoumon) • Männliche und weibliche fortpflanzungsfähige Patienten müssen sich dazu bereit erklären innerhalb der Behandlungsphase der Studie und für 90 Tage nach der letzten Dosis Ibrutinib, Chlorambucil oder Obinutuzumab (Frauen: für mindestens 18 Monate nach der letzten Dosis Obinutuzumab) eine hoch effektive Form der Empfängnisverhütung anzuwenden (z.B. Kondome, Implantate, Injektionspräparate, kombinierte orale Kontrazeptiva, Intrauterinsysteme, sexuelle Abstinenz oder sterilisierter Partner). Post-menopausale Frauen (> 45 Jahre und keine Menstruation > 1 Jahr) und chirurgisch sterilisierte Frauen sind davon ausgeschlossen. • Keine Anamnese von Schlaganfall oder intrakraniellen Blutungen innerhalb von 6 Monate ***Follow-Up*-Phase:** Beginn nach *End-of-Treatment Visit* (30 Tage ± 3 Tage nach Beendigung der Studienbehandlung oder vor Beginn einer nachfolgenden antineoplastischen Therapie) • Patienten mit IRC-bestätigter Krankheitsprogression, die nicht mehr für eine Monotherapie mit Ibrutinib geeignet sind, werden etwa alle 3 Monate (± 7 Tage) kontaktiert. Erhebung von Überleben, alle alternative nachfolgenden antineoplastischen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Therapien (Ansprechen, einschließlich des besten Ansprechens für jedes Therapieregime, der Krankheitsprogression und dem Datum der Krankheitsprogression, falls verfügbar) sowie andere Malignitäten bis zum Tod des Patienten, Rückzug der Einverständniserklärung, *lost-to-follow-up* oder Studienende
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**Primäres Zielkriterium:** • Untersuchung der Wirksamkeit von Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab im Vergleich zu Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab auf das PFS von Patienten mit CLL oder SLL • Bewertung der Wirksamkeit durch IRC nach modifizierten IWCLL 2008 Kriterien (Modifikation: eine unter Behandlung auftretende Lymphozytose wird unter Abwesenheit weiterer Zeichen und Symptome einer Krankheitsprogression <u>nicht</u> als behandlungsbedürftig beurteilt) **Sekundäre Zielkriterien:** • Vergleich der Behandlungsgruppen bezüglich: <u>Effektivität</u> • Gesamtansprechen (*Overall Response Rate*, ORR) bewertet durch IRC nach IWCLL 2008 Kriterien • Minimale Resterkrankung (MRD-Negativität) • Gesamtüberleben (*Overall survival*, OS) • Hämatologische Verbesserung gemessen an Hämoglobin und der Thrombozytenzahl • Patientenberichtete Endpunkte (PRO) nach *Euro QoL 5 Dimension Questionnaire* (EQ-5D-5L) <u>Sicherheit</u> • Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit von Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab im Vergleich zu Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab • Beurteilung der Obinutuzumab-bezogenen Infusionsreaktionen nach Behandlungsarm **Explorative Zielkriterien:** • Ereignisfreies Überleben (*Event free*

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		survival) • Zeit bis zur nachfolgenden Therapie (*Time to next treatment*, TTnT) • Klonale Evolution – Erwerb neuer zytogenetischer Abnormalitäten • Identifizierung prognostischer Biomarker zur Effektivität und/oder zu krankheitsbezogenen Resistenz-mechanismen • Untersuchung der *medical resource utilization* (MRU) (z.B. die Notwendigkeit zu einer stationären Aufnahme, Transfusion und der Einsatz von Wachstumsfaktoren) • Bestimmung einiger pharmakokine-tischen (PK) Eigenschaften von Ibrutinib in Patienten mit CLL oder SLL und Identifizierung (falls vorhanden) von beeinflussenden Kovariaten (z.B. Alter, Geschlecht, Körpergröße, Ethnizität) der Ibrutinib Exposition **Definitionen** • PFS: Zeitraum zwischen Rando-misierung und Krankheitsprogression (bewertet durch IRC) oder Tod jeglicher Ursache • ORR: Anteil der Patienten mit vollständigem Ansprechen (*complete response*, CR), vollständigem Ansprechen mit unvollständiger Knochenmarksregeneration (CR *with inclomplete bone marrow recovery*, CRi), nodularem partiellen Ansprechen (*nodular partial response*, nPR) oder partiellem Ansprechen (*partial response*, PR) während des Studienverlaufs, bewertet durch IRC nach modifizierten IWCLL 2008 Kriterien • MRD-Negativität: Anteil an Patienten mit < 1 CLL Zelle je 10.000 Leukozyten bestimmt mittels Durchflusszytometrie eines Knochenmarkaspirats oder einer peripheren Blutprobe per Zentrallabor • OS: Zeitraum zwischen Randomisierung und Tod jeglicher Ursache • Hämatologische Verbesserung: Erhöhung der Hämoglobinkonzentration um ≥ 2 g/dL zur Baseline für ≥ 56 Tage ohne Bluttransfusion oder der Gabe von Wachstumsfaktoren oder Erhöhung der Thrombozytenanzahl um ≥ 50 % zur Baseline • EQ-5D-5L: Standardisiertes Verfahren zur Ermittlung des Gesundheitsstatus

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		(*utility score* zwischen 0,0 und 1,0). Anteil an Patienten mit einem Anstieg des Nutzwertes ≥0,08 Punkte über dem Baselinewert oder vor Beginn der anschließenden antineoplastischen Therapie • Ereignisfreies Überleben: Abwesenheit der Ereignisse Krankheitsprogression, Tod oder Nichtansprechen innerhalb von 12 Monaten nach der Randomisierung. Nicht erreichen eines IRC bestätigten Ansprechens (CR, Cri, nPR oder PR) am oder vor dem 365. Studientag oder Beginn einer nachfolgenden Therapie • TTnT: Zeitraum zwischen Randomisierung und Beginn einer weiterführenden unbestimmten Behandlung von CLL/SLL oder Richter´s-Syndrom. • Klonale Evolution: Anteil an Patienten mit neuen zytogenetischen Abnormalitäten (del11q, del17p oder Trisomie 21) oder andere zytogenetische Abnormalitäten • MRU: Anzahl und Tage mit Aufenthalt in einer Notaufnahme, Anzahl und Tage der Krankenhausaufenthalte. Anzahl der Probanden mit gleichzeitiger Behandlung von Transfusionen und Wachstumsfaktoren
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn vorgenommen.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	• Geplante Randomisierung von etwa 212 Patienten • Berechnung der Fallzahl unter Berücksichtigung von: – Randomisierungsverhältnis 1:1 – Medianes PFS von 27 Monaten in Behandlungsarm B (Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab) – *Target Hazard Ratio* von 0,55, was einem medianen PFS von 49,1 Monaten für Behandlungsarm A (Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab) entspricht • Unter der Annahme einer Einschreiberate von 18 Patienten pro Monat werden etwa 212 Patienten an der Studie teilnehmen, so dass 94 PFS Ereignisse nach etwa 36 Monaten der Randomisierung des ersten Patienten erreicht werden • Darauf basierend besitzt die Studie

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		mindestens 80 % statistische Power, um ein statistisches Signifikanzlevel von 5 % (2-seitig) bei einer exponentiellen PFS Verteilung zu erreichen
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	**Vorzeitiger Abbruch der Studienbehandlung** Die Studienbehandlung wird bei Auftreten eines der folgenden Ereignisse abgebrochen: • Krankheitsprogression • Unzumutbare Toxizität: eine interkurrente Erkrankung oder unerwünschte Ereignisse, die die weitere Verabreichung von Ibrutinib verhindern • Widerrufen der Einverständniserklärung durch den Patienten • Entscheidung des Studienarztes (z.B. aufgrund wiederholter Zuwiderhandlungen, signifikanten Abweichungen vom Studienprotokoll oder zum bestem Interesse für den Patienten) • Beendigung der Studie durch den Sponsor • Schwangerschaft des Patienten • Tod Patienten, deren Studienbehandlung abgebrochen wird, durchlaufen eine Abschlussuntersuchung (*End-of-Treatment Visit*) und werden bezüglich Krankheitsprogression und Überleben nachbeobachtet **Ausschluss von der Studie ohne weiteren *follow-up*** • Widerrufen der Einverständniserklärung zur Nachbeobachtung (*follow-up*) durch den Patienten • *Lost to follow-up* • Beendigung der Studie durch den Sponsor • Tod
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Zentral vergebene Randomisierungscodes durch *Interactive Web Response System* (IWRS) oder durch ein vom Sponsor zur Verfügung gestelltes alternatives System
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Es wurden zwei Randomisierungslisten erstellt, eine pro geografischer Region (Nord Amerika vs. übrige Welt). Die Randomisierung erfolgte jeweils stratifiziert nach: • ECOG Status (0-1 vs. 2)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Zytogenetik: – del17p – del11q ohne del17p – andere (weder del17p noch del11q) Randomisierung sollte so zeitnah wie möglich vor der erwarteten ersten Studienmedikation erfolgen, jedoch nicht später als 3 Tage vor der ersten Medikamenteneinnahme
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?	Die Randomisierungscodes wurden von zentraler Stelle (IWRS oder durch ein vom Sponsor zur Verfügung gestelltes alternatives Systems) an die Studienzentren verteilt
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden/Patienten und/oder b) diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten, und/oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Nicht verblindet b) Nicht verblindet c) Teilweise nicht verblindet, IRC war hinsichtlich der Studienbehandlung verblindet
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Alle statistischen Hypothesentests und die 95 %-Konfidenzintervalle (KI) werden 2-seitig durchgeführt. **Primäre Endpunkt Analyse:** • Analyse auf Basis aller Patienten, die randomisiert wurden (*Intent-to-Treat* (ITT) Population) • PFS: Die Primärhypothese wird mit einem Fehler 1. Art von 0,05. Schätzung durch Kaplan-Meier-Methode (Median und 95 %-KI), Vergleich der Gruppen mittels stratifiziertem Log-Rank-Test, *Hazard Ratio* (HR) und 95 %-KI basierend auf stratifiziertem Cox Regressionsanalyse (*Cox proportional hazards model*) Die Stratifizierungsfaktoren beinhalten (ECOG PS (0-1 und 2) und zytogenetische Merkmale (del 17p, del 11p ohne del 17p und weder del 11p

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		noch del 17p) **Sekundäre Endpunkt Analyse:** • ORR (CR,Cri, nPR oder PR) : Vergleich der Gruppen mittels stratifiziertem Cochran-Mantel-Haenszel Chi Quadrat-Test für die Stratifizierungsfaktoren (ECOG PS (0-1 und 2) und zytogenetische Merkmale (del 17p, del 11p ohne del 17p und weder del 11p noch del 17p) • OS: Schätzung durch Kaplan-Meier-Methode (Median und 95 %-KI), Vergleich der Gruppen mittels stratifiziertem Log-Rank-Test, HR und 95 %-KI basierend auf stratifiziertem Cox Regressionsanalyse. Die Stratifizierungsfaktoren beinhalten (ECOG PS (0-1 und 2) und zytogenetische Merkmale (del 17p, del 11p ohne del 17p und weder del 11p noch del 17p) • MRD-Negativität: Vergleich der Gruppen mittels unstratifiziertem Cochran-Mantel-Haenszel Chi Quadrat-Test • Hämatologischer Verbesserung: Erhebung des Anteils der Patienten mit hämatologischer Verbesserung und Vergleich der Gruppen mittels Chi Quadrat-Test • Rate nachhaltiger Verbesserung der Thrombozytenzahl: Vergleich der Gruppen mittels Chi Quadrat-Test • Rate der Infusionsreaktionen an der Einstichstelle: Vergleich der Gruppen mittels Fisher's exaktem Test für unerwünschte Ereignisse mit einem CTCAE Grad ≥3 oder schwerwiegende unerwünschte Ereignisse • EQ-5D-5L: Erhebung des *utility score* und Vergleich der Veränderung zur Baseline mittels *Analysis of Covariance* (ANCOVA) Modell mit den Behandlungsarmen als Faktor und der Baseline-Punktewerte als Kovariate **Explorative Endpunktanalyse:** • PK Eigenschaften von Ibrutinib: Analyse der PK Population mittels *nonlineare mixed-effects* Modell • Ereignisfreies Überleben: Schätzung durch Kaplan-Meier-Methode (Median

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		und 95 %-KI), Vergleich der Gruppen mittels stratifiziertem Log-Rank-Test, HR und 95 %-KI basierend auf stratifiziertem Cox Regressionsanalyse. Die Stratifizierungsfaktoren beinhalten (ECOG PS (0-1 und 2) und zytogenetische Merkmale (del 17p, del 11p ohne del 17p und weder del 11p noch del 17p) • TTnT: Schätzung durch Kaplan-Meier-Methode (Median und 95 % KI), Vergleich der Gruppen mittels stratifiziertem Log-Rank-Test, HR und 95 %-KI basierend auf stratifiziertem Cox Regressionsanalyse. Die Stratifizierungsfaktoren beinhalten (ECOG PS (0-1 und 2) und zytogenetische Merkmale (del 17p, del 11p ohne del 17p und weder del 11p noch del 17p) • MRU: Zusammenfassung der explorativen Endpunkte durch deskriptive Statistiken während der ersten 9 Monate der Studienbehandlung • Identifizierung prognostischer Biomarker zur Effektivität: HR und 95 %-KI basierend auf stratifiziertem Cox Regressionsanalyse. **Analyse der Sicherheit:** • Analyse auf Basis aller Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (Ibrutinib oder Chlorambucil oder Obinutuzumab) erhalten haben (*Safety Population*) • Zusammenfassung aller erhobener Sicherheitsdaten (unerwünschte Ereignisse, klinische Laboruntersuchungen und andere sicherheitsbezogene Endpunkte) nach Behandlungsarmen unter Verwendung von Mittelwerten, Standardabweichungen, Mediane für kontinuierliche Variablen und Prozentsätze für kategoriale Variablen
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Für PFS wurden in Subgruppenanalysen (nach *Baseline*-Charakteristika) Hazard Ratio und 95 %-KI basierend auf Cox Regressionsanalyse berechnet.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	

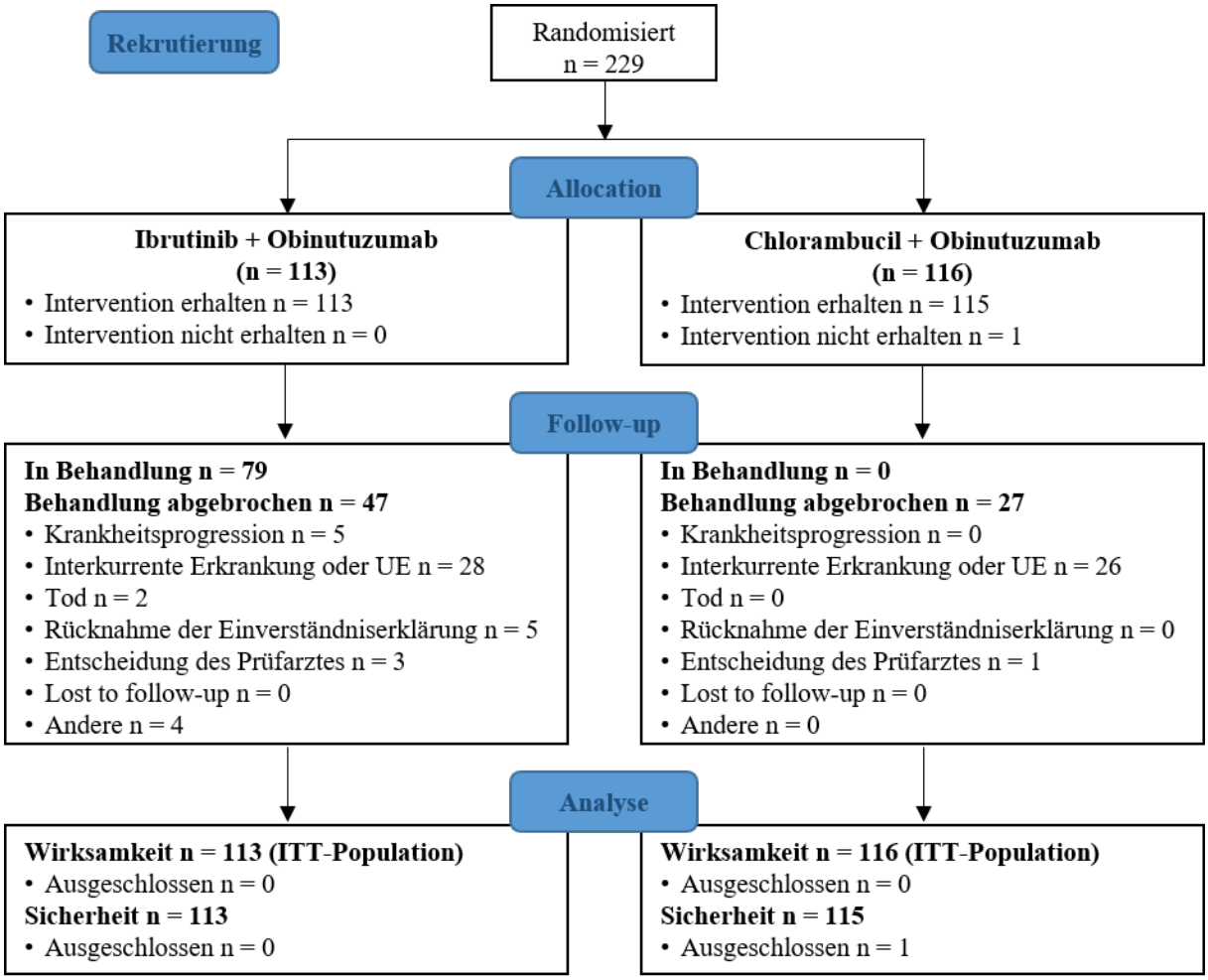
Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	**Behandlungsarm A:** a) n = 113 b) n = 113 c) n = 113 **Behandlungsarm B:** a) n = 116 b) n = 115 c) n = 116
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	**Behandlungsarm A:** <u>Ibrutinib p.o.</u> <u>Studienabbrecher: n = 34</u> Gründe für den Studienabbruch: • Krankheitsprogression: n = 4 • Interkurrente Erkrankungen oder unerwünschte Ereignisse: n = 18 • Tod: n = 2 • Rücknahme der Einverständniserklärung durch den Patienten: n = 4 • Entschluss durch den Prüfarzt: n = 3 • Andere: n = 3 <u>Obinutuzumab i.v.:</u> <u>Studienabbrecher: n = 13</u> Gründe für den Studienabbruch: • Krankheitsprogression: n = 1 • Interkurrente Erkrankungen oder unerwünschte Ereignisse: n = 10 • Tod: n = 0 • Rücknahme der Einverständniserklärung durch den Patienten: n = 1 • Entschluss durch den Prüfarzt: n = 0 • Andere: n = 1 **Behandlungsarm B:** <u>Chlorambucil p.o.:</u> <u>Studienabbrecher insgesamt: n = 12</u> Gründe für den Studienabbruch: • Krankheitsprogression: n = 0 • Interkurrente Erkrankungen oder unerwünschte Ereignisse: n = 11 • Tod: n = 0 • Rücknahme der Einverständniserklärung durch den Patienten: n = 0 • Entschluss durch den Prüfarzt: n = 1 • Andere: n = 0 <u>Obinutuzumab IV.:</u>

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Studienabbrecher insgesamt: n = 15 Gründe für den Studienabbruch: • Krankheitsprogression: n = 0 • Interkurrente Erkrankungen oder unerwünschte Ereignisse: n = 15 • Tod: n = 0 • Rücknahme der Einverständniserklärung durch den Patienten: n = 0 • Entschluss durch den Prüfarzt: n = 0 • Andere: n = 0
14	Aufnahme/Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung	**Studienbeginn:** Oktober 2014 **Studienende:** März 2018
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Beendigung der Studie nach Prüfplan

a: nach CONSORT 2010.

ALT: Alanin-Aminotransferase; ANCOVA: *Analysis of Covariance*; AST: Aspartat-Aminotransferase; °C: Grad Celsius; CIRS: *Cumulative Illness Rating Score*; CLL: chronische lymphatische Leukämie (*chronic lymphocytic leukemia*); CR: vollständiges Ansprechen; CRi: vollständiges Ansprechen mit unvollständiger Knochenmarksregeneration; CT: Computertomographie; CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; CYP: Cytochrom P; ECOG-PS: *Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status*; EQ-5D-5L: *Euro QoL 5 Dimension Questionnaire*; F: Fahrenheit; FDA: *Food and Drug Administration*; FISH: Fluoreszenz in-situ Hybridisierung; HBV: Hepatitis B-Virus; HCV: Hepatitis C-Virus; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; Ig: Immunglobulin; IRC: *Independent Review Committee*; ITT: *Intention to Treat*; i.v.: intravenös; IWCLL: *International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia*; IWRS: *Interactive Web Response System*; kg KG: Kilogramm Körpergewicht; LDT: Lymphozyten-Verdopplungszeit; MRD: minimale Resterkrankung (*minimal residual disease*); MRU: *Medical Resource Utilization*; NCI: *National Cancer Institute*; NGS: *Next Generation Sequencing*; nPR: nodulares partielles Ansprechen; ORR: Gesamtansprechen; OS: Gesamtüberleben; PCR: Polymerase-Kettenreaktion; PFS: Progressionsfreies Überleben; PK: Pharmakokinetik; p.o.: oral verabreicht (per os); PR: Partielles Ansprechen; PRO: *Patient-reported Outcome*; Pre-PD: *Pre-progressive Disease*; SLL: kleinzelliges lymphozytisches Lymphom (*small lymphocytic lymphoma*); TTnT: Zeit bis zur nachfolgenden Therapie; ULN: Obere Grenze des Normalbereichs (*upper limit of normal*)

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.


Rekrutierung
Randomisiert
n = 229
Allocation
Ibrutinib + Obinutuzumab
(n = 113)
• Intervention erhalten n = 113
• Intervention nicht erhalten n = 0
Chlorambucil + Obinutuzumab
(n = 116)
• Intervention erhalten n = 115
• Intervention nicht erhalten n = 1
Follow-up
In Behandlung n = 79
Behandlung abgebrochen n = 47
• Krankheitsprogression n = 5
• Interkurrente Erkrankung oder UE n = 28
• Tod n = 2
• Rücknahme der Einverständniserklärung n = 5
• Entscheidung des Prüfarztes n = 3
• Lost to follow-up n = 0
• Andere n = 4
In Behandlung n = 0
Behandlung abgebrochen n = 27
• Krankheitsprogression n = 0
• Interkurrente Erkrankung oder UE n = 26
• Tod n = 0
• Rücknahme der Einverständniserklärung n = 0
• Entscheidung des Prüfarztes n = 1
• Lost to follow-up n = 0
• Andere n = 0
Analyse
Wirksamkeit n = 113 (ITT-Population)
• Ausgeschlossen n = 0
Sicherheit n = 113
• Ausgeschlossen n = 0
Wirksamkeit n = 116 (ITT-Population)
• Ausgeschlossen n = 0
Sicherheit n = 115
• Ausgeschlossen n = 1

Studie Burger 2019

Tabelle 4-96 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Burger 2019

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	**Zielsetzung und Fragestellung:** Bewertung der Wirksamkeit von Ibrutinib im Vergleich zu Ibrutinib in Kombination mit Rituximab bei Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) oder kleinzelligem lymphozytischen Lymphom (SLL).
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	**Allokation**: randomisiert (Studienarm A: Ibrutinib und B: Ibrutinib + Rituximab) Zuteilungsverhältnis: 1:1; Randomisierungs-einheit: Studienteilnehmer; Stratifizierung der Randomisierung nach: • Zytogenetischen Risikofaktoren (TP53-Mutation/del17p, del11q ohne del17p oder TP53 Mutation oder unmutiert/unbekannt) • *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) Status **Verblindung**: nicht verblindet (*open label*) **Studienhorizon**t: etwa 7 Jahre **Design**: zweiarmig **Studienorganisation**: ein Studienzentrum **Phase**: II
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	k. A.
4	Probanden/Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	**Einschlusskriterien:** 1. Patienten mit vorbehandelter CLL oder SLL mit einer Indikation für eine Behandlung gemäß der IWCLL-Kriterien 2008 **2.** Unbehandelte Patienten mit 17p Deletion (del17p) oder TP53 Mutation **3.** Adäquate Leber und Nierenfunktion 4. Abwesenheit einer aktiven Infektion 5. Alter ≥ 18 Jahre 6. ECOG Status: 0-2 **Ausschlusskriterien:** • Unkontrollierte autoimmune

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		hämolytische Anämie • Autoimmune Thrombozytopenie • Schwere hämatopoetische Insuffizienz • Blutungsneigung oder Gerinnungsstörung • Kürzliches Blutungsereignis • Behandlung mit Warfarin • Schwangerschaft oder Stillzeit
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Studienorganisation: ein Studienzentrum in den USA (The University of Texas, MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	***Screening*-Phase:** k. A. **Behandlungs-Phase:** Behandlungsarm A (Ibrutinib): • Kontinuierliche, orale Einnahme von 420 mg Ibrutinib einmal täglich (1 Zyklus = 28 Tage) • Die Behandlung erfolgt bis zum Nachweis einer Krankheitsprogression oder dem Auftreten einer Toxizität, die eine weitere Behandlung verbietet. Behandlungsarm B (Ibrutinib + Rituximab): • Kontinuierliche, orale Einnahme von 420 mg Ibrutinib einmal täglich in Kombination mit • der wöchentlichen Verabreichung von 375 mg/m^2 Rituximab (i. v.) über 4 Wochen (1 Zyklus), gefolgt von einer i. v-Gabe von Rituximab alle 4 Wochen bis Zyklus 6 • Die Behandlung erfolgt bis zum Nachweis einer Krankheitsprogression oder dem Auftreten einer Toxizität, die eine weitere Behandlung verbietet. ***Follow up*-Phase:** k. A.
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:** • Progressionsfreies Überleben (PFS) **Sekundäre Zielkriterien:** • k. A. **Explorative Zielkriterien:** • k. A. **Erhebungsmethoden und -zeitpunkte:** PFS: Definiert als Zeitraum von Behandlungsbeginn bis zum Eintritt einer Progression oder des Todes. Progression wird anhand der IWCLL-Kriterien 2008 definiert

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		als progressive Lymphadenopathie, progressive Lymphozytose, progressive Zytopenie oder Richter Transformation.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	k. A.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahl (208 Patienten) wurde so gewählt, um einen Unterschied von 15 % im 2-Jahres-PFS mit einer Power von 81,3 % und einer Typ-I-Fehler-Wahrscheinlichkeit von 0,05 (2-seitig) zu erreichen. Es wird ein 2-Jahres-PFS von 74 % im Ibrutinib-Arm und 89 % im Ibrutinib + Rituximab-Arm angenommen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	**Interimsanalyse** • k. A. **Vorzeitiger Abbruch der Studien-behandlung** • Die Behandlung erfolgt bis zum Nachweis einer Krankheitsprogression oder dem Auftreten einer Toxizität, die eine weitere Behandlung verbietet.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	k. A.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung wurde stratifiziert nach: • Zytogenetischen Risikofaktoren (TP53-Mutation/del17p, del11q ohne del17p oder TP53 Mutation oder unmutiert/unbekannt) • *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) Status
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	k. A.
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?	k. A.
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) unverblindet b) unverblindet c) unverblindet

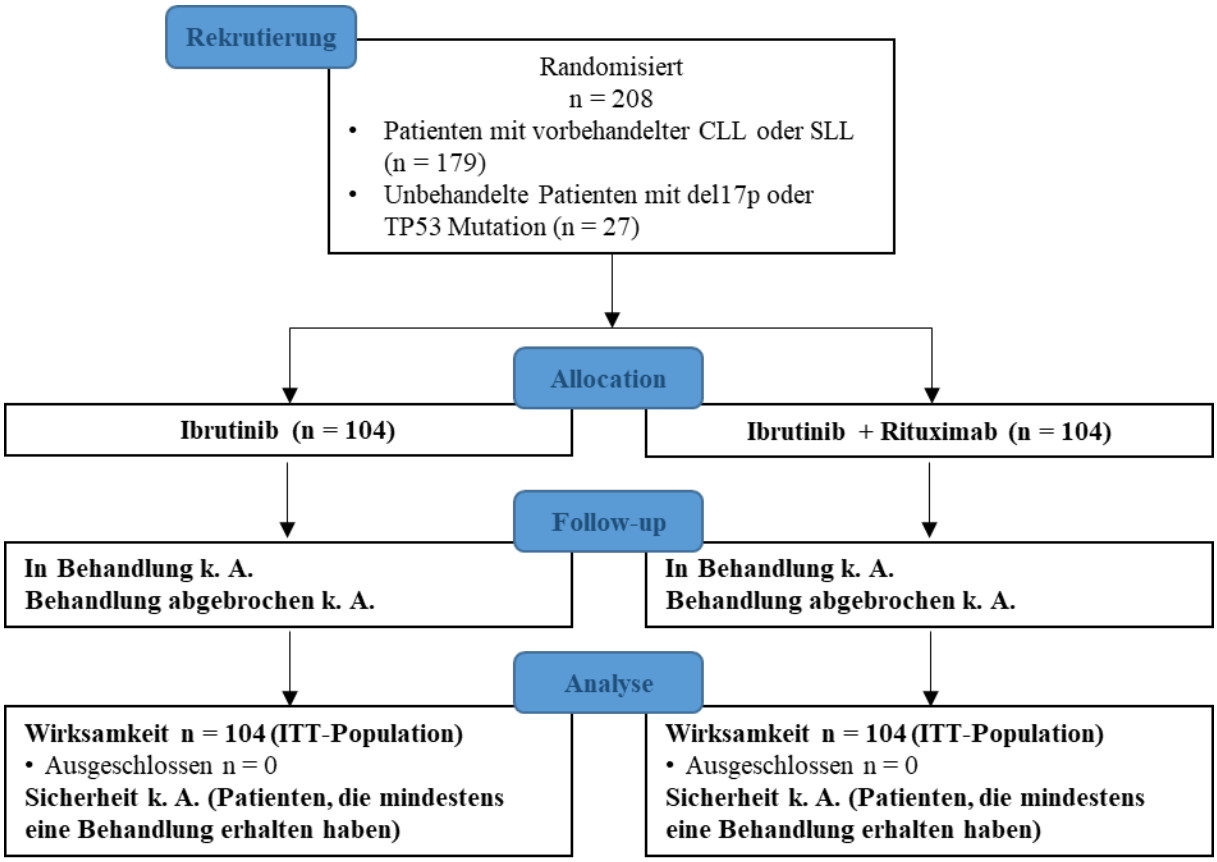
Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	k. A.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Primäre Endpunkt Analyse:** • PFS: Basierend auf der *Intent-to-Treat* (ITT) Population, Schätzung durch Kaplan-Meier Methode, Vergleich der Gruppen mittels stratifiziertem Log Rank Test, Subgruppenanalysen mittels unstratifiziertem Cox-Modell. **Sekundäre Endpunkt Analyse:** • Gesamtansprechen (ORR): k. A. • OS: Basierend auf der *Intent-to-Treat* (ITT) Population, Schätzung durch Kaplan-Meier Methode, Vergleich der Gruppen mittels stratifiziertem Log Rank Test, Subgruppenanalysen mittels unstratifiziertem Cox-Modell. **Explorative Endpunktanalyse:** • k. A.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	k. A.
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	**Behandlungsarm A:** a) 104 b) k. A. c) 104 (ITT-Population) **Behandlungsarm B:** a) 104 b) k. A. c) 104 (ITT-Population)

13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	k. A. auf Gruppenebene.
		Gründe für den Behandlungsabbruch in der Gesamtgruppe:
		• Tod: n = 6
		• Toxizität: n = 30
		  • Infektion: n = 6
		  • Nausea/Diarrhoe: n = 3
		  • Arthralgie: n = 3
		  • Hautausschlag: n = 2
		  • Blutungsereignis: n = 2
		  • Hautausschlag: n = 2
		  • Autoimmune Zytopenie: n = 2

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation

		• Andere Toxizitäten
		• Krankheitsprogression: n = 13
		• Andere Ursachen: n = 21
		  • Behandlung einer Krebserkrankung: n = 7
		  • Non-*Compliance*
		  • Durchführen einer anderen CLL-behandlung

14	Aufnahme/Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung	**Studienbeginn:** 06. Dezember 2013 **Studienende:** 03. Januar 2018
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Beendigung der Studie.
a: nach CONSORT 2010.		



Studie Woyach 2018

Tabelle 4-97 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Woyach 2018

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	**Fragestellungen:** 1. Ist die Behandlung mit Ibrutinib oder die Behandlung mit Ibrutinib in Kombination mit Rituximab einer Behandlung mit Bendamustin in Kombination mit Rituximab bei älteren Patienten mit unbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) überlegen? 2. Führt die Zugabe von Rituximab zu einer Ibrutinib-Monotherapie zu einer verbesserten Wirksamkeit?
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	**Allokation**: randomisiert (Studienarm A: Bendamustin + Rituximab, B: Ibrutinib; C: Ibrutinib + Rituximab) Zuteilungsverhältnis: 1:1:1; Randomisierungseinheit: Studienteilnehmer; Stratifizierung der Randomisierung nach: • ZAP70 Methylierungsstatus (unmethyliert [<20%] vs. methyliert [≥20%]) • Modifiziertem Rai Stadium (mittel vs. hoch) • Del(17p13.1) oder del(11q22.3) Status bestimmt mittels FISH Analyse (ja vs. nein) **Verblindung**: nicht verblindet (*open label*) **Studienhorizon**t: etwa 5 Jahre **Design**: dreiarmig **Studienorganisation**: multizentrisch **Phase**: III
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	k. A.
4	Probanden/Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	**Einschlusskriterien:** 1. Patienten mit unbehandelter CLL gemäß der IWCLL-Kriterien 2008 mit einer Indikation für eine Behandlung gemäß der IWCLL-Kriterien 2008 2. Mittleres oder hohes Risiko gemäß Rai Stadium (Stadium I bis IV)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		3. Alter ≥ 65 Jahre 4. ECOG Status: 0-2 5. Laborparameter: o Absolute Neutrophilenzahl ≥ 1.000/uL o Aspartataminotransferase oder Alaninaminotransferase ≤ 2,5-fach obere Grenze des Normalwertes o Bilirubin ≤ 1,5-fach obere Grenze des Normalwertes o Kreatinin-*Clearance* ≥ 40 mL/min o Thrombozytenzahl ≥ 30.000/µL **Ausschlusskriterien:** 6. Behandlung mit Warfarin oder Heparin 7. Hepatitis B 8. Aktive interkurrente Erkrankung (Herzversagen, instabile Angina, unkontrollierte Arhythmien, Myokardinfarkt, intrakranielle Blutungen, Schlaganfall, HIV mit CD4-Zellzahl < 350 Zellen/mm³) 9. Richter Transformation oder Prolymphozytenleukämie 10. Einnahme von > 20 mg Prednison oder äquivalente Kortikosteroide 11. Einnahme von intravenösen Antibiotika 12. Notwendigkeit eines CYP3A4/5 Inhibitors 13. Mannitol-Allergie 14. Rituximab-Hypersensitivität 15. Operation innerhalb der letzten 10 Tage
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Studienorganisation: 219 Studienzentren in den USA und Kanada
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	***Screening*-Phase:** k. A. **Behandlungs-Phase:** <u>Behandlungsarm A (Bendamustin + Rituximab):</u> • 6 Zyklen Bendamustin (90 mg/m² an Tag 1 und 2 von jedem Zyklus) in Kombination mit • 375 mg/m² Rituximab am Tag vor Tag 1 des 1. Zyklus, gefolgt von 500 mg/m² Rituximab am Tag 1 von Zyklus 2 bis Zyklus 6 • Nach Entscheidung des Prüfarztes kann auf 70 mg/m² Bendamustin beim 1. Zyklus reduziert werden.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Patienten des Behandlungsarms A, die eine Progression hatten, konnten innerhalb eines Jahres nach Progression Ibrutinib erhalten. Behandlungsarm B (Ibrutinib): • 420 mg Ibrutinib einmal täglich bis zu nicht akzeptierbaren toxischen Effekten oder Krankheitsprogression Behandlungsarm C (Ibrutinib + Rituximab): • 420 mg Ibrutinib einmal täglich in Kombination mit • der wöchentlichen Verabreichung von 375 mg/m^2 Rituximab über 4 Wochen beginnend an Tag 1 des 2. Zyklus und danach an Tag 1 von Zyklus 3 bis 6. ***Follow up*-Phase:** k. A.
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:** • Progressionsfreies Überleben (PFS) **Sekundäre Zielkriterien:** • Gesamtüberleben • PFS nach 2 Jahren • Ansprechen **Explorative Zielkriterien:** • Geriatrischer Funktionsstatus **Erhebungsmethoden und -zeitpunkte:** PFS: Definiert als Zeitraum von Randomisierung bis zum Eintritt einer Progression oder des Todes. Progression wird anhand der IWCLL-Kriterien 2008. Daten von Patienten, die zum Zeitpunkt der letzten Erhebungen lebendig waren und keine Krankheitsprogression hatten, wurden zensiert. Daten von Patienten, die eine nicht im Protokoll spezifizierte Behandlung erhielten oder die Einwilligung zurückgezogen haben, wurden ebenfalls zensiert. Gesamtüberleben: k. A. Ansprechen: Erhebung von Ansprechen und Gesamtansprechen wurden anhand von Computertomographie und körperlicher Untersuchung durchgeführt. Eine zentrale Erhebung des der minimalen Resterkrankung im Knochenmark erfolgte in Zyklus 9 anhand von standardisiertem Durchfluss-Assay mit einer Sensitivität von 1 Tumorzelle in 10.000 Zellen. Geriatrischer Funktionsstatus: Das geriatrische *Assessment* beinhaltet einen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Score zu den Aktivitäten des täglichen Lebens (0 bis 14, höhere Scores geben bessere Leistungsfähigkeit an) und die Anzahl an Komorbiditäten.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	k. A.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahl (332 Patienten) wurde so gewählt, um 159 Ereignisse des primären Endpunkts zu finden und eine *Hazard Ratio* von 0,586 für das 2-Jahres-PFS mit einer Power von 90 % und einer Typ-I-Fehler-Wahrscheinlichkeit von 0,025 (1-seitig) zu erreichen (für Ibrutinib + Rituximab vs. Bendamustin + Rituximab und Bendamustin + Rituximab vs. Ibrutinib). Die Fallzahl (332 Patienten) wurde so gewählt, um 119 Ereignisse des primären Endpunkts zu finden und eine *Hazard Ratio* von 0,57 für das 2-Jahres-PFS mit einer Power von 90 % und einer Typ-I-Fehler-Wahrscheinlichkeit von 0,05 (1-seitig) zu erreichen (für Ibrutinib + Rituximab vs. Ibrutinib). Daher wurde eine Gesamtfallzahl von 498 Patienten (166 pro Gruppe) gewählt.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	**Interimsanalyse** • Für den Vergleich von Ibrutinib und Ibrutinib + Rituximab vs. Bendamustin + Rituximab wurden 3 Interimsanalysen geplant. • Für den Vergleich von Ibrutinib + Rituximab vs. Ibrutinib wurden 2 Interimsanalysen geplant. • Basierend auf den Interimsanalysen hat das *Alliance Data and Safety Monitoring Board* im Mai 2018 die Entscheidung getroffen, die Daten freizugeben.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	k. A.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung wurde stratifiziert nach: • ZAP70 Methylierungsstatus (unmethyliert [<20%] vs. methyliert [≥20%]) • Modifiziertem Rai Stadium (mittel vs. hoch) • Del(17p13.1) oder del(11q22.3) Status bestimmt mittels FISH Analyse (ja vs. nein)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax/Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Randomisierung erfolgte mittels einer dynamischer Randomisierungsmethode.
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?	k. A.
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) unverblindet b) unverblindet c) unverblindet
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	k. A.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Primäre Endpunkt Analyse:** • PFS: Basierend auf der *Intent-to-Treat* (ITT) Population, Schätzung durch Kaplan-Meier Methode, Vergleich der Gruppen mittels Log Rank Test. **Sekundäre Endpunkt Analyse:** • Ansprechen: Chi²-Test oder exakter Fisher-Test • OS: Basierend auf der *Intent-to-Treat* (ITT) Population, Schätzung durch Kaplan-Meier Methode, Vergleich der Gruppen mittels Log Rank Test. **Explorative Endpunktanalyse:** • k. A.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Es wurde Subgruppenanalysen anhand der Stratifizierungsfaktoren durchgeführt.
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	**Behandlungsarm A:** a) 183 b) 169 c) 176 **Behandlungsarm B:** a) 182 b) 175

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		c) 178 **Behandlungsarm C:** a) 182 b) 169 c) 170
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	k. A.
14	Aufnahme/Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung	**Studienbeginn:** 09. Dezember 2013 **Studienende:** 07. August 2018
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Basierend auf den Ergebnissen der präspezifizierten 2. Interimsanalysen für den Vergleich von Ibrutinib und Ibrutinib + Rituximab vs. Bendamustin + Rituximab und der 3. Interimsanalyse für den Vergleich von Ibrutinib + Rituximab vs. Ibrutinib hat das *Alliance Data and Safety Monitoring Board* im Mai 2018 die Entscheidung getroffen, die Daten freizugeben.
a: nach CONSORT 2010.		

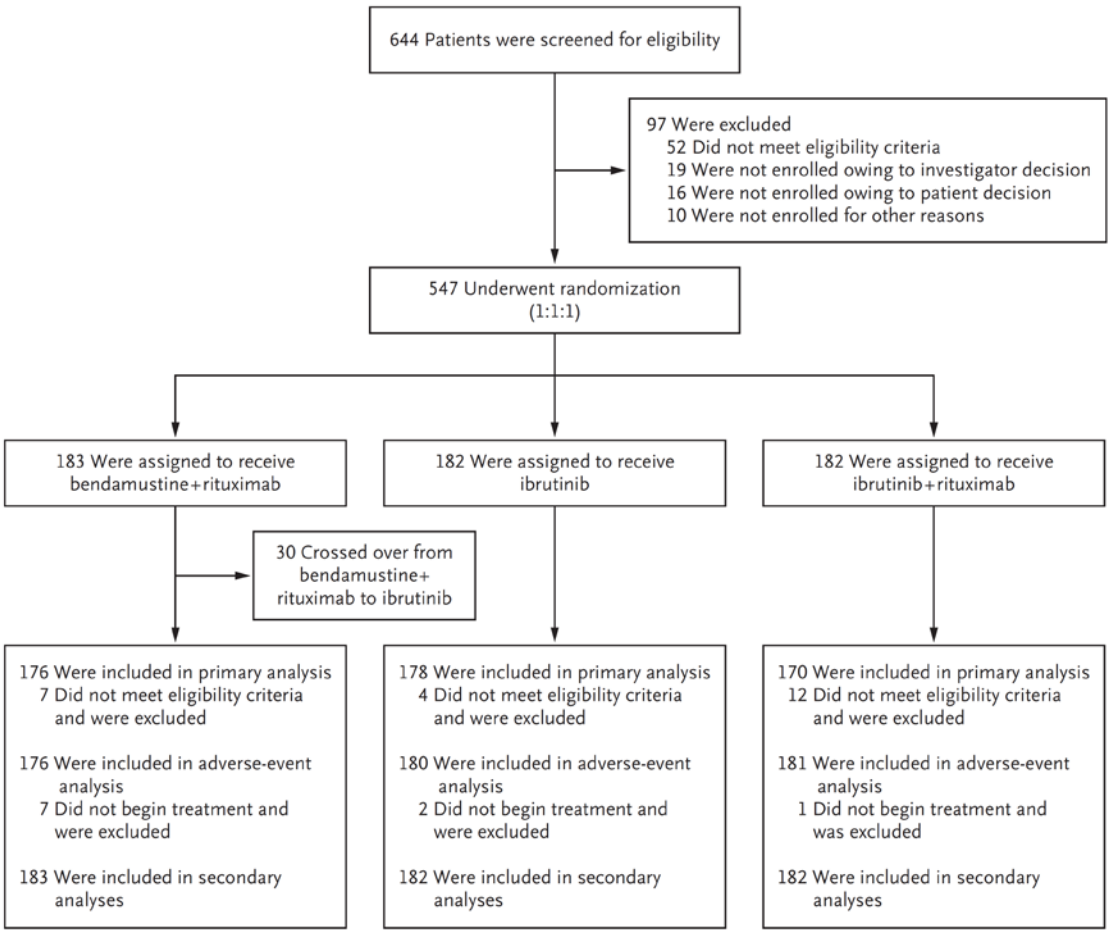


Figure 1. Screening, Randomization, and Analysis.
Of the 547 patients who underwent randomization, 23 (4%) were determined to have not met the eligibility criteria at screening and were excluded from the primary analysis, in accordance with the protocol. These patients were included in the intention-to-treat analysis.

Studie Ahn 2018

Tabelle 4-98 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Ahn 2018

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
1	Titel, Zusammenfassung	**Titel** A Phase II Study of PCI-32765 for patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) or Small Lymphocytic Lymphoma (SLL) who need therapy and are older than 65 or have a 17p deletion **Zusammenfassung** Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von PCI-32765 (Ibrutinib) bei Erwachsenen mit CLL/SLL im Alter von mindestens 65 Jahren oder mit 17p-Deletion
2	Wissenschaftlicher Hintergrund und Erläuterung der Rationalen	Bei CLL und SLL handelt es sich um Krebserkrankungen des Blutes bzw. der Lymphknoten, die vorwiegend ältere Menschen betreffen. Beide führen zu pathologischen Veränderungen der Anzahl Leukozyten und schwächen somit das Immunsystem, wodurch Infektionen schwieriger zu bekämpfen sind. Gewöhnlich werden diese Krebserkrankungen bei Erwachsenen im Alter über 50 Jahre diagnostiziert, mehr als die Hälfte der betroffenen Personen mit CLL oder SLL sind über 70 Jahre. Ältere Patienten zeigen häufig kein gutes Ansprechen auf die Standardchemotherapie für CLL/SLL. Dazu können diese Patienten Komorbiditäten aufweisen, die die Chemotherapie erschweren. Auch Patienten mit einer 17p-Deletion zeigen kein gutes Ansprechen auf die Standard-Chemotherapie für CLL/SLL. Aus diesem Grund soll die Wirksamkeit von Ibrutinib in diesem schwer zu behandelnden Patientenkollektiv untersucht werden.
Methoden		
3	Probanden/Studienteilnehmer [z.B. Ein- und Ausschlusskriterien, Sampling Methode (Stichprobennahme, Studienorte), Rekrutierungsaufbau (Vorgehensweise), Studienorganisation (Setting)]	**Einschlusskriterien:** • Schriftliche Einverständniserklärung • Männer und Frauen mit histologisch bestätigter Erkrankung definiert durch folgende Kriterien: o B-Lymphozytose mit > 5.000 Zellen/µl (weniger als 5.000 Zellen/µl, sofern Lymphadenopathie bei histologisch bestätigter Lymphknotenbeteiligung bei SLL vorliegt) o Immunophänotypisches Profil konsistent mit einer CLL, was eine Expression von CD5, CD19, CD20 und CD23 der CLL-Zellen einschließt. CD23-negativen Fälle können

		eingeschlossen werden, sofern keine t11;14-Translokation vorliegt. • 65 Jahre oder älter • Therapiebedürftige CLL oder SLL definiert durch die folgenden Kriterien: o Gewichtsverlust ≥ 10 % innerhalb von 6 Monaten o Signifikante Fatigue o Fieber > 100,5°F oder 38,0°C für mindestens 2 Wochen ohne Anzeichen einer Infektion o Nachtschweiß für mehr als 1 Monat ohne Anzeichen einer Infektion o Nachweisbares progressives Knochenmark-versagen definiert durch die Ausbildung oder Verschlechterung einer Anämie und/oder Thrombozytopenie o Massive oder progressive Splenomegalie o Massive Lymphknoten oder progressive oder Lymphadenopathie o Progressive Lymphozytose mit einem Anstieg von mehr als 50 % innerhalb von 2 Monaten oder eine Verdopplungszeit von weniger als 6 Monaten o Autoimmunhämolytische Anämie • 17p-Deletion in ≥ 10 % der Zellen nachgewiesen durch FISH oder eine TP53-Mutation in der TP53-Kohorte • ECOG-PS ≤ 2 • Neutrophilenanzahl ≥ 500 Zellen/µl • Thrombozytenzahl ≥ 30.000 Zellen/µl • Einwilligung, während der Dauer der Studie und 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation eine geeignete Verhütungsmethode zu verwenden • Bereitschaft während der Studie an den notwendigen Behandlungen und Erhebungen teilzunehmen, inklusive der Fähigkeit Tabletten zu schlucken **Ausschlusskriterien:** • Alter < 18 Jahre • Innerhalb der letzten vier Wochen erhaltene Radiotherapie, Radioimmuntherapie,Biologikatherapie, Chemotherapie oder Therapie mit einem experimentellen Arzneimittel • jede Richter's Transformation oder prolymphozytische Leukämie • Autoimmunhämolytische Anämie oder Thrombozytopenie die den Einsatz von Steroiden erfordern • Eingeschränkte Leberfunktion (gesamt-Bilirubin ≥ 1,5-fache des oberen Limits der Normalwerte (upper limit of normal, ULN)) • Eingeschränkte Nierenfunktion (AST oder ALT ≥ 2,5-fache ULN, Kreatinin ≥ 2 mg/dl oder glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) ≤ 50 ml/min)) • Jede lebensbedrohliche Erkrankung, Organsystem-Dysfunktion oder jedweder Gesundheitszustand, die nach Einschätzung des Studienarztes die Sicherheit des

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Patienten oder die Studienergebnisse beeinträchtigen können • Begleitende Immuntherapie, Chemotherapie, Radiotherapie, experimentelle Therapie oder Einsatz von Prednison > 20 mg/Tag • Aktive Hepatitis B-Infektion • HIV-Infektion • Stillen oder bestehende Schwangerschaft oder Verweigerung gebärfähiger Frauen eine orale Konzeption einzunehmen • Männliche Teilnehmer, die die Befolgung einer der im Studienprotokoll festgelegten Verhütungsmethoden anzuwenden, verweigern • Psychiatrische Erkrankungen oder soziale Situationen, die verhindern, dass die Patienten die notwendigen Studienanforderungen einzuhalten • Unfähigkeit den Zweck und die Risiken der Studie zu verstehen und die Einverständniserklärung zu geben • Antikoagulanzientherapie mit Warfarin erforderlich • Hypersensitivität gegen die Studienmedikation oder die Bestandteile • Vorangegangene Therapie mit Ibrutinib • Notwendige Behandlung mit einem starken CYP3A4/5- und/oder CYP2D6-Inhibitor Die Studie wurde in einem Studienzentrum in den USA durchgeführt. Studienleiter: Inhye Ahn, MD – National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI), Bethesda Maryland
4	Intervention (Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.)	Ibrutinib • Tägliche orale Einnahme von 420 mg Ibrutinib bis zur Krankheitsprogression oder unzumutbaren Toxizitäten Die Behandlung erfolgt zunächst für sechs 28-Tage-Zyklen. Diejenigen Patienten, die auf die Therapie ansprechen, werden bis zur Krankheitsprogression oder unzumutbaren Toxizität weiterbehandelt. Patienten, die nicht von der Behandlung profitieren, brechen diese ab und werden in den regelmäßigen Follow-up Visiten überwacht.
5	Spezifisches Studienziel	Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit einer Langzeittherapie mit Ibrutinib bei Patienten mit CLL/SLL und TP53-Aberration oder älter als 65 Jahre
6	Zielkriterien (z. B. primäre- und sekundäre Endpunkte, Methoden zur Datengewinnung, ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten)	**Primäres Zielkriterium:** • ORR nach 6 Monaten **Sekundäre Zielkriterien:** • Sicherheit • Gesamtüberleben • Progressionsfreies Überleben • Bestes Ansprechen Klassifizierung nicht-hämatologischer unerwünschter Ereignisse nach NCI CTCAE Version 4.0. Hämatologische

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		UE und das Ansprechen wurde gemäß den IWCLL-Kriterien 2008 erhoben.
7	Fallzahlbestimmung (und falls zutreffend: Interim Analysen und Abbruchregelungen)	• Simon's Minimax Two-Stage Design • Null-Hypothese: ORR ≤ 15 % • Zeigen drei von 16 Studienteilnehmer ein Ansprechen, werden weitere 11 Studienteilnehmer in den zweiten Teil aufgenommen • Die Nullhypothese wird abgewiesen, wenn bei mindestens acht Studienteilnehmern ein Ansprechen beobachtet wird • Mit einer Anzahl von 27 Studienteilnehmern in jeder Kohorte entspricht die Teststärke 90 % bei einem Signifikanzlevel von 0,05, wenn eine wahre ORR von 40 % vorliegt
8	Zuordnungsmethode (z.B. Einheit der Zuordnung, Methode, Kohorten, Stratifizierung) Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z.B. Matching)	Es handelt sich um eine einarmige Studie, sodass keine Zuordnungsmethode des einzelnen Patienten vorliegt.
9	Verblindung	**Offene Studie** Weder die Studienteilnehmer, noch die Prüfärzte waren gegenüber der Behandlung verblindet.
10	Analyseeinheit (Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	**Bezeichnung der kleinsten Einheit** Studienteilnehmer/Patient
11	Statistische Methoden zur Bewertung der Zielkriterien	**Primärer Endpunkt** Gesamtansprechen • Anteil der Studienteilnehmer mit Ansprechen mit 95 %-KI berechnet mittels Fishers Exaktem Test **Sekundäre/explorative Endpunkte** Gesamtüberleben und Progressionsfreies Überleben • Kaplan-Meier Methode Minimale Resterkrankung • Wilcoxon Rank-Test
Ergebnisse		
12	Studienteilnehmerfluss (inklusive Flow-Chart im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow-Chart im Anschluss an diese Tabelle. Einschluss: n = 86 TP53-Kohorte: n = 51 ≥ 65 Jahre-Kohorte: n = 35
13	Nähere Angaben über den Rekrutierungszeitraum und der Nachbeobachtung	Studie noch laufend. Rekrutierung: Dezember 2011 bis Januar 2014 Datenschnitt: 31. Dezember 2017

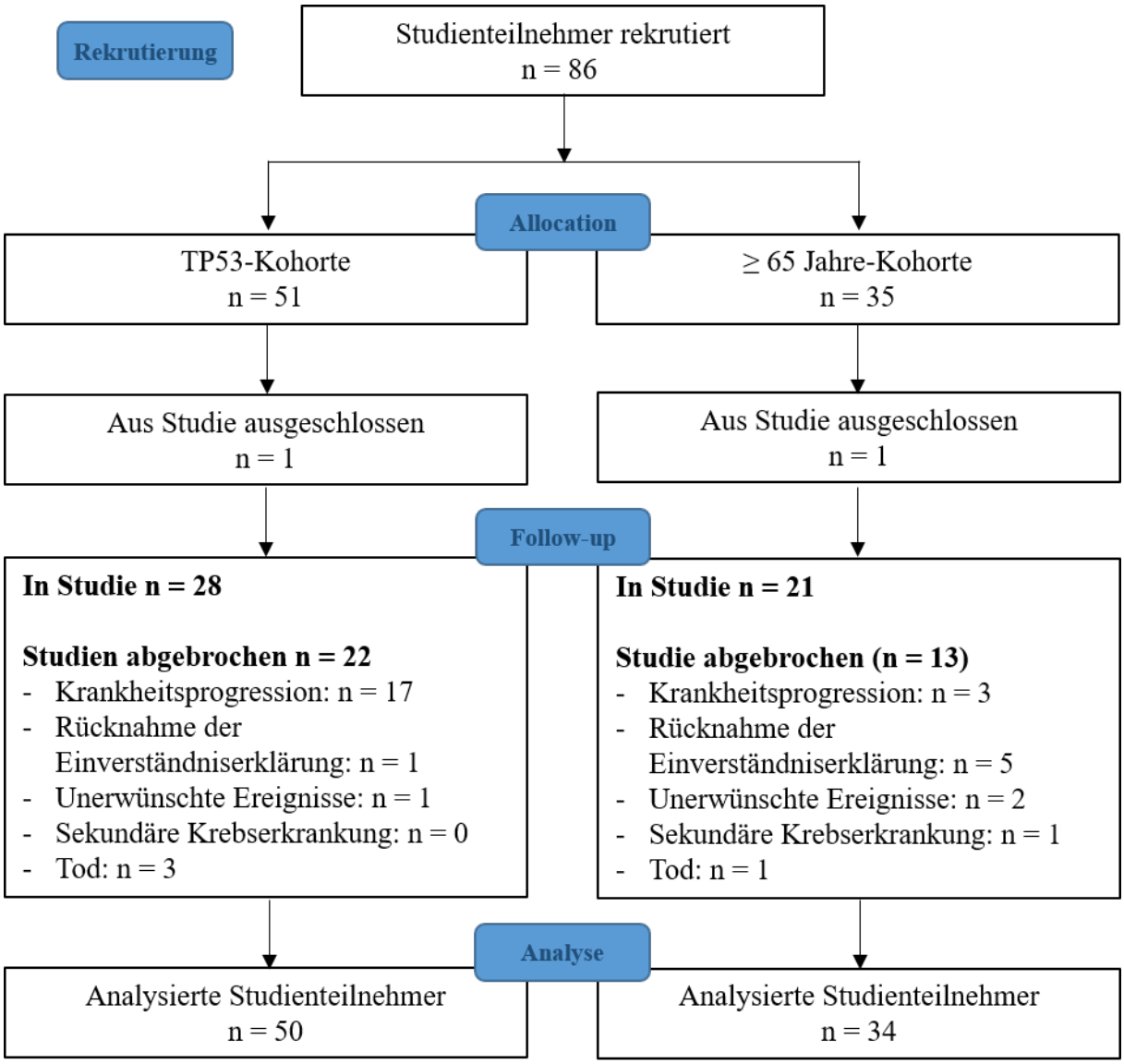
Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
14	Studienteilnehmercharakteristika zu Studienbeginn (*Baseline* Charakteristika)	**Analyse-Population, All-treated (n = 86)** Alter (Median [Spanne], Jahre) • 66 [33-85] Alter ≥ 65 Jahre (n, %) • 55 (64,0) Geschlecht (n, %) • weiblich: 36 (41,9) • männlich: 50 (58,1) Vorausgegangene Behandlung (n, %) • nicht-vorbehandelt: n = 53 (61,6) • refraktär/rezidiviert: n = 33 (38,4) Rai-Stadium (n, %) • Stadium I/II: 28 (32,6) • Stadium III/IV: 58 (67,4) Bulky disease (≥ 5 cm [N, %]) • 31 (36,0) Splenomegalie (n, % evaluierbar)[c] • 74 (88,1) IGHV unmutiert (n, %)[d] • 57 (66,3) TP53-Aberration (n, %) • TP53-Aberation: n = 54 (62,8) • Deletion 17p: n = 50 (58,1) • TP53-Mutation: n = 4 (4,7) □2-Mikroglobulin (Median [Spanne], mg/dl) • 4,0 [1,7-12,9] □2-Mikroglobulin (> 4 mg/dl [N, %]) • 44 (51,2) **TP53-Kohorte (n = 51)** Alter (Median [Spanne], Jahre) • 62 [33-82] Alter ≥ 65 Jahre (n, %) • 21 (41,2) Geschlecht (n, %) • weiblich: 20 (39,2) • männlich: 31 (60,8) Vorausgegangene Behandlung (n, %) • **nicht-vorbehandelt: n = 35 (68,6)** • refraktär/rezidiviert: n = 16 (31,4) Rai-Stadium (n, %) • Stadium I/II: 19 (37,3) • Stadium III/IV: 32 (62,7) Bulky disease (≥ 5 cm [N, %])

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• 19 (37,3) Splenomegalie (n, % evaluierbar) • 44 (88,0) IGHV unmutiert (n, %) • 34 (66,7) TP53-Aberration (n, %) • TP53-Aberation: n = 51 (100) • Deletion 17p: n = 47 (92,2) • TP53-Mutation: n = 4 (4,7) □2-Mikroglobulin (Median [Spanne], mg/dl) • 3,9 [1,7-12,3] □2-Mikroglobulin (> 4 mg/dl [N, %]) • 24 (47,1) **≥ 65 Jahre-Kohorte (n = 35)** Alter (Median [Spanne], Jahre) • 69 [63-85][e] Alter ≥ 65 Jahre (n, %) • 34 (97,1) Geschlecht (n, %) • weiblich: 16 (45,7) • männlich: 19 (54,3) Vorausgegangene Behandlung (n, %) • nicht-vorbehandelt: n = 18 (45,7) • refraktär/rezidiviert: n = 17 (48,6) Rai-Stadium (n, %) • Stadium I/II: 9 (25,7) • Stadium III/IV: 26 (74,3) Bulky disease (≥ 5 cm [N, %]) • 12 (34,3) Splenomegalie (n, % evaluierbar) • 30 (88,2) IGHV unmutiert (n, %) • 23 (65,7) TP53-Aberration (n, %) • TP53-Aberation: n = 0 (0,0) • Deletion 17p: n = 3 (8,6)[f] • TP53-Mutation: n = 0 (0,0) □2-Mikroglobulin (Median [Spanne], mg/dl) • 4,4 [1,9-12,9] □2-Mikroglobulin (> 4 mg/dl [N, %]) • 20 (57,2)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
15	Äquivalenz der Gruppen bei Baseline und statistische Methoden zur Kontrolle der Unterschiede bei Baseline	Nicht zutreffend
16	Anzahl der ausgewerteten Probanden/Studienteilnehmer	All-treated-Population: n = 81 Safety-Population: n = 86
17	Zusammenfassung der Ergebnisse und Schätzmethoden	Die Ergebnisse werden in Abschnitt4.3.1.3 dargestellt.
18	Zusätzliche Analysen	Subgruppenanalysen: Für die Endpunkte Ansprechen wurden Analysen für folgende Subgruppen durchgeführt: • Kohorte (TP53,. ≥ 64 Jahre) • Vorbehandlung (Therapienaïv, vorbehandelt) • Rai-Stadium (I/II, III/IV) • Alter (< 65Jahre, ≥ 65 Jahre) • Lymphknoten (< 5 cm, ≥ 5 cm) • Milzgröße (normal, vergrößert) • IGHV (nicht-mutiert, mutiert) • β2-Mikroglobulin (≤ 4 mg/L, > 4 mg/L) Die Endpunkte Gesamtüberleben und Progressionsfreies Überleben wurde eine Analyse für die Subgruppe IGHV-Mutationsstatus (nicht-mutiert, mutiert) durchgeführt.
19	Zusammenfassung unerwünschte Ereignisse	Therapieabbruch aufgrund von UE: n = 5 Dosisreduktion aufgrund von UE: n = 9 Hämatologische UE Grad 3/4: n = 52
Diskussion		
20	Interpretation der Ergebnisse (z.B. kausale Zusammenhänge, Genauigkeit der Anwendung)	• Die orale Gabe von Ibrutinib, einmal täglich 420 mg, induzierte nach sechs Monaten eine Gesamtansprechrate von 95,1 %. • Nach einer medianen Beobachtungsdauer von 57 Monaten betrug die geschätzte 5-Jahres-Progressionsfreie Zeit 58,2 % in der TP53-Kohorte und das geschätzte 5-Jahres-Gesamtübrleben 75,7%. • Das Nebenwirkungsprofil der Langzeitbehandlung ist mit dem einer kürzeren Behandlungsdauer vergleichbar. • Insgesamt zeigt die Langzeitbehandlung mit Ibrutinib eine gute Wirksamkeit und Verträglichkeit.
21	Generalisierbarkeit (z.B. Compliance-Raten, spezifische Einstellungen)	Nicht zutreffend
22	Bewertung der Evidenz	Aufgrund des offenen, einarmigen Studiendesigns und fehlender Randomisierung ist das Evidenzlevel gering (Evidenzlevel IV).

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation

a: Nach TREND 2004
b: Die Angaben beruhen auf der Publikation sowie dem Auszug aus dem Studienregister clinicaltrials.gov
c: Bei zwei Studienteilnehmern wurde eine Splenektomie vorgenommen. Die normale Milzgröße liegt bei unter 315 ml.
d: Unmutiertes IGHV war definiert als < 2 % Änderung in der IGHV-Sequenz verglichen zur Keimbahn.
e: Ein Patient, der das Einschlusskriterium Alter ≥ 65 Jahre nicht erfüllte, wurde aus der Studie ausgeschlossen.
f: Drei Studienteilnehmer wiesen in der Mutationsanalyse mittels FISH eine 17p-Deletion in 7-9 % der Zellen auf. Das Einschlusskriterium für die TP53-Kohorte lautete 17p-Deletion in ≥ 10 % der Zellen.



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.

iLLUMINATE-Studie

Tabelle 4-99 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für iLLUMINATE-Studie

Studie: PCYC-1130-CA

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll PCYC-1130-CA	A
Studienbericht PCYC-1130-CA	B
Studienregistereintrag clinicaltrials.gov, ICTRP, clinicaltrials.register	C
Statistischer Analyseplan	D

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

A, B, C

Bei der Studie iLLUMINATE handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Die Randomisierung erfolgte anhand eines *Interactive Web Response* Systems (IWRS). Die Zuteilung zu den Behandlungsarmen war nicht verdeckt. Stratifiziert wurde nach ECOG Status (0-1 vs. 2) und Zytogenetik (del17p vs. del11q ohne del17p vs. andere (weder del17p noch del11q)).

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

Zentral vergebene Randomisierungscodes durch Interactive Web Response System (IWRS) oder durch ein vom Sponsor zur Verfügung gestelltes alternatives System. Es wurden zwei Randomisierungslisten erstellt, eine pro geografischer Region (Nord Amerika vs. übrige Welt). Die Randomisierung erfolgte jeweils stratifiziert.

<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

Zentral vergebene Randomisierungscodes durch Interactive Web Response System (IWRS) oder durch ein vom Sponsor zur Verfügung gestelltes alternatives System. Dieses stellt für jeden Studienteilnehmer sicher, dass die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wird und auch eine verdeckte Gruppenzuteilung gewährleistet ist.

<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

Bei der Studie iLLUMINATE handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Die Patienten sind demnach nicht verblindet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Bei der Studie iLLUMINATE handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Die behandelnden Personen sind demnach nicht verblindet.

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, C

Auf Studienebene ergibt der Abglich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Ebenso ist keine informative Zensierung erkennbar.

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

A, B, C

Es werden keine sonstigen formalen oder inhaltlichen Aspekte identifiziert, die zu einer verzerrenden Darstellung der Ergebnisse führen.

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Bei der iLLUMINATE-Studie handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign.
Die Randomisierung der eingeschlossenen Teilnehmer erfolgte mit Hilfe eines Interactive Web Response-System (IWRS), wodurch eine adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz gegeben war. Die Patienten wurden mit einem Zuteilungsverhältnis von 1:1 in den Behandlungsarm Ibrutinib + Obinutuzumab (Arm A) oder Chlorambucil + Obinutuzumab (Arm B) randomisiert.
Sowohl Studienteilnehmer als auch die behandelnden Personen sind nicht verblindet. Für die Endpunkte progressionsfreies Überleben und Gesamtansprechen erfolgte jedoch zusätzlich eine verblindete Bewertung durch das unabhängige Bewertungsgremium (IRC). Da sich der Einfluss des offenen Studiendesigns zwischen den Endpunkten unterscheidet, wurde eine mögliche Verzerrung durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit auf Endpunktebene behandelt. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es wurden auf Studienebene keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung, informative Zensierung oder sonstige verzerrende Aspekte identifiziert. Es werden keine sonstigen formalen oder inhaltlichen Aspekte identifiziert, die zu einer verzerrenden Darstellung der Ergebnisse führen. Das Verzerrungspotenzial der iLLUMINATE-Studie ist auf Studienebene somit als niedrig anzusehen.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtüberleben (OS)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Die Endpunkterheber waren gegenüber der Intervention nicht verblindet. Dennoch ist der Eintritt des Todes ein objektives Kriterium und kann ohne jegliche Subjektivität festgestellt werden.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

B

Der Endpunkt Gesamtüberleben wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt Gesamtüberleben somit adäquat umgesetzt.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

A, B, C

Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

A, B, C

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

	A, B, C, D
	Bei der Studie iLLUMINATE handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Dennoch ist der Eintritt des Todes ein objektives Kriterium und kann ohne jegliche Subjektivität festgestellt werden. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. 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 Gesamtüberleben als niedrig anzusehen ist.

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

Bei der Studie iLLUMINATE handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotential der Studie iLLUMINATE auf Studienebene ist niedrig. Das PFS ist ein kombinierter Endpunkt bestehend aus dem Eintreten der Krankheitsprogression oder des Todes. Die Daten zum PFS werden unverblindet erhoben. Dennoch wurden die erhobenen Daten zum progressionsfreien Überleben für den 1. Datenschnitt (Zeitpunkt der primären Analyse) durch ein unabhängiges, verblindetes Komitee (IRC) beurteilt. Dadurch gilt der Endpunkterheber als verblindet. Der Eintritt des Todes ist ein objektives Kriterium, dessen Beurteilung frei von Subjektivität erfolgen kann und keiner Verblindung bedarf. Demzufolge kann der Endpunkt PFS IRC als verblindet erhoben angesehen werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

B

Der Endpunkt PFS wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt PFS somit adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

A, B, C

Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

A, B, C

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

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

1. **Datenschnitt** ☒ **niedrig** ☐ **hoch**
2. **Datenschnitt** ☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Bei der iLLUMINATE-Studie handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Die Daten zum Endpunkt *progressionsfreies Überleben* werden unverblindet erhoben. Dennoch wurden die erhobenen Daten zum progressionsfreien Überleben für den 1. Datenschnitt (Zeitpunkt der primären Analyse) durch ein IRC beurteilt. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. 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 zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts als niedrig anzusehen ist. Nach der primären Analyse erfolgte keine regelmäßige Auswertung der Progressionsereignisse mehr durch das IRC. Aus diesem Grund wird für den 2 Datenschnitt die Bewertung des Endpunkts durch den Investigator berichtet. Auch wenn es nur geringe Abweichungen zwischen der IRC und INV Analyse zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts gibt, kann bei der INV-Analyse nicht ausgeschlossen werden, dass eine ergebnisgesteuerte Bewertung des Endpunktes vorliegt. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotential für die INV-Analyse zum 1. und zum 2. Datenschnitt als hoch verzerrt angesehen.

Endpunkt: Zeit bis zur nachfolgenden CLL-Therapie

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C
Bei der Studie iLLUMINATE handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Die Endpunkteerheber sind demnach nicht verblindet.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

B
Der Endpunkt Zeit bis zur Folgetherapie wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt Zeit bis zur Folgetherapie somit adäquat umgesetzt.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

A, B, C
Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

A, B, C
Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Um ein verzerrtes Antwortverhalten der Patienten zu minimieren, wird das Erhebungsinstrument vor Beginn anderer Maßnahmen angewendet.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D
Bei der Studie iLLUMINATE handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. 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. Aufgrund des offenen Studiendesigns wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Zeit bis zur Folgetherapie als hoch angesehen.

Endpunkt: Gesamtansprechen

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

Bei der Studie iLLUMINATE handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotential der Studie iLLUMINATE auf Studienebene ist niedrig. Die Daten zum Ansprechen werden unverblindet erhoben. Dennoch wurden die erhobenen Daten zum Ansprechen für den 1. Datenschnitt (Zeitpunkt der primären Analyse) durch ein unabhängiges, verblindetes Komitee (IRC) beurteilt. Dadurch gilt der Endpunkterheber als verblindet.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

B

Der Endpunkt Ansprechen wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt Ansprechen somit adäquat umgesetzt.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

A, B, C

Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

A, B, C

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

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

1. **Datenschnitt** ☒ **niedrig** ☐ **hoch**
2. **Datenschnitt** ☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

	A, B, C
	Bei der iLLUMINATE-Studie handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Die Daten zum *Gesamtansprechen* werden unverblindet erhoben. Dennoch wurden die erhobenen Daten zum *Gesamtansprechen* für den 1. Datenschnitt (Zeitpunkt der primären Analyse) durch ein IRC beurteilt. Dadurch gilt der Endpunkterheber als verblindet. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. 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 *Gesamtansprechen* zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts als niedrig anzusehen ist. Nach der primären Analyse erfolgte keine regelmäßige Auswertung des Ansprechens mehr durch das IRC. Aus diesem Grund wird für den 2 Datenschnitt die Bewertung des Endpunkts durch den Investigator berichtet. Bei der INV-Analyse kann nicht ausgeschlossen werden, dass eine ergebnisgesteuerte Bewertung des Endpunktes vorliegt. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotential für die INV-Analyse zum 1. und 2. Datenschnitt als hoch verzerrt angesehen.

Endpunkt: EQ-5D-VAS

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Bei der Studie iLLUMINATE handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Die Endpunkteerheber (Patienten) sind demnach nicht verblindet.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

B

Der Endpunkt EQ-5D VAS wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt EQ-5D VAS somit adäquat umgesetzt.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

A, B, C

Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

A, B, C

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Um ein verzerrtes Antwortverhalten der Patienten zu minimieren, wird das Erhebungsinstrument vor Beginn anderer Maßnahmen angewendet.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Bei der Studie iLLUMINATE handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Die Analyse der Daten erfolgte

nach dem ITT-Prinzip. 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. Aufgrund des offenen Studiendesigns wird das Verzerrungspotenzial für den selbstberichteten Endpunkt EQ-5D-VAS als hoch angesehen.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D
Bei der Studie iLLUMINATE handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial der Studie iLLUMINATE auf Studienebene ist niedrig. Die Endpunkterheber sind nicht verblindet. Der behandelnde Arzt dokumentiert die unerwünschten Ereignisse gemäß NCI CTCAE, woraus sie anschließend MedDRA kodiert werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

A, B, D
Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse wird innerhalb der Safety-Population ausgewertet. Die Abweichung zwischen ITT-Population und der Safety-Population beträgt 228 vs. 229 (Ein Studienteilnehmer aus dem Clb+Ob Studienarm). Diese Abweichung liegt weit unterhalb der tolerierbaren Abweichung in Höhe von 5 % von der ITT-Population. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse somit adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

A, B, D
Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

☒ **ja**	☐ **nein**	**Jegliche unerwünschten Ereignisse**
☒ **ja**	☐ **nein**	**Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3)**
☒ **ja**	☐ **nein**	**Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse**
☒ **ja**	☐ **nein**	**Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen**
☒ **ja**	☐ **nein**	**Unerwünschte Ereignisse einer schweren Blutung**

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

A, B, D
Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt.

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

☐ **niedrig**	☒ **hoch**	**Jegliche unerwünschten Ereignisse**
☒ **niedrig**	☐ **hoch**	**Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse**
☒ **niedrig**	☐ **hoch**	**Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3)**
☒ **niedrig**	☐ **hoch**	**Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen**
☐ **niedrig**	☒ **hoch**	**Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Blutungen)**

Begründung für die Einstufung:

Bei der iLLUMINATE-Studie handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Die Daten zum zur Sicherheit und Verträglichkeit werden unverblindet erhoben. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Die Endpunkterheber sind nicht verblindet. Der behandelnde Arzt dokumentiert die unerwünschten Ereignisse gemäß NCI CTCAE bzw. IWCLL 2008 Kriterien, woraus sie anschließend MedDRA kodiert werden. Der Endpunkt unerwünschte Ereignisse wird innerhalb der Safety-Population ausgewertet. Die Abweichung zwischen ITT-Population und der Safety-Population beträgt für die Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten, des Zuschnitts FCR-ungeeignete (konservativ) als Sensitivitätsanalyse und der Studienpopulation jeweils n = 1 Patient für den Behandlungsarm mit Chlorambucil + Obinutuzumab (n = 72 vs. n = 73; n = 60 vs. n = 59; n = 116 vs. n = 115). Diese Abweichung liegt weit unterhalb der tolerierbaren Abweichung in Höhe von 5 % von der ITT-Population. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse somit adäquat umgesetzt. 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. Für jegliche unerwünschte Ereignisse kann eine Beeinflussung durch die fehlende Verblindung nicht ausgeschlossen werden.
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen können bedingt durch das offene Studiendesign grundsätzlich als hoch verzerrt gesehen werden. In der Studienpopulation der iLLUMINATE beträgt die Abweichung zwischen der Anzahl an randomisierten Patienten (ITT-Population) und der Anzahl an Patienten, die mindestens eine Medikamentendosis erhalten haben (Safety-Population), lediglich n=1. Es ist zu erkennen, dass trotz des offenen Studiendesigns die Patienten die ihnen zugewiesenen Behandlungsarme nicht bereits vor der ersten Dosis verlassen. Damit ist es unwahrscheinlich, dass es zu einer systematischen Verzerrung durch das offenen Studiendesign vor Behandlungsbeginn gekommen ist. Im Verlauf der Studie zeigen sich weder in der Zeitpunktbetrachtung noch in der zeitadjustierten Analyse Unterschiede beim Abbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse. Insgesamt beendeten im Kontrollarm 86,2 % der Patienten alle 6 Zyklen der Chlorambucil + Obinutuzumab Therapie. Aufgrund der Tatsache, dass Progressions- oder andere konkurrierende Ereignisse im Median erst weit nach dem Ende der Behandlung im Kontrollarm auftraten, kann analog zu den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad >= 3) kein Einfluss informativer Zensierung festgestellt werden. Zusammenfassend können aufgrund der adäquaten Umsetzung des ITT Prinzips, der allgemein niedrigen Abbruchquote aufgrund unerwünschter Ereignisse sowie dem Ausbleiben informativer Zensierung die unerwünschten Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen als niedrig verzerrt angesehen werden.
Für die schweren unerwünschten Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3) und die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ist ein Einfluss potentieller informativer Zensierung auf die Ergebnisse dieser beiden Kategorien höchst unwahrscheinlich. Zwar liegen in der Teilpopulation FCR-ungeeignet unterschiedliche mediane Beobachtungszeiten in den Studienarmen vor (zum 1. Datenschnitt: 29,04 Monate vs. 6,08 Monate; zum 2. Datenschnitt: 40,5 Monate vs. 6,8 Monate), diese resultieren jedoch nicht aus Zensierungen durch Progressions- oder andere konkurrierende Ereignisse, sondern aus unterschiedlichen Behandlungsdauern. Diese beträgt im Chlorambucil + Obinituzumab-Arm planungsgemäß 6 Zyklen a 28 Tage und im Ibrutinib + Obinutuzumab-Arm bis zum Progress. Aus Abbildung 4-12 geht hervor, dass in dieser Teilpopulation im Chlorambucil + Obinituzumab zum Monat 6 noch 67 von ursprünglich 72 Patienten und im Ibrutinib + Obinutuzumab-Arm noch 68 von ursprünglich 73 Patienten unter Risiko für eine Progression oder andere konkurrierende Ereignisse standen.
Ein weiteres mögliches Verzerrungspotenzial könnte in der unverblindeten Erhebung der Endpunkte liegen. Da die beiden Endpunkte schwere unerwünschte Ereignisse und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse anhand objektiver Kriterien (CTCAE-Einstufung bzw. Definition eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses gemäß ICH-Richtlinie) definiert sind, ist jedoch nicht von einer Verzerrung auszugehen.
Somit wird in der Gesamtschau, unter Berücksichtigung der objektiven Kriterien für die Einstufung der Ereignisse sowie der Abwesenheit informativer Zensierung, für die schweren unerwünschten Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3) und die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft.

Studie Burger 2019

Tabelle 4-100 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie Burger et al., 2019

Studie: Burger et al., 2019

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation Randomized trial of ibrutinib vs ibrutinib plus rituximab in patients with chronic lymphocytic leukemia. Burger et al., 2019 Blood. 2019 Mar 7;133(10):1011-1019	A

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

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine offene, randomisierte, Phase II-Studie. Stratifiziert wurde nach zytogenetischen Risikofaktoren (TP53-Mutation/del17p, del11q ohne del17p oder TP53 Mutation oder unmutiert/unbekannt) und *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) Status.

1.
für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

2.

<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

Es werden keine Angaben zur Verdeckung der Gruppenzuteilung gemacht. Da es sich um ein offenes Studiendesign handelt, ist die Kenntnis der Gruppenzuteilung nicht ausgeschlossen.

<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

Es handelt sich um ein offenes Studiendesign. Die Patienten sind demnach nicht verblindet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

A

Es handelt sich um ein offenes Studiendesign. Die behandelnden Personen sind demnach nicht verblindet.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

A

Die vorliegenden Unterlagen (Studienpublikation) lassen eine Einschätzung nicht zu.

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
A
Aufgrund des offenen Studiendesigns ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als hoch einzustufen.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben

5. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A
Die Endpunkterheber waren gegenüber der Intervention nicht verblindet.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A
Die vorliegenden Unterlagen (Studienpublikation) lassen eine Einschätzung nicht zu.

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
A

Patienten und das untersuchende Personal waren bezüglich der Behandlung nicht verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunktes nicht gewährleistet wurde. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann anhand der vorliegenden Unterlagen (Studienpublikation) nicht eingeschätzt werden. Sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, sind nicht bekannt. Aufgrund der fehlenden Verblindung wird das Verzerrungspotenzial des Endpunktes progressionsfreies Überleben als hoch eingestuft.

Endpunkt: Gesamtansprechen (ORR)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A

Die Endpunkterheber waren gegenüber der Intervention nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**

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

Die vorliegenden Unterlagen (Studienpublikation) lassen keine Beurteilung zu.

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
A

Patienten und das untersuchende Personal waren bezüglich der Behandlung nicht verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunktes nicht gewährleistet wurde. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann anhand der vorliegenden Unterlagen (Studienpublikation) nicht eingeschätzt werden. Sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, sind nicht bekannt. Aufgrund der fehlenden Verblindung wird das Verzerrungspotenzial des Endpunktes ORR als hoch eingestuft.

Studie Woyach 2018

Tabelle 4-101 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie Woyach et al., 2018

Studie: Woyach et al., 2018

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation Ibrutinib Regimens versus Chemoimmunotherapy in Older Patients with Untreated CLL. Woyach et al., 2018 N Engl J Med 2018;379:2517-28.	A

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

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine offene, randomisierte, dreiarmige Phase III-Studie. Stratifiziert wurde nach ZAP70 Methylierungsstatus (unmethyliert [<20%] vs. methyliert [≥20%]), modifiziertem Rai Stadium (mittel vs. hoch) und del(17p13.1) oder del(11q22.3) Status (ja vs. nein).

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

2.

<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

Es werden keine Angaben zur Verdeckung der Gruppenzuteilung gemacht. Da es sich um ein offenes Studiendesign handelt, ist die Kenntnis der Gruppenzuteilung nicht ausgeschlossen.

<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

Es handelt sich um ein offenes Studiendesign. Die Patienten sind demnach nicht verblindet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

A

Es handelt sich um ein offenes Studiendesign. Die behandelnden Personen sind demnach nicht verblindet.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

A

Die vorliegenden Unterlagen (Studienpublikation) lassen eine Einschätzung nicht zu.

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

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
A
Aufgrund des offenen Studiendesigns ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als hoch einzustufen.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben

9. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A
Die Endpunkterheber waren gegenüber der Intervention nicht verblindet.

10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A
Die vorliegenden Unterlagen (Studienpublikation) lassen eine Einschätzung nicht zu.

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
A

Patienten und das untersuchende Personal waren bezüglich der Behandlung nicht verblindet, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunktes nicht gewährleistet wurde. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann anhand der vorliegenden Unterlagen (Studienpublikation) nicht eingeschätzt werden. Sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, sind nicht bekannt. Aufgrund der fehlenden Verblindung wird das Verzerrungspotenzial des Endpunktes progressionsfreies Überleben als hoch eingestuft.

Endpunkt: Gesamtüberleben

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A

Die Endpunkterheber waren gegenüber der Intervention nicht verblindet. Dennoch ist der Eintritt des Todes ein objektives Kriterium und kann ohne jegliche Subjektivität festgestellt werden.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**

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

Die vorliegenden Unterlagen (Studienpublikation) lassen eine Einschätzung nicht zu.

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
A

Patienten und das untersuchende Personal waren bezüglich der Behandlung nicht verblindet. Dennoch ist der Eintritt des Todes ein objektives Kriterium und kann ohne jegliche Subjektivität festgestellt werden. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann anhand der vorliegenden Unterlagen (Studienpublikation) nicht eingeschätzt werden. Sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, sind nicht bekannt. Aufgrund der fehlenden Verblindung wird das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Gesamtüberleben als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Gesamtansprechen

5. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A
Die vorliegenden Unterlagen (Studienpublikation) lassen keine Beurteilung zu.

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A

Es erfolgte eine zentralisierte Erhebung der der minimalen Resterkrankung im Knochenmark erfolgte in Zyklus 9, so dass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunktes Ansprechen gewährleistet wurde. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann anhand der vorliegenden Unterlagen (Studienpublikation) nicht eingeschätzt werden. Sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, sind nicht bekannt. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Ansprechen als niedrig eingestuft.

Studie Ahn 2018

Tabelle 4-102 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie Ahn et al., 2018

Studie: Ahn et al., 2018

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation Depth and durability of response to ibrutinib in CLL: 5-year follow-up of a phase 2 study Ahn et al., 2018 Blood. 2018 May 24;131(21):2357-2366.	A

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
Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine offene, Phase II-Studie.

1.
für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

2.
für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A
Es handelt sich um eine einarmige Studie, somit erfolgte keine Zuteilung der Gruppen und eine zeitliche Parallelität der Gruppen war nicht möglich.

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

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

Es handelt sich um ein offenes Studiendesign. Die Patienten sind demnach nicht verblindet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

Es handelt sich um ein offenes Studiendesign. Die behandelnden Personen sind demnach nicht verblindet.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**

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

A

Die vorliegenden Unterlagen (Studienpublikation) lassen eine Einschätzung nicht zu.

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

A

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

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A
Die Endpunkterheber waren gegenüber der Intervention nicht verblindet.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A
Die Auswertung erfolgte auf Basis der All-Treated-Population. Demnach erfolgt die Analyse gemäß dem ITT-Prinzip.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A
Die vorliegenden Unterlagen (Studienpublikation) lassen eine Einschätzung nicht zu.

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

.

Endpunkt: Gesamtüberleben

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

Die Endpunkterheber waren gegenüber der Intervention nicht verblindet.

5. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

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

A

Die Auswertung erfolgte auf Basis der All-Treated-Population. Demnach erfolgt die Analyse gemäß dem ITT-Prinzip.

6. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**

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

A

Die vorliegenden Unterlagen (Studienpublikation) lassen eine Einschätzung nicht zu.

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

A

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

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

.

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:

Anhang 4-G: Weitere Analysen - FCR-ungeeignete Population (konservativ) und Studienpopulation

Sensitivitätsanalyse – FCR-ungeeignete (konservativ)

Charakteristika der Analysepopulation FCR-ungeeignete (konservativ)

Tabelle 4-103 (Anhang): Charakterisierung der Sensitivitätsanalyse – FCR-ungeeignete (konservativ) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	ILLUMINATE Ibrutinib + Obinutuzumab Zuschnitt FCR-ungeeignete (konservativ)	**ILLUMINATE Chlorambucil + Obinutuzumab Zuschnitt FCR-ungeeignete (konservativ)**
N	55	60
Alter (Jahre)		
Median	73,00	76,00
Spanne	52,00; 87,00	57,00; 86,00
Geschlecht [n (%)]		
weiblich	22 (40,0 %)	20 (33,3 %)
männlich	33 (60,0 %)	40 (66,7 %)
Herkunft [n (%)]		
asiatisch	0 (0,0 %)	1 (1,7 %)
schwarz/afroamerikanisch	0 (0,0 %)	1 (1,7 %)
weiß	54 (98,2 %)	58 (96,7 %)
hawaiianisch/ Pazifik-Insulaner	1 (1,8 %)	0 (0,0 %)
Ethnizität [n (%)]		
lateinamerikanisch oder hispanisch	2 (3,6 %)	6 (10,0 %)
nicht lateinamerikanisch oder hispanisch	53 (96,4 %)	54 (90,0 %)
Zeit seit Diagnosestellung (Monate)		
Median	36,24	46,93
Histologie [n (%)]		
CLL	52 (94,5 %)	57 (95,0 %)
SLL	3 (5,5 %)	3 (5,0 %)
RAI Stadium [n (%)]		
0/I/II	22 (40,0 %)	23 (38,3 %)
III/IV	33 (60,0 %)	37 (61,7 %)

	ILLUMINATE Ibrutinib + Obinutuzumab Zuschnitt FCR-ungeeignete (konservativ)	**ILLUMINATE Chlorambucil + Obinutuzumab Zuschnitt FCR-ungeeignete (konservativ)**
Bulky Disease [a] **[n (%)]**		
≥ 10 cm	2 (3,6 %)	1 (1,7 %)
≥ 5 cm	15 (27,3 %)	19 (31,7 %)
Zytopenie		
Hämoglobin ≤ 110 g/L	27 (49,1 %)	32 (53,3 %)
Thrombozyten ≤ 100x10^9/L	16 (29,1 %)	14 (23,3 %)
Absolute Neutro-philenzahl ≤ 1,5x10^9/L	4 (7,3 %)	0 (0,0 %)
Eins der drei genannten	34 (61,8 %)	38 (63,3 %)
Chromosomenanomalie [n (%)]		
del17p	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
del 17p oder TP 53 oder del11q	9 (16,4 %)	15 (25,0 %)
TP53	0 (0,0 %)	5 (8,3 %)
del11q	9 (16,4 %)	15 (25,0 %)
ECOG PS [n (%)]		
0-1	51 (92,7 %)	55 (91,7 %)
2	4 (7,3 %)	5 (8,3 %)

a: Das Vorhandensein von mind. einem Lymphknoten mit einem Durchmesser ≥ 5 cm wird als *Bulky Disease* definiert.
Abkürzungen: CLL: *chronic lymphocytic leukemia*; ECOG PS: *Eastern Cooperative Oncology Group Performance*-Status; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; g: Gramm; L: Liter; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; SLL: *small lymphocytic lymphoma*.
Quellen: (17, 41)

Übersicht Subgruppenanalysen Wirksamkeitsendpunkten in der Analysepopulation FCR-ungeeignete (konservativ)

Tabelle 4-104 (Anhang): Ergebnisse der Interaktionstests für die Endpunktkategorien Mortalität und Morbidität der Studie iLLUMINATE in der Analysepopulation FCR-ungeeignet (konservativ)

Endpunkt / Subgruppe	Mortalität	Morbidität					
	Gesamt-überleben[a]	Progressions-freies Über-leben (IRC)[b]	Progressions-freies Über-leben (INV)[a]	Zeit bis zur nachfolgenden Therapie[a]	Gesamt-ansprechen (IRC)[b]	Gesamt-ansprechen (INV)[a]	EQ-5D VAS[a]
Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,9906	0,9901	0,9898	0,9937	0,3198	1,000	0,0813
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,5770	0,5400	0,2028	0,9866	0,9094	0,9136	0,9637
Ethnizität (weiß vs. nicht weiß)	1,000	0,9918	0,9918	0,9937	NA	1,000	0,6224
Geographische Region (USA vs. Nicht-USA)	0,9901	0,8572	0,7432	0,2148	**0,0147**	**0,0478**	0,5437
Rai Stadium (Stadium 0-II vs. III-IV)	0,4520	**0,0370**	**0,0235**	0,6355	0,8447	0,4436	0,7601
ECOG *Performance*-Status bei Randomisierung (0 vs. 1-2)	0,8539	0,6372	0,6731	0,6297	0,8062	0,5498	0,5669
Bulky Disease (Lymphknotendurchmesser < 5 cm vs. ≥ 5 cm)	0,4756	0,8585	0,9323	0,8724	0,4394	0,2162	0,9050
Cumulative Illness Rating (≤ 6 vs. > 6)	0,0583	0,8931	0,9914	0,9911	**0,0491**	0,2428	0,6413

Endpunkt / Subgruppe	Mortalität	Morbidität					
	Gesamt-überleben[a]	**Progressions-freies Über-leben (IRC)[b]**	**Progressions-freies Über-leben (INV)[a]**	**Zeit bis zur nachfolgenden Therapie[a]**	**Gesamt-ansprechen (IRC)[b]**	**Gesamt-ansprechen (INV)[a]**	**EQ-5D VAS[a]**
Baseline Kreatinin-*Clearance* (< 60 mL/min vs. ≥ 60 mL/min)	0,8193	0,8972	0,4477	0,5995	0,4752	0,3471	0,0821
Del 17p oder TP53 mutiert (ja vs. nein)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Del 17p oder TP53 mutiert, Del 11q (ja vs. nein)	0,2886	0,8598	0,5460	0,5417	0,7160	0,9053	0,0734
Hohes Risiko (del 17p oder TP53 mutiert oder del 11q oder IgHV unmutiert) (ja vs. nein)	0,6855	**0,0135**	0,0925	0,0641	0,0551	0,7904	0,7971
IGHV (nicht mutiert vs. mutiert)	0,6019	**0,0167**	0,2180	0,9953	0,1937	0,3503	0,9254
FISH (del 17p vs. del 11q vs. andere)	NA	0,8598	NA	NA	0,7160	0,9053	NA

a: Die Ergebnisse beziehen sich auf den 2. Datenschnitt (26.02.2019).
b: Die Ergebnisse beziehen sich auf den 1. Datenschnitt (26.03.2018).

Abkürzungen: cm: Zentimeter; ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*; EQ-5D: *EuroQoL Five-Dimension*; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; FISH: *Fluorescence in situ hybridization*; INV: *Investigator* (durch den Prüfarzt bestimmt); IRC: *Independent Review Committee*; mg: Milligramm; mL: Milliliter; NA: nicht abschätzbar; USA: *United States of America*; VAS: visuelle Analogskala; vs: versus.

Quellen: (17, 41)

Detailanalyse Subgruppen – Progressionsfreies Überleben (IRC)

Tabelle 4-105 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p < 0,05; Endpunkt progressionsfreies Überleben (IRC) zum 1. Datenschnitt (26.03.2018)

Subgruppe	Ibrutinib + Obinutuzumab		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab
	Patienten mit Ereignis n/N[a] (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N[a] (%)	Median [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert[b]
Rai Stadium					
Stadium 0-II	2/22 (9,1 %)	NA [NA; NA]	16/23 (69,6 %)	19,81 [15,11; 22,14]	0,09 [0,02; 0,38] p = 0,0011
Stadium III-IV	9/33 (27,3 %)	NA [25,79; NA]	19/37 (51,4 %)	23,82 [14,69; NA]	0,48 [0,22; 1,08] p = 0,0771
Hohes Risiko[c]					
ja	7/33 (21,2 %)	NA [NA; NA]	24/29 (82,8 %)	14,49 [11,07; 16,85]	0,10 [0,04; 0,28] p < 0,0001
nein	4/22 (18,2 %)	NA [NA; NA]	11/31 (35,5 %)	NA [24,94; NA]	0,65 [0,21; 2,05] p = 0,4660
IGHV					
unmutiert	7/33 (21,2 %)	NA [NA; NA]	21/23 (91,3 %)	12,35 [10,91; 15,11]	0,09 [0,03; 0,24] p < 0,0001
mutiert	3/19 (15,8 %)	NA [NA; NA]	10/31 (32,3 %)	NA [24,94; NA]	0,56 [0,15; 2,05] p = 0,3837

a: Analysepopulation FCR-ungeeignet (konservativ)
b: HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels *Cox Proportional Hazard*-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach den Faktoren ECOG PS und Zytogenetik. Ein HR< 1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Obinutuzumab an. p-Wert berechnet mittels *Wald rank Test* stratifiziert nach ECOG PS und Zytogenetik.
c: Hohes Risiko wird definiert als del 17p oder TP53 mutiert oder del 11q oder IgHV unmutiert.

Abkürzungen: ECOG PS: *Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status*; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; HR: *Hazard Ratio*; IGHV: *Immunoglobulin heavy chain variable region*; IRC: *Independent Review Committee;* KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; vs: versus.

Quellen: (17, 41)

Detailanalyse Subgruppen - Progressionsfreies Überleben (INV)

Tabelle 4-106 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p < 0,05; Endpunkt progressionsfreies Überleben (INV) zum 2. Datenschnitt (26.02.2019)

Subgruppe	Ibrutinib + Obinutuzumab		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab
	Patienten mit Ereignis n/N[a] (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N[a] (%)	Median [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert[b]
Rai Stadium					
Stadium 0-II	2/22 (9,1 %)	NA [NA; NA]	16/23 (69,6 %)	20,99 [18,43; 26,97]	0,08 [0,02; 0,37] p = 0,0010
Stadium III-IV	10/33 (30,3 %)	NA [33,94; NA]	19/37 (51,4 %)	25,10 [15,44; NA]	0,48 [0,22; 1,08] p = 0,0778

a: Analysepopulation FCR-ungeeignet (konservativ)
b: HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels *Cox Proportional Hazard*-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach den Faktoren ECOG PS und Zytogenetik. Ein HR< 1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Obinutuzumab an. p-Wert berechnet mittels *Wald rank Test* stratifiziert nach ECOG PS und Zytogenetik.

Abkürzungen: ECOG PS: *Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status*; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; INV: Investigator (durch den Prüfarzt bestimmt); HR: *Hazard Ratio*; IGHV: *Immunoglobulin heavy chain variable region*; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; vs: versus.

Quellen: (17, 41)

Detailanalyse Subgruppen - Gesamtansprechen (IRC)

Tabelle 4-107 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p < 0,05; Endpunkt Gesamtansprechen (IRC) zum 1. Datenschnitt (26.03.2018)

Subgruppe	Ibrutinib + Obinutuzumab	Chlorambucil + Obinutuzumab	Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab		
	Patienten mit Ereignis n/N[a] (%)	Patienten mit Ereignis n/N[a] (%)	OR [95%-KI] p-Wert[b]	RR [95%-KI] p-Wert[b]	RD [95%-KI] p-Wert[b]
Geographische Region					
USA	3/5 (60,0 %)	5/5 (100,0 %)	NA [NA; NA] p = 0,5000	0,60 [0,29; 1,23] p = 0,1573	-40,00 % [-82,90 %; 2,90 %] p = 0,0679
Nicht-USA	45/50 (90,0 %)	39/55 (70,9 %)	3,60 [1,17; 11,04] p = 0,0359	1,25 [1,04; 1,51] p = 0,0209	18,20 % [3,70 %; 32,80 %] p = 0,0140
Cumulative Illness Rating					
≤ 6	33/39 (84,6 %)	32/43 (74,4 %)	2,06 [0,67; 6,32] p = 0,3204	1,16 [0,93; 1,44] p = 0,2085	11,60 % [-5,80 %; 29,00 %] p = 0,1915
> 6	14/14 (100,00 %)	11/16 (68,8 %)	NA [NA; NA] NA	1,42 [0,99; 2,03] p = 0,0271	29,50 % [6,90 %; 52,20 %] p = 0,0107

a: Analysepopulation FCR-ungeeignet (konservativ)
b: OR, RR und RD (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach den Faktoren ECOG PS und Zytogenetik. Ein OR/RR/RD > 1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Obinutuzumab an.

Abkürzungen: ECOG PS: *Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status*; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; IRC: *Independent Review Committee*; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: *Odds Ratio*; RR: relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; USA: *United States of America*.

Quellen: (17, 41)

Detailanalyse Subgruppen - Gesamtansprechen (INV)

Tabelle 4-108 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p < 0,05; Endpunkt Gesamtansprechen (INV) zum 2. Datenschnitt (26.02.2019)

Subgruppe	Ibrutinib + Obinutuzumab	Chlorambucil + Obinutuzumab	Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab		
	Patienten mit Ereignis n/N[a] (%)	Patienten mit Ereignis n/N[a] (%)	OR [95%-KI] p-Wert[b]	RR [95%-KI] p-Wert[b]	RD [95%-KI] p-Wert[b]
Geographische Region					
USA	4/5 (80,0 %)	5/5 (100,0 %)	NA [NA; NA] p = 1,0000	0,80 [0,52; 1,24] p = 0,3173	-20,00 % [-55,10 %; 15,10 %] p = 0,2635
Nicht-USA	48/50 (96,0 %)	42/55 (76,4 %)	6,91 [1,43; 33,45] p = 0,0138	1,23 [1,06; 1,43] p = 0,0079	18,10 % [5,80 %; 30,40 %] p = 0,0040

a: Analysepopulation FCR-ungeeignet (konservativ)
b: OR, RR und RD (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach den Faktoren ECOG PS und Zytogenetik. Ein OR/RR/RD > 1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Obinutuzumab an.

Abkürzungen: ECOG PS: *Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status*; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; INV: *Investigator* (durch den Prüfarzt bestimmt); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: *Odds Ratio*; RR: relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; USA: *United States of America*.

Quellen: (17, 41)

Übersicht Subgruppenanalysen Verträglichkeitsendpunkte in der Analysepopulation FCR-ungeeignete (konservativ)

Tabelle 4-109 (Anhang): Ergebnisse der Interaktionstests für die Endpunktkategorie Sicherheit und Verträglichkeit der Studie iLLUMINATE in der Analysepopulation FCR-ungeeignet (konservativ) zum 2. Datenschnitt (26.02.2019)

Endpunkt / Subgruppe	Sicherheit und Verträglichkeit				
	Jegliches UE[a]	**Schwerwiegende UE[a]**	**Schwere UE CTCAE-Grad ≥ 3[a]**	**UE, die zum Therapieabbruch führten[a]**	**UE, die zum Tod führen[a]**
Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,3727	0,3031	0,5248	0,5844	0,9999
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,1139	0,1392	0,2046	**0,0270**	0,9963
Ethnizität (weiß vs. nicht weiß)	0,7817	0,4792	0,4244	1,000	0,9999
Geographische Region (USA vs. Nicht-USA)	0,2081	0,2360	0,4113	0,9920	0,9999
Rai Stadium (Stadium 0-II vs. III-IV)	0,8691	0,1981	0,3251	0,8693	1,000
ECOG *Performance*-Status bei Randomisierung (0 vs. 1-2)	0,4523	0,7267	0,9996	0,9582	0,9963
Bulky Disease (Lymphknotendurchmesser < 5 cm vs. ≥ 5 cm)	0,4591	0,5452	0,6329	0,0659	0,9958
Cumulative Illness Rating (≤ 6 vs. > 6)	0,5515	0,0794	0,7845	0,8430	0,9953
Baseline Kreatinin-*Clearance* (< 60 mL/min vs. ≥ 60 mL/min)	0,9004	0,1836	0,2711	0,8823	0,9959
Del 17p oder TP53 mutiert (ja vs. nein)	NA	NA	NA	NA	NA

Endpunkt / Subgruppe	Sicherheit und Verträglichkeit				
	Jegliches UE[a]	**Schwerwiegende UE[a]**	**Schwere UE CTCAE-Grad ≥ 3[a]**	**UE, die zum Therapieabbruch führten[a]**	**UE, die zum Tod führen[a]**
Del 17p oder TP53 mutiert, Del 11q (ja vs. nein)	0,9506	0,1122	0,2993	0,9889	1,000
Hohes Risiko (del 17p oder TP53 mutiert oder del 11q oder unmutiert) (ja vs. nein)	0,4397	0,7214	0,5151	0,1517	0,9943
IGHV (nicht mutiert vs. mutiert)	0,2565	0,7393	0,9237	0,2582	0,9956
FISH (del 17p vs. del 11q vs. andere)	0,9506	0,1122	0,2993	0,9889	1,000

a: Analysepopulation FCR-ungeeignet (konservativ)

Abkürzungen: cm: Zentimeter; CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; dL: Deziliter; ECOG-PS: *Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status*; FISH: Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung; g: Gramm; IgM: Imunglobulin M; IGHV: *Immunoglobulin heavy chain variable region*; L: Liter; mg: Milligramm; min: Minute; mL: Milliliter; NA: nicht abschätzbar; NCI: *National Cancer Institute*; UE: unerwünschte Ereignisse; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; vs: versus.

Quellen: (17, 41)

Detailanalyse Subgruppen – Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten

Tabelle 4-110 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p < 0,05; Endpunkt unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten zum 2. Datenschnitt (26.02.2019)

Subgruppe	Ibrutinib + Obinutuzumab		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N[a] (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N[a] (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert[b]	RR [95%-KI] p-Wert[b]	RD [95%-KI] p-Wert[b]	HR [95%-KI] p-Wert[c]
Geschlecht								
männlich	12/33 (36,4 %)	NA [23,03; NA]	5/39 (12,8 %)	NA [NA; NA]	4,48 [1,30; 15,41] p = 0,0244	3,36 [1,19; 9,46] p = 0,0125	25,70 % [6,20 %; 45,30 %] p = 0,0099	1,17 [0,30; 4,56] p = 0,8258
weiblich	2/22 (9,1 %)	NA [NA; NA]	5/20 (25,0 %)	NA [4,90; NA]	0,40 [0,07; 2,39] p = 0,5527	0,47 [0,10; 2,12] p = 0,3123	-13,20 % [-37,60 %; 11,20 %] p = 0,2874	NA [NA; NA] p = 0,9944

a: Analyse-Population FCR-ungeeignet (konservativ)
b: OR, RR und RD (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach den Faktoren ECOG PS und Zytogenetik. Ein OR/RR/RD > 1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Obinutuzumab an.
c: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach den Faktoren ECOG PS und Zytogenetik. Ein HR< 1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Obinutuzumab an. p-Wert berechnet mittels Wald rank Test stratifiziert nach ECOG PS und Zytogenetik.

Abkürzungen: ECOG PS: *Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status*; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; HR: *Hazard* Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RR: relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; USA: *United States of America*.

Quellen: (17, 41)

Analyse der Verträglichkeitsendpunkte auf SOC/PT – Ebene in der Analysepopulation FCR-ungeeignet (konservativ)

Detailanalyse unerwünschten Ereignisse mit einer Häufigkeit ≥ 10 % auf SOC/PT – Ebene

Tabelle 4-111 (Anhang): Detaildarstellung der unerwünschten Ereignisse mit einer Häufigkeit ≥ 10 % nach der Klassifikation SOC und PT in der Studie iLLUMINATE in der Analysepopulation FCR-ungeeignet (konservativ) zum 2. Datenschnitt (26.02.2019)

Unerwünschte Ereignisse	Ibrutinib + Obinutuzumab		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N[a] (%)	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N[a] (%)	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert[b]	RR [95%-KI] p-Wert[b]	RD [95%-KI] p-Wert[b]	HR [95%-KI] p-Wert[c]
Jegliche UE								
Gesamte SOC	54/55 (98,2 %)	0,26 [0,07; 0,33]	58/59 (98,3 %)	0,03 [0,03; 0,07]	0,95 [0,06; 15,68] p = 1,0000	1,00 [0,95; 1,05] p = 0,9725	-0,10 % [-5,00 %; 4,80 %] p = 0,9722	0,67 [0,46; 0,99] p = 0,0443
Infektionen und parasitäre Erkrankungen								
Gesamte SOC	42/55 (76,4 %)	6,47 [3,94; 10,94]	23/59 (39,0 %)	27,40 [5,19; 27,40]	5,39 [2,32; 12,54] p<0,0001	2,01 [1,41; 2,87] p<0,0001	38,70 % [21,90 %; 55,50 %] p < 0,0001	1,28 [0,73; 2,25] p = 0,3837
Nasopharyngitis	9/55 (16,4 %)	NA [NA; NA]	0/59 0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	16,70 % [6,80 %; 26,60 %] p = 0,0009	NA [NA; NA] NA
Infektion der oberen Atemwege	9/55 (16,4 %)	NA [NA; NA]	2/59 (3,4 %)	NA [NA; NA]	5,59 [1,16; 26,97] p = 0,0390	4,88 [1,09; 21,96] p = 0,0193	13,10 % [2,20 %; 24,00 %] p = 0,0182	0,99 [0,14; 7,05] p = 0,9945
Harnwegs-infektion	9/55 (16,4 %)	NA [NA; NA]	4/59 (6,8 %)	NA [NA; NA]	2,40 [0,70; 8,23] p = 0,2230	2,23 [0,76; 6,56] p = 0,1328	9,20 % [-3,00 %; 21,30 %] p = 0,1395	0,97 [0,24; 3,91] p = 0,9629

Unerwünschte Ereignisse	Ibrutinib + Obinutuzumab		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N[a] (%)	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N[a] (%)	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert[b]	RR [95%-KI] p-Wert[b]	RD [95%-KI] p-Wert[b]	HR [95%-KI] p-Wert[c]
Pneumonie	7/55 (12,7 %)	NA [NA; NA]	5/59 (8,5 %)	NA [NA; NA]	1,58 [0,46; 5,45] p = 0,6774	1,49 [0,51; 4,37] p = 0,4700	4,20 % [-7,00 %; 15,40 %] p = 0,4661	0,70 [0,19; 2,67] p = 0,6066
Konjunktivitis	6/55 (10,9 %)	NA [NA; NA]	0/59 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	11,10 % [2,80 %; 19,40 %] p = 0,0089	NA [NA; NA] NA
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts								
Gesamte SOC	41/55 (74,5 %)	3,98 [1,97; 6,21]	32/59 (54,2 %)	3,29 [1,15; NA]	2,37 [1,05; 5,31] p = 0,0546	1,34 [1,02; 1,76] p = 0,0354	18,90 % [1,80 %; 36,00 %] p = 0,0305	0,94 [0,58; 1,54] p = 0,8116
Diarrhoe	16/55 (29,1 %)	NA [NA; NA]	8/59 (13,6 %)	NA [NA; NA]	2,58 [1,02; 6,54] p = 0,0644	2,16 [1,00; 4,64] p = 0,0389	16,00 % [0,80 %; 31,10 %] p = 0,0394	1,54 [0,63; 3,77] p = 0,3492
Obstipation	10/55 (18,2 %)	NA [NA; NA]	5/59 (8,5 %)	NA [NA; NA]	2,39 [0,67; 8,54] p = 0,2883	1,87 [0,75; 4,68] p = 0,1734	8,00 % [-3,40 %; 19,40 %] p = 0,1705	0,97 [0,28; 3,39] p = 0,9655
Abdominal-schmerz	8/55 (14,5 %)	NA [NA; NA]	2/59 (3,4 %)	NA [NA; NA]	4,72 [0,97; 23,05] p = 0,0764	4,25 [0,95; 19,07] p = 0,0382	11,30 % [0,70 %; 21,80 %] p = 0,0363	2,52 [0,49; 13,01] p = 0,2687
Übelkeit	7/55 (12,7 %)	NA [NA; NA]	15/59 (25,4 %)	NA [NA; NA]	0,42 [0,15; 1,15] p = 0,1423	0,51 [0,23; 1,14] p = 0,0900	-12,50 % [-26,60 %; 1,60 %] p = 0,0824	0,27 [0,10; 0,76] p = 0,0128
Dyspepsie	6/55 (10,9 %)	NA [NA; NA]	2/59 (3,4 %)	NA [NA; NA]	3,62 [0,69; 18,90] p = 0,2187	3,28 [0,69; 15,57] p = 0,1121	7,70 % [-1,80 %; 17,20 %] p = 0,1109	2,08 [0,38; 11,36] p = 0,3981

Unerwünschte Ereignisse	Ibrutinib + Obinutuzumab		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N[a] (%)	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N[a] (%)	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert[b]	RR [95%-KI] p-Wert[b]	RD [95%-KI] p-Wert[b]	HR [95%-KI] p-Wert[c]
Erbrechen	5/55 (9,1 %)	NA [NA; NA]	8/59 (13,6 %)	NA [NA; NA]	0,63 [0,19; 2,06] p = 0,6389	0,66 [0,23; 1,91] p = 0,4447	-4,60 % [-16,40 %; 7,10 %] p = 0,4395	0,50 [0,15; 1,66] p = 0,2583
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems								
Gesamte SOC	37/55 (67,3 %)	2,73 [0,43; 4,63]	45/59 (76,3 %)	2,76 [0,69; 3,12]	0,56 [0,24; 1,33] p = 0,2748	0,86 [0,69; 1,08] p = 0,1930	-10,80 % [-26,80 %; 5,20 %] p = 0,1859	0,73 [0,46; 1,15] p = 0,1715
Neutropenie	22/55 (40,0 %)	NA [6,47; NA]	37/59 (62,7 %)	3,68 [2,76; 4,63]	0,34 [0,15; 0,75] p = 0,0119	0,61 [0,42; 0,89] p = 0,0073	-24,90 % [-42,30 %; -7,50 %] p = 0,0050	0,41 [0,23; 0,71] p = 0,0017
Thrombo-zytopenie	22/55 (40,0 %)	NA [3,22; NA]	17/59 (28,8 %)	NA [NA; NA]	1,56 [0,72; 3,41] p = 0,3540	1,34 [0,80; 2,27] p = 0,2621	10,00 % [-7,40 %; 27,50 %] p = 0,2603	1,45 [0,77; 2,73] p = 0,2529
Anämie	11/55 (20,0 %)	NA [NA; NA]	15/59 (25,4 %)	NA [NA; NA]	0,63 [0,25; 1,61] p = 0,4678	0,72 [0,37; 1,41] p = 0,3386	-7,30 % [-22,10 %; 7,40 %] p = 0,3310	0,39 [0,15; 1,02] p = 0,0551
Spontan-haematom	7/55 (12,7 %)	NA [NA; NA]	0/59 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	13,00 % [4,10 %; 21,90 %] p = 0,0043	NA [NA; NA] NA
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort								
Gesamte SOC	31/55 (56,4 %)	11,30 [1,35; NA]	34/59 (57,6 %)	0,56 [0,13; NA]	0,90 [0,43; 1,90] p = 0,9368	0,96 [0,69; 1,32] p = 0,7893	-2,50 % [-21,00 %; 15,90 %] p = 0,7879	0,61 [0,36; 1,02] p = 0,0616
Ermüdung	10/55 (18,2 %)	NA [NA; NA]	7/59 (11,9 %)	NA [NA; NA]	1,65 [0,58; 4,64] p = 0,4910	1,55 [0,62; 3,86] p = 0,3437	6,50 % [-6,90 %; 19,80 %] p = 0,3436	0,64 [0,20; 2,05] p = 0,4467

Unerwünschte Ereignisse	Ibrutinib + Obinutuzumab		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N[a] (%)	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N[a] (%)	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert[b]	RR [95%-KI] p-Wert[b]	RD [95%-KI] p-Wert[b]	HR [95%-KI] p-Wert[c]
Fieber	10/55 (18,2 %)	NA [NA; NA]	14/59 (23,7 %)	NA [NA; NA]	0,70 [0,28; 1,72] p = 0,5800	0,75 [0,37; 1,53] p = 0,4345	-6,10 % [-21,20 %; 9,10 %] p = 0,4323	0,49 [0,20; 1,21] p = 0,1217
Asthenie	6/55 (10,9 %)	NA [NA; NA]	10/59 (16,9 %)	NA [NA; NA]	0,60 [0,20; 1,80] p = 0,5233	0,65 [0,25; 1,67] p = 0,3637	-6,00 % [-18,70 %; 6,70 %] p = 0,3568	0,41 [0,13; 1,31] p = 0,1316
Ödem peripher	6/55 (10,9 %)	NA [NA; NA]	6/59 (10,2 %)	NA [NA; NA]	1,09 [0,33; 3,61] p = 1,0000	1,08 [0,37; 3,17] p = 0,8824	0,90 % [-10,60 %; 12,30 %] p = 0,8819	0,85 [0,26; 2,80] p = 0,7938
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen								
Gesamte SOC	31/55 (56,4 %)	9,23 [5,42; NA]	23/59 (39,0 %)	NA [5,22; NA]	1,94 [0,92; 4,11] p = 0,1218	1,41 [0,96; 2,09] p = 0,0843	16,50 % [-1,80 %; 34,80 %] p = 0,0764	0,79 [0,43; 1,46] p = 0,4548
Arthralgie	15/55 (27,3 %)	NA [29,83; NA]	9/59 (15,3 %)	NA [NA; NA]	2,02 [0,80; 5,11] p = 0,2039	1,75 [0,82; 3,74] p = 0,1353	11,60 % [-3,50 %; 26,60 %] p = 0,1316	0,71 [0,25; 1,98] p = 0,5079
Rücken-schmerzen	10/55 (18,2 %)	NA [NA; NA]	7/59 (11,9 %)	NA [NA; NA]	1,68 [0,59; 4,79] p = 0,4813	1,55 [0,64; 3,78] p = 0,3354	6,50 % [-6,70 %; 19,80 %] p = 0,3313	0,73 [0,23; 2,31] p = 0,5963
Muskelspasmen	9/55 (16,4 %)	NA [NA; NA]	5/59 (8,5 %)	NA [NA; NA]	2,12 [0,66; 6,77] p = 0,3233	1,93 [0,69; 5,43] p = 0,2053	8,00 % [-4,20 %; 20,20 %] p = 0,1998	1,25 [0,38; 4,11] p = 0,7087
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes								
Gesamte SOC	29/55 (52,7 %)	19,84 [5,16; NA]	14/59 (23,7 %)	NA [NA; NA]	3,56 [1,56; 8,14] p = 0,0020	2,20 [1,32; 3,67] p = 0,0012	29,20 % [12,00 %; 46,50 %] p = 0,0009	1,75 [0,89; 3,45] p = 0,1067

Unerwünschte Ereignisse	Ibrutinib + Obinutuzumab		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N[a] (%)	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N[a] (%)	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert[b]	RR [95%-KI] p-Wert[b]	RD [95%-KI] p-Wert[b]	HR [95%-KI] p-Wert[c]
Ausschlag makulo-papulös	9/55 (16,4 %)	NA [NA; NA]	2/59 (3,4 %)	NA [NA; NA]	5,77 [1,17; 28,32] p = 0,0377	4,91 [1,10; 21,83] p = 0,0186	13,20 % [2,40 %; 24,10 %] p = 0,0170	3,22 [0,65; 15,97] p = 0,1519
Ausschlag	6/55 (10,9 %)	NA [NA; NA]	0/59 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	11,00 % [2,70 %; 19,30 %] p = 0,0092	NA [NA; NA] NA
Herzerkrankungen								
Gesamte SOC	25/55 (45,5 %)	38,14 [12,85; NA]	4/59 (6,8 %)	NA [NA; NA]	10,05 [3,13; 32,31] p < 0,0001	6,00 [2,33; 15,41] p < 0,0001	37,60 % [22,70 %; 52,60 %] p < 0,0001	4,64 [1,55; 13,93] p = 0,0062
Vorhofflimmern	8/55 (14,5 %)	NA [NA; NA]	0/59 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	14,50 % [5,20 %; 23,80 %] p = 0,0023	NA [NA; NA] NA
Palpitationen	6/55 (10,9 %)	NA [NA; NA]	3/59 (5,1 %)	NA [NA; NA]	2,01 [0,49; 8,27] p = 0,4878	1,93 [0,55; 6,82] p = 0,2980	5,30 % [-5,10 %; 15,80 %] p = 0,3138	2,03 [0,50; 8,19] p = 0,3183
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen								
Gesamte SOC	25/55 (45,5 %)	38,64 [8,08; NA]	36/59 (61,0 %)	2,79 [0,03; 6,47]	0,56 [0,27; 1,19] p = 0,1854	0,76 [0,54; 1,09] p = 0,1320	-14,30 % [-32,70 %; 4,10 %] p = 0,1269	0,47 [0,27; 0,83] p = 0,0089
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	13/55 (23,6 %)	NA [NA; NA]	29/59 (49,2 %)	NA [0,03; NA]	0,33 [0,15; 0,75] p = 0,0111	0,50 [0,29; 0,85] p = 0,0067	-24,40 % [-41,50 %; -7,30 %] p = 0,0050	0,45 [0,23; 0,86] p = 0,0165

Unerwünschte Ereignisse	Ibrutinib + Obinutuzumab		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N[a] (%)	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N[a] (%)	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert[b]	RR [95%-KI] p-Wert[b]	RD [95%-KI] p-Wert[b]	HR [95%-KI] p-Wert[c]
Sturz	6/55 (10,9 %)	NA [NA; NA]	3/59 (5,1 %)	NA [NA; NA]	2,26 [0,54; 9,43] p = 0,4205	2,15 [0,56; 8,23] p = 0,2508	5,90 % [-4,20 %; 16,10 %] p = 0,2526	0,89 [0,18; 4,46] p = 0,8829
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums								
Gesamte SOC	25/55 (45,5 %)	NA [7,36; NA]	27/59 (45,8 %)	6,28 [3,09; NA]	0,97 [0,46; 2,03] p = 1,0000	0,98 [0,66; 1,46] p = 0,9272	-0,90 % [-19,20 %; 17,50 %] p = 0,9274	0,55 [0,30; 1,02] p = 0,0561
Husten	13/55 (23,6 %)	NA [NA; NA]	8/59 (13,6 %)	NA [NA; NA]	1,99 [0,75; 5,29] p = 0,2535	1,74 [0,79; 3,87] p = 0,1685	10,20 % [-4,10 %; 24,50 %] p = 0,1621	0,98 [0,37; 2,63] p = 0,9665
Dyspnoe	4/55 (7,3 %)	NA [NA; NA]	10/59 (16,9 %)	NA [NA; NA]	0,37 [0,11; 1,22] p = 0,1595	0,41 [0,14; 1,21] p = 0,0934	-10,60 % [-22,70 %; 1,60 %] p = 0,0882	0,29 [0,08; 1,06] p = 0,0610
Erkrankungen des Nervensystems								
Gesamte SOC	24/55 (43,6 %)	NA [19,06; NA]	22/59 (37,3 %)	NA [2,96; NA]	1,24 [0,59; 2,59] p = 0,7046	1,14 [0,73; 1,78] p = 0,5713	5,30 % [-13,20 %; 23,80 %] p = 0,5730	0,63 [0,32; 1,23] p = 0,1733
Schwindelgefühl	9/55 (16,4 %)	NA [NA; NA]	4/59 (6,8 %)	NA [NA; NA]	2,53 [0,70; 9,14] p = 0,2509	2,13 [0,76; 5,96] p = 0,1479	8,50 % [-3,00 %; 19,90 %] p = 0,1459	1,50 [0,42; 5,36] p = 0,5306
Kopfschmerz	4/55 (7,3 %)	NA [NA; NA]	10/59 (16,9 %)	NA [NA; NA]	0,38 [0,11; 1,33] p = 0,2045	0,44 [0,15; 1,29] p = 0,1221	-9,50 % [-21,30 %; 2,20 %] p = 0,1120	0,41 [0,13; 1,29] p = 0,1275

Unerwünschte Ereignisse	Ibrutinib + Obinutuzumab		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N[a] (%)	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N[a] (%)	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert[b]	RR [95%-KI] p-Wert[b]	RD [95%-KI] p-Wert[b]	HR [95%-KI] p-Wert[c]
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen								
Gesamte SOC	21/55 (38,2 %)	NA [18,46; NA]	15/59 (25,4 %)	NA [NA; NA]	1,72 [0,77; 3,83] p = 0,2649	1,44 [0,84; 2,48] p = 0,1900	11,70 % [-5,50 %; 28,80 %] p = 0,1823	0,86 [0,41; 1,80] p = 0,6806
Hyperurikämie	6/55 (10,9 %)	NA [NA; NA]	0/59 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	10,40 % [2,30 %; 18,50 %] p = 0,0118	NA [NA; NA] NA
Augenerkrankungen								
Gesamte SOC	19/55 (34,5 %)	NA [35,91; NA]	8/59 (13,6 %)	NA [NA; NA]	3,42 [1,34; 8,76] p = 0,0149	2,56 [1,22; 5,38] p = 0,0086	21,30 % [5,90 %; 36,70 %] p = 0,0066	1,08 [0,41; 2,84] p = 0,8684
Untersuchungen								
Gesamte SOC	16/55 (29,1 %)	NA [NA; NA]	13/59 (22,0 %)	25,56 [NA; NA]	1,44 [0,62; 3,34] p = 0,5218	1,32 [0,70; 2,48] p = 0,3942	7,10 % [-9,20 %; 23,40 %] p = 0,3953	0,98 [0,45; 2,15] p = 0,9683
Gefäßerkrankungen								
Gesamte SOC	15/55 (27,3 %)	NA [38,97; NA]	12/59 (20,3 %)	NA [NA; NA]	1,38 [0,57; 3,30] p = 0,6231	1,27 [0,66; 2,42] p = 0,4781	5,70 % [-10,00 %; 21,40 %] p = 0,4749	0,40 [0,14; 1,15] p = 0,0901
Hypertonie	11/55 (20,0 %)	NA [NA; NA]	4/59 (6,8 %)	NA [NA; NA]	3,54 [1,04; 12,02] p = 0,0667	2,96 [1,01; 8,66] p = 0,0365	13,40 % [1,00 %; 25,80 %] p = 0,0337	1,35 [0,36; 5,03] p = 0,6573

Unerwünschte Ereignisse	Ibrutinib + Obinutuzumab		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N[a] (%)	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N[a] (%)	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert[b]	RR [95%-KI] p-Wert[b]	RD [95%-KI] p-Wert[b]	HR [95%-KI] p-Wert[c]
Psychiatrische Erkrankungen								
Gesamte SOC	11/55 (20,0 %)	NA [NA; NA]	7/59 (11,9 %)	NA [NA; NA]	1,73 [0,63; 4,78] p = 0,4159	1,63 [0,65; 4,06] p = 0,2871	7,50 % [-6,20 %; 21,20 %] p = 0,2846	1,09 [0,39; 3,05] p = 0,8661
Angst	7/55 (12,7 %)	NA [NA; NA]	4/59 (6,8 %)	NA [NA; NA]	1,84 [0,51; 6,62] p = 0,5312	1,78 [0,52; 6,05] p = 0,3474	5,30 % [-5,70 %; 16,40 %] p = 0,3426	0,94 [0,23; 3,80] p = 0,9329
Schlaflosigkeit	7/55 (12,7 %)	NA [NA; NA]	2/59 (3,4 %)	NA [NA; NA]	3,99 [0,83; 19,15] p = 0,1316	3,76 [0,78; 18,01] p = 0,0656	9,30 % [-0,80 %; 19,40 %] p = 0,0702	2,45 [0,47; 12,89] p = 0,2889
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)								
Gesamte SOC	10/55 (18,2 %)	NA [NA; NA]	6/59 (10,2 %)	NA [NA; NA]	2,00 [0,66; 6,06] p = 0,3348	1,78 [0,71; 4,50] p = 0,2181	8,10 % [-4,60 %; 20,80 %] p = 0,2134	0,35 [0,07; 1,73] p = 0,1979
Erkrankungen der Nieren und Harnwege								
Gesamte SOC	10/55 (18,2 %)	NA [NA; NA]	6/59 (10,2 %)	NA [NA; NA]	2,43 [0,77; 7,66] p = 0,1971	2,17 [0,79; 5,94] p = 0,1188	10,00 % [-2,60 %; 22,60 %] p = 0,1183	0,61 [0,15; 2,57] p = 0,5030
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse								
Gesamte SOC	9/55 (16,4 %)	NA [NA; NA]	3/59 (5,1 %)	NA [NA; NA]	3,01 [0,80; 11,37] p = 0,1216	2,86 [0,85; 9,57] p = 0,0665	10,70 % [-1,10 %; 22,50 %] p = 0,0768	1,32 [0,29; 5,97] p = 0,7198

Unerwünschte Ereignisse	Ibrutinib + Obinutuzumab		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N[a] (%)	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N[a] (%)	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert[b]	RR [95%-KI] p-Wert[b]	RD [95%-KI] p-Wert[b]	HR [95%-KI] p-Wert[c]

a: Analysepopulation FCR-ungeeignet (konservativ).
b: *Odds Ratio, Relatives Risiko* und *Risikodifferenz* (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach den Faktoren ECOG PS und Zytogenetik. Ein OR/RR/RD > 1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Obinutuzumab an.
c: *Hazard Ratio* (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach den Faktoren ECOG PS und Zytogenetik. Ein HR< 1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Obinutuzumab an. p-Wert berechnet mittels Wald-Test stratifiziert nach ECOG PS und Zytogenetik.

Abkürzungen: FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; HR: *Hazard Ratio*; OR: Odds *Ratio*; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; NA: nicht abschätzbar; PT: *Preferred Term*; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SOC: *System Organ Class*; UE: unerwünschtes Ereignis.

Quellen: (17, 41)

Detailanalyse schwerwiegenden unerwünschte Ereignisse mit einer Häufigkeit ≥ 5 % auf SOC/PT – Ebene

Tabelle 4-112 (Anhang): Detaildarstellung der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse mit einer Häufigkeit ≥ 5 % nach der Klassifikation SOC und PT in der Studie iLLUMINATE in der Analysepopulation FCR-ungeeignet (konservativ) zum 2. Datenschnitt (26.02.2019)

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Ibrutinib + Obinutuzumab		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N[a] (%)	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N[a] (%)	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert[b]	RR [95%-KI] p-Wert[b]	RD [95%-KI] p-Wert[b]	HR [95%-KI] p-Wert[c]
Jegliche schwerwiegende UE								
Gesamte SOC	33/55 (60,0 %)	17,45 [7,43; 33,84]	25/59 (42,4 %)	10,61 [4,96; 10,61]	2,10 [0,99; 4,44] p = 0,0787	1,44 [0,99; 2,09] p = 0,0529	18,50 % [0,20 %; 36,70 %] p = 0,0475	0,56 [0,29; 1,07] p = 0,0778
Infektionen und parasitäre Erkrankungen								
Gesamte SOC	13/55 (23,6 %)	NA [NA; NA]	9/59 (15,3 %)	10,61 [NA; NA]	2,02 [0,76; 5,42] p = 0,2446	1,75 [0,80; 3,85] p = 0,1615	10,30 % [-3,90 %; 24,50 %] p = 0,1554	0,69 [0,23; 2,06] p = 0,5056
Pneumonie	5/55 (9,1 %)	NA [NA; NA]	4/59 (6,8 %)	10,61 [NA; NA]	1,39 [0,33; 5,77] p = 0,9284	1,32 [0,39; 4,51] p = 0,6578	2,20 % [-7,40 %; 11,90 %] p = 0,6531	0,43 [0,08; 2,29] p = 0,3217
Herzerkrankungen								
Gesamte SOC	6/55 (10,9 %)	NA [NA; NA]	0/59 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	10,40 % [2,30 %; 18,50 %] p = 0,0118	NA [NA; NA] NA
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts								
Gesamte SOC	6/55 (10,9 %)	NA [NA; NA]	0/59 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	11,00 % [2,70 %; 19,30 %] p = 0,0092	NA [NA; NA] NA

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Ibrutinib + Obinutuzumab		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N[a] (%)	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N[a] (%)	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert[b]	RR [95%-KI] p-Wert[b]	RD [95%-KI] p-Wert[b]	HR [95%-KI] p-Wert[c]
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)								
Gesamte SOC	6/55 (10,9 %)	NA [NA; NA]	2/59 (3,4 %)	NA [NA; NA]	3,51 [0,68; 18,21] p = 0,2270	3,26 [0,68; 15,71] p = 0,1173	7,60 % [-1,90 %; 17,20 %] p = 0,1164	1,05 [0,15; 7,48] p = 0,9589
Erkrankungen des Nervensystems								
Gesamte SOC	6/55 (10,9 %)	NA [NA; NA]	1/59 (1,7 %)	NA [NA; NA]	6,29 [0,79; 50,03] p = 0,0893	6,29 [0,80; 49,62] p = 0,0396	9,40 % [0,20 %; 18,60 %] p = 0,0441	0,25 [0,01; 8,97] p = 0,4466
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen								
Gesamte SOC	5/55 (9,1 %)	NA [NA; NA]	7/59 (11,9 %)	NA [NA; NA]	0,89 [0,26; 3,10] p = 1,0000	0,90 [0,29; 2,80] p = 0,8598	-1,00 % [-12,00 %; 10,00 %] p = 0,8589	0,52 [0,13; 2,06] p = 0,3484
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	2/55 (3,6 %)	NA [NA; NA]	4/59 (6,8 %)	NA [NA; NA]	0,71 [0,11; 4,42] p = 1,0000	0,72 [0,12; 4,27] p = 0,7146	-1,40 % [-9,00 %; 6,10 %] p = 0,7112	0,70 [0,12; 4,19] p = 0,6961
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems								
Gesamte SOC	4/55 (7,3 %)	NA [NA; NA]	6/59 (10,2 %)	NA [NA; NA]	0,64 [0,18; 2,35] p = 0,7315	0,67 [0,21; 2,17] p = 0,5008	-3,60 % [-14,30 %; 7,00 %] p = 0,5036	0,47 [0,12; 1,88] p = 0,2831
Febrile Neutropenie	3/55 (5,5 %)	NA [NA; NA]	4/59 (6,8 %)	NA [NA; NA]	0,78 [0,16; 3,73] p = 1,0000	0,79 [0,19; 3,38] p = 0,7527	-1,40 % [-10,20 %; 7,30 %] p = 0,7489	0,51 [0,09; 2,77] p = 0,4334

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Ibrutinib + Obinutuzumab		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N[a] (%)	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N[a] (%)	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert[b]	RR [95%-KI] p-Wert[b]	RD [95%-KI] p-Wert[b]	HR [95%-KI] p-Wert[c]
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen								
Gesamte SOC	3/55 (5,5 %)	NA [NA; NA]	2/59 (3,4 %)	NA [NA; NA]	1,60 [0,26; 9,82] p = 0,9449	1,59 [0,27; 9,26] p = 0,6053	2,00 % [-5,70 %; 9,80 %] p = 0,6066	NA [NA; NA] p = 0,9964

a: Analyse-Population: FCR-ungeeignet (konservativ)
b: *Odds Ratio, Relatives Risiko* und *Risikodifferenz* (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach den Faktoren ECOG PS und Zytogenetik. Ein OR/RR/RD > 1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Obinutuzumab an.
c: *Hazard Ratio* (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach den Faktoren ECOG PS und Zytogenetik. Ein HR< 1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Obinutuzumab an. p-Wert berechnet mittels Wald-Test stratifiziert nach ECOG PS und Zytogenetik.

Abkürzungen: FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; HR: *Hazard Ratio*; OR: *Odds Ratio*; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; NA: nicht abschätzbar; PT: *Preferred Term*; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SOC: *System Organ Class*; UE: unerwünschtes Ereignis.

Quellen: (17, 41)

Detailanalyse unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3 mit einer Häufigkeit ≥ 5 % auf SOC/PT – Ebene

Tabelle 4-113 (Anhang): Detaildarstellung der unerwünschten Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3 mit einer Häufigkeit ≥ 5 % nach der Klassifikation SOC und PT in der Studie iLLUMINATE in der Analysepopulation FCR-ungeeignet (konservativ) zum 2. Datenschnitt (26.02.2019)

Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3	Ibrutinib + Obinutuzumab		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis[a] n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis[a] n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert[b]	RR [95%-KI] p-Wert[b]	RD [95%-KI] p-Wert[b]	HR [95%-KI] p-Wert[c]
Jegliche UE mit CTCAE Grad ≥ 3								
Gesamte SOC	43/55 (78,2 %)	6,01 [2,04; 7,59]	49/59 (83,1 %)	2,30 [0,46; 3,68]	0,73 [0,28; 1,91] p = 0,6925	0,94 [0,79; 1,13] p = 0,5263	-4,70 % [-18,90 %; 9,60 %] p = 0,5194	0,43 [0,27; 0,70] p = 0,0006
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems								
Gesamte SOC	23/55 (41,8 %)	NA [7,39; NA]	35/59 (59,3 %)	4,21 [2,79; 5,85]	0,43 [0,19; 0,93] p = 0,0476	0,68 [0,47; 0,98] p = 0,0306	-19,60 % [-37,10 %; -2,20 %] p = 0,0275	0,45 [0,25; 0,80] p = 0,0063
Neutropenie	17/55 (30,9 %)	NA [NA; NA]	30/59 (50,8 %)	5,39 [3,91; NA]	0,41 [0,19; 0,90] p = 0,0317	0,58 [0,36; 0,95] p = 0,0204	-21,40 % [-39,30 %; -3,60 %] p = 0,0185	0,32 [0,16; 0,63] p = 0,0009
Thrombozytopenie	11/55 (20,0 %)	NA [NA; NA]	6/59 (10,2 %)	NA [NA; NA]	2,13 [0,72; 6,24] p = 0,2665	1,90 [0,74; 4,89] p = 0,1711	9,30 % [-3,80 %; 22,30 %] p = 0,1656	1,93 [0,71; 5,23] p = 0,1969
Febrile Neutropenie	4/55 (7,3 %)	NA [NA; NA]	5/59 (8,5 %)	NA [NA; NA]	0,83 [0,21; 3,29] p = 1,0000	0,84 [0,23; 3,05] p = 0,7945	-1,30 % [-11,30 %; 8,70 %] p = 0,7921	0,40 [0,08; 2,08] p = 0,2779

Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3	Ibrutinib + Obinutuzumab		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis[a] n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis[a] n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert[b]	RR [95%-KI] p-Wert[b]	RD [95%-KI] p-Wert[b]	HR [95%-KI] p-Wert[c]
Anämie	2/55 (3,6 %)	NA [NA; NA]	5/59 (8,5 %)	NA [NA; NA]	0,39 [0,08; 1,93] p = 0,4175	0,40 [0,08; 1,90] p = 0,2302	-5,50 % [-14,50 %; 3,50 %] p = 0,2335	0,18 [0,02; 1,56] p = 0,1191
Leukopenie	1/55 (1,8 %)	NA [NA; NA]	3/59 (5,1 %)	NA [NA; NA]	0,35 [0,04; 3,42] p = 0,6764	0,36 [0,04; 3,32] p = 0,3491	-3,30 % [-10,00 %; 3,40 %] p = 0,3382	0,12 [0,01; 1,95] p = 0,1360
Infektionen und parasitäre Erkrankungen								
Gesamte SOC	15/55 (27,3 %)	NA [NA; NA]	11/59 (18,6 %)	10,61 [10,61; 27,40]	1,78 [0,72; 4,40] p = 0,3063	1,57 [0,77; 3,23] p = 0,2139	9,90 % [-5,40 %; 25,10 %] p = 0,2063	0,59 [0,22; 1,62] p = 0,3043
Pneumonie	6/55 (10,9 %)	NA [NA; NA]	4/59 (6,8 %)	10,61 [NA; NA]	1,73 [0,44; 6,83] p = 0,6607	1,59 [0,49; 5,18] p = 0,4385	4,10 % [-6,10 %; 14,20 %] p = 0,4321	0,66 [0,15; 2,95] p = 0,5864
Harnwegsinfektion	3/55 (5,5 %)	NA [NA; NA]	1/59 (1,7 %)	NA [NA; NA]	3,38 [0,34; 33,12] p = 0,5662	3,26 [0,34; 31,01] p = 0,2783	3,80 % [-3,10 %; 10,70 %] p = 0,2785	2,12 [0,19; 23,43] p = 0,5386
Herzerkrankungen								
Gesamte SOC	7/55 (12,7 %)	NA [NA; NA]	0/59 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	12,30 % [3,60 %; 21,00 %] p = 0,0057	NA [NA; NA] NA
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts								
Gesamte SOC	7/55 (12,7 %)	NA [NA; NA]	0/59 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	12,90 % [4,00 %; 21,80 %] p = 0,0044	NA [NA; NA] NA

Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3	Ibrutinib + Obinutuzumab		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis[a] n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis[a] n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert[b]	RR [95%-KI] p-Wert[b]	RD [95%-KI] p-Wert[b]	HR [95%-KI] p-Wert[c]
Untersuchungen								
Gesamte SOC	6/55 (10,9 %)	NA [NA; NA]	1/59 (1,7 %)	NA [NA; NA]	7,38 [0,85; 64,36] p = 0,0893	6,56 [0,81; 52,97] p = 0,0396	9,40 % [0,50 %; 18,30 %] p = 0,0389	4,23 [0,47; 37,86] p = 0,1971
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen								
Gesamte SOC	5/55 (9,1 %)	NA [NA; NA]	8/59 (13,6 %)	NA [NA; NA]	0,75 [0,23; 2,52] p = 0,8793	0,77 [0,26; 2,31] p = 0,6464	-2,70 % [-14,10 %; 8,70 %] p = 0,6433	0,37 [0,09; 1,48] p = 0,1597
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)								
Gesamte SOC	5/55 (9,1 %)	NA [NA; NA]	2/59 (3,4 %)	NA [NA; NA]	2,85 [0,53; 15,40] p = 0,3833	2,66 [0,55; 12,93] p = 0,2080	5,80 % [-3,20 %; 14,70 %] p = 0,2080	1,07 [0,15; 7,63] p = 0,9431
Erkrankungen des Nervensystems								
Gesamte SOC	5/55 (9,1 %)	NA [NA; NA]	2/59 (3,4 %)	NA [NA; NA]	2,62 [0,51; 13,38] p = 0,3879	2,62 [0,53; 12,98] p = 0,2115	5,80 % [-3,50 %; 15,10 %] p = 0,2245	0,16 [0,01; 3,26] p = 0,2318
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums								
Gesamte SOC	5/55 (9,1 %)	NA [NA; NA]	2/59 (3,4 %)	10,61 [NA; NA]	2,85 [0,53; 15,28] p = 0,3879	2,71 [0,53; 13,68] p = 0,2115	5,80 % [-3,20 %; 14,80 %] p = 0,2082	1,15 [0,17; 7,75] p = 0,8878

Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3	Ibrutinib + Obinutuzumab		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis[a] n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis[a] n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert[b]	RR [95%-KI] p-Wert[b]	RD [95%-KI] p-Wert[b]	HR [95%-KI] p-Wert[c]
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen								
Gesamte SOC	3/55 (5,5 %)	NA [NA; NA]	2/59 (3,4 %)	NA [NA; NA]	1,66 [0,27; 10,39] p = 0,9260	1,63 [0,28; 9,54] p = 0,5871	2,10 % [-5,50 %; 9,80 %] p = 0,5857	NA [NA; NA] p = 0,9964
Erkrankungen der Nieren und Harnwege								
Gesamte SOC	3/55 (5,5 %)	NA [NA; NA]	0/59 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,60 % [-0,50 %; 11,70 %] p = 0,0715	NA [NA; NA] NA
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes								
Gesamte SOC	3/55 (5,5 %)	NA [NA; NA]	0/59 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,50 % [-0,50 %; 11,60 %] p = 0,0740	NA [NA; NA] NA
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort								
Gesamte SOC	2/55 (3,6 %)	NA [NA; NA]	3/59 (5,1 %)	NA [NA; NA]	0,71 [0,11; 4,42] p = 1,0000	0,72 [0,12; 4,27] p = 0,7146	-1,40 % [-9,00 %; 6,10 %] p = 0,7112	0,36 [0,04; 3,50] p = 0,3810
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen								
Gesamte SOC	2/55 (3,6 %)	NA [NA; NA]	5/59 (8,5 %)	NA [NA; NA]	0,35 [0,07; 1,88] p = 0,3909	0,39 [0,09; 1,75] p = 0,2121	-5,70 % [-14,50 %; 3,20 %] p = 0,2078	NA [NA; NA] p = 0,9964

Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3	Ibrutinib + Obinutuzumab		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis[a] n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis[a] n/N (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert[b]	RR [95%-KI] p-Wert[b]	RD [95%-KI] p-Wert[b]	HR [95%-KI] p-Wert[c]
Gefäßerkrankungen								
Gesamte SOC	2/55 (3,6 %)	NA [NA; NA]	3/59 (5,1 %)	NA [NA; NA]	0,70 [0,11; 4,33] p = 1,0000	0,70 [0,11; 4,38] p = 0,6972	-1,50 % [-9,20 %; 6,10 %] p = 0,6974	NA [NA; NA] p = 0,9956
Hypertonie	1/55 (1,8 %)	NA [NA; NA]	3/59 (5,1 %)	NA [NA; NA]	0,35 [0,04; 3,49] p = 0,6764	0,35 [0,03; 3,56] p = 0,3491	-3,30 % [-10,00 %; 3,40 %] p = 0,3382	NA [NA; NA] p = 0,9956

a: Analyse-Population FCR-ungeeignet (konservativ)
b: *Odds Ratio, Relatives Risiko* und *Risikodifferenz* (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach den Faktoren ECOG PS und Zytogenetik. Ein OR/RR/RD > 1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Obinutuzumab an.
c: *Hazard Ratio* (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach den Faktoren ECOG PS und Zytogenetik. Ein HR< 1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Obinutuzumab an. Der p-Wert berechnet mittels Wald-Test stratifiziert nach ECOG PS und Zytogenetik.

Abkürzungen: CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; HR: *Hazard Ratio*; OR: *Odds Ratio*; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; NA: nicht abschätzbar; PT: *Preferred Term*; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SOC: *System Organ Class*; UE: unerwünschtes Ereignis.

Quellen: (17, 41)

Detailanalyse unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, mit einer Häufigkeit ≥ 1 % auf SOC/PT – Ebene

Tabelle 4-114 (Anhang): Detaildarstellung der unerwünschten Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, mit einer Häufigkeit ≥ 1 % nach der Klassifikation SOC und PT in der Studie iLLUMINATE in der Analysepopulation FCR-ungeeignet (konservativ) zum 2. Datenschnitt (26.02.2019)

UE, die zum Therapieabbruch führten	Ibrutinib + Obinutuzumab		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N[a] (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N[a] (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert[b]	RR [95%-KI] p-Wert[b]	RD [95%-KI] p-Wert[b]	HR [95%-KI] p-Wert[c]
Jegliche UE, die zum Therapieabbruch führten								
Gesamte SOC	14/55 (25,5 %)	NA [NA; NA]	10/59 (16,9 %)	NA [NA; NA]	1,88 [0,75; 4,75] p = 0,2619	1,68 [0,78; 3,60] p = 0,1776	10,40 % [-4,60 %; 25,40 %] p = 0,1754	0,48 [0,15; 1,52] p = 0,2133
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts								
Gesamte SOC	3/55 (5,5 %)	NA [NA; NA]	1/59 (1,7 %)	NA [NA; NA]	3,50 [0,35; 35,14] p = 0,5434	3,31 [0,36; 30,49] p = 0,2628	3,90 % [-3,00 %; 10,80 %] p = 0,2674	1,09 [0,07; 17,42] p = 0,9515
Stomatitis	2/55 (3,6 %)	NA [NA; NA]	0/59 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	3,70 % [-1,30 %; 8,70 %] p = 0,1452	NA [NA; NA] NA
Diarrhoe	1/55 (1,8 %)	NA [NA; NA]	0/59 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,90 % [-1,70 %; 5,40 %] p = 0,3077	NA [NA; NA] NA
Erbrechen	0/55 (0,0 %)	NA [NA; NA]	1/59 (1,7 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,70 % [-5,00 %; 1,60 %] p = 0,3186	NA [NA; NA] NA

UE, die zum Therapieabbruch führten	Ibrutinib + Obinutuzumab		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N[a] (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N[a] (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert[b]	RR [95%-KI] p-Wert[b]	RD [95%-KI] p-Wert[b]	HR [95%-KI] p-Wert[c]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen								
Gesamte SOC	3/55 (5,5 %)	NA [NA; NA]	1/59 (1,7 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] p = 0,2064	NA [NA; NA] p = 0,0655	5,60 % [-0,50 %; 11,70 %] p = 0,0715	NA [NA; NA] NA
Bronchopulmonale Aspergillose	1/55 (1,8 %)	NA [NA; NA]	0/59 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,90 % [-1,70 %; 5,40 %] p = 0,3077	NA [NA; NA] NA
Prostatainfektion	1/55 (1,8 %)	NA [NA; NA]	0/59 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,90 % [-1,70 %; 5,40 %] p = 0,3077	NA [NA; NA] NA
Atemwegsinfektion	1/55 (1,8 %)	NA [NA; NA]	0/59 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,90 % [-1,70 %; 5,40 %] p = 0,3077	NA [NA; NA] NA
Sepsis	0/55 (0,0 %)	NA [NA; NA]	1/59 (1,7 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,00 % [0,00 %; 0,00 %] NA	NA [NA; NA] NA
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)								
Gesamte SOC	3/55 (5,5 %)	NA [NA; NA]	1/59 (1,7 %)	NA [NA; NA]	3,26 [0,34; 31,43] p = 0,5798	3,21 [0,33; 31,54] p = 0,2860	3,70 % [-3,20 %; 10,60 %] p = 0,2898	1,03 [0,06; 16,43] p = 0,9847
Adenokarzinom des Magens	1/55 (1,8 %)	NA [NA; NA]	0/59 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,90 % [-1,70 %; 5,40 %] p = 0,3077	NA [NA; NA] NA

UE, die zum Therapieabbruch führten	Ibrutinib + Obinutuzumab		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N[a] (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N[a] (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert[b]	RR [95%-KI] p-Wert[b]	RD [95%-KI] p-Wert[b]	HR [95%-KI] p-Wert[c]
Kolonkarzinom	1/55 (1,8 %)	NA [NA; NA]	0/59 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,80 % [-1,70 %; 5,30 %] p = 0,3197	NA [NA; NA] NA
Myelodysplastisches Syndrom	1/55 (1,8 %)	NA [NA; NA]	0/59 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,80 % [-1,70 %; 5,30 %] p = 0,3197	NA [NA; NA] NA
Keratoakanthom	0/55 (0,0 %)	NA [NA; NA]	1/59 (1,7 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,70 % [-5,00 %; 1,60 %] p = 0,3186	NA [NA; NA] NA
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems								
Gesamte SOC	2/55 (3,6 %)	NA [NA; NA]	3/59 (5,1 %)	NA [NA; NA]	0,71 [0,11; 4,42] p = 1,0000	0,72 [0,12; 4,27] p = 0,7146	-1,40 % [-9,00 %; 6,10 %] p = 0,7112	0,71 [0,12; 4,25] p = 0,7066
Thrombozytopenie	2/55 (3,6 %)	NA [NA; NA]	1/59 (1,7 %)	NA [NA; NA]	2,18 [0,19; 24,81] p = 0,9512	2,15 [0,19; 23,98] p = 0,5243	2,00 % [-4,00 %; 7,90 %] p = 0,5234	2,11 [0,19; 23,26] p = 0,5425
Anämie	0/55 (0,0 %)	NA [NA; NA]	1/59 (1,7 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,70 % [-5,00 %; 1,60 %] p = 0,3186	NA [NA; NA] NA
Febrile Neutropenie	0/55 (0,0 %)	NA [NA; NA]	1/59 (1,7 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,70 % [-5,00 %; 1,60 %] p = 0,3186	NA [NA; NA] NA

UE, die zum Therapieabbruch führten	Ibrutinib + Obinutuzumab		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N[a] (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N[a] (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert[b]	RR [95%-KI] p-Wert[b]	RD [95%-KI] p-Wert[b]	HR [95%-KI] p-Wert[c]
Herzerkrankungen								
Gesamte SOC	2/55 (3,6 %)	NA [NA; NA]	0/59 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	3,60 % [-1,30 %; 8,60 %] p = 0,1503	NA [NA; NA] NA
Herzstillstand	1/55 (1,8 %)	NA [NA; NA]	0/59 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,80 % [-1,70 %; 5,30 %] p = 0,3197	NA [NA; NA] NA
Ventrikuläre Extrasystolen	1/55 (1,8 %)	NA [NA; NA]	0/59 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,90 % [-1,70 %; 5,40 %] p = 0,3077	NA [NA; NA] NA
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen								
Gesamte SOC	1/55 (1,8 %)	NA [NA; NA]	0/59 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,80 % [-1,70 %; 5,30 %] p = 0,3197	NA [NA; NA] NA
Osteoarthrose	1/55 (1,8 %)	NA [NA; NA]	0/59 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,80 % [-1,70 %; 5,30 %] p = 0,3197	NA [NA; NA] NA
Erkrankungen des Nervensystems								
Gesamte SOC	1/55 (1,8 %)	NA [NA; NA]	0/59 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,90 % [-1,70 %; 5,40 %] p = 0,3077	NA [NA; NA] NA
Hemianopie	1/55 (1,8 %)	NA [NA; NA]	0/59 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,90 % [-1,70 %; 5,40 %] p = 0,3077	NA [NA; NA] NA

UE, die zum Therapieabbruch führten	Ibrutinib + Obinutuzumab		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N[a] (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N[a] (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert[b]	RR [95%-KI] p-Wert[b]	RD [95%-KI] p-Wert[b]	HR [95%-KI] p-Wert[c]
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen								
Gesamte SOC	0/55 (0,0 %)	NA [NA; NA]	4/59 (6,8 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-6,90 % [-13,40 %; -0,30 %] p = 0,0392	NA [NA; NA] NA
Unabsichtliche Ueberdosierung	0/55 (0,0 %)	NA [NA; NA]	1/59 (1,7 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,70 % [-5,00 %; 1,60 %] p = 0,3186	NA [NA; NA] NA
Kraniozerebrale Verletzung	0/55 (0,0 %)	NA [NA; NA]	1/59 (1,7 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,80 % [-5,20 %; 1,60 %] p = 0,3061	NA [NA; NA] NA
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	0/55 (0,0 %)	NA [NA; NA]	2/59 (3,4 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-3,40 % [-8,00 %; 1,30 %] p = 0,1549	NA [NA; NA] NA
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen								
Gesamte SOC	0/55 (0,0 %)	NA [NA; NA]	1/59 (1,7 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,70 % [-5,00 %; 1,60 %] p = 0,3186	NA [NA; NA] NA
Tumorlyse-syndrom	0/55 (0,0 %)	NA [NA; NA]	1/59 (1,7 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,70 % [-5,00 %; 1,60 %] p = 0,3186	NA [NA; NA] NA
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums								
Gesamte SOC	0/55 (0,0 %)	NA [NA; NA]	2/59 (3,4 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-3,40 % [-8,00 %; 1,30 %] p = 0,1549	NA [NA; NA] NA

UE, die zum Therapieabbruch führten	Ibrutinib + Obinutuzumab		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N[a] (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N[a] (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert[b]	RR [95%-KI] p-Wert[b]	RD [95%-KI] p-Wert[b]	HR [95%-KI] p-Wert[c]
Akute respiratorische Insuffizienz	0/55 (0,0 %)	NA [NA; NA]	1/59 (1,7 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,70 % [-5,00 %; 1,60 %] p = 0,3186	NA [NA; NA] NA
Dyspnoe	0/55 (0,0 %)	NA [NA; NA]	1/59 (1,7 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,70 % [-5,00 %; 1,60 %] p = 0,3186	NA [NA; NA] NA

a: Analyse-Population FCR-ungeeignet (konservativ)
b: *Odds Ratio, Relatives Risiko* und *Risikodifferenz* (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach den Faktoren ECOG PS und Zytogenetik. Ein OR/RR/RD > 1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Obinutuzumab an.
c: *Hazard Ratio* (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach den Faktoren ECOG PS und Zytogenetik. Ein HR< 1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Obinutuzumab an. Der p-Wert berechnet mittels Wald-Test stratifiziert nach ECOG PS und Zytogenetik.

Abkürzungen: CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; HR: *Hazard Ratio*; OR: *Odds Ratio*; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; NA: nicht abschätzbar; PT: *Preferred Term*; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SOC: *System Organ Class*; UE: unerwünschtes Ereignis.

Quellen: (17, 41)

Studienpopulation

Übersicht Subgruppenanalysen Wirksamkeitsendpunkten in der Studienpopulation

Tabelle 4-115 (Anhang): Ergebnisse der Interaktionstests für die Endpunktkategorien Mortalität und Morbidität der Studie iLLUMINATE in der ITT-Population

Endpunkt / Subgruppe	Mortalität	Morbidität					
	Gesamt-überleben[a]	**Progressions-freies Über-leben (IRC)[b]**	**Progressions-freies Über-leben (INV)[a]**	**Zeit bis zur nachfolgenden Therapie[a]**	**Gesamt-ansprechen (IRC)[b]**	**Gesamt-ansprechen (INV)[a]**	**EQ-5D VAS[a]**
Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,1703	0,5262	0,9898	0,9891	0,5092	**0,0447**	0,2225
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,8425	0,6546	0,3678	0,7584	0,9193	0,2389	0,6980
Ethnizität (weiß vs. nicht weiß)	1,000	0,9858	0,9859	0,9872	NA	0,4146	0,5119
Geographische Region (USA vs. Nicht-USA)	0,9903	0,8976	0,9380	0,7170	**0,0043**	0,4187	0,7176
Rai Stadium (Stadium 0-II vs. III-IV)	0,6700	0,9167	0,8447	0,3708	0,7992	0,0661	0,5329
ECOG *Performance*-Status bei Randomisierung (0 vs. 1-2)	0,8526	0,8265	0,8605	0,5401	0,6045	0,9924	0,1944
Bulky Disease (Lymphknotendurchmesser < 5 cm vs. ≥ 5 cm)	0,4059	0,4985	0,4862	0,5259	0,7040	0,8243	0,8482
Cumulative Illness Rating (≤ 6 vs. > 6)	0,5353	0,3113	0,4313	0,9859	0,6703	0,1648	0,2535

Endpunkt / Subgruppe	Mortalität	Morbidität					
	Gesamt-überleben[a]	**Progressions-freies Über-leben (IRC)[b]**	**Progressions-freies Über-leben (INV)[a]**	**Zeit bis zur nachfolgenden Therapie[a]**	**Gesamt-ansprechen (IRC)[b]**	**Gesamt-ansprechen (INV)[a]**	**EQ-5D VAS[a]**
Baseline Kreatinin-*Clearance* (< 60 mL/min vs. ≥ 60 mL/min)	0,7889	0,9271	0,3252	0,1773	0,2520	0,9635	0,1416
Del 17p oder TP53 mutiert (ja vs. nein)	0,5750	0,1418	0,2492	0,3124	0,7719	0,2609	0,9286
Del 17p oder TP53 mutiert, Del 11q (ja vs. nein)	0,9639	0,0991	0,0643	0,2262	0,8700	0,2068	0,5139
Hohes Risiko (del 17p oder TP53 mutiert oder del 11q oder IgHV unmutiert) (ja vs. nein)	0,8924	**0,0243**	**0,0308**	0,2207	0,0816	0,6008	0,7058
IGHV (nicht mutiert vs. mutiert)	0,2239	0,1657	0,6040	0,9898	0,6717	0,5525	0,1101
FISH (del 17p vs. del 11q vs. andere)	0,7228	0,3645	0,2700	0,4138	0,9769	0,4777	0,7977

a: Die Ergebnisse beziehen sich auf den 2. Datenschnitt (26.02.2019).
b: Die Ergebnisse beziehen sich auf den 1. Datenschnitt (26.03.2018).

Abkürzungen: cm: Zentimeter; ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*; EQ-5D: *EuroQoL Five-Dimension*; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; FISH: *Fluorescence in situo hybridization*; INV: *Investigator* (durch den Prüfarzt bestimmt); IRC: *Independent Review Committee*; ITT: *Intention to treat*; mg: Milligramm; mL: Milliliter; NA: nicht abschätzbar; USA: *United States of America*; VAS: visuelle Analogskala; vs: versus.

Quellen: (17, 41)

Detailanalyse Subgruppen – Progressionsfreies Überleben (IRC)

Tabelle 4-116 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p < 0,05; Endpunkt progressionsfreies Überleben (IRC) zum 1. Datenschnitt (26.03.2018)

Subgruppe	Ibrutinib + Obinutuzumab		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab
	Patienten mit Ereignis n/N[a] (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N[a] (%)	Median [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert[b]
Hohes Risiko[c]					
ja	16/73 (21,9 %)	NA [NA; NA]	59/75 (78,7 %)	14,72 [12,35; 16,85]	0,16 [0,09; 0,29] p < 0,0001
nein	8/40 (20,0 %)	NA [33,64; NA]	15/41 (36,6 %)	NA [24,94; NA]	0,52 [0,21; 1,29] p=0,1594

a: ITT-Population
b: HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels *Cox Proportional Hazard*-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach den Faktoren ECOG PS und Zytogenetik. Ein HR< 1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Obinutuzumab an. p-Wert berechnet mittels *Wald rank Test* stratifiziert nach ECOG PS und Zytogenetik.
c: Hohes Risiko wird definiert als del 17p oder TP53 mutiert oder del 11q oder IgHV unmutiert.

Abkürzungen: HR: *Hazard Ratio*; IRC: *Independent Review Committee;* ITT: *Intention to treat*; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; vs: versus.

Quellen: (17, 41)

Detailanalyse Subgruppen - Progressionsfreies Überleben (INV)

Tabelle 4-117 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p < 0,05; Endpunkt progressionsfreies Überleben (INV) zum 2. Datenschnitt (26.02.2019)

Subgruppe	Ibrutinib + Obinutuzumab		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab
	Patienten mit Ereignis n/N[a] (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N[a] (%)	Median [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert[b]
Hohes Risiko[c]					
ja	19/73 (26,0 %)	NA [NA; NA]	62/75 (82,7 %)	18,04 [11,99; 19,38]	0,17 [0,10; 0,30] p < 0,0001
nein	7/40 (17,5 %)	NA [NA; NA]	11/41 (26,8 %)	NA [NA; NA]	0,52 [0,18; 1,50] p = 0,2273

a: ITT-Population
b: HR (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels *Cox Proportional Hazard*-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach den Faktoren ECOG PS und Zytogenetik. Ein HR< 1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Obinutuzumab an. p-Wert berechnet mittels *Wald rank Test* stratifiziert nach ECOG PS und Zytogenetik.
c: Hohes Risiko wird definiert als del 17p oder TP53 mutiert oder del 11q oder IgHV unmutiert.

Abkürzungen: HR: *Hazard Ratio*; INV: *Investigator* (durch den Prüfarzt bestimmt); ITT: *Intention to treat*; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; vs: versus.

Quellen: (17, 41)

Detailanalyse Subgruppen - Gesamtansprechen (IRC)

Tabelle 4-118 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p < 0,05; Endpunkt Gesamtansprechen (IRC) zum 1. Datenschnitt (26.03.2018)

Subgruppe	Ibrutinib + Obinutuzumab	Chlorambucil + Obinutuzumab	Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab		
	Patienten mit Ereignis n/N[a] (%)	Patienten mit Ereignis n/N[a] (%)	OR [95%-KI] p-Wert[b]	RR [95%-KI] p-Wert[b]	RD [95%-KI] p-Wert[b]
Geographische Region					
USA	10/13	11/11	NA [NA; NA]; p=0,3429	0,77 [0,58;1,04]; 0,1191	-22,5% [-45,7%;0,6%]; p=0,0567
Nicht-USA	90/100	74/105	3,76 [1,69;8,35]; p=0,0012	1,26 [1,10;1,45]; 0,0008	18,7% [8,3%; 29,0%]; p=0,0004

a: ITT-Population
b: OR, RR und RD (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach den Faktoren ECOG PS und Zytogenetik. Ein OR/RR/RD > 1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Obinutuzumab an.

Abkürzungen: IRC: *Independent Review Committee*; ITT: *Intention to treat*; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: *Odds Ratio*; RR: relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; USA: *United States of America*.

Quellen: (17, 41)

Detailanalyse Subgruppen - Gesamtansprechen (INV)

Tabelle 4-119 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p < 0,05; Endpunkt Gesamtansprechen (INV) zum 2. Datenschnitt (26.02.2019)

Subgruppe	Ibrutinib + Obinutuzumab	Chlorambucil + Obinutuzumab	Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab		
	Patienten mit Ereignis n/N[a] (%)	Patienten mit Ereignis n/N[a] (%)	OR [95%-KI] p-Wert[b]	RR [95%-KI] p-Wert[b]	RD [95%-KI] p-Wert[b]
Alter					
< 65 Jahre	17/22 (77,3 %)	20/24 (83,3 %)	0,63 [0,11; 3,51] p = 0,9121	0,93 [0,73; 1,19] p = 0,5930	-5,70 % [-26,80 %; 15,30 %] p = 0,5934
≥ 65 Jahre	86/91 (94,5 %)	74/92 (80,4 %)	4,07 [1,40; 11,78] p = 0,0115	1,16 [1,04; 1,29] p = 0,0068	13,10 % [3,90 %; 22,30 %] p = 0,0051

a: ITT-Population
b: OR, RR und RD (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach den Faktoren ECOG PS und Zytogenetik. Ein OR/RR/RD > 1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Obinutuzumab an.

Abkürzungen: INV: *Investigator* (durch den Prüfarzt bestimmt); ITT: *Intention to treat*; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: *Odds Ratio*; RR: relatives Risiko; RD: Risikodifferenz.

Quellen: (17, 41)

Übersicht Subgruppenanalysen Verträglichkeitsendpunkte in der Studienpopulation

Tabelle 4-120 (Anhang): Ergebnisse der Interaktionstests für die Endpunktkategorie Sicherheit und Verträglichkeit der Studie iLLUMINATE in der ITT-Population zum 2. Datenschnitt (26.02.2019)

Endpunkt / Subgruppe	Sicherheit und Verträglichkeit				
	Jegliches UE[a]	**Schwerwiegende UE[a]**	**Schwere UE CTCAE-Grad ≥ 3[a]**	**UE, die zum Therapieabbruch führten[a]**	**UE, die zum Tod führen[a]**
Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,2774	0,0679	**0,0256**	0,3203	0,7551
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	**0,0065**	0,1088	0,4356	**0,0036**	0,9934
Ethnizität (weiß vs. nicht weiß)	0,1945	0,5575	0,3642	0,9912	0,9998
Geographische Region (USA vs. Nicht-USA)	0,1297	0,3361	0,1924	0,9910	0,9999
Rai Stadium (Stadium 0-II vs. III-IV)	0,2179	0,2751	0,4378	0,2945	0,3939
ECOG *Performance*-Status bei Randomisierung (0 vs. 1-2)	0,6503	0,3185	0,9979	0,8729	0,4668
Bulky Disease (Lymphknotendurchmesser < 5 cm vs. ≥ 5 cm)	0,3625	0,8962	0,9197	**0,0423**	0,6458
Cumulative Illness Rating (≤ 6 vs. > 6)	0,9567	0,1593	0,3151	0,8286	0,9934
Baseline Kreatinin-*Clearance* (< 60 mL/min vs. ≥ 60 mL/min)	0,5180	0,4912	0,7731	0,4972	0,9929
Del 17p oder TP53 mutiert (ja vs. nein)	0,3407	0,3813	0,8685	0,5631	0,9929

Endpunkt / Subgruppe	Sicherheit und Verträglichkeit				
	Jegliches UE[a]	**Schwerwiegende UE[a]**	**Schwere UE CTCAE-Grad ≥ 3[a]**	**UE, die zum Therapieabbruch führten[a]**	**UE, die zum Tod führen[a]**
Del 17p oder TP53 mutiert, Del 11q (ja vs. nein)	0,2637	0,0836	0,6577	**0,0355**	0,9924
Hohes Risiko (del 17p oder TP53 mutiert oder del 11q oder unmutiert) (ja vs. nein)	0,4503	0,9008	0,2838	0,0574	0,7306
IGHV (nicht mutiert vs. mutiert)	0,8507	0,9931	0,2878	0,0657	0,9843
FISH (del 17p vs. del 11q vs. andere)	0,5418	**0,0294**	0,5723	0,9999	1,000

a: ITT-Population

Abkürzungen: cm: Zentimeter; CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; dL: Deziliter; ECOG-PS: *Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status*; FISH: Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung; g: Gramm; IgM: Imunglobulin M; IGHV: *Immunoglobulin heavy chain variable region*; ITT: *Intention to treat*; L: Liter; mg: Milligramm; min: Minute; mL: Milliliter; NA: nicht abschätzbar; NCI: *National Cancer Institute*; UE: unerwünschte Ereignisse; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; vs: versus.

Quellen: (17, 41)

Detailanalyse Subgruppen – Jegliche unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-121 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p < 0,05; Endpunkt jegliche unerwünschte Ereignisse zum 2. Datenschnitt (26.02.2019)

Subgruppe	Ibrutinib + Obinutuzumab		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N[a] (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N[a] (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert[b]	RR [95%-KI] p-Wert[b]	RD [95%-KI] p-Wert[b]	HR [95%-KI] p-Wert[c]
Geschlecht								
männlich	67/67 (100,0 %)	0,20 [0,07; 0,26]	75/78 (96,2 %)	0,03 [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	1,04 [0,99; 1,09] p = 0,1016	3,90 % [-0,40 %; 8,30 %] p = 0,0762	0,94 [0,66; 1,32] p = 0,7036
weiblich	45/46 (97,8 %)	0,26 [0,07; 0,62]	37/37 (100,0 %)	0,03 [NA; NA]	NA [NA; NA] p = 1,0000	0,98 [0,95; 1,02] p = 0,4795	-1,60 % [-5,30 %; 2,10 %] p = 0,3850	0,49 [0,31; 0,79] p = 0,0036

a: ITT-Population
b: OR, RR und RD (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach den Faktoren ECOG PS und Zytogenetik. Ein OR/RR/RD > 1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Obinutuzumab an.
c: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach den Faktoren ECOG PS und Zytogenetik. Ein HR< 1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Obinutuzumab an. p-Wert berechnet mittels Wald rank Test stratifiziert nach ECOG PS und Zytogenetik.

Abkürzungen: ECOG PS: *Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status*; HR: *Hazard* Ratio; ITT: *Intention to treat*; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RR: relatives Risiko; RD: Risikodifferenz.

Quellen: (17, 41)

Detailanalyse Subgruppen – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-122 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p < 0,05; Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zum 2. Datenschnitt (26.02.2019)

Subgruppe	Ibrutinib + Obinutuzumab		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N[a] (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N[a] (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert[b]	RR [95%-KI] p-Wert[b]	RD [95%-KI] p-Wert[b]	HR [95%-KI] p-Wert[c]
FISH								
del 17p	10/14 (71,4 %)	5,80 [0,30; NA]	6/18 (33,3 %)	NA [4,47; NA]	4,11 [0,94; 18,04] p = 0,1201	2,04 [0,93; 4,46] p = 0,0593	35,40 % [1,40 %; 69,50 %] p = 0,0415	1,65 [0,57; 4,80] p = 0,3560
del 11q	7/13 (53,8 %)	16,53 [1,64; NA]	5/22 (22,7 %)	NA [NA; NA]	5,25 [1,09; 25,25] p = 0,0686	3,13 [1,06; 9,22] p = 0,0287	37,80 % [4,80 %; 70,70 %] p = 0,0246	1,58 [0,35; 7,19] p = 0,5563
andere	51/86 (59,3 %)	23,03 [14,72; 42,28]	29/75 (38,7 %)	10,61 [NA; NA]	2,32 [1,22; 4,39] p = 0,0141	1,53 [1,10; 2,14] p = 0,0093	20,80 % [5,40 %; 36,20 %] p = 0,0079	0,48 [0,27; 0,86] p = 0,0137

a: ITT-Population
b: OR, RR und RD (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach den Faktoren ECOG PS und Zytogenetik. Ein OR/RR/RD > 1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Obinutuzumab an.
c: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach den Faktoren ECOG PS und Zytogenetik. Ein HR< 1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Obinutuzumab an. p-Wert berechnet mittels Wald rank Test stratifiziert nach ECOG PS und Zytogenetik.

Abkürzungen: ECOG PS: *Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status*; HR: *Hazard* Ratio; ITT: *Intention to treat*; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RR: relatives Risiko; RD: Risikodifferenz.

Quellen: (17, 41)

Detailanalyse Subgruppen – Schwere unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad ≥ 3

Tabelle 4-123 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p < 0,05; Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad ≥ 3 zum 2. Datenschnitt (26.02.2019)

Subgruppe	Ibrutinib + Obinutuzumab		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N[a] (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N[a] (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert[b]	RR [95%-KI] p-Wert[b]	RD [95%-KI] p-Wert[b]	HR [95%-KI] p-Wert[c]
Alter								
< 65 Jahre	18/22 (81,8 %)	3,68 [0,59; 13,17]	13/24 (54,2 %)	5,13 [1,05; NA]	3,96 [0,99; 15,80] p =0,0868	1,56 [0,99; 2,43] p =0,0469	28,90 % [2,80 %; 55,10 %] p =0,0298	1,22 [0,55; 2,70] p =0,6278
≥ 65 Jahre	72/91 (79,1 %)	5,06 [2,79; 7,39]	70/91 (76,9 %)	1,81 [0,49; 3,68]	1,12 [0,55; 2,29] p =0,8972	1,02 [0,88; 1,19] p =0,7571	1,90 % [-10,00 %; 13,80 %] p =0,7545	0,50 [0,35; 0,72] p =0,0002

a: ITT-Population
b: OR, RR und RD (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach den Faktoren ECOG PS und Zytogenetik. Ein OR/RR/RD > 1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Obinutuzumab an.
c: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach den Faktoren ECOG PS und Zytogenetik. Ein HR< 1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Obinutuzumab an. p-Wert berechnet mittels Wald rank Test stratifiziert nach ECOG PS und Zytogenetik.

Abkürzungen: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; ECOG PS: *Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status*; HR: *Hazard* Ratio; ITT: *Intention to treat*; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RR: relatives Risiko; RD: Risikodifferenz.

Quellen: (17, 41)

Detailanalyse Subgruppen – Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten

Tabelle 4-124 (Anhang): Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p < 0,05; Endpunkt unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten zum 2. Datenschnitt (26.02.2019)

Subgruppe	Ibrutinib + Obinutuzumab		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N[a] (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N[a] (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert[b]	RR [95%-KI] p-Wert[b]	RD [95%-KI] p-Wert[b]	HR [95%-KI] p-Wert[c]
Geschlecht								
männlich	21/67 (31,3 %)	NA [42,28; NA]	5/78 (6,4 %)	NA [NA; NA]	7,74 [2,58; 23,20] p < 0,0001	5,99 [2,21; 16,23] p < 0,0001	26,80 % [14,40 %; 39,20 %] p < 0,0001	1,88 [0,53; 6,65] p = 0,3287
weiblich	5/46 (10,9 %)	NA [NA; NA]	6/37 (16,2 %)	NA [NA; NA]	0,57 [0,15; 2,24] p = 0,6510	0,65 [0,23; 1,87] p = 0,4320	-5,80 % [-19,90 %; 8,40 %] p = 0,4268	0,13 [0,02; 1,10] p = 0,0613
Bulky Disease								
< 5 cm	16/83 (19,3 %)	NA [NA; NA]	9/71 (12,7 %)	NA [NA; NA]	1,68 [0,68; 4,14] p = 0,3584	1,55 [0,72; 3,36] p = 0,2558	6,80 % [-4,60 %; 18,20 %] p = 0,2440	0,49 [0,16; 1,46] p = 0,2012
≥ 5 cm	10/30 (33,3 %)	42,28 [40,48; NA]	2/44 (4,5 %)	NA [NA; NA]	16,85 [2,30; 123,64] p = 0,0010	12,68 [1,94; 82,92] p = 0,0004	31,30 % [13,50 %; 49,10 %] p = 0,0006	2,86 [0,25; 32,04] p = 0,3948
DEL17p/TP53 mut/DEL11q								
ja	10/30 (33,3 %)	NA [34,86; NA]	2/45 (4,4 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] p < 0,0001	33,00 % [16,20 %; 49,90 %] p = 0,0001	NA [NA; NA] p = 0,9956
nein	16/83 (19,3 %)	NA [NA; NA]	9/70 (12,9 %)	NA [NA; NA]	1,66 [0,68; 4,08] p = 0,3796	1,52 [0,71; 3,25] p = 0,2727	6,70 % [-4,90 %; 18,40 %] p = 0,2587	0,37 [0,12; 1,18] p = 0,0927

Subgruppe	Ibrutinib + Obinutuzumab		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N[a] (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N[a] (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert[b]	RR [95%-KI] p-Wert[b]	RD [95%-KI] p-Wert[b]	HR [95%-KI] p-Wert[c]

a: ITT-Population
b: OR, RR und RD (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach den Faktoren ECOG PS und Zytogenetik. Ein OR/RR/RD > 1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Obinutuzumab an.
c: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach den Faktoren ECOG PS und Zytogenetik. Ein HR< 1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Obinutuzumab an. p-Wert berechnet mittels Wald rank Test stratifiziert nach ECOG PS und Zytogenetik.

Abkürzungen: ECOG PS: *Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status*; HR: *Hazard* Ratio; ITT: *Intention to treat*; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RR: relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; USA: *United States of America*.

Quellen: (17, 41)

Analyse der Verträglichkeitsendpunkte auf SOC/PT – Ebene in der Studienpopulation

Detailanalyse unerwünschten Ereignisse mit einer Häufigkeit ≥ 10 % auf SOC/PT – Ebene

Tabelle 4-125 (Anhang): Detaildarstellung der unerwünschten Ereignisse mit einer Häufigkeit ≥ 10 % nach der Klassifikation SOC und PT in der Studie iLLUMINATE in der ITT-Population zum 2. Datenschnitt (26.02.2019)

Unerwünschte Ereignisse	Ibrutinib + Obinutuzumab		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N[a] (%)	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N[a] (%)	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert[b]	RR [95%-KI] p-Wert[b]	RD [95%-KI] p-Wert[b]	HR [95%-KI] p-Wert[c]
Jegliche UE								
Gesamte SOC	112/113 (99,1 %)	0,23 [0,10; 0,26]	112/115 (97,4 %)	0,03 [NA; NA]	2,97 [0,29; 30,03] p = 0,6342	1,02 [0,98; 1,05] p = 0,3229	1,70 % [-1,70 %; 5,20 %] p = 0,3197	0,75 [0,57; 0,98] p = 0,0356
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems								
Gesamte SOC	81/113 (71,7 %)	3,29 [1,41; 4,60]	86/115 (74,8 %)	1,94 [0,95; 2,79]	0,82 [0,45; 1,49] p = 0,6216	0,95 [0,81; 1,11] p = 0,5196	-3,80 % [-15,20 %; 7,70 %] p = 0,5195	0,74 [0,54; 1,01] p = 0,0614
Neutropenie	50/113 (44,2 %)	NA [7,39; NA]	73/115 (63,5 %)	2,86 [2,33; 4,60]	0,45 [0,26; 0,76] p = 0,0046	0,69 [0,54; 0,89] p = 0,0031	-19,60 % [-32,20 %; -6,90 %] p = 0,0024	0,44 [0,30; 0,65] p < 0,0001
Thrombo-zytopenie	40/113 (35,4 %)	NA [NA; NA]	29/115 (25,2 %)	NA [NA; NA]	1,64 [0,92; 2,91] p = 0,1234	1,40 [0,94; 2,09] p = 0,0929	10,30 % [-1,60 %; 22,10 %] p = 0,0896	1,40 [0,86; 2,28] p = 0,1704
Anämie	19/113 (16,8 %)	NA [NA; NA]	30/115 (26,1 %)	NA [NA; NA]	0,57 [0,30; 1,09] p = 0,1229	0,65 [0,38; 1,08] p = 0,0892	-9,20 % [-19,90 %; 1,40 %] p = 0,0884	0,46 [0,25; 0,85] p = 0,0140

Unerwünschte Ereignisse	Ibrutinib + Obinutuzumab		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N[a] (%)	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N[a] (%)	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert[b]	RR [95%-KI] p-Wert[b]	RD [95%-KI] p-Wert[b]	HR [95%-KI] p-Wert[c]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts								
Gesamte SOC	81/113 (71,7 %)	3,75 [1,87; 6,21]	60/115 (52,2 %)	4,99 [1,68; NA]	2,27 [1,31; 3,94] p = 0,0050	1,36 [1,10; 1,68] p = 0,0034	19,00 % [6,60 %; 31,40 %] p = 0,0026	1,04 [0,73; 1,47] p = 0,8216
Diarrhoe	39/113 (34,5 %)	NA [NA; NA]	12/115 (10,4 %)	NA [NA; NA]	4,40 [2,16; 8,94] p < 0,0001	3,29 [1,80; 6,00] p < 0,0001	23,80 % [13,40 %; 34,30 %] p < 0,0001	2,72 [1,39; 5,32] p = 0,0035
Obstipation	19/113 (16,8 %)	NA [NA; NA]	14/115 (12,2 %)	NA [NA; NA]	1,48 [0,69; 3,17] p = 0,4174	1,38 [0,74; 2,58] p = 0,3172	4,60 % [-4,40 %; 13,60 %] p = 0,3131	0,86 [0,40; 1,83] p = 0,6920
Übelkeit	15/113 (13,3 %)	NA [NA; NA]	35/115 (30,4 %)	NA [NA; NA]	0,34 [0,18; 0,67] p = 0,0022	0,43 [0,25; 0,74] p = 0,0014	-17,60 % [-28,10 %; -7,00 %] p = 0,0011	0,26 [0,13; 0,51] p = 0,0001
Erbrechen	11/113 (9,7 %)	NA [NA; NA]	14/115 (12,2 %)	NA [NA; NA]	0,78 [0,34; 1,80] p = 0,7167	0,80 [0,38; 1,69] p = 0,5658	-2,40 % [-10,60 %; 5,70 %] p = 0,5633	0,58 [0,25; 1,37] p = 0,2143
Infektionen und parasitäre Erkrankungen								
Gesamte SOC	80/113 (70,8 %)	8,21 [4,63; 13,50]	50/115 (43,5 %)	27,40 [4,96; 27,40]	3,22 [1,85; 5,58] p < 0,0001	1,65 [1,29; 2,11] p < 0,0001	27,80 % [15,50 %; 40,20 %] p < 0,0001	1,04 [0,70; 1,53] p = 0,8588
Infektion der oberen Atemwege	19/113 (16,8 %)	NA [NA; NA]	7/115 (6,1 %)	NA [NA; NA]	3,23 [1,29; 8,13] p = 0,0160	2,82 [1,23; 6,46] p = 0,0097	10,90 % [2,80 %; 19,10 %] p = 0,0085	0,72 [0,23; 2,26] p = 0,5711
Pneumonie	18/113 (15,9 %)	NA [NA; NA]	8/115 (7,0 %)	NA [NA; NA]	2,59 [1,07; 6,28] p = 0,0486	2,31 [1,05; 5,07] p = 0,0305	9,10 % [1,00 %; 17,30 %] p = 0,0286	0,73 [0,25; 2,09] p = 0,5524

Unerwünschte Ereignisse	Ibrutinib + Obinutuzumab		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N[a] (%)	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N[a] (%)	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert[b]	RR [95%-KI] p-Wert[b]	RD [95%-KI] p-Wert[b]	HR [95%-KI] p-Wert[c]
Harnwegs-infektion	14/113 (12,4 %)	NA [NA; NA]	8/115 (7,0 %)	NA [NA; NA]	1,85 [0,75; 4,58] p = 0,2635	1,76 [0,76; 4,08] p = 0,1808	5,30 % [-2,40 %; 13,00 %] p = 0,1776	0,87 [0,32; 2,41] p = 0,7957
Nasopharyngitis	13/113 (11,5 %)	NA [NA; NA]	4/115 (3,5 %)	NA [NA; NA]	3,76 [1,16; 12,17] p = 0,0353	3,41 [1,13; 10,31] p = 0,0201	8,20 % [1,40 %; 14,90 %] p = 0,0178	1,77 [0,52; 6,02] p = 0,3593
Konjunktivitis	12/113 (10,6 %)	NA [NA; NA]	2/115 (1,7 %)	NA [NA; NA]	6,60 [1,43; 30,48] p = 0,0113	5,81 [1,35; 25,03] p = 0,0064	8,70 % [2,50 %; 14,80 %] p = 0,0056	3,54 [0,73; 17,06] p = 0,1150
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes								
Gesamte SOC	62/113 (54,9 %)	14,52 [5,52; NA]	25/115 (21,7 %)	NA [NA; NA]	4,31 [2,40; 7,75] p < 0,0001	2,47 [1,68; 3,63] p < 0,0001	32,40 % [20,60 %; 44,30 %] p < 0,0001	2,09 [1,28; 3,40] p = 0,0031
Ausschlag makulo-papulös	17/113 (15,0 %)	NA [NA; NA]	2/115 (1,7 %)	NA [NA; NA]	9,89 [2,22; 44,15] p = 0,0005	8,30 [1,99; 34,51] p = 0,0004	13,10 % [6,10 %; 20,10 %] p = 0,0002	7,08 [1,61; 31,15] p = 0,0097
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort								
Gesamte SOC	61/113 (54,0 %)	18,53 [4,86; NA]	63/115 (54,8 %)	1,41 [0,30; NA]	0,95 [0,56; 1,60] p = 0,9527	0,98 [0,77; 1,24] p = 0,8481	-1,30 % [-14,30 %; 11,70 %] p = 0,8474	0,63 [0,43; 0,92] p = 0,0177
Ermüdung	22/113 (19,5 %)	NA [NA; NA]	19/115 (16,5 %)	NA [NA; NA]	1,20 [0,61; 2,35] p = 0,7241	1,16 [0,66; 2,03] p = 0,6004	2,70 % [-7,40 %; 12,80 %] p = 0,6001	0,67 [0,34; 1,35] p = 0,2679
Fieber	22/113 (19,5 %)	NA [NA; NA]	30/115 (26,1 %)	NA [NA; NA]	0,67 [0,35; 1,25] p = 0,2698	0,73 [0,45; 1,19] p = 0,2080	-7,00 % [-17,80 %; 3,80 %] p = 0,2030	0,51 [0,28; 0,93] p = 0,0268

Unerwünschte Ereignisse	Ibrutinib + Obinutuzumab		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N[a] (%)	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N[a] (%)	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert[b]	RR [95%-KI] p-Wert[b]	RD [95%-KI] p-Wert[b]	HR [95%-KI] p-Wert[c]
Ödem peripher	14/113 (12,4 %)	NA [NA; NA]	8/115 (7,0 %)	NA [NA; NA]	1,81 [0,74; 4,44] p = 0,2623	1,74 [0,76; 3,99] p = 0,1799	5,30 % [-2,50 %; 13,10 %] p = 0,1844	1,01 [0,39; 2,64] p = 0,9867
Asthenie	12/113 (10,6 %)	NA [NA; NA]	17/115 (14,8 %)	NA [NA; NA]	0,67 [0,30; 1,49] p = 0,4376	0,71 [0,36; 1,41] p = 0,3301	-4,30 % [-12,90 %; 4,30 %] p = 0,3254	0,46 [0,20; 1,06] p = 0,0691
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums								
Gesamte SOC	61/113 (54,0 %)	24,87 [7,36; NA]	43/115 (37,4 %)	NA [6,28; NA]	1,96 [1,15; 3,34] p = 0,0197	1,43 [1,07; 1,91] p = 0,0140	16,20 % [3,50 %; 28,90 %] p = 0,0121	0,91 [0,59; 1,39] p = 0,6537
Husten	32/113 (28,3 %)	NA [NA; NA]	14/115 (12,2 %)	NA [NA; NA]	2,83 [1,41; 5,67] p = 0,0045	2,30 [1,30; 4,09] p = 0,0029	15,90 % [5,70 %; 26,10 %] p = 0,0023	1,26 [0,63; 2,53] p = 0,5183
Dyspnoe	11/113 (9,7 %)	NA [NA; NA]	15/115 (13,0 %)	NA [NA; NA]	0,72 [0,32; 1,66] p = 0,5832	0,75 [0,36; 1,57] p = 0,4494	-3,20 % [-11,50 %; 5,00 %] p = 0,4440	0,60 [0,26; 1,38] p = 0,2313
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen								
Gesamte SOC	60/113 (53,1 %)	23,16 [9,00; NA]	38/115 (33,0 %)	NA [NA; NA]	2,25 [1,31; 3,85] p = 0,0046	1,59 [1,16; 2,17] p = 0,0031	19,60 % [6,90 %; 32,20 %] p = 0,0024	1,03 [0,66; 1,62] p = 0,8915
Arthralgie	27/113 (23,9 %)	NA [NA; NA]	12/115 (10,4%)	NA [NA; NA]	2,66 [1,27; 5,57] p = 0,0120	2,25 [1,21; 4,19] p = 0,0077	13,30% [3,60%; 23,00%] p = 0,0070	0,96 [0,43; 2,16] p = 0,9269
Rücken-schmerzen	21/113 (18,6 %)	NA [NA; NA]	12/115 (10,4%)	NA [NA; NA]	1,92 [0,90; 4,10] p = 0,1302	1,75 [0,91; 3,37] p = 0,0902	8,00% [-1,20%; 17,10%] p = 0,0879	1,08 [0,49; 2,37] p = 0,8514

Unerwünschte Ereignisse	Ibrutinib + Obinutuzumab		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N[a] (%)	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N[a] (%)	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert[b]	RR [95%-KI] p-Wert[b]	RD [95%-KI] p-Wert[b]	HR [95%-KI] p-Wert[c]
Muskelspasmen	15/113 (13,3 %)	NA [NA; NA]	7/115 (6,1%)	NA [NA; NA]	2,32 [0,91; 5,93] p = 0,1143	2,14 [0,91; 5,00] p = 0,0731	7,10% [-0,60%; 14,70%] p = 0,0704	1,43 [0,54; 3,76] p = 0,4715
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen								
Gesamte SOC	55/113 (48,7 %)	34,89 [15,01; NA]	74/115 (64,3%)	0,07 [0,03; 2,79]	0,53 [0,31; 0,90] p = 0,0237	0,75 [0,59; 0,96] p = 0,0170	-15,70% [-28,50%; -2,90%] p = 0,0159	0,47 [0,32; 0,69] p = 0,0001
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	28/113 (24,8 %)	NA [NA; NA]	67/115 (58,3%)	0,07 [0,03; NA]	0,23 [0,13; 0,42] p < 0,0001	0,43 [0,30; 0,61] p < 0,0001	-33,10% [-45,10%; -21,10%] p < 0,0001	0,38 [0,24; 0,59] p < 0,0001
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen								
Gesamte SOC	45/113 (39,8 %)	NA [27,60; NA]	27/115 (23,5%)	NA [NA; NA]	2,21 [1,23; 3,97] p = 0,0110	1,70 [1,14; 2,52] p = 0,0075	16,40% [4,70%; 28,20%] p = 0,0062	1,16 [0,69; 1,94] p = 0,5756
Hyperurikämie	15/113 (13,3 %)	NA [NA; NA]	0/115 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	13,30% [7,00%; 19,50%] p < 0,0001	NA [NA; NA] NA
Herzerkrankungen								
Gesamte SOC	44/113 (38,9 %)	NA [33,64; NA]	8/115 (7,0%)	NA [NA; NA]	9,06 [3,93; 20,90] p < 0,0001	5,70 [2,81; 11,56] p < 0,0001	32,40% [22,40%; 42,50%] p < 0,0001	3,35 [1,51; 7,43] p = 0,0029
Vorhofflimmern	17/113 (15,0 %)	NA [NA; NA]	0/115 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	15,40% [8,70%; 22,00%] p < 0,0001	NA [NA; NA] NA

Unerwünschte Ereignisse	Ibrutinib + Obinutuzumab		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N[a] (%)	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N[a] (%)	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert[b]	RR [95%-KI] p-Wert[b]	RD [95%-KI] p-Wert[b]	HR [95%-KI] p-Wert[c]
Erkrankungen des Nervensystems								
Gesamte SOC	42/113 (37,2 %)	NA [34,92; NA]	41/115 (35,7%)	9,26 [6,47; 9,26]	1,05 [0,62; 1,80] p = 0,9541	1,04 [0,73; 1,47] p = 0,8462	1,30% [-11,40%; 13,90%] p = 0,8466	0,55 [0,33; 0,90] p = 0,0185
Schwindelgefühl	12/113 (10,6 %)	NA [NA; NA]	7/115 (6,1%)	NA [NA; NA]	1,80 [0,68; 4,77] p = 0,3430	1,71 [0,70; 4,20] p = 0,2356	4,40% [-2,80%; 11,50%] p = 0,2313	1,29 [0,48; 3,47] p = 0,6126
Kopfschmerz	9/113 (8,0 %)	NA [NA; NA]	13/115 (11,3%)	NA [NA; NA]	0,65 [0,26; 1,60] p = 0,4774	0,68 [0,30; 1,54] p = 0,3502	-3,70% [-11,30%; 4,00%] p = 0,3454	0,44 [0,17; 1,13] p = 0,0877
Augenerkrankungen								
Gesamte SOC	39/113 (34,5 %)	NA [40,77; NA]	20/115 (17,4%)	NA [NA; NA]	2,44 [1,31; 4,51] p = 0,0061	1,96 [1,22; 3,14] p = 0,0041	16,80% [5,60%; 28,10%] p = 0,0034	0,85 [0,45; 1,62] p = 0,6257
Katarakt	12/113 (10,6 %)	NA [NA; NA]	1/115 (0,9%)	NA [NA; NA]	13,18 [1,70; 102,51] p = 0,0027	11,78 [1,59; 87,03] p = 0,0018	9,70% [3,80%; 15,60%] p = 0,0014	2,05 [0,19; 22,07] p = 0,5553
Untersuchungen								
Gesamte SOC	39/113 (34,5 %)	NA [NA; NA]	24/115 (20,9%)	25,56 [NA; NA]	1,98 [1,09; 3,58] p = 0,0336	1,64 [1,06; 2,55] p = 0,0237	13,60% [2,00%; 25,10%] p = 0,0215	1,02 [0,58; 1,78] p = 0,9489
Erkrankungen der Nieren und Harnwege								
Gesamte SOC	25/113 (22,1 %)	NA [NA; NA]	12/115 (10,4%)	NA [NA; NA]	2,67 [1,24; 5,77] p = 0,0160	2,29 [1,19; 4,41] p = 0,0103	12,50% [3,10%; 21,80%] p = 0,0091	1,19 [0,53; 2,64] p = 0,6769

Unerwünschte Ereignisse	Ibrutinib + Obinutuzumab		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N[a] (%)	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N[a] (%)	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert[b]	RR [95%-KI] p-Wert[b]	RD [95%-KI] p-Wert[b]	HR [95%-KI] p-Wert[c]
Psychiatrische Erkrankungen								
Gesamte SOC	24/113 (21,2 %)	NA [NA; NA]	15/115 (13,0%)	NA [NA; NA]	1,77 [0,88; 3,58] p = 0,1544	1,61 [0,89; 2,91] p = 0,1109	8,00% [-1,80%; 17,80%] p = 0,1075	1,13 [0,56; 2,28] p = 0,7251
Schlaflosigkeit	13/113 (11,5 %)	NA [NA; NA]	5/115 (4,3%)	NA [NA; NA]	2,89 [0,99; 8,40] p = 0,0743	2,63 [0,98; 7,02] p = 0,0441	7,20% [0,20%; 14,20%] p = 0,0430	2,18 [0,75; 6,34] p = 0,1513
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)								
Gesamte SOC	18/113 (15,9 %)	NA [NA; NA]	12/115 (10,4%)	NA [NA; NA]	1,66 [0,75; 3,64] p = 0,2867	1,55 [0,78; 3,09] p = 0,2079	5,70% [-3,10%; 14,40%] p = 0,2054	0,34 [0,11; 1,05] p = 0,0597
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse								
Gesamte SOC	15/113 (13,3 %)	NA [NA; NA]	6/115 (5,2%)	NA [NA; NA]	2,69 [1,04; 6,97] p = 0,0544	2,55 [1,02; 6,41] p = 0,0329	8,20% [0,50%; 15,80%] p = 0,0360	1,07 [0,35; 3,31] p = 0,9046
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths								
Gesamte SOC	12/113 (10,6 %)	NA [NA; NA]	5/115 (4,3%)	NA [NA; NA]	2,54 [0,87; 7,46] p = 0,1295	2,42 [0,87; 6,79] p = 0,0791	6,20% [-0,70%; 13,00%] p = 0,0769	1,36 [0,43; 4,29] p = 0,5980

Unerwünschte Ereignisse	Ibrutinib + Obinutuzumab		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N[a] (%)	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N[a] (%)	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert[b]	RR [95%-KI] p-Wert[b]	RD [95%-KI] p-Wert[b]	HR [95%-KI] p-Wert[c]

a: ITT-Population
b: *Odds Ratio, Relatives Risiko* und *Risikodifferenz*
(inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach den Faktoren ECOG PS und Zytogenetik. Ein OR/RR/RD > 1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Obinutuzumab an.
c: *Hazard Ratio* (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach den Faktoren ECOG PS und Zytogenetik. Ein HR< 1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Obinutuzumab an. p-Wert berechnet mittels Wald-Test stratifiziert nach ECOG PS und Zytogenetik.

Abkürzungen: HR: *Hazard Ratio*; OR: Odds *Ratio*; ITT: *Intention to treat*; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; NA: nicht abschätzbar; PT: *Preferred Term*; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SOC: *System Organ Class*; UE: unerwünschtes Ereignis.

Quellen: (17, 41)

Detailanalyse schwerwiegenden unerwünschte Ereignisse mit einer Häufigkeit ≥ 5 % auf SOC/PT – Ebene

Tabelle 4-126 (Anhang): Detaildarstellung der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse mit einer Häufigkeit ≥ 5 % nach der Klassifikation SOC und PT in der Studie iLLUMINATE in der ITT-Population zum 2. Datenschnitt (26.02.2019)

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Ibrutinib + Obinutuzumab		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N[a] (%)	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N[a] (%)	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert[b]	RR [95%-KI] p-Wert[b]	RD [95%-KI] p-Wert[b]	HR [95%-KI] p-Wert[c]
Jegliche schwerwiegende UE								
Gesamte SOC	68/113 (60,2 %)	20,44 [13,63; 33,84]	40/115 (34,8 %)	10,61 [NA; NA]	2,92 [1,70; 5,04] p = 0,0001	1,76 [1,31; 2,36] p < 0,0001	25,90 % [13,40 %; 38,40 %] p < 0,0001	0,73 [0,46; 1,17] p = 0,1935
Infektionen und parasitäre Erkrankungen								
Gesamte SOC	23/113 (20,4 %)	NA [44,62; NA]	11/115 (9,6 %)	10,61 [NA; NA]	2,65 [1,19; 5,91] p = 0,0238	2,29 [1,15; 4,57] p = 0,0152	11,40 % [2,40 %; 20,40 %] p = 0,0132	0,91 [0,37; 2,25] p = 0,8338
Pneumonie	7/113 (6,2 %)	NA [NA; NA]	5/115 (4,3 %)	10,61 [NA; NA]	1,47 [0,44; 4,89] p = 0,7488	1,41 [0,48; 4,18] p = 0,5344	1,80 % [-3,90 %; 7,50 %] p = 0,5310	0,35 [0,07; 1,81] p = 0,2106
Herzerkrankungen								
Gesamte SOC	17/113 (15,0 %)	NA [NA; NA]	1/115 (0,9 %)	NA [NA; NA]	23,99 [2,78; 207,13] p < 0,0001	18,25 [2,37; 140,24] p < 0,0001	14,30 % [7,50 %; 21,10 %] p < 0,0001	6,03 [0,73; 49,71] p = 0,0948
Vorhofflimmern	6/113 (5,3 %)	NA [NA; NA]	0/115 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,40 % [1,20 %; 9,60 %] p = 0,0110	NA [NA; NA] NA

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Ibrutinib + Obinutuzumab		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N[a] (%)	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N[a] (%)	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert[b]	RR [95%-KI] p-Wert[b]	RD [95%-KI] p-Wert[b]	HR [95%-KI] p-Wert[c]
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)								
Gesamte SOC	11/113 (9,7 %)	NA [NA; NA]	6/115 (5,2 %)	NA [NA; NA]	1,93 [0,70; 5,33] p = 0,2951	1,88 [0,70; 5,02] p = 0,1950	4,60 % [-2,40 %; 11,50 %] p = 0,1981	0,33 [0,07; 1,65] p = 0,1783
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems								
Gesamte SOC	10/113 (8,8 %)	NA [NA; NA]	10/115 (8,7 %)	NA [NA; NA]	1,02 [0,41; 2,55] p = 1,0000	1,02 [0,44; 2,34] p = 0,9664	0,20 % [-7,20 %; 7,50 %] p = 0,9663	0,70 [0,27; 1,84] p = 0,4715
Febrile Neutropenie	5/113 (4,4 %)	NA [NA; NA]	7/115 (6,1 %)	NA [NA; NA]	0,73 [0,22; 2,35] p = 0,8103	0,74 [0,25; 2,22] p = 0,5905	-1,60 % [-7,50 %; 4,20 %] p = 0,5907	0,44 [0,11; 1,69] p = 0,2285
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts								
Gesamte SOC	10/113 (8,8 %)	NA [NA; NA]	4/115 (3,5 %)	NA [NA; NA]	2,67 [0,82; 8,67] p = 0,1523	2,52 [0,83; 7,63] p = 0,0897	5,40 % [-0,90 %; 11,70 %] p = 0,0900	0,75 [0,17; 3,38] p = 0,7123
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen								
Gesamte SOC	10/113 (8,8 %)	NA [NA; NA]	11/115 (9,6 %)	NA [NA; NA]	1,00 [0,40; 2,51] p = 1,0000	1,00 [0,43; 2,33] p = 0,9949	0,00 % [-7,40 %; 7,40 %] p = 0,9949	0,49 [0,17; 1,44] p = 0,1953
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	2/113 (1,8 %)	NA [NA; NA]	8/115 (7,0 %)	NA [NA; NA]	0,29 [0,06; 1,40] p = 0,1868	0,30 [0,06; 1,40] p = 0,0992	-4,30 % [-9,40 %; 0,80 %] p = 0,0982	0,29 [0,06; 1,39] p = 0,1202

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Ibrutinib + Obinutuzumab		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N[a] (%)	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N[a] (%)	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert[b]	RR [95%-KI] p-Wert[b]	RD [95%-KI] p-Wert[b]	HR [95%-KI] p-Wert[c]
Erkrankungen des Nervensystems								
Gesamte SOC	8/113 (7,1 %)	NA [NA; NA]	3/115 (2,6 %)	NA [NA; NA]	2,77 [0,72; 10,74] p = 0,2211	2,71 [0,70; 10,46] p = 0,1270	4,40 % [-1,20 %; 9,90 %] p = 0,1237	0,40 [0,05; 3,25] p = 0,3916
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort								
Gesamte SOC	7/113 (6,2 %)	NA [NA; NA]	4/115 (3,5 %)	NA [NA; NA]	1,79 [0,51; 6,36] p = 0,5496	1,74 [0,52; 5,76] p = 0,3630	2,60 % [-3,00 %; 8,10 %] p = 0,3592	1,01 [0,26; 4,00] p = 0,9865
Erkrankungen der Nieren und Harnwege								
Gesamte SOC	6/113 (5,3 %)	NA [NA; NA]	2/115 (1,7 %)	NA [NA; NA]	3,28 [0,63; 17,01] p = 0,2649	3,08 [0,64; 14,88] p = 0,1410	3,60 % [-1,10 %; 8,30 %] p = 0,1372	1,56 [0,26; 9,35] p = 0,6269
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen								
Gesamte SOC	3/113 (2,7 %)	NA [NA; NA]	7/115 (6,1 %)	NA [NA; NA]	0,40 [0,10; 1,66] p = 0,3414	0,44 [0,12; 1,60] p = 0,2021	-3,50 % [-8,70 %; 1,80 %] p = 0,1938	0,15 [0,02; 1,19] p = 0,0718

a: ITT-Population
b: *Odds Ratio, Relatives Risiko* und *Risikodifferenz*
(inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach den Faktoren ECOG PS und Zytogenetik. Ein OR/RR/RD > 1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Obinutuzumab an.
c: *Hazard Ratio* (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach den Faktoren ECOG PS und Zytogenetik. Ein HR< 1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Obinutuzumab an. p-Wert berechnet mittels Wald-Test stratifiziert nach ECOG PS und Zytogenetik.

Abkürzungen: HR: *Hazard Ratio*; ITT: *Intention to treat*; OR: *Odds Ratio*; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; NA: nicht abschätzbar; PT: *Preferred Term*; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SOC: *System Organ Class*; UE: unerwünschtes Ereignis.

Quellen: (17, 41)

Detailanalyse unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3 mit einer Häufigkeit ≥ 5 % auf SOC/PT – Ebene

Tabelle 4-127 (Anhang): Detaildarstellung der unerwünschten Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3 mit einer Häufigkeit ≥ 5 % nach der Klassifikation SOC und PT in der Studie iLLUMINATE in ITT-Population zum 2. Datenschnitt (26.02.2019)

Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3	Ibrutinib + Obinutuzumab		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N[a] (%)	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N[a] (%)	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert[b]	RR [95%-KI] p-Wert[b]	RD [95%-KI] p-Wert[b]	HR [95%-KI] p-Wert[c]
Jegliche UE mit CTCAE Grad ≥ 3								
Gesamte SOC	90/113 (79,6 %)	4,63 [3,22; 7,39]	83/115 (72,2 %)	2,76 [1,05; 3,91]	1,53 [0,82; 2,85] p = 0,2343	1,11 [0,96; 1,28] p = 0,1799	7,60 % [-3,40 %; 18,70 %] p = 0,1737	0,61 [0,44; 0,85] p = 0,0038
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems								
Gesamte SOC	54/113 (47,8 %)	NA [7,39; NA]	65/115 (56,5 %)	4,63 [3,12; NA]	0,69 [0,41; 1,18] p = 0,2220	0,84 [0,66; 1,08] p = 0,1763	-8,90 % [-21,70 %; 3,90 %] p = 0,1733	0,58 [0,40; 0,86] p = 0,0061
Neutropenie	41/113 (36,3 %)	NA [NA; NA]	53/115 (46,1 %)	NA [4,63; NA]	0,66 [0,39; 1,12] p = 0,1573	0,78 [0,57; 1,07] p = 0,1223	-10,10 % [-22,90 %; 2,70 %] p = 0,1203	0,52 [0,33; 0,81] p = 0,0036
Thrombo-zytopenie	22/113 (19,5 %)	NA [NA; NA]	12/115 (10,4 %)	NA [NA; NA]	2,12 [0,99; 4,55] p = 0,0748	1,88 [0,99; 3,58] p = 0,0502	9,20 % [0,10 %; 18,40 %] p = 0,0485	1,77 [0,86; 3,62] p = 0,1204
Febrile Neutropenie	6/113 (5,3 %)	NA [NA; NA]	7/115 (6,1 %)	NA [NA; NA]	0,87 [0,29; 2,62] p = 1,0000	0,87 [0,31; 2,49] p = 0,7987	-0,80 % [-6,90 %; 5,30 %] p = 0,8004	0,43 [0,11; 1,66] p = 0,2187
Anämie	4/113 (3,5 %)	NA [NA; NA]	9/115 (7,8 %)	NA [NA; NA]	0,44 [0,13; 1,45] p = 0,2692	0,45 [0,14; 1,45] p = 0,1654	-4,30 % [-10,30 %; 1,80 %] p = 0,1655	0,32 [0,09; 1,18] p = 0,0868

Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3	Ibrutinib + Obinutuzumab		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N[a] (%)	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N[a] (%)	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert[b]	RR [95%-KI] p-Wert[b]	RD [95%-KI] p-Wert[b]	HR [95%-KI] p-Wert[c]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen								
Gesamte SOC	25/113 (22,1 %)	NA [44,62; NA]	14/115 (12,2 %)	11,30 [10,61; 27,40]	2,21 [1,07; 4,60] p = 0,0478	1,94 [1,05; 3,60] p = 0,0321	10,70 % [1,10 %; 20,30 %] p = 0,0290	0,73 [0,32; 1,68] p = 0,4601
Pneumonie	9/113 (8,0 %)	NA [NA; NA]	5/115 (4,3 %)	10,61 [NA; NA]	1,93 [0,61; 6,08] p = 0,3988	1,81 [0,64; 5,10] p = 0,2620	3,60 % [-2,60 %; 9,70 %] p = 0,2564	0,72 [0,19; 2,73] p = 0,6295
Herzerkrankungen								
Gesamte SOC	18/113 (15,9 %)	NA [NA; NA]	1/115 (0,9 %)	NA [NA; NA]	27,59 [3,08; 247,03] p < 0,0001	19,28 [2,52; 147,30] p < 0,0001	15,20 % [8,30 %; 22,10 %] p < 0,0001	6,03 [0,73; 49,71] p = 0,0948
Vorhofflimmern	7/113 (6,2 %)	NA [NA; NA]	0/115 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	6,30 % [1,80 %; 10,70 %] p = 0,0060	NA [NA; NA] NA
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts								
Gesamte SOC	11/113 (9,7 %)	NA [NA; NA]	3/115 (2,6 %)	NA [NA; NA]	4,28 [1,12; 16,25] p = 0,0418	3,79 [1,11; 12,97] p = 0,0228	7,30 % [1,10 %; 13,40 %] p = 0,0206	1,77 [0,42; 7,43] p = 0,4357
Untersuchungen								
Gesamte SOC	11/113 (9,7 %)	NA [NA; NA]	2/115 (1,7 %)	NA [NA; NA]	5,91 [1,29; 27,16] p = 0,0192	5,41 [1,25; 23,41] p = 0,0105	7,90 % [1,90 %; 13,90 %] p = 0,0094	3,47 [0,72; 16,71] p = 0,1210
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen								
Gesamte SOC	10/113 (8,8 %)	NA [NA; NA]	11/115 (9,6 %)	NA [NA; NA]	0,99 [0,40; 2,48] p = 1,0000	0,99 [0,42; 2,33] p = 0,9905	0,00 % [-7,50 %; 7,40 %] p = 0,9905	0,44 [0,15; 1,32] p = 0,1422

Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3	Ibrutinib + Obinutuzumab		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N[a] (%)	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N[a] (%)	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert[b]	RR [95%-KI] p-Wert[b]	RD [95%-KI] p-Wert[b]	HR [95%-KI] p-Wert[c]
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	2/113 (1,8 %)	NA [NA; NA]	9/115 (7,8 %)	NA [NA; NA]	0,25 [0,05; 1,18] p = 0,1105	0,26 [0,06; 1,19] p = 0,0580	-5,20 % [-10,50 %; 0,20 %] p = 0,0568	0,25 [0,05; 1,17] p = 0,0785
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen								
Gesamte SOC	8/113 (7,1 %)	NA [NA; NA]	10/115 (8,7 %)	NA [NA; NA]	0,81 [0,30; 2,18] p = 0,8665	0,83 [0,35; 1,98] p = 0,6758	-1,50 % [-8,30 %; 5,40 %] p = 0,6710	0,51 [0,17; 1,48] p = 0,2127
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)								
Gesamte SOC	8/113 (7,1 %)	NA [NA; NA]	4/115 (3,5 %)	NA [NA; NA]	2,15 [0,63; 7,42] p = 0,3465	2,09 [0,63; 6,95] p = 0,2164	3,70 % [-2,10 %; 9,50 %] p = 0,2133	0,54 [0,10; 2,95] p = 0,4768
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort								
Gesamte SOC	7/113 (6,2 %)	NA [NA; NA]	3/115 (2,6 %)	NA [NA; NA]	2,39 [0,60; 9,42] p = 0,3384	2,30 [0,62; 8,51] p = 0,2007	3,50 % [-1,80 %; 8,90 %] p = 0,1996	1,31 [0,29; 5,87] p = 0,7219
Erkrankungen der Nieren und Harnwege								
Gesamte SOC	6/113 (5,3 %)	NA [NA; NA]	1/115 (0,9 %)	NA [NA; NA]	6,18 [0,73; 52,04] p = 0,1242	5,85 [0,73; 46,93] p = 0,0581	4,40 % [-0,10 %; 8,80 %] p = 0,0555	2,96 [0,31; 28,53] p = 0,3472
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums								
Gesamte SOC	6/113 (5,3 %)	NA [NA; NA]	4/115 (3,5 %)	10,61 [NA; NA]	1,54 [0,43; 5,58] p = 0,7335	1,53 [0,43; 5,41] p = 0,5076	1,80 % [-3,60 %; 7,20 %] p = 0,5063	0,80 [0,18; 3,51] p = 0,7640

Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3	Ibrutinib + Obinutuzumab		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N[a] (%)	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N[a] (%)	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert[b]	RR [95%-KI] p-Wert[b]	RD [95%-KI] p-Wert[b]	HR [95%-KI] p-Wert[c]

a: ITT-Population
b: *Odds Ratio, Relatives Risiko* und *Risikodifferenz*
(inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach den Faktoren ECOG PS und Zytogenetik. Ein OR/RR/RD > 1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Obinutuzumab an.
c: *Hazard Ratio*
(inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach den Faktoren ECOG PS und Zytogenetik. Ein HR< 1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Obinutuzumab an. Der p-Wert berechnet mittels Wald-Test stratifiziert nach ECOG PS und Zytogenetik.

Abkürzungen: CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; HR: *Hazard Ratio*; ITT: *Intention to treat*; OR: *Odds Ratio*; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; NA: nicht abschätzbar; PT: *Preferred Term*; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SOC: *System Organ Class*; UE: unerwünschtes Ereignis.

Quellen: (17, 41)

Detailanalyse unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, mit einer Häufigkeit ≥ 1 % auf SOC/PT – Ebene

Tabelle 4-128 (Anhang): Detaildarstellung der unerwünschten Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, mit einer Häufigkeit ≥ 1 % nach der Klassifikation SOC und PT in der Studie iLLUMINATE in der ITT-Population zum 2. Datenschnitt (26.02.2019)

UE, die zum Therapie-abbruch führten	Ibrutinib + Obinutuzumab		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N[a] (%)	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N[a] (%)	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert[b]	RR [95%-KI] p-Wert[b]	RD [95%-KI] p-Wert[b]	HR [95%-KI] p-Wert[c]
Jegliche UE, die zum Therapieabbruch führten								
Gesamte SOC	26/113 (23,0 %)	NA [NA; NA]	11/115 (9,6 %)	NA [NA; NA]	3,05 [1,40; 6,65] p = 0,0051	2,59 [1,33; 5,08] p = 0,0033	14,30 % [4,90 %; 23,70 %] p = 0,0030	0,72 [0,28; 1,87] p = 0,4987
Infektionen und parasitäre Erkrankungen								
Gesamte SOC	5/113 (4,4 %)	NA [NA; NA]	1/115 (0,9 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] p = 0,0612	NA [NA; NA] p = 0,0247	4,40 % [0,60 %; 8,20 %] p = 0,0228	NA [NA; NA] NA
Pneumonie	2/113 (1,8 %)	NA [NA; NA]	0/115 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,80 % [-0,70 %; 4,30 %] p = 0,1504	NA [NA; NA] NA
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)								
Gesamte SOC	5/113 (4,4 %)	NA [NA; NA]	1/115 (0,9 %)	NA [NA; NA]	5,14 [0,61; 43,16] p = 0,2029	4,98 [0,61; 40,44] p = 0,0934	3,60 % [-0,60 %; 7,80 %] p = 0,0946	1,05 [0,07; 16,78] p = 0,9742

UE, die zum Therapie-abbruch führten	Ibrutinib + Obinutuzumab		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N[a] (%)	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N[a] (%)	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert[b]	RR [95%-KI] p-Wert[b]	RD [95%-KI] p-Wert[b]	HR [95%-KI] p-Wert[c]
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems								
Gesamte SOC	3/113 (2,7 %)	NA [NA; NA]	4/115 (3,5 %)	NA [NA; NA]	0,74 [0,16; 3,33] p = 0,9902	0,75 [0,17; 3,22] p = 0,6938	-0,90 % [-5,50 %; 3,60 %] p = 0,6949	0,50 [0,09; 2,73] p = 0,4233
Thrombozytopenie	2/113 (1,8 %)	NA [NA; NA]	1/115 (0,9 %)	NA [NA; NA]	2,02 [0,19; 21,84] p = 0,9861	2,01 [0,19; 20,79] p = 0,5518	0,90 % [-2,10 %; 3,90 %] p = 0,5554	2,06 [0,19; 22,84] p = 0,5553
Herzerkrankungen								
Gesamte SOC	3/113 (2,7 %)	NA [NA; NA]	0/115 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,60 % [-0,30 %; 5,60 %] p = 0,0820	NA [NA; NA] NA
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts								
Gesamte SOC	3/113 (2,7 %)	NA [NA; NA]	1/115 (0,9 %)	NA [NA; NA]	2,96 [0,30; 29,11] p = 0,6499	2,88 [0,31; 27,12] p = 0,3317	1,70 % [-1,70 %; 5,10 %] p = 0,3280	0,96 [0,06; 15,27] p = 0,9741
Stomatitis	2/113 (1,8 %)	NA [NA; NA]	0/115 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,70 % [-0,70 %; 4,10 %] p = 0,1588	NA [NA; NA] NA
Erkrankungen des Nervensystems								
Gesamte SOC	2/113 (1,8 %)	NA [NA; NA]	0/115 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,70 % [-0,70 %; 4,10 %] p = 0,1588	NA [NA; NA] NA

UE, die zum Therapie-abbruch führten	Ibrutinib + Obinutuzumab		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N[a] (%)	Median [95%-KI] (Monate)	Patienten mit Ereignis n/N[a] (%)	Median [95%-KI] (Monate)	OR [95%-KI] p-Wert[b]	RR [95%-KI] p-Wert[b]	RD [95%-KI] p-Wert[b]	HR [95%-KI] p-Wert[c]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums								
Gesamte SOC	2/113 (1,8 %)	NA [NA; NA]	2/115 (1,7 %)	NA [NA; NA]	1,04 [0,15; 7,11] p = 1,0000	1,04 [0,16; 6,84] p = 0,9655	0,10 % [-3,50 %; 3,60 %] p = 0,9663	NA [NA; NA] p = 0,9964
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen								
Gesamte SOC	0/113 (0,0 %)	NA [NA; NA]	4/115 (3,5 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-3,60 % [-7,00 %; -0,20 %] p = 0,0397	NA [NA; NA] NA
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	0/113 (0,0 %)	NA [NA; NA]	2/115 (1,7 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,80 % [-4,20 %; 0,60 %] p = 0,1486	NA [NA; NA] NA

a: ITT-Population
b: *Odds Ratio, Relatives Risiko* und *Risikodifferenz*
(inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach den Faktoren ECOG PS und Zytogenetik. Ein OR/RR/RD > 1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Obinutuzumab an.
c: *Hazard Ratio* (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach den Faktoren ECOG PS und Zytogenetik. Ein HR< 1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Obinutuzumab an. Der p-Wert berechnet mittels Wald-Test stratifiziert nach ECOG PS und Zytogenetik.

Abkürzungen: CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; HR: *Hazard Ratio*; ITT: *Intention to treat*; OR: *Odds Ratio*; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; NA: nicht abschätzbar; PT: *Preferred Term*; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SOC: *System Organ Class*; UE: unerwünschtes Ereignis.

Quellen: (17, 41)

Anhang 4-H: Kaplan-Meier-Kurven für die ITT-Population, Teilpopulation FCR-ungeeignet und Zuschnitt FCR-ungeeignet (konservativ)

In diesem Anhang finden sich die zu den Ereigniszeitanalysen und zeitadjustierten Analysen korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den 2. Datenschnitt. Zusätzlich werden die Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *progressionsfreies Überleben* (IRC) für den 1. Datenschnitt berichtet. Die Kaplan-Meier-Kurven werden für alle im Dossier berichteten Endpunkte für die Zielpopulation FCR ungeeignet, den konservativen Zuschnitt der Zielpopulation FCR ungeeignete (konservativ) und für die gesamte Studienpopulation entsprechend in Tabelle 4-22 dargestellt. Zu folgenden Endpunkten werden die Kaplan-Meier-Kurven dargestellt: *Gesamtüberleben*, *progressionsfreies Überleben, Zeit bis zur nachfolgenden CLL-Therapie*, *UE von besonderem Interesse (schwere Blutungen), PT Infusionsbezogene Reaktionen, Jegliche unerwünschten Ereignisse*, *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3)*, *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* sowie *Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führen.*

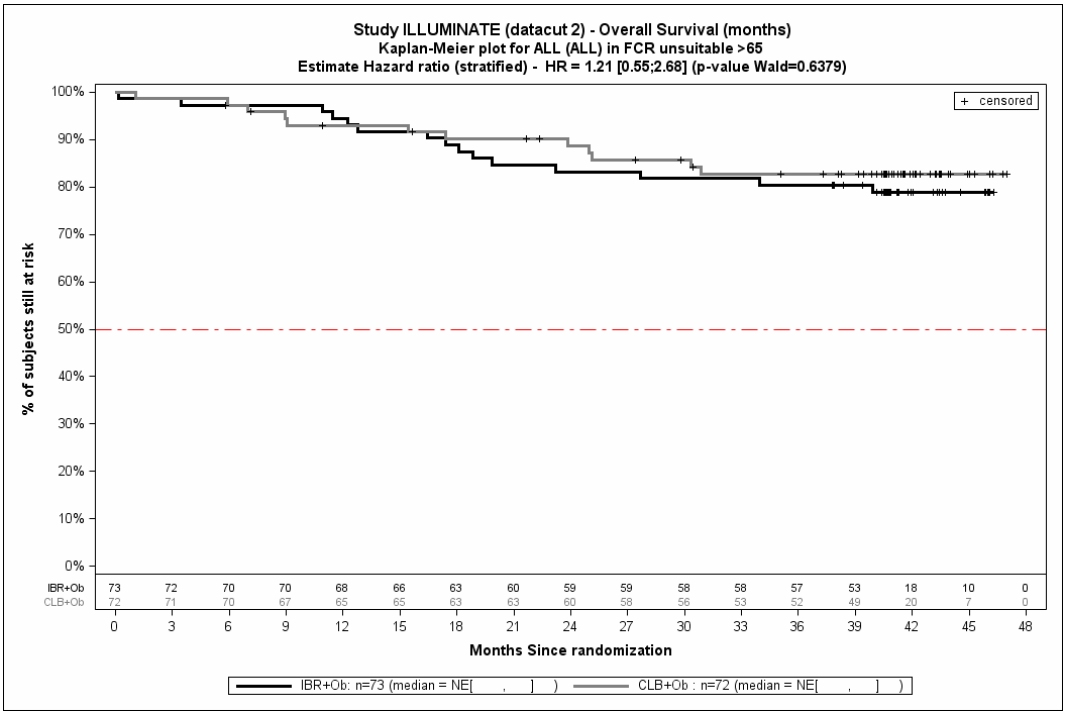
Alle Kaplan-Meier-Kurven sind in den von Janssen durchgeführten Zusatzanalysen enthalten (41). In den Fällen, bei denen eine weitere Referenz vorliegt, ist diese unterhalb der Grafik angegeben.

Mortalität – Gesamtüberleben

Zielpopulation FCR ungeeignet

stratifizierte Analyse

2. Datenschnitt

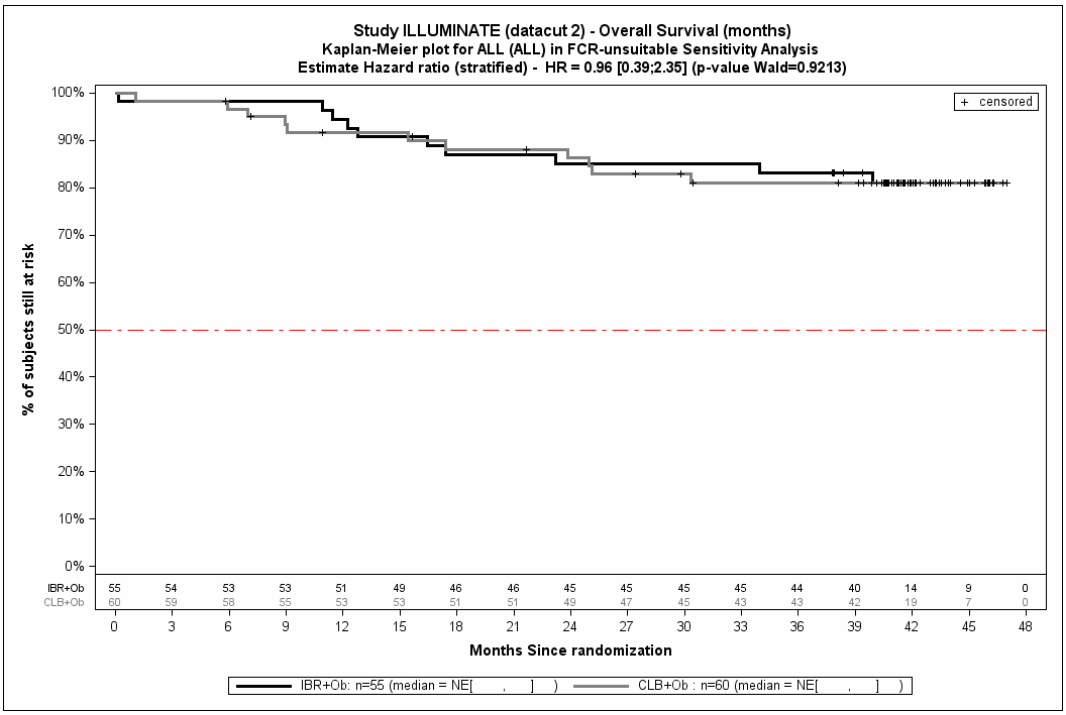


Quelle: Janssen Zusatzanalysen (41)

Sensitivitätsanalyse - FCR ungeeignet (konservativ)

stratifizierte Analyse

2. Datenschnitt

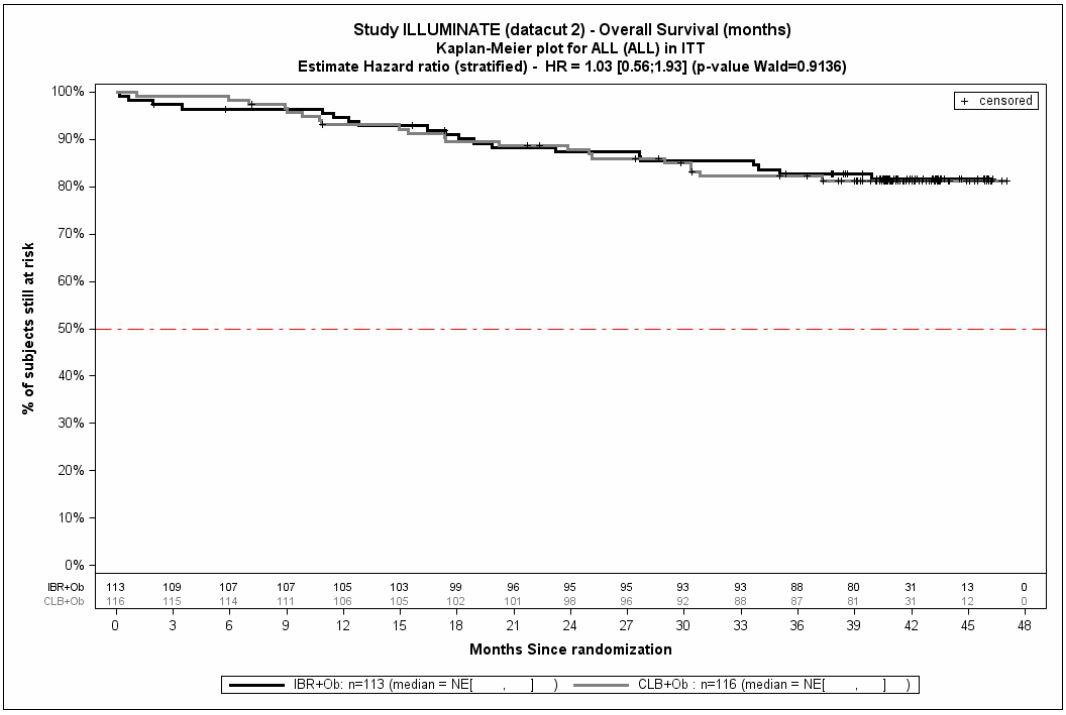


Quelle: Janssen Zusatzanalysen (41)

Studienpopulation

stratifizierte Analyse

2. Datenschnitt



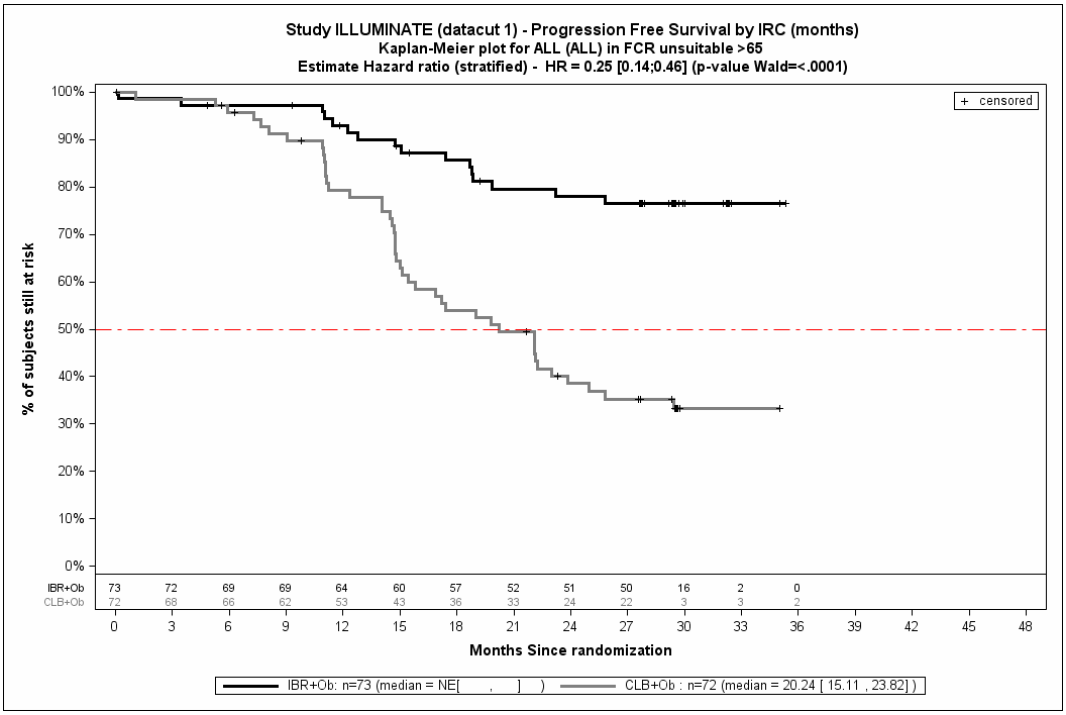
Morbidität - Zeit bis zur Krankheitsprogression – RCT

Erster Datenschnitt

Zielpopulation FCR ungeeignet (IRC)

Erhebung mittels IRC Assessment, stratifizierte Analyse

1. Datenschnitt

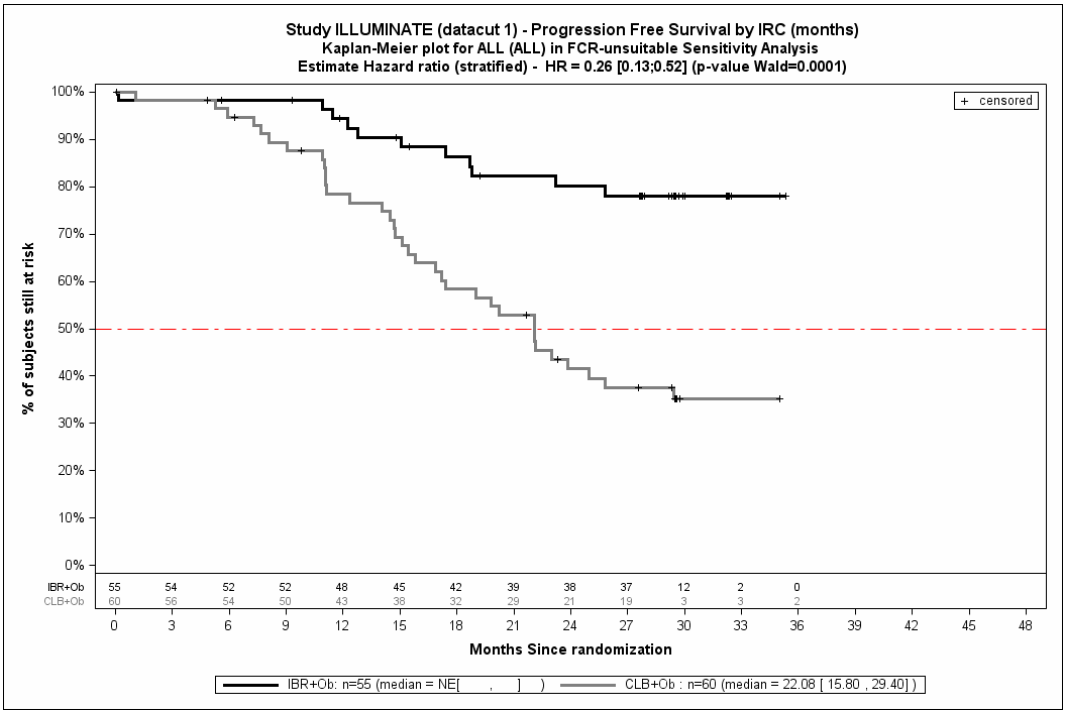


Quelle: Janssen Zusatzanalysen (41)

Sensitivitätsanalyse - FCR ungeeignet (konservativ) (IRC)

Erhebung mittels IRC Assessment, stratifizierte Analyse

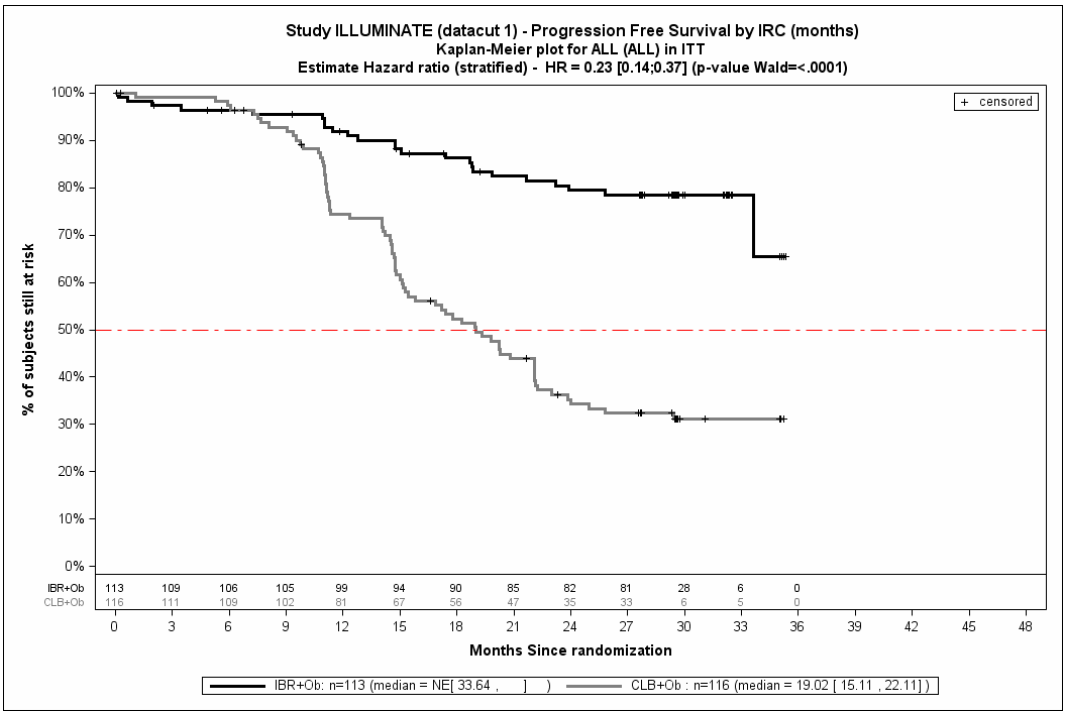
1. Datenschnitt



Studienpopulation (IRC)

Erhebung mittels IRC Assessment, stratifizierte Analyse

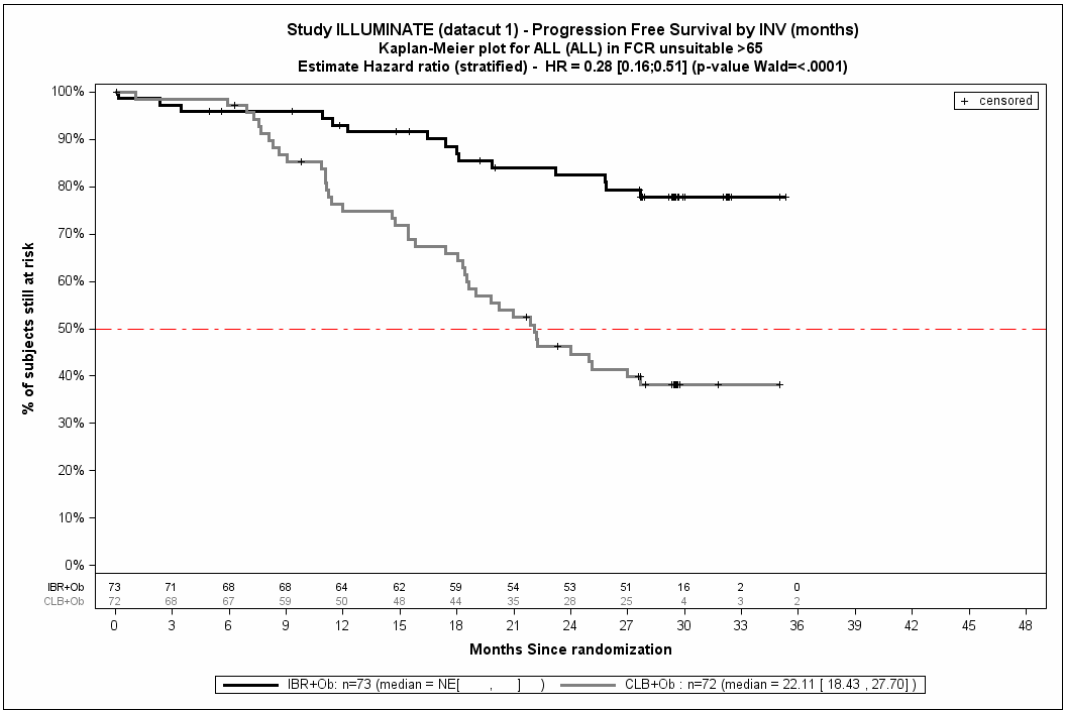
1. Datenschnitt



Zielpopulation FCR ungeeignet (INV)

Erhebung mittels IRC Assessment, stratifizierte Analyse

1. Datenschnitt

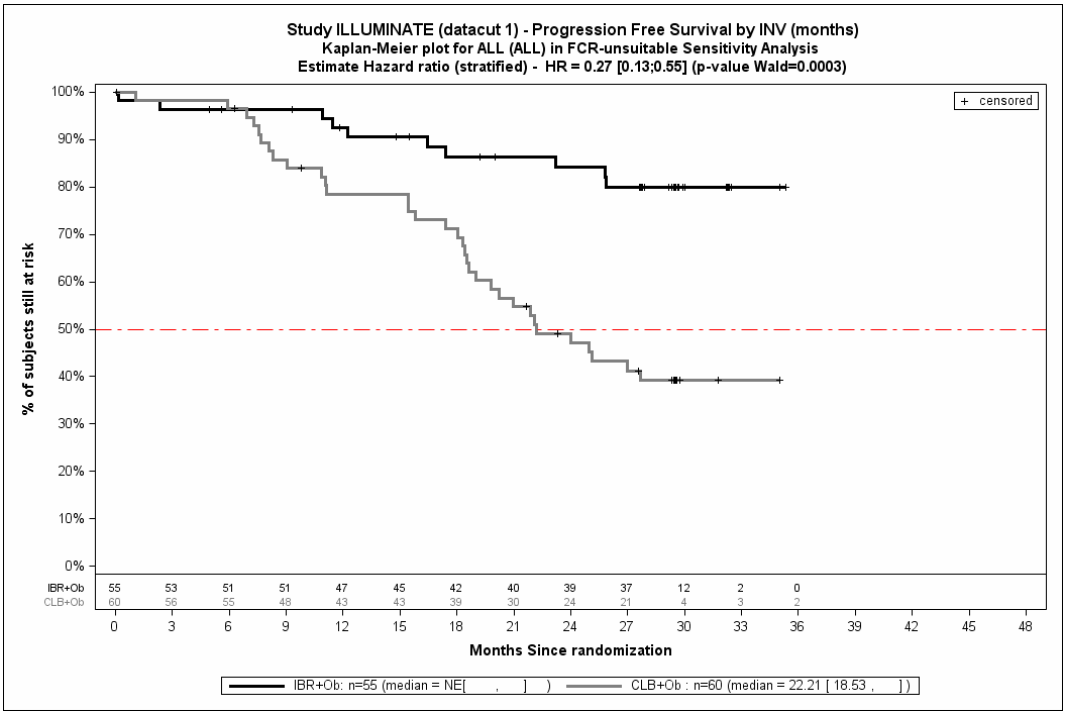


Quelle: Janssen Zusatzanalysen (41)

Sensitivitätsanalyse - FCR ungeeignet (konservativ) (INV)

Erhebung mittels IRC Assessment, stratifizierte Analyse

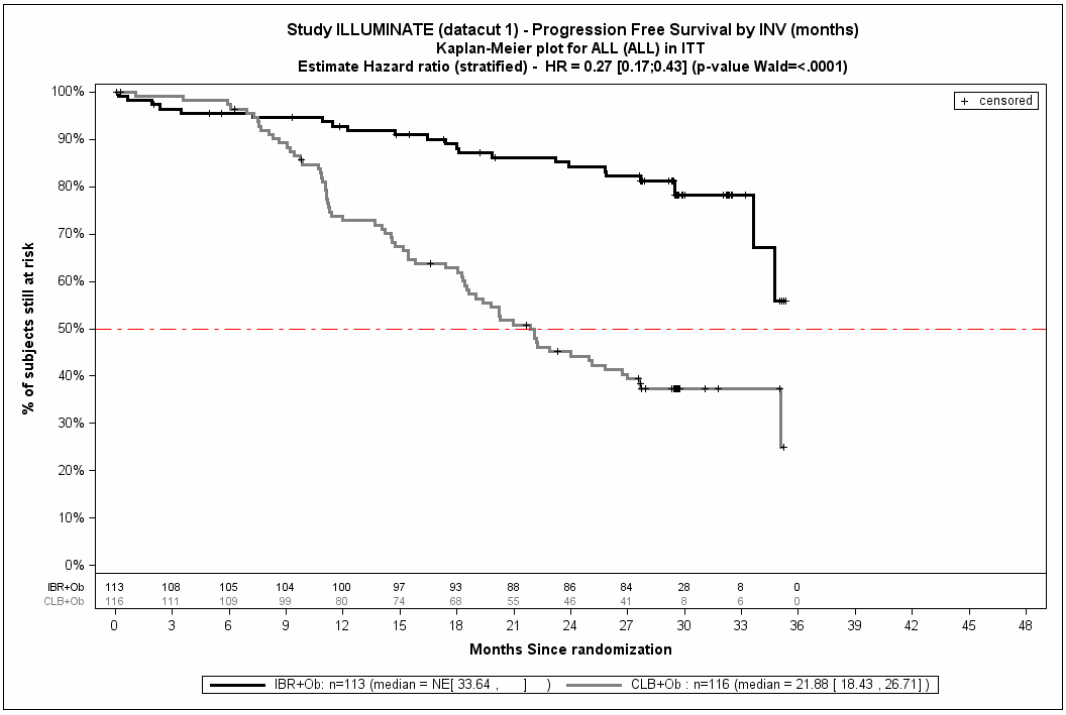
1. Datenschnitt



Studienpopulation (INV)

Erhebung mittels IRC Assessment, stratifizierte Analyse

1. Datenschnitt

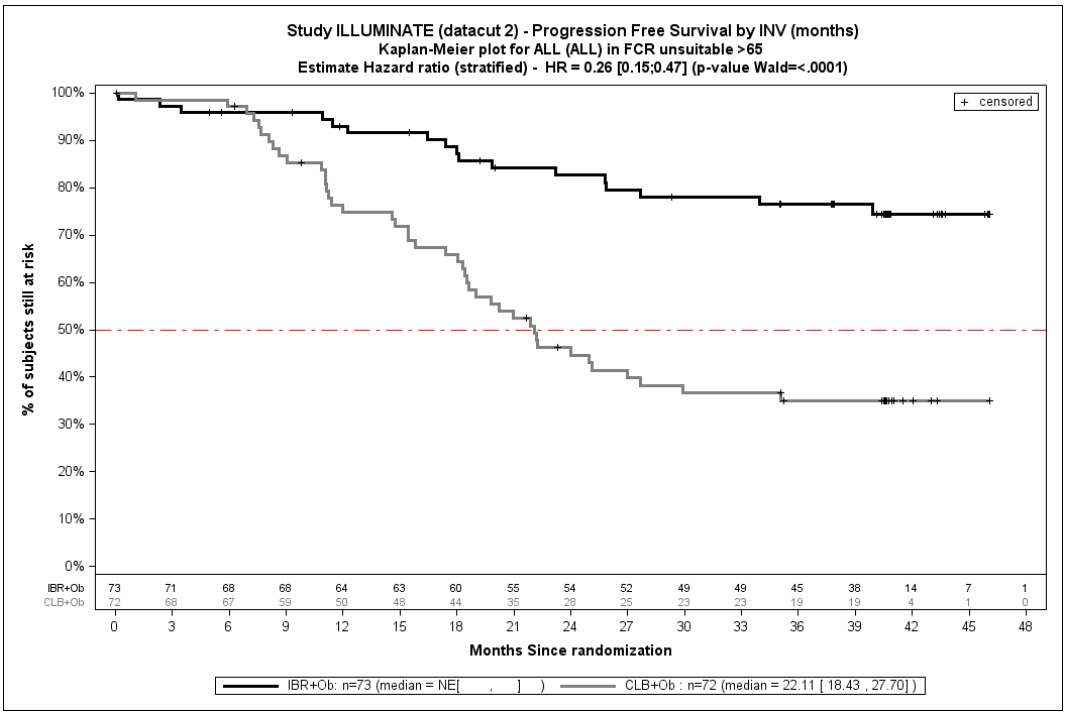


Zweiter Datenschnitt

Zielpopulation FCR ungeeignet (INV)

Erhebung mittels INV Assessment, stratifizierte Analyse

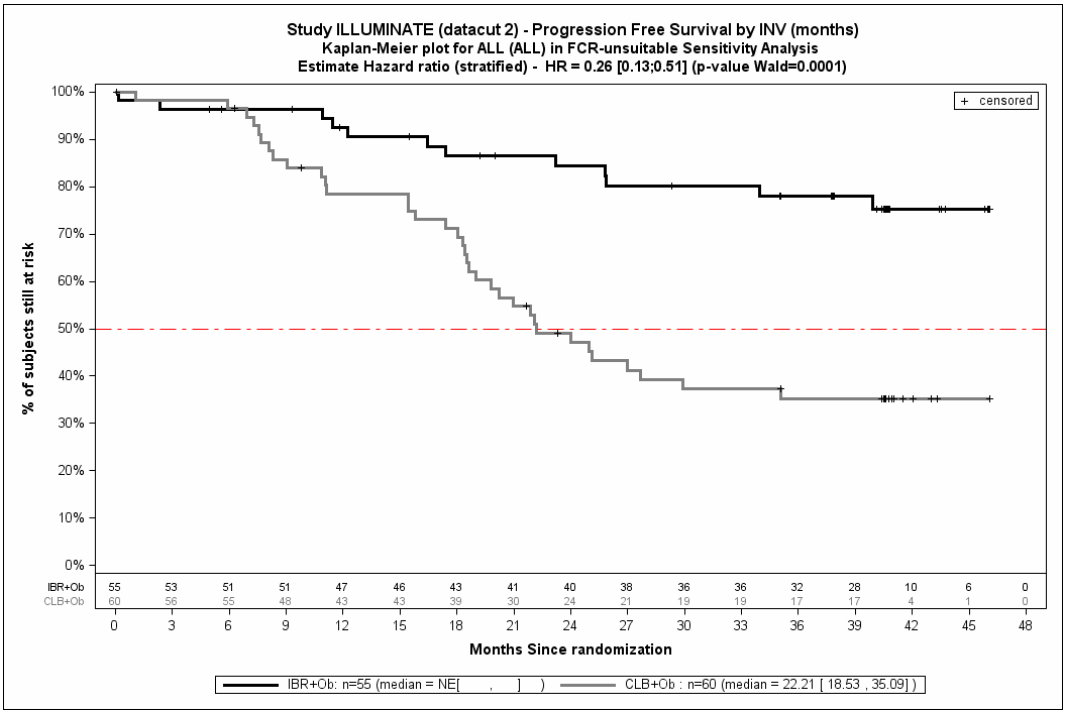
2. Datenschnitt



Sensitivitätsanalyse - FCR ungeeignet (konservativ) (INV)

Erhebung mittels INV Assessment, stratifizierte Analyse

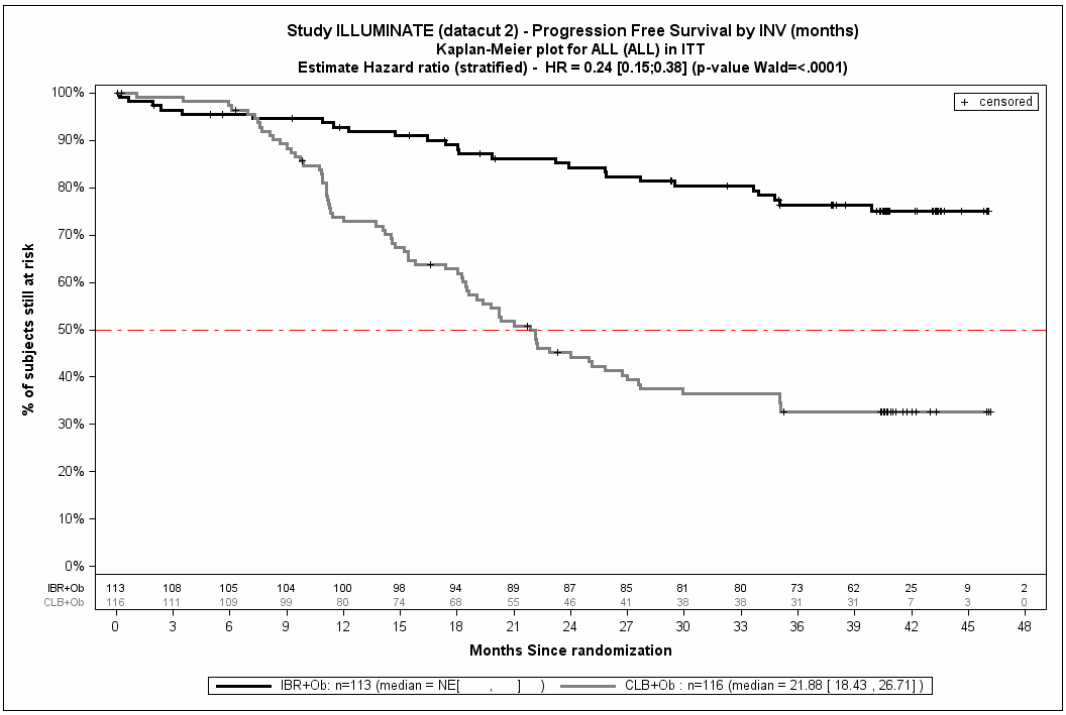
2. Datenschnitt



Studienpopulation (INV)

Erhebung mittels INV Assessment, stratifizierte Analyse

2. Datenschnitt

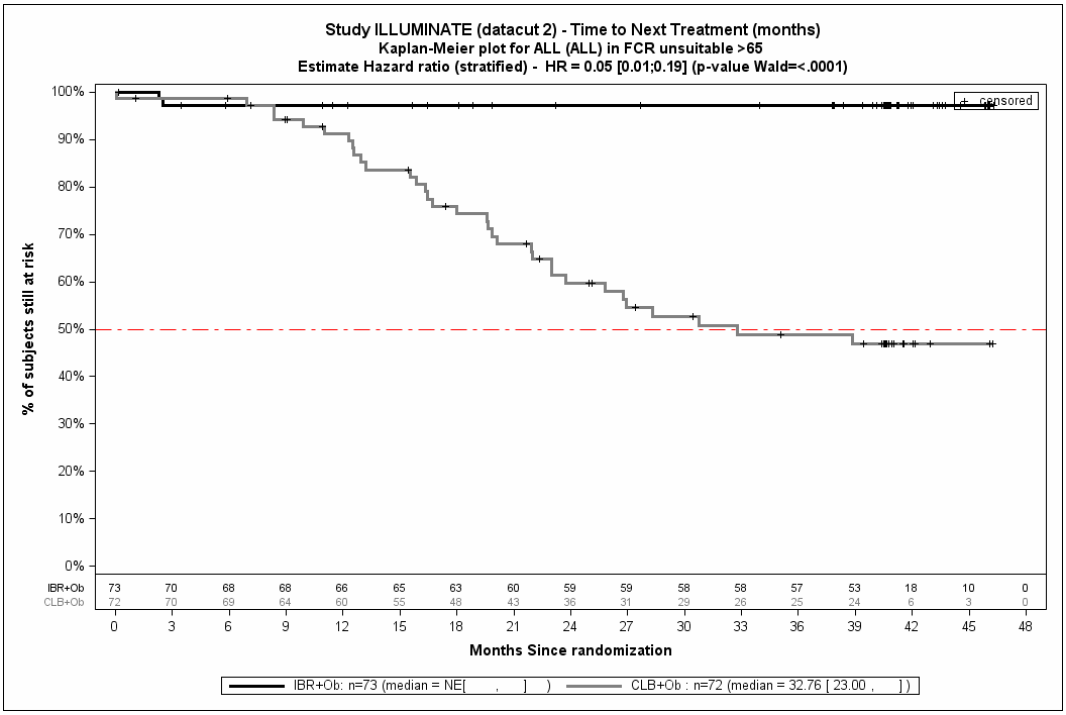


Morbidität – Zeit bis zur nachfolgenden CLL-Therapie – RCT

Zielpopulation FCR ungeeignet

stratifizierte Analyse

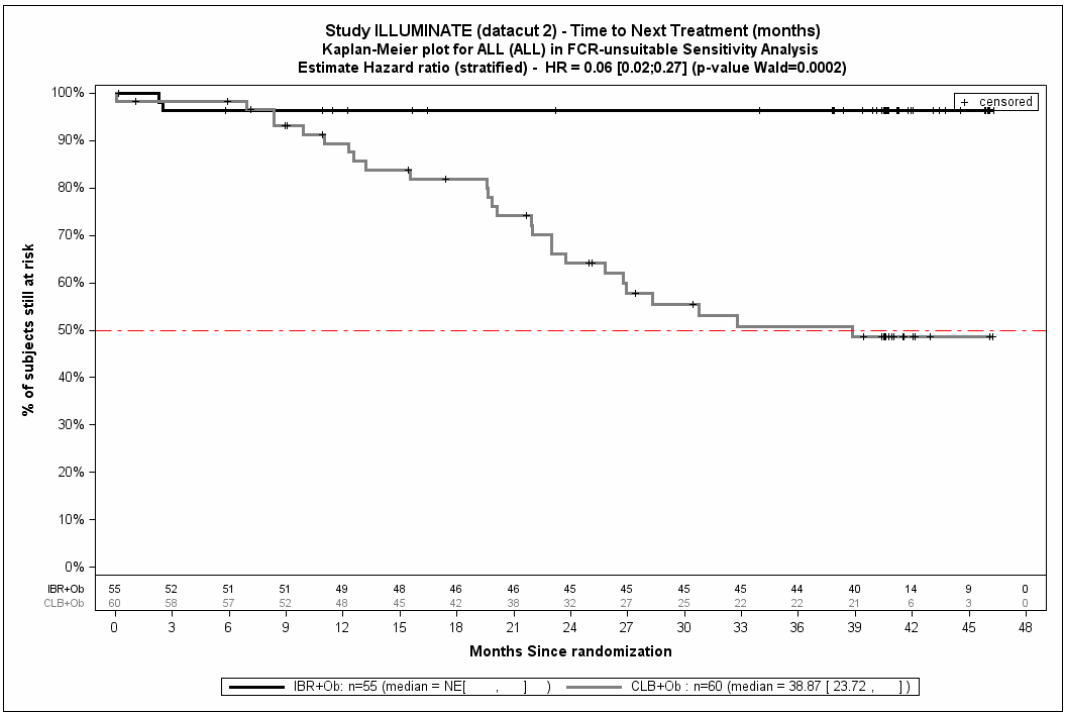
2. Datenschnitt



Sensitivitätsanalyse - FCR ungeeignet (konservativ)

stratifizierte Analyse

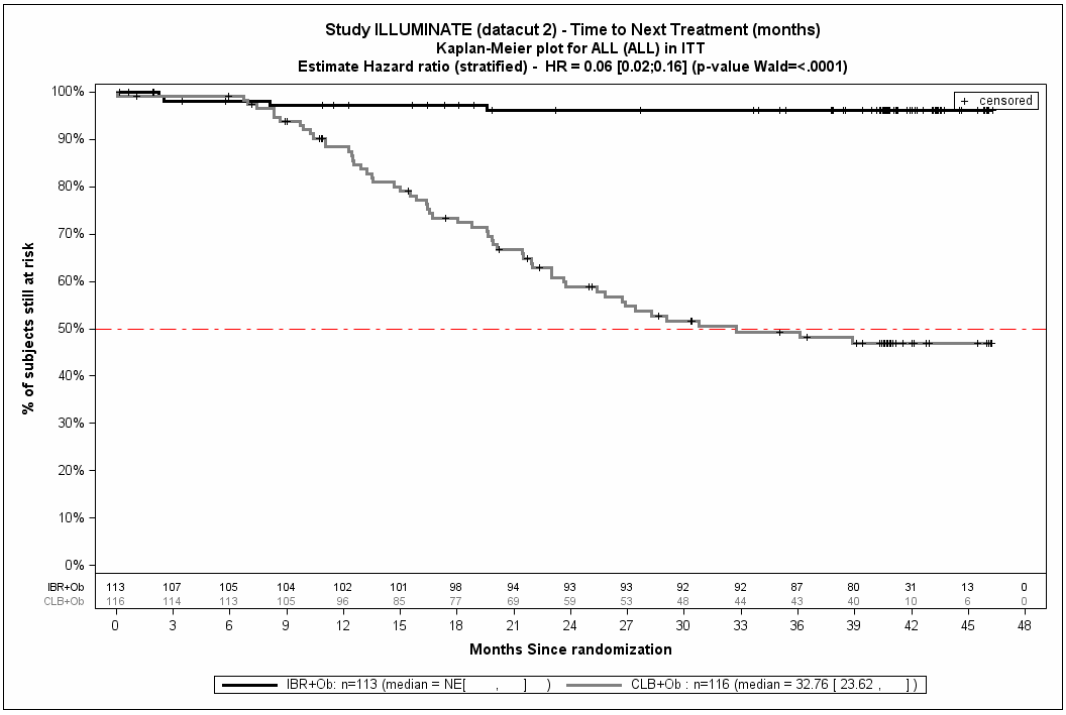
2. Datenschnitt



Studienpopulation

stratifizierte Analyse

2. Datenschnitt

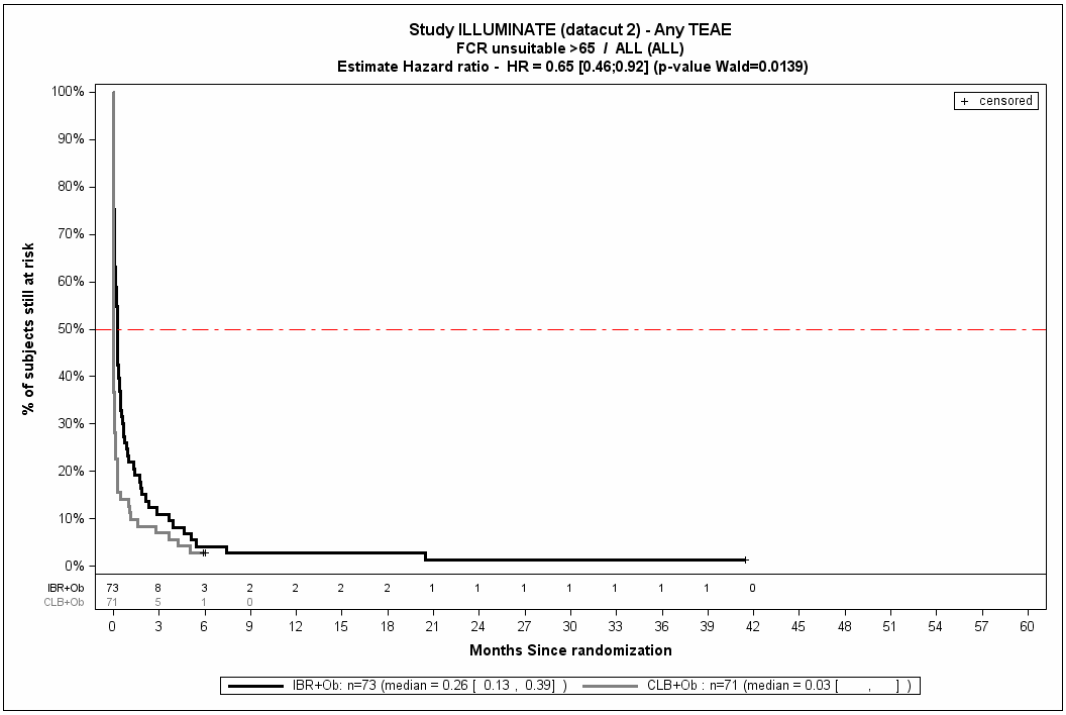


Verträglichkeit –Jegliche unerwünschten Ereignisse – RCT

Zielpopulation FCR ungeeignet

stratifizierte Analyse

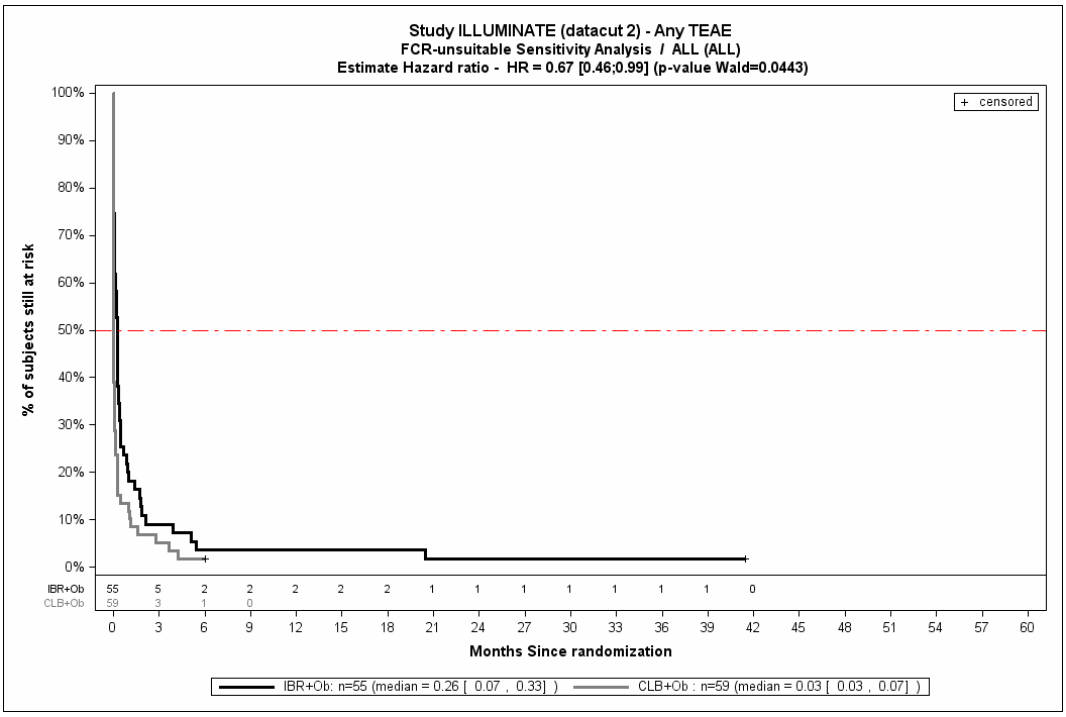
2. Datenschnitt



Sensitivitätsanalyse - FCR ungeeignet (konservativ)

stratifizierte Analyse

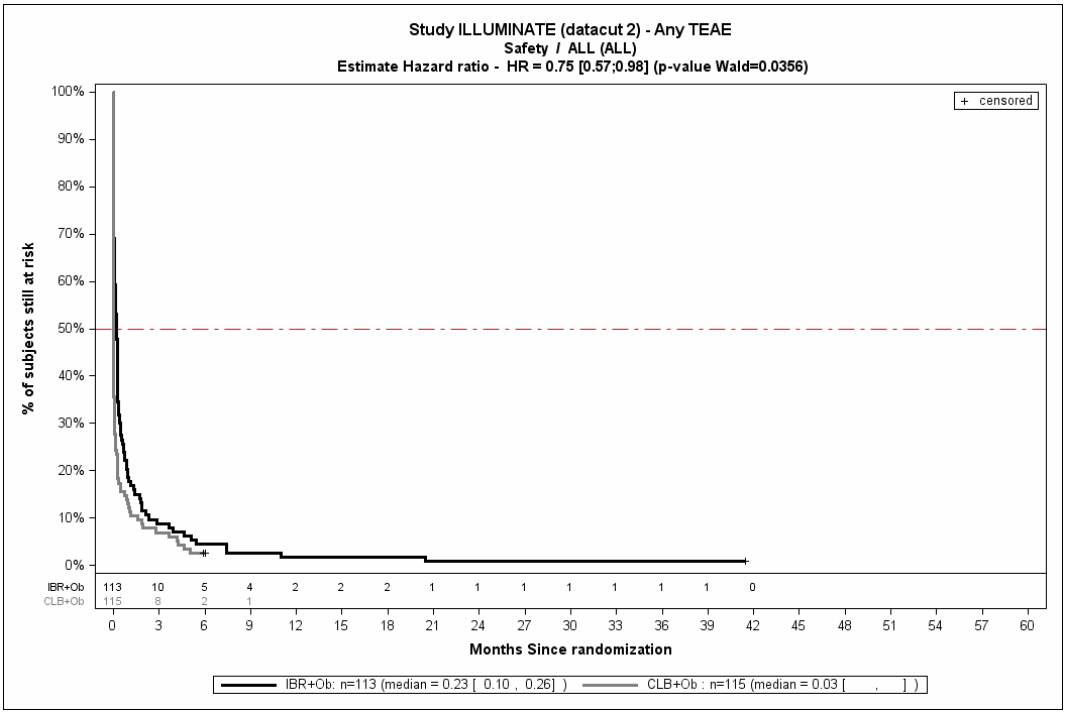
2. Datenschnitt



Safety-Population

stratifizierte Analyse

2. Datenschnitt

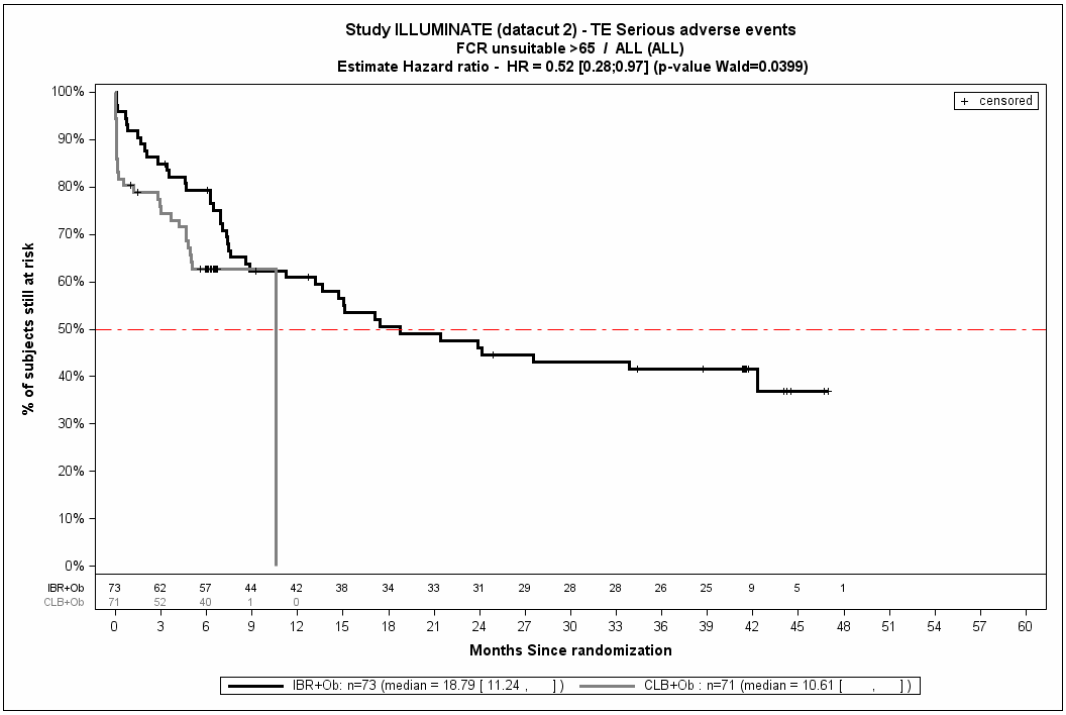


Verträglichkeit – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – RCT

Zielpopulation FCR ungeeignet

stratifizierte Analyse

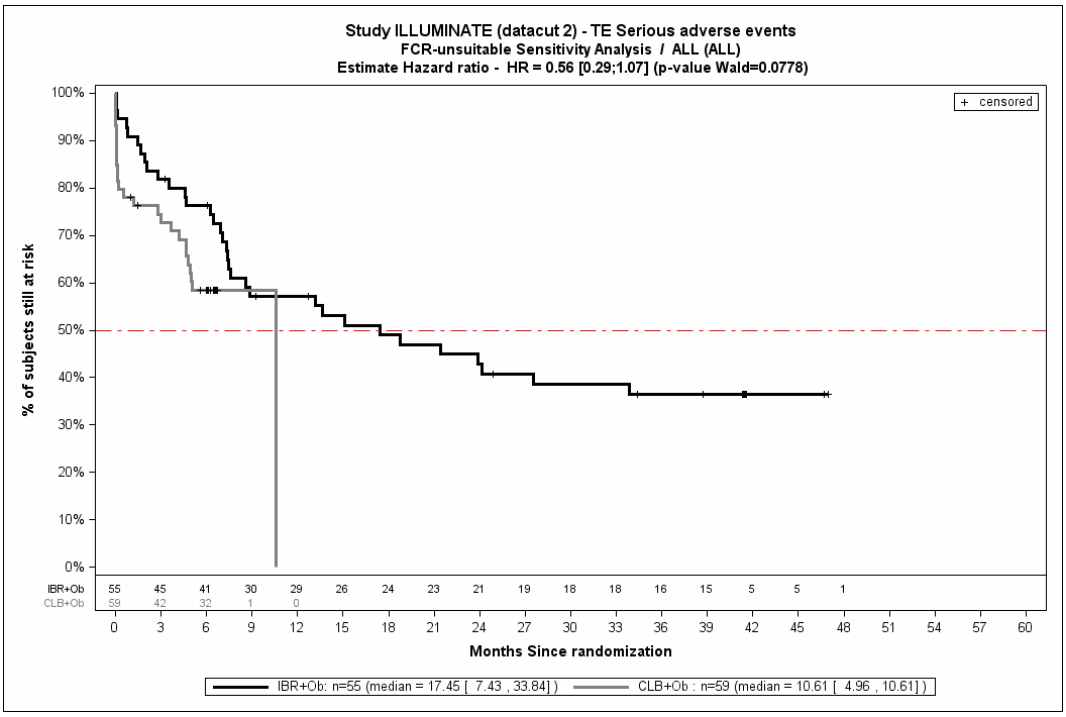
2. Datenschnitt



Sensitivitätsanalyse - FCR ungeeignet (konservativ)

stratifizierte Analyse

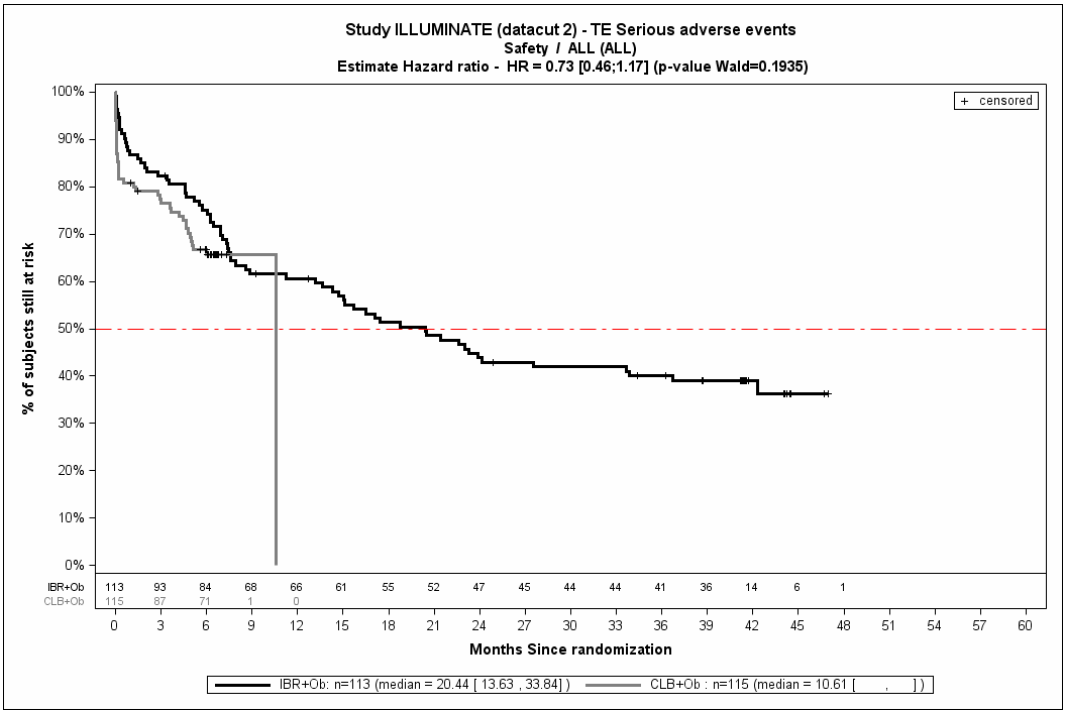
2. Datenschnitt



Safety-Population

stratifizierte Analyse

2. Datenschnitt

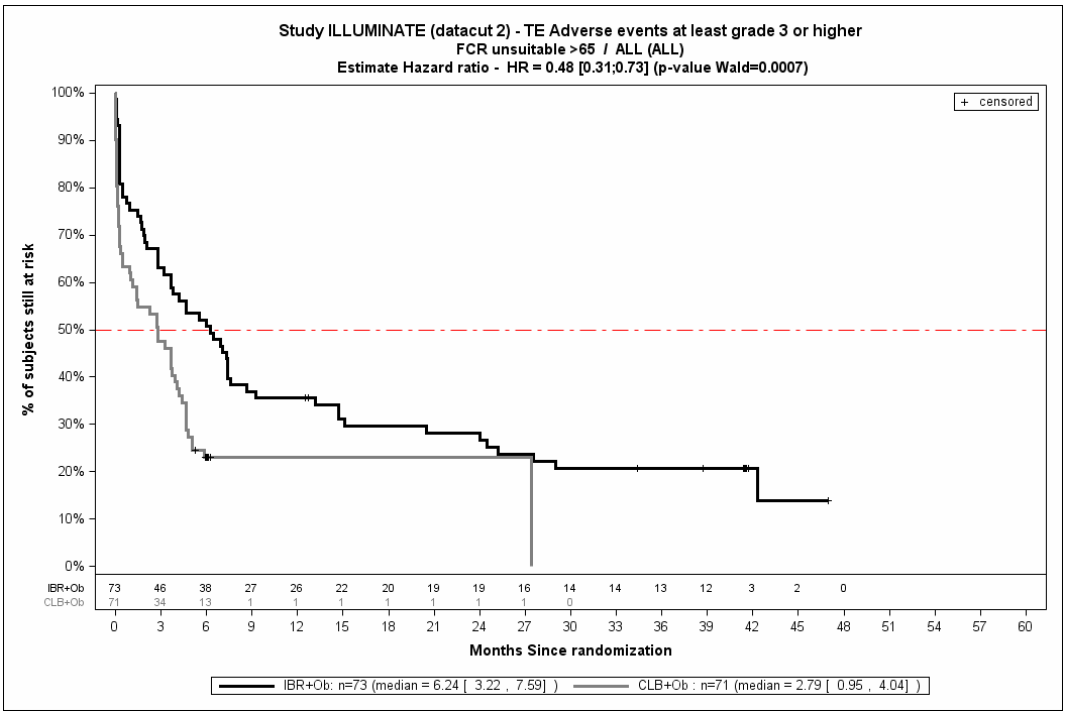


Verträglichkeit –Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT

Zielpopulation FCR ungeeignet

stratifizierte Analyse

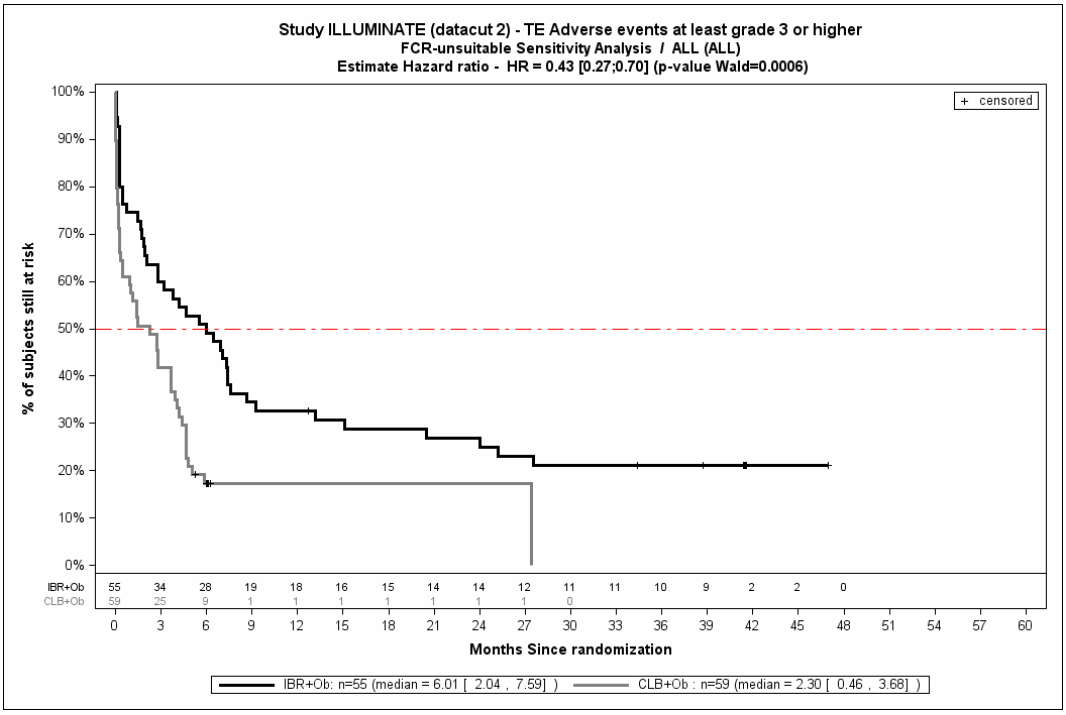
2. Datenschnitt



Sensitivitätsanalyse - FCR ungeeignet (konservativ)

stratifizierte Analyse

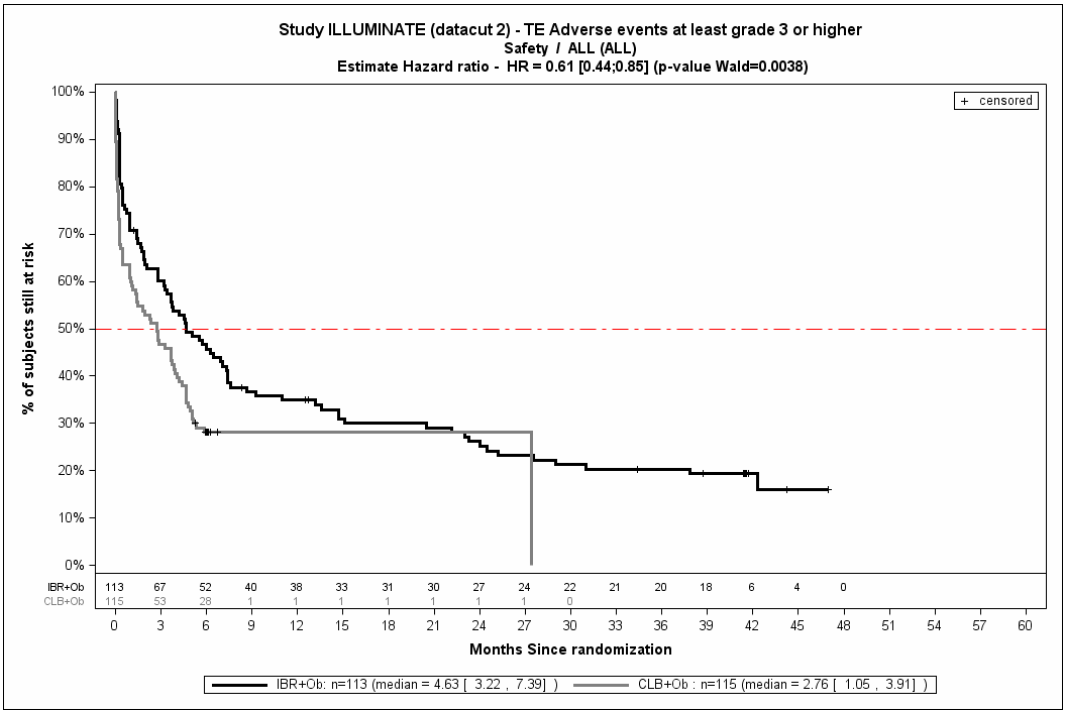
2. Datenschnitt



Safety-Population

stratifizierte Analyse

2. Datenschnitt

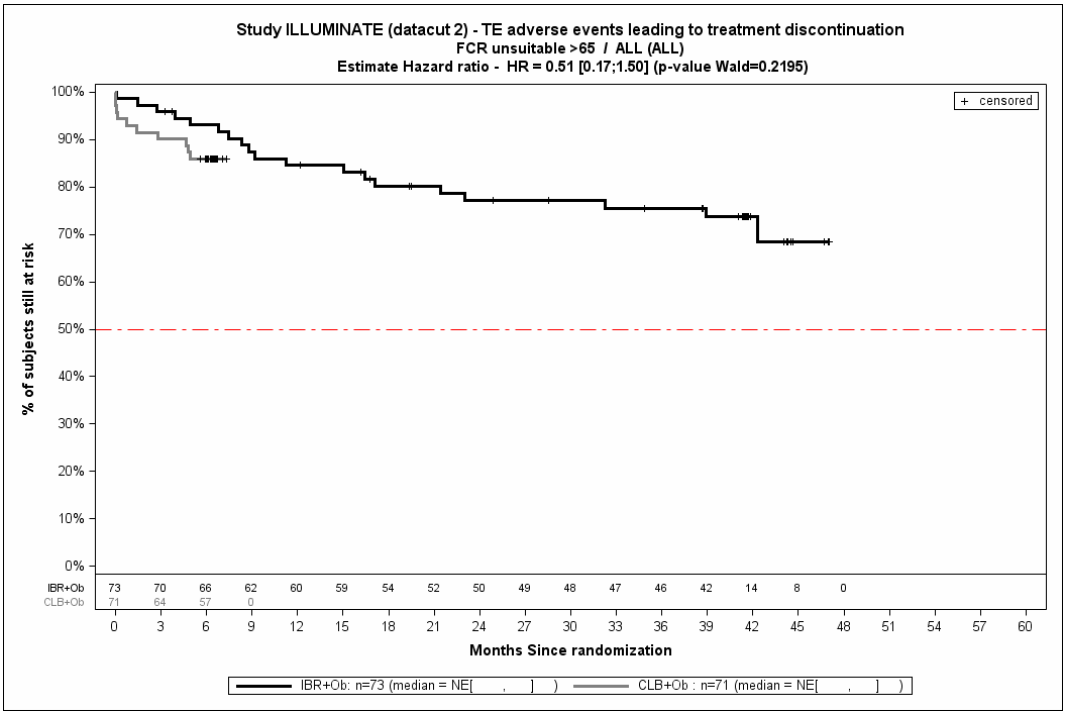


Verträglichkeit –Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führen – RCT

Zielpopulation FCR ungeeignet

stratifizierte Analyse

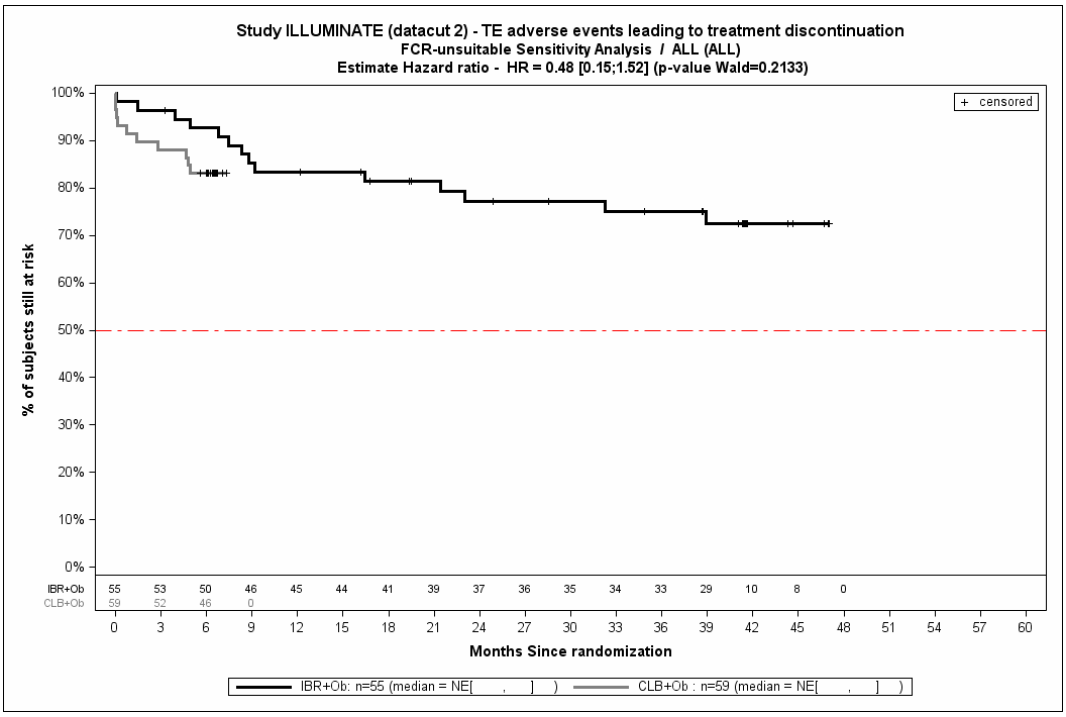
2. Datenschnitt



Sensitivitätsanalyse - FCR ungeeignet (konservativ)

stratifizierte Analyse

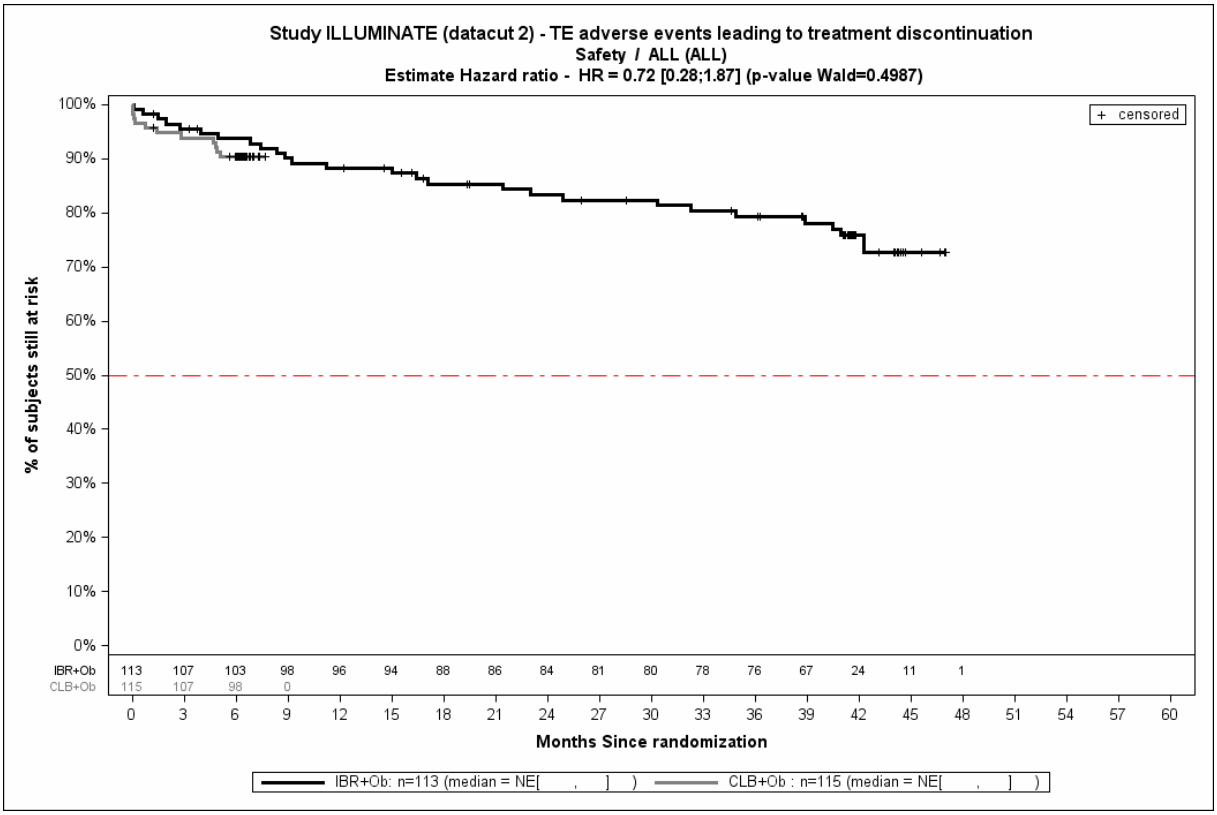
2. Datenschnitt



Safety-Population

stratifizierte Analyse

2. Datenschnitt

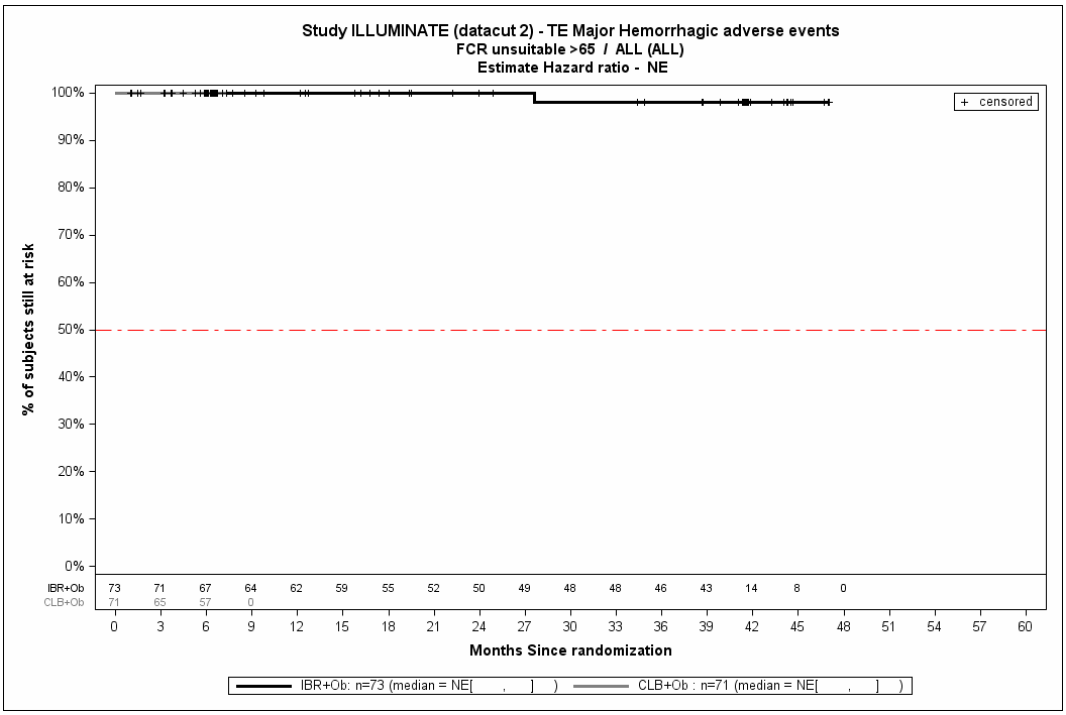


Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse (schwere Blutungen) – RCT

Zielpopulation FCR ungeeignet

stratifizierte Analyse

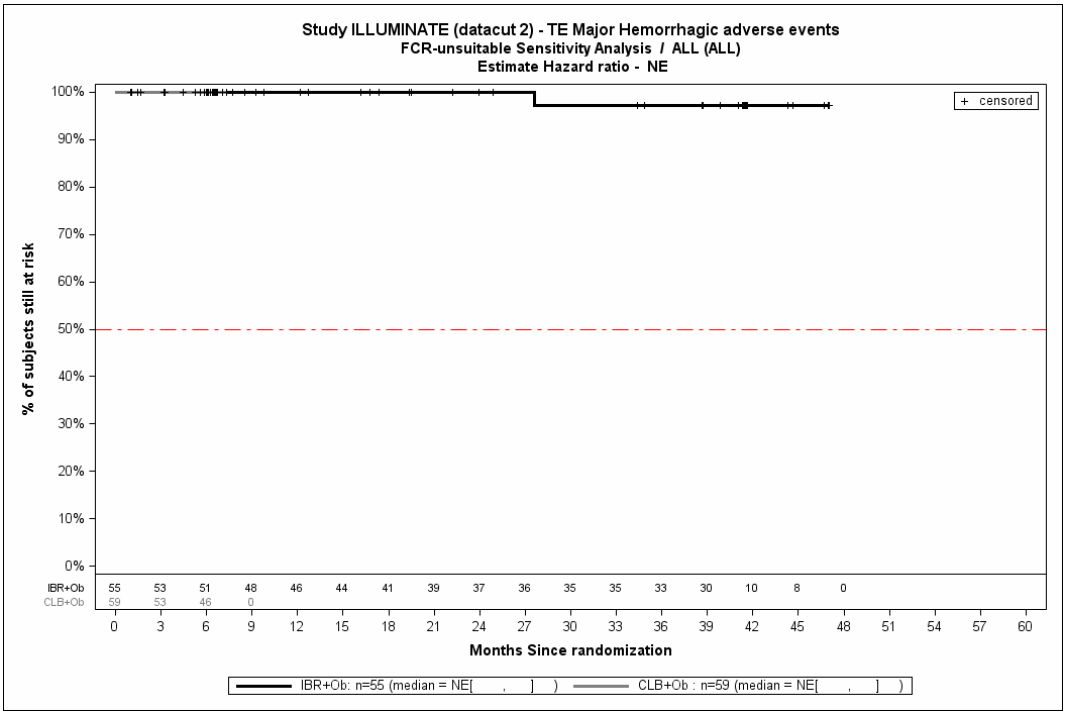
2. Datenschnitt, UE von besonderem Interesse (schwere Blutungen), Jegliche unerwünschten Ereignisse



Sensitivitätsanalyse - FCR ungeeignet (konservativ)

stratifizierte Analyse

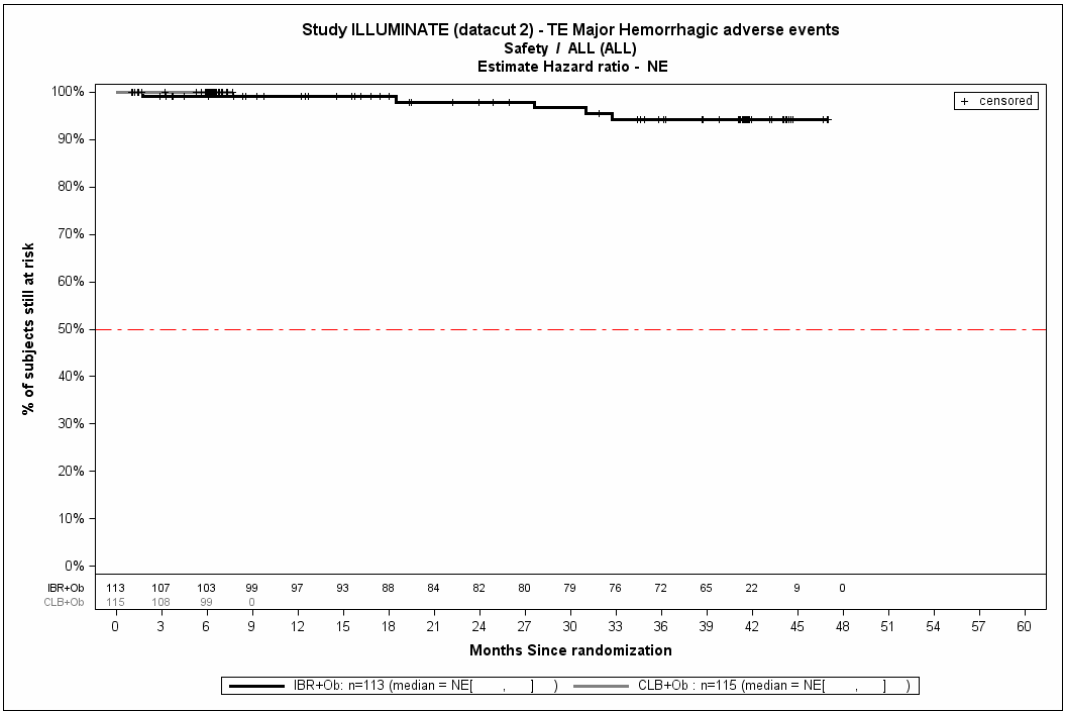
2. Datenschnitt, UE von besonderem Interesse (schwere Blutungen), Jegliche unerwünschten Ereignisse



Safety-Population

stratifizierte Analyse

2. Datenschnitt, UE von besonderem Interesse (schwere Blutungen), Jegliche unerwünschten Ereignisse

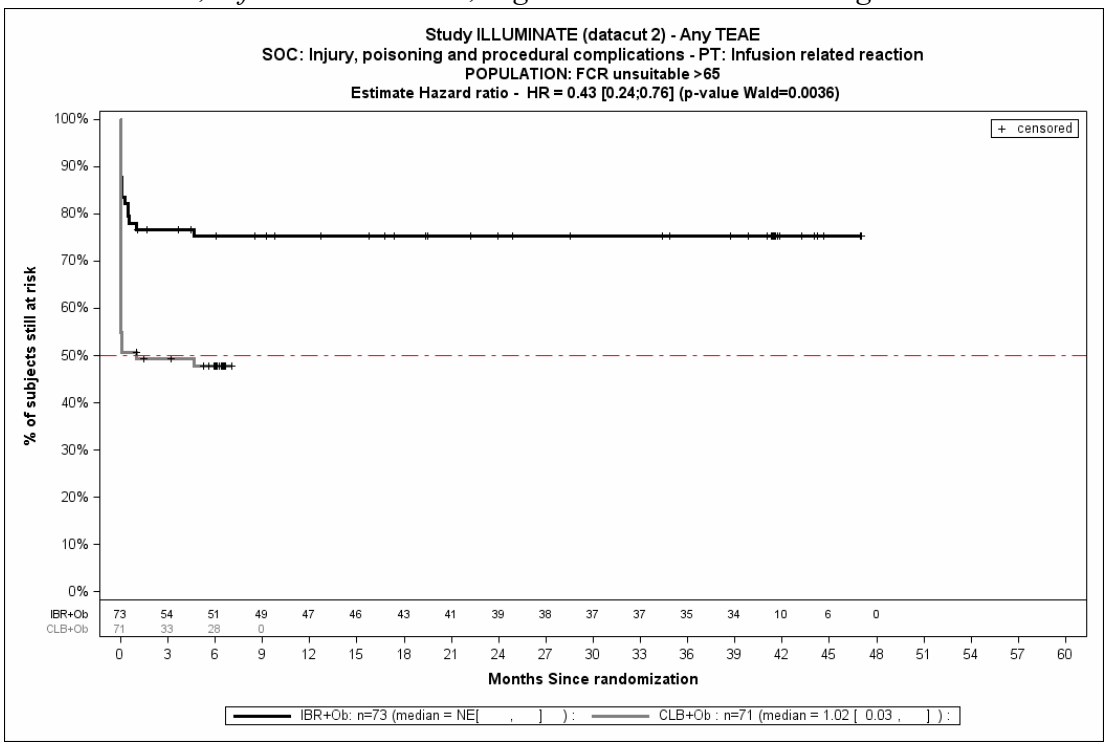


Verträglichkeit –PT Infusionsbezogene Reaktionen – RCT

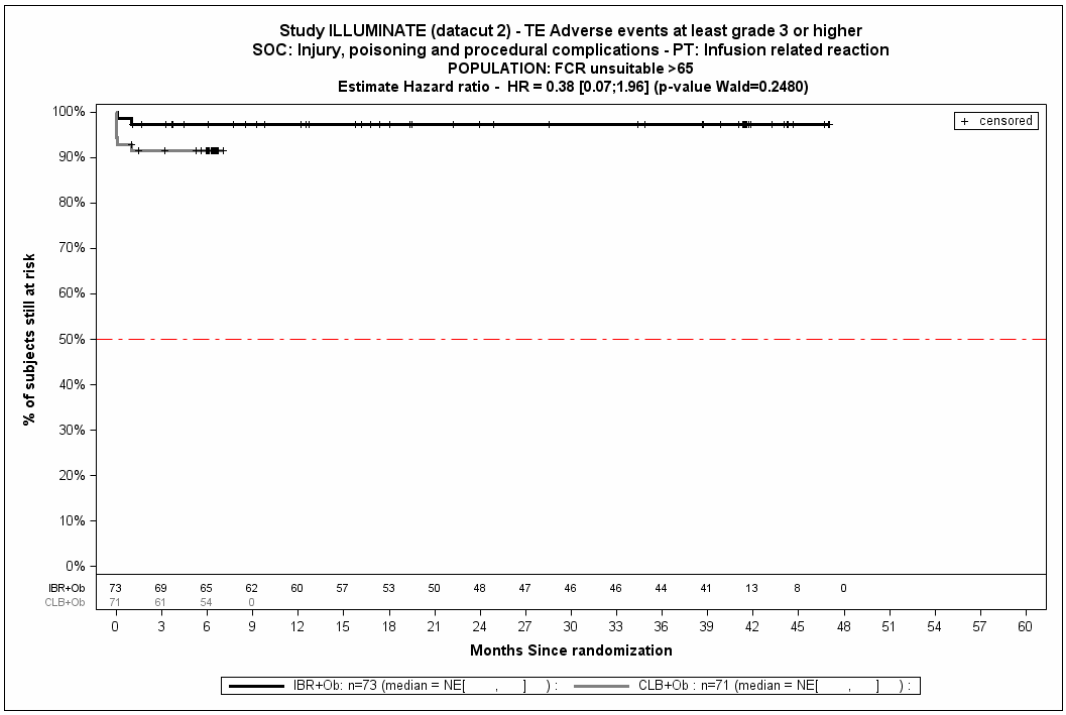
Zielpopulation FCR ungeeignet

stratifizierte Analyse

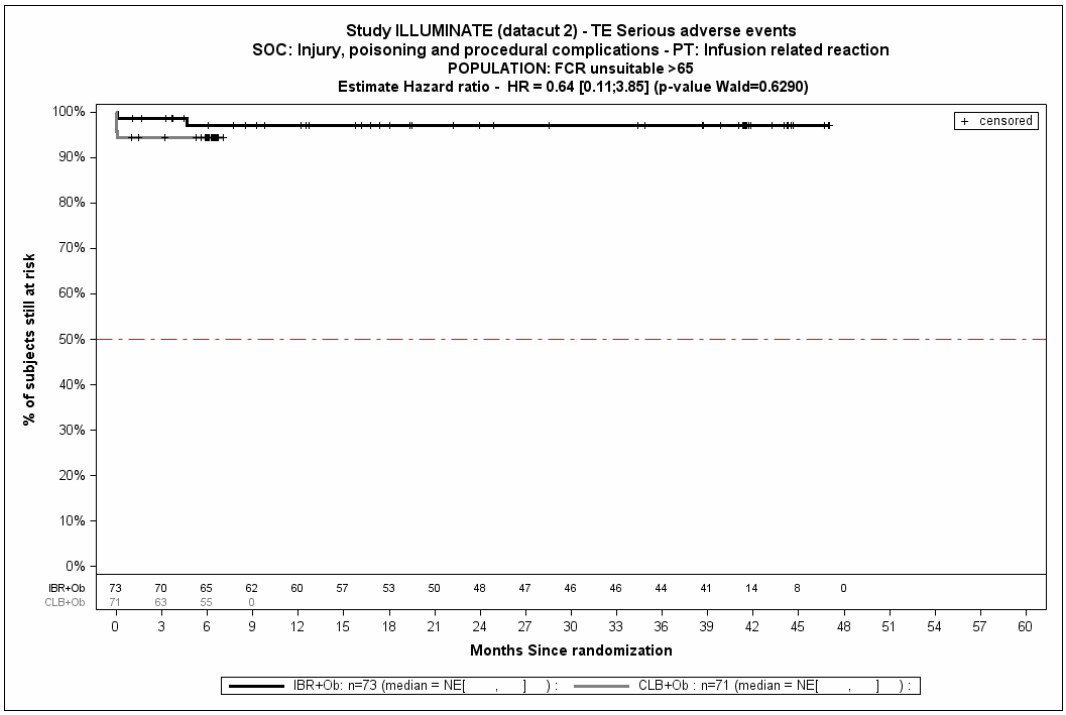
2. Datenschnitt, Infusionsreaktionen, Jegliche unerwünschten Ereignisse



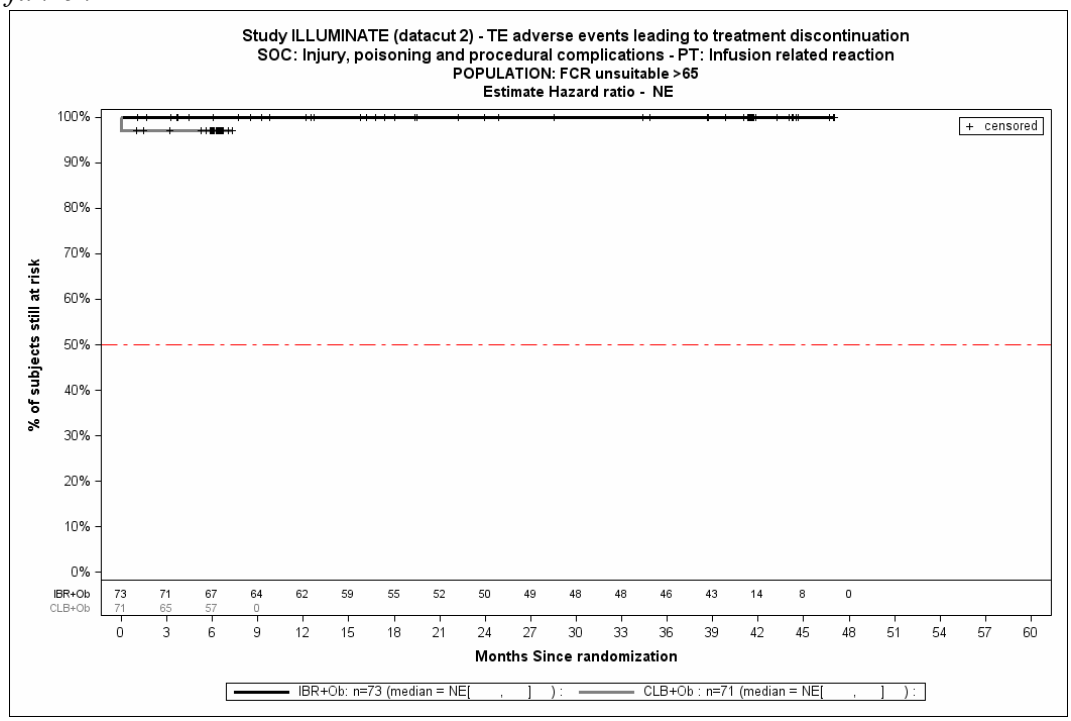
2. Datenschnitt, Infusionsreaktionen, Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3)



2. Datenschnitt, Infusionsreaktionen, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse



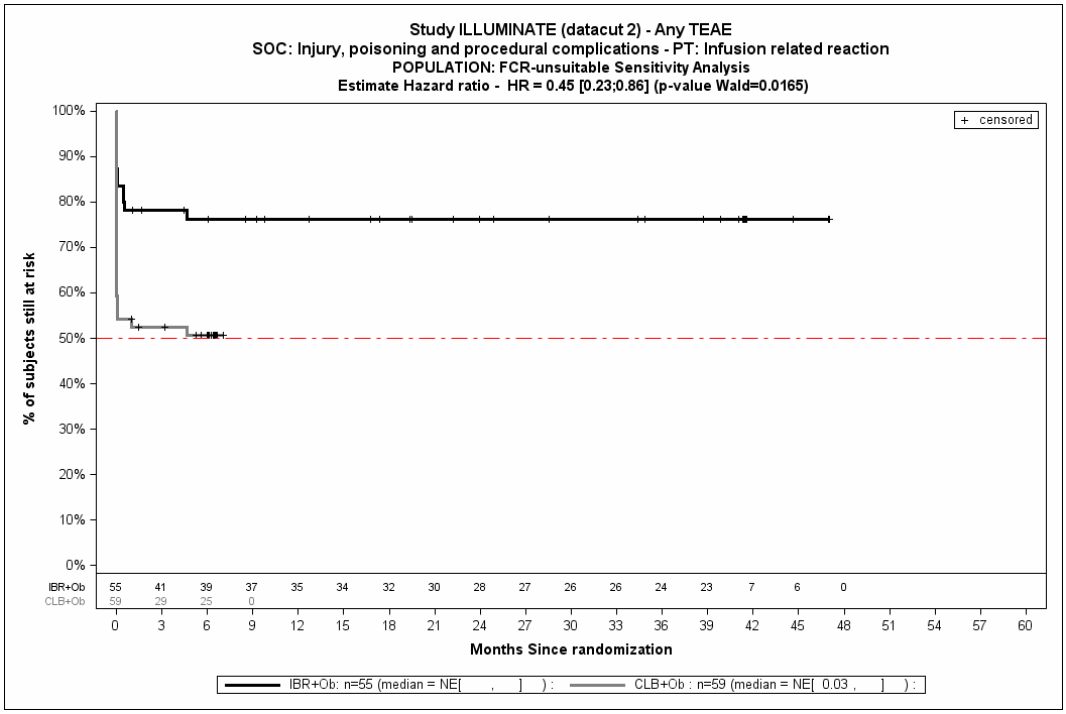
2. Datenschnitt, Infusionsreaktionen, Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen



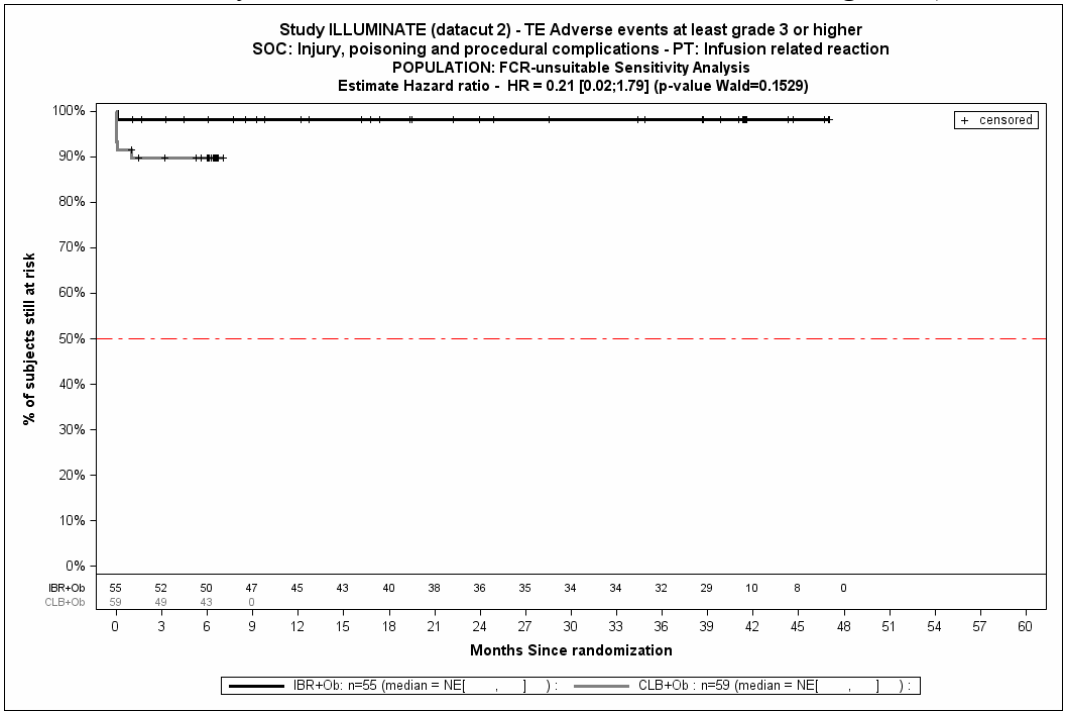
Sensitivitätsanalyse - FCR ungeeignet (konservativ)

stratifizierte Analyse

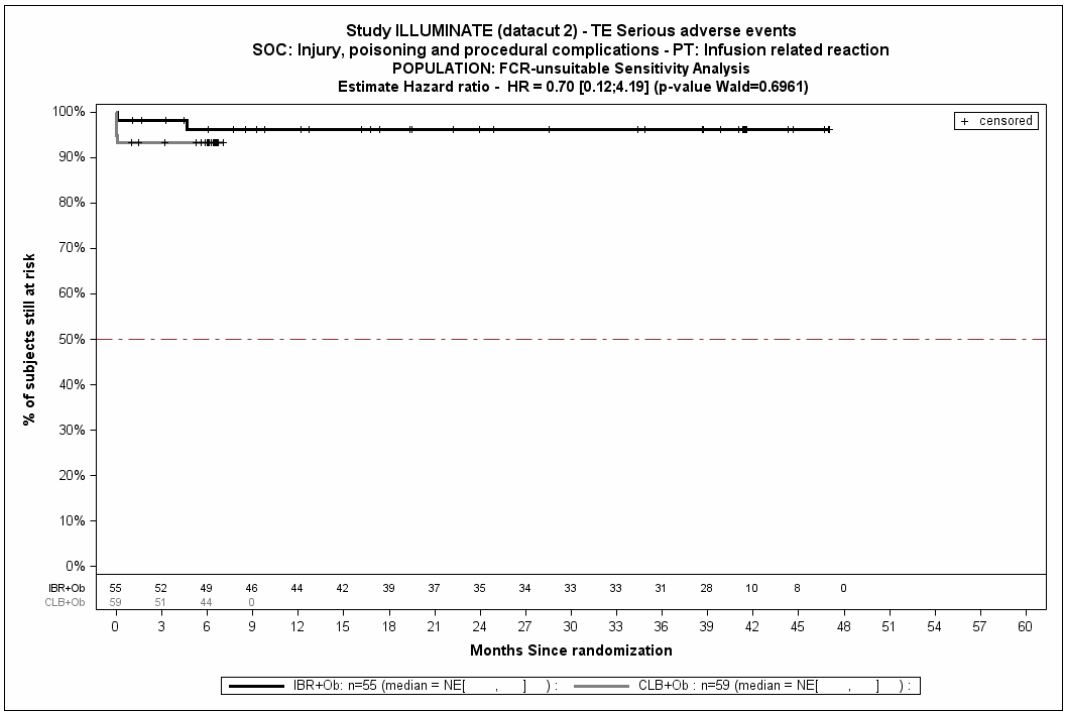
2. Datenschnitt, Infusionsreaktionen, Jegliche unerwünschten Ereignisse



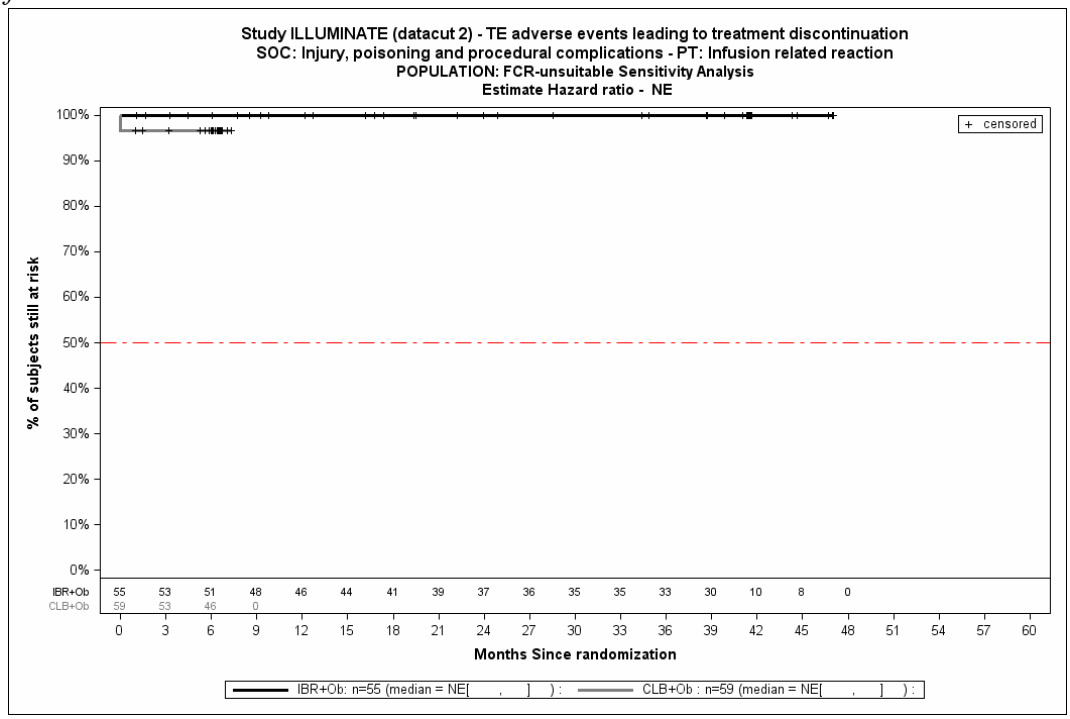
2. Datenschnitt, Infusionsreaktionen, Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3)



2. Datenschnitt, Infusionsreaktionen, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse



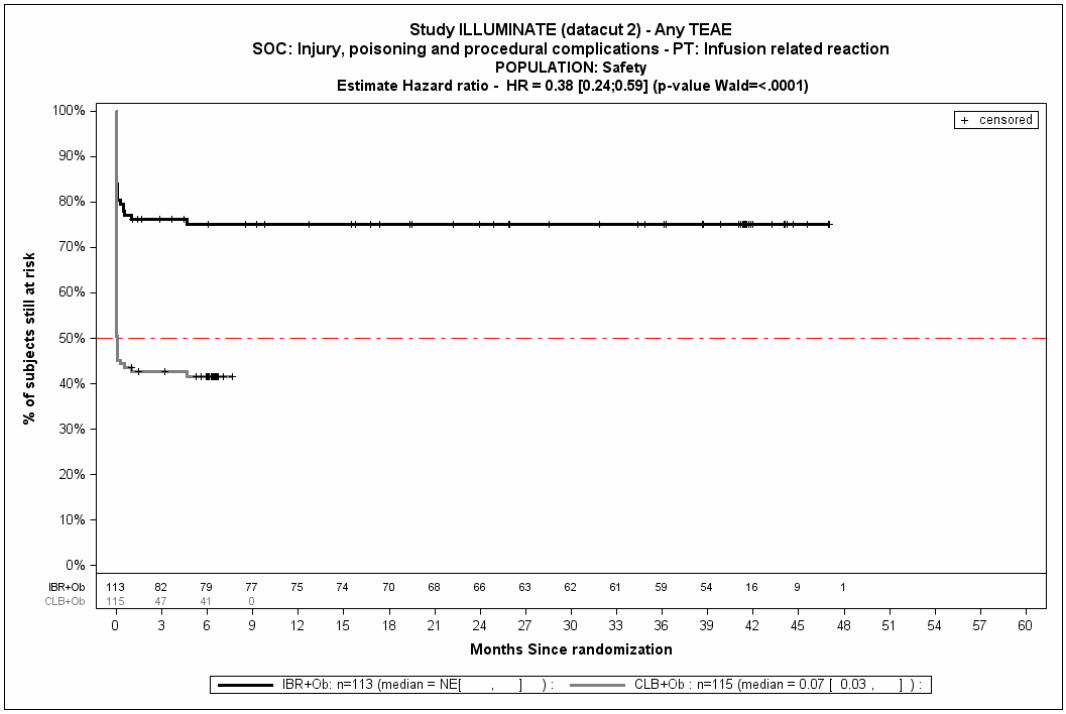
2. Datenschnitt, Infusionsreaktionen, Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen



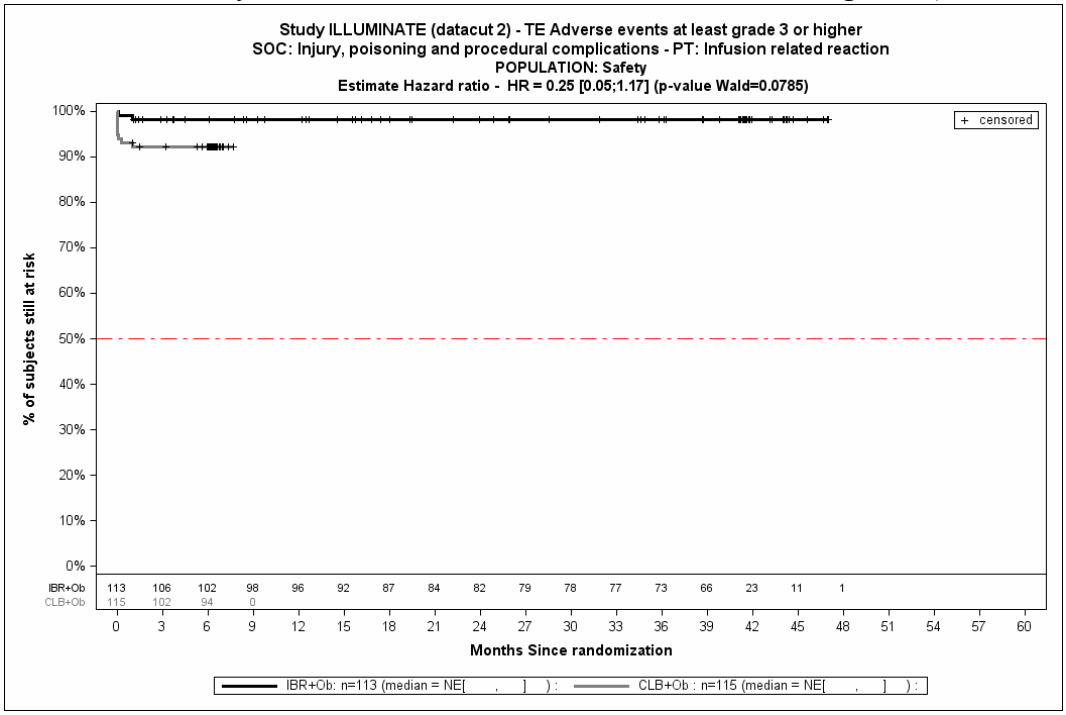
Safety-Population

stratifizierte Analyse

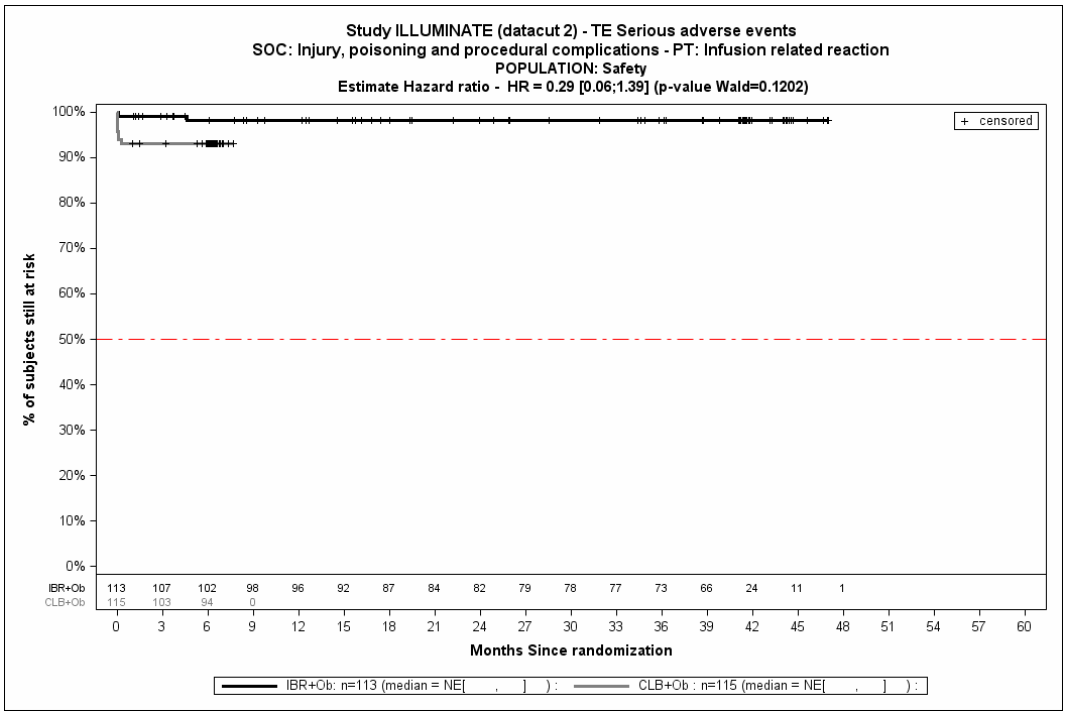
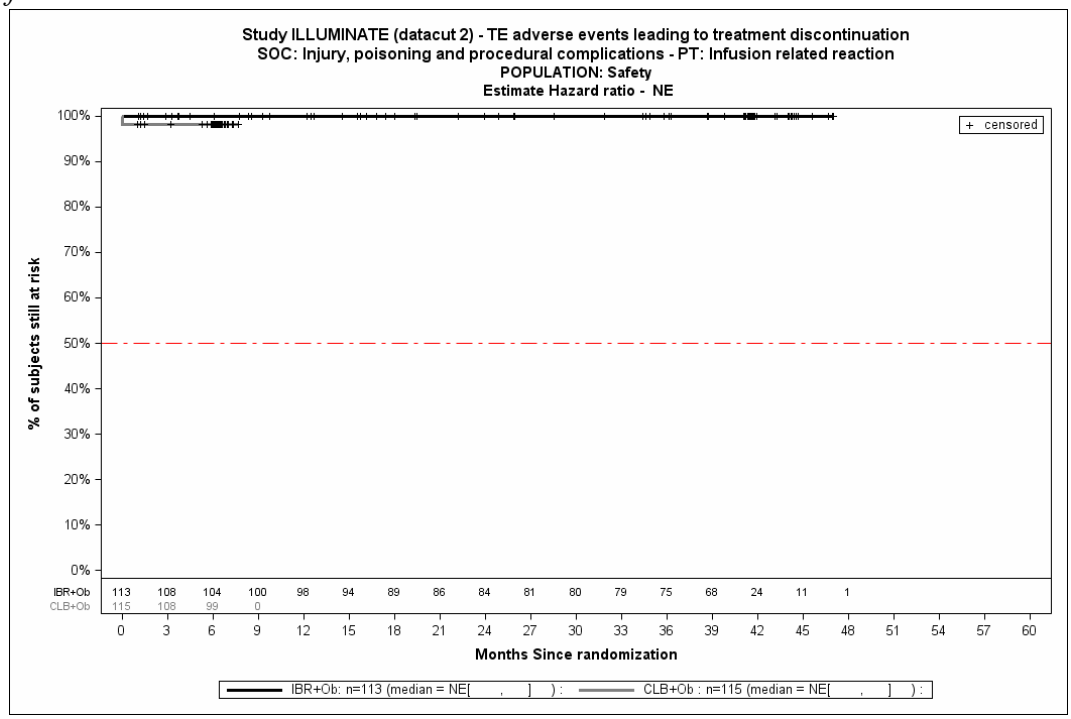
2. Datenschnitt, Infusionsreaktionen, Jegliche unerwünschten Ereignisse



2. Datenschnitt, Infusionsreaktionen, Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3)



2. Datenschnitt, Infusionsreaktionen, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse



2. Datenschnitt, Infusionsreaktionen, Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen