**Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013**

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Ibrutinib (IMBRUVICA®)*

Janssen-Cilag GmbH

## Modul 4 B

*IMBRUVICA® in Kombination mit Rituximab zur Behandlung erwachsener Patienten mit Morbus Waldenström*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 30.08.2019

# Inhaltsverzeichnis

**Seite**

**Tabellenverzeichnis** ..... **4**
**Abbildungsverzeichnis** ..... **10**
**Abkürzungsverzeichnis** ..... **12**
**4 Modul 4 – allgemeine Informationen** ..... **16**
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 ..... 17
4.2 Methodik ..... 26
4.2.1 Fragestellung ..... 26
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung ..... 29
4.2.3 Informationsbeschaffung ..... 35
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ..... 35
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche ..... 35
4.2.3.3 Suche in Studienregistern ..... 37
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien ..... 38
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise ..... 40
4.2.5 Informationssynthese und -analyse ..... 42
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien ..... 42
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien ..... 44
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika ..... 44
4.2.5.2.2 Patientenrelevanz der erhobenen Endpunkte und deren Operationalisierung ..... 45
4.2.5.2.3 Erläuterungen zur verwendeten statistischen Methodik ..... 53
4.2.5.3 Meta-Analysen ..... 54
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen ..... 55
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ..... 56
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche ..... 59
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen ..... 61
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 61
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 61
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ..... 61
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ..... 63
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern ..... 66
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 67
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 68
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ..... 68
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ..... 76
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ..... 77
4.3.1.3.1 Endpunkt – RCT ..... 79
4.3.1.3.1.1 Mortalität (Gesamtüberleben) – RCT ..... 80

4.3.1.3.1.2 Morbidität – RCT ... 84
4.3.1.3.1.3 Lebensqualität – RCT ... 109
4.3.1.3.1.4 Sicherheit und Verträglichkeit – RCT ... 121
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT ... 156
4.3.1.3.2.1 Subgruppenanalyse zu Morbidität – Gesamtansprechen ... 167
4.3.1.3.2.2 Subgruppenanalyse zu Morbidität – Progressionsfreies Überleben ... 168
4.3.1.3.2.3 Subgruppenanalyse zu Morbidität – EQ-5D VAS ... 169
4.3.1.3.2.4 Subgruppenanalyse zu Gesundheitsbezogene Lebensqualität – FACT-An ... 170
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 181
4.3.2 Weitere Unterlagen ... 186
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 186
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 186
4.3.2.1.2 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 186
4.3.2.1.3 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 188
4.3.2.1.4 Studien aus der Suche in Studienregistern ... 191
4.3.2.1.5 Resultierender Studienpool: RCT für indirekte Vergleiche ... 192
4.3.2.1.6 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 193
4.3.2.1.7 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 193
4.3.2.1.7.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT ... 193
4.3.2.1.7.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 195
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 195
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 195
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 196
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 196
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 196
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 197
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 198
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 198
4.3.2.3.2 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 198
4.3.2.3.3 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 200
4.3.2.3.4 Studien aus der Suche in Studienregistern ... 203
4.3.2.3.5 Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit der zVT für einen möglichen historischen Vergleich ... 204
4.3.2.3.6 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 205
4.3.2.3.6.1 Methodik ... 216
4.3.2.3.7 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 217
4.3.2.3.7.1 Mortalität – weitere Untersuchungen ... 217
4.3.2.3.7.2 Morbidität – weitere Untersuchungen ... 222
4.3.2.3.7.3 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen ... 241
4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen ... 241
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ... 242
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 242

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 243
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 247
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... 247
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 247
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 248
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ... 249
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten ... 249
4.6 Liste der eingeschlossenen Studien ... 250
4.7 Referenzliste ... 252
**Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche ... 256**
**Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern ... 272**
**Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) ... 279**
**Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern) ... 282**
**Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT ... 392**
iNNOVATE-Studie ... 392
Studie Castillo et al., 2018 ... 407
Studie Castillo et al., 2019 ... 413
PHEDRA ... 418
PCYC-1118E ... 423
**Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten ... 432**
iNNOVATE-Studie ... 433
Studie Castillo et al., 2018 ... 452
Studie Castillo et al., 2019 ... 457
PHEDRA ... 462
PCYC-1118E ... 467

## Tabellenverzeichnis

**Seite**

Tabelle 4-1: Matrix der Endpunkte in der eingeschlossenen RCT iNNOVATE ..... 22
Tabelle 4-2: Zusammenfassung der Ergebnisse für die Studie iNNOVATE ..... 22
Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung ..... 32
Tabelle 4-4: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung ..... 33
Tabelle 4-5: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung ..... 34
Tabelle 4-6: Anforderungen an die Aussage zur Beleglage ..... 42
Tabelle 4-7: Endpunkte der Nutzendimension *Sicherheit und Verträglichkeit* ..... 52
Tabelle 4-8: Präspezifizierte Subgruppenanalysen der Studie iNNOVATE ..... 57
Tabelle 4-9: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 62
Tabelle 4-10: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 62
Tabelle 4-11: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 66
Tabelle 4-12: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 68
Tabelle 4-13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 69
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 71
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 71
Tabelle 4-16: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 77
Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 78
Tabelle 4-18: Operationalisierung der Mortalität – *Gesamtüberleben* ..... 80
Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität – *Gesamtüberleben* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 80
Tabelle 4-20: Ergebnisse für Mortalität – *Gesamtüberleben* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 81
Tabelle 4-21: Operationalisierung von *progressionsfreiem Überleben* ..... 84
Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für das *progressionsfreie Überleben* (PFS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 85
Tabelle 4-23: Ergebnisse für Morbidität – *progressionsfreies Überleben* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 85
Tabelle 4-24: Operationalisierung des Endpunkts *Gesamtansprechen* ..... 88

Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für das *Gesamtansprechen* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 89

Tabelle 4-26: Ergebnisse für Morbidität – *Gesamtansprechen* (ORR) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 90

Tabelle 4-27: Operationalisierung der *hämatologischen Verbesserung* ... 91

Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die *hämatologische Verbesserung* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 91

Tabelle 4-29: Ergebnisse für Morbidität – *Hämatologische Verbesserung* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 92

Tabelle 4-30: Operationalisierung der *Zeit bis zur nachfolgenden Therapie* ... 93

Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die *Zeit bis zur nachfolgenden Therapie* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 93

Tabelle 4-32: Ergebnisse für Morbidität – *Zeit bis zur nachfolgenden Therapie* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 94

Tabelle 4-33: Operationalisierung des *EQ-5D VAS* Fragebogens ... 97

Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den *EQ-5D VAS* Fragebogen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 98

Tabelle 4-35: *Compliance* für die *EQ-5D VAS* zum 2. Datenschnitt ... 99

Tabelle 4-36: Ergebnisse für Morbidität – *EQ-5D VAS* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 102

Tabelle 4-37: Operationalisierung des *FACIT-Fatigue* Fragebogens ... 104

Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 104

Tabelle 4-39: Ergebnisse für eine *Verbesserung* des *FACIT-Fatigue* Punktewertes um ≥ 3 Punkte zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 106

Tabelle 4-40: Ergebnisse für eine *Verschlechterung* des *FACIT-Fatigue* Punktewertes um ≥ 3 Punkte zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 107

Tabelle 4-41: Operationalisierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des *FACT-An* ... 109

Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Lebensqualitätserhebung (*FACT-An*) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 110

Tabelle 4-43: *Compliance* bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualitätserhebung (*FACT-An*) zum 2. Datenschnitt ... 111

Tabelle 4-44: Ergebnisse für eine *Verbesserung* der *FACT-An* Skala aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 114

Tabelle 4-45: Ergebnisse für eine *Verschlechterung* der *FACT-An* Skala aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 116

Tabelle 4-46: Operationalisierung der *Sicherheit und Verträglichkeit* ... 121

Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die *Sicherheit und Verträglichkeit* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 122

Tabelle 4-48: Übersicht über *unerwünschte Ereignisse* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 123

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 zum 2. Datenschnitt (26.06.2018) ..... 132

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 zum 2. Datenschnitt (26.06.2018) ..... 141

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 zum 2. Datenschnitt (26.06.2018) ..... 143

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 zum 2. Datenschnitt (26.06.2018) ..... 148

Tabelle 4-53: Detaildarstellung unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse nach der Klassifikation *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum 2. Datenschnitt (26.06.2018) ..... 152

Tabelle 4-54: Ergebnisse der Interaktionstests der Mortalitäts- und Morbiditätsendpunkte zum 2. Datenschnitt (26.06.2018) ..... 158

Tabelle 4-55: Ergebnisse der Interaktionstests des *FACT-An* Verbesserung zum 2. Datenschnitt (26.06.2018) ..... 161

Tabelle 4-56: Ergebnisse der Interaktionstests des *FACT-An* Verschlechterung zum 2. Datenschnitt (26.06.2018) ..... 164

Tabelle 4-57: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p < 0,05; Endpunkt *Gesamtansprechen* zum 2. Datenschnitt (26.06.2018) ..... 167

Tabelle 4-58: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p < 0,05; Endpunkt *progressionsfreies Überleben* zum 2. Datenschnitt (26.06.2018) ..... 168

Tabelle 4-59: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p < 0,05; Endpunkt *EQ-5D VAS* zum 2. Datenschnitt (26.06.2018) ..... 169

Tabelle 4-60: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p < 0,05; Endpunkt *FACT-An Verbesserung* der *Anämie* Subskala (MCID ≥ 6) zum 2. Datenschnitt (26.06.2018) ..... 170

Tabelle 4-61: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p < 0,05; Endpunkt *FACT-An Verbesserung* der Subskala *Physisches Wohlbefinden* (MCID ≥ 3) zum 2. Datenschnitt (26.06.2018) ..... 171

Tabelle 4-62: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p < 0,05; Endpunkt *FACT-An Verbesserung des Total outcome index* (MCID ≥ 3) zum 2. Datenschnitt (26.06.2018) ..... 173

Tabelle 4-63: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p < 0,05; Endpunkt *FACT-An Verschlechterung der Anämie Subskala* (MCID ≥ 6) zum 2. Datenschnitt (26.06.2018) ..... 175

Tabelle 4-64: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p < 0,05; Endpunkt *FACT-An Verschlechterung der Subskala Physisches Wohlbefinden* (MCID ≥ 3) zum 2. Datenschnitt (26.06.2018) ... 176

Tabelle 4-65: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p < 0,05; Endpunkt *FACT-An Verschlechterung der Subskala Funktionelles Wohlbefinden* (MCID ≥ 3) zum 2. Datenschnitt (26.06.2018) ... 178

Tabelle 4-66: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p < 0,05; Endpunkt *FACT-An Verschlechterung des FACT-G* (MCID ≥ 4) zum 2. Datenschnitt (26.06.2018) ... 179

Tabelle 4-67: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p < 0,05; Endpunkt *FACT-An Verbesserung des Total outcome index* (MCID ≥ 3) zum 2. Datenschnitt (26.06.2018) ... 180

Tabelle 4-68: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT für indirekte Vergleiche ... 187

Tabelle 4-69: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT für indirekte Vergleiche ... 187

Tabelle 4-70: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem Brückenkomparator Rituximab für einen möglichen indirekten Vergleich ... 191

Tabelle 4-71: Studienpool – RCT für indirekte Vergleiche ... 192

Tabelle 4-72: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche ... 193

Tabelle 4-73: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden ... 193

Tabelle 4-74: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> ... 194

Tabelle 4-75: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche ... 194

Tabelle 4-76: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche ... 194

Tabelle 4-77: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien ... 196

Tabelle 4-78: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> ... 196

Tabelle 4-79: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 197

Tabelle 4-80: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen für einen möglichen historischen Vergleich ... 199

Tabelle 4-81: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen für einen möglichen historischen Vergleich ... 199

Tabelle 4-82: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie für einen möglichen historischen Vergleich ... 203

Tabelle 4-83: Studienpool – weitere Untersuchungen mit der zVT für einen möglichen historischen Vergleich ..... 204
Tabelle 4-84: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie für einen historischen Vergleich ..... 206
Tabelle 4-85: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie für einen historischen Vergleich ..... 209
Tabelle 4-86: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie für einen historischen Vergleich ..... 210
Tabelle 4-87: Operationalisierung von Mortalität – weitere Untersuchungen ..... 217
Tabelle 4-88: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Gesamtüberleben* in weiteren Untersuchungen ..... 217
Tabelle 4-89: Ergebnisse für Mortalität – *Gesamtüberleben* aus weiteren Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie ..... 219
Tabelle 4-90: Ergebnisse für Mortalität – *Gesamtüberleben*, aus weiteren Untersuchungen für einen historischen Vergleich ..... 220
Tabelle 4-91: Operationalisierung Morbidität – *Progressionsfreies Überleben* – weitere Untersuchungen ..... 222
Tabelle 4-92: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Progressionsfreies Überleben* in weiteren Untersuchungen ..... 223
Tabelle 4-93: Ergebnisse für Morbidität – *Progressionsfreies Überleben* aus weiteren Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie ..... 225
Tabelle 4-94: Ergebnisse für *progressionsfreies Überleben*, aus weiteren Untersuchungen für einen historischen Vergleich ..... 225
Tabelle 4-95: Operationalisierung Morbidität - *Gesamtansprechen* – weitere Untersuchungen ..... 228
Tabelle 4-96: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Gesamtansprechen* in weiteren Untersuchungen ..... 229
Tabelle 4-97: Ergebnisse für Morbidität – *Gesamtansprechen* aus weiteren Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie ..... 231
Tabelle 4-98: Ergebnisse für *Gesamtansprechen*, weitere Untersuchungen für einen historischen Vergleich ..... 232
Tabelle 4-99: Operationalisierung von *Sicherheit und Verträglichkeit* ..... 233
Tabelle 4-100: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Sicherheit und Verträglichkeit* in weiteren Untersuchungen ..... 234
Tabelle 4-101: Ergebnisse für jegliche unerwünschten Ereignisse, aus weiteren Untersuchungen für einen historischen Vergleich ..... 235
Tabelle 4-102: Zusammenfassung der Ergebnisse für die Studie iNNOVATE ..... 244
Tabelle 4-103: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens ..... 247
Tabelle 4-104 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie iNNOVATE ..... 392

Tabelle 4-105 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Castillo et al., 2018 nach STROBE ..... 407
Tabelle 4-106 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Castillo et al., 2019 nach STROBE ..... 413
Tabelle 4-107 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PHEDRA nach STROBE ..... 418
Tabelle 4-108 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PCYC-1118E nach TREND ..... 423
Tabelle 4-109 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie iNNOVATE ..... 433
Tabelle 4-110 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Castillo et al. 2018 ..... 452
Tabelle 4-111 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Castillo et al. 2019 ..... 457
Tabelle 4-112 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PHEDRA ..... 462
Tabelle 4-113 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PCYC-1118E ..... 467

## Abbildungsverzeichnis

**Seite**

Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 64

Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 65

Abbildung 4-3: Kaplan-Meier Kurve für *Gesamtüberleben*, Ibrutinib + Rituximab vs. Placebo + Rituximab, 1. Datenschnitt ..... 82

Abbildung 4-4: Kaplan-Meier Kurve für *Gesamtüberleben*, Ibrutinib + Rituximab vs. Placebo + Rituximab, 2. Datenschnitt ..... 83

Abbildung 4-5: Kaplan-Meier Kurve für p*rogressionsfreies Überleben*, Ibrutinib + Rituximab vs. Placebo + Rituximab, 1. Datenschnitt ..... 87

Abbildung 4-6: Kaplan-Meier Kurve für p*rogressionsfreies Überleben*, Ibrutinib + Rituximab vs. Placebo + Rituximab, 2. Datenschnitt ..... 87

Abbildung 4-7: Kaplan-Meier Kurve für die *Zeit bis zur nachfolgenden Therapie*, Ibrutinib + Rituximab vs. Placebo + Rituximab, 1. Datenschnitt ..... 95

Abbildung 4-8: Kaplan-Meier Kurve für die *Zeit bis zur nachfolgenden Therapie*, Ibrutinib + Rituximab vs. Placebo + Rituximab, 2. Datenschnitt ..... 96

Abbildung 4-9: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschte Ereignisse*, Ibrutinib + Rituximab vs. Placebo + Rituximab, 1. Datenschnitt ..... 126

Abbildung 4-10: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschte Ereignisse*, Ibrutinib + Rituximab vs. Placebo + Rituximab, 2. Datenschnitt ..... 126

Abbildung 4-11: Kaplan-Meier Kurve für *unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse*, Ibrutinib + Rituximab vs. Placebo + Rituximab, 1. Datenschnitt ..... 127

Abbildung 4-12: Kaplan-Meier Kurve für *unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse*, Ibrutinib + Rituximab vs. Placebo + Rituximab, 2. Datenschnitt ..... 127

Abbildung 4-13: Kaplan-Meier Kurve für *schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse*, Ibrutinib + Rituximab vs. Placebo + Rituximab, 1. Datenschnitt ..... 128

Abbildung 4-14: Kaplan-Meier Kurve für *schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse*, Ibrutinib + Rituximab vs. Placebo + Rituximab, 2. Datenschnitt ..... 128

Abbildung 4-15: Kaplan-Meier Kurve für *schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)*, Ibrutinib + Rituximab vs. Placebo + Rituximab, 1. Datenschnitt ..... 129

Abbildung 4-16: Kaplan-Meier Kurve für *schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)*, Ibrutinib + Rituximab vs. Placebo + Rituximab, 2. Datenschnitt ..... 129

Abbildung 4-17: Kaplan-Meier Kurve für *unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen*, Ibrutinib + Rituximab vs. Placebo + Rituximab, 1. Datenschnitt . 130

Abbildung 4-18: Kaplan-Meier Kurve für *unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen*, Ibrutinib + Rituximab vs. Placebo + Rituximab, 2. Datenschnitt . 130

Abbildung 4-19: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien für indirekte Vergleiche ..... 189

Abbildung 4-20: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien für indirekte Vergleiche ..... 190

Abbildung 21: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 201

Abbildung 4-22: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie ..... 202

Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben im Vergleich Ibrutinib + Rituximab vs. patientenindividuelle Therapie aus PHEDRA ..... 221

Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben im Vergleich Ibrutinib + Rituximab (vorbehandelte Patienten) vs. Ibrutinib-Monotherapie aus iNNOVATE (Arm C) vs. Ibrutinib-Monotherapie (PCYC-1118E)..... 221

Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Kurve für *progressionsfreies Überleben* im Vergleich Ibrutinib + Rituximab (vorbehandelte Patienten) vs. Ibrutinib-Monotherapie aus iNNOVATE (Arm C) vs. Ibrutinib-Monotherapie (PCYC-1118E)..... 227

Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Kurve für *progressionsfreies Überleben* im Vergleich Ibrutinib + Rituximab vs. patientenindividuelle Therapie aus PHEDRA ..... 227

Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Kurve für *jegliche unerwünschte Ereignisse* im Vergleich Ibrutinib + Rituximab (vorbehandelte Patienten) vs. Ibrutinib-Monotherapie aus iNNOVATE (Arm C) vs. Ibrutinib-Monotherapie (PCYC-1118E)..... 237

Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Kurve für *schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* im Vergleich Ibrutinib + Rituximab (vorbehandelte Patienten) vs. Ibrutinib-Monotherapie aus iNNOVATE (Arm C) vs. Ibrutinib-Monotherapie (PCYC-1118E) ..... 237

Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Kurve für *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)*im Vergleich Ibrutinib + Rituximab (vorbehandelte Patienten) vs. Ibrutinib-Monotherapie aus iNNOVATE (Arm C) vs. Ibrutinib-Monotherapie (PCYC-1118E)..... 238

Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Kurve für *unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen* im Vergleich Ibrutinib + Rituximab (vorbehandelte Patienten) vs. Ibrutinib-Monotherapie aus iNNOVATE (Arm C) vs. Ibrutinib-Monotherapie (PCYC-1118E) ..... 238

Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Kurve für *unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (schwere Blutungen)* im Vergleich Ibrutinib + Rituximab (vorbehandelte Patienten) vs. Ibrutinib-Monotherapie aus iNNOVATE (Arm C) vs. Ibrutinib-Monotherapie (PCYC-1118E)..... 239

**Abkürzungsverzeichnis**

| Abkürzung | Bedeutung |
|---|---|
| Abs. | Absatz |
| AM-NutzenV | Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung |
| ANC | absolute Anzahl neutrophiler Granulozyten<br>*(Absolute Neutrophil Count)* |
| cm | Zentimeter |
| CONSORT | *Consolidated Standards of Reporting Trials* |
| CR | vollständiges Ansprechen *(Complete Response)* |
| CTCAE | *Common Terminology Criteria of Adverse Events* |
| CYP | Cytochrom P |
| d. h. | das heißt |
| DIMDI | Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation |
| dL | Deziliter |
| ECOG PS | *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status* |
| EMA | Europäische Arzneimittel-Agentur<br>*(European Medicines Agency)* |
| EQ-5D-5L | *EuroQoL 5 Dimensions 5 Levels Questionnaire* |
| ESMO | *European Society for Medical Oncology* |
| ESS | *Effective Sample Size* |
| EU-CTR | *EU-Clinical Trials Register* |
| FACIT | *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy* |
| FACT-An | *Functional Assessment of Cancer Therapy-Anemia* |
| FACT-G | *Functional Assessment of Cancer Therapy-General* |
| FDA | *Food and Drug Administration* |
| G | Gramm |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| ggf. | gegebenenfalls |
| Hgb | Hämoglobin |
| HLT | *High Level Term* |
| HR | *Hazard Ratio* |

| **Abkürzung** | **Bedeutung** |
|---|---|
| HTA | *Health Technology Assessment* |
| I + R | Ibrutinib + Rituximab |
| i. v. | intravenös |
| ICTRP | *International Clinical Trials Registry Platform* |
| IgM | Immunglobulin M |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| IRC | unabhängiges Bewertungsgremium *(Independent Review Committee)* |
| ITT | *Intention to treat* |
| IWRS | *Interactive Web Response System* |
| IWWM | *International Workshop for Waldenstrom's Macroglobulinemia* |
| k. A. | Keine Angabe |
| KI | Konfidenzintervall |
| L | Liter |
| LSMD | Differenzen der Kleinsten-Quadrat-Mittelwerte *(Least Square Mean Differences)* |
| LS-MW | Least-Square-Mittelwert *(Least Square Mean)* |
| $m^2$ | Quadratmeter |
| MCID | minimaler klinisch bedeutsamer Unterschied *(Minimal Clinically Important Differences)* |
| MDS | Myelodysplastischem Syndrom |
| mg | Milligramm |
| min | Minute |
| ml | Milliliter |
| MMRM | *Mixed Model Repeated Measures* |
| MR | geringfügiges Ansprechen *(Minor Repsonse)* |
| MTC | *Mixed Treatment Comparison* |
| MW | Mittelwert |
| MW | Morbus Waldenström |
| n | Anzahl gültiger Beobachtungen |
| N | Anzahl Patienten in der Analyse-Population |

| **Abkürzung** | **Bedeutung** |
|---|---|
| NA | nicht abschätzbar |
| NCI | *National Cancer Institute* |
| NE | nicht erreicht |
| NEC | *Not Elsewhere Classified* |
| OR | *Odds Ratio* |
| ORR | Gesamtansprechen (*Overall Response Rate*) |
| p. o. | *per os* |
| PFS | progressionsfreies Überleben *(Progression-free Survival*) |
| PHEDRA | *Platform for Haematology in EMEA: Data for Real World Analysis* |
| PR | partielles Ansprechen *(Partial Response* |
| PT | *Preferred Term* |
| qd | *Quaque die* (jeden Tag) |
| RCD | Rituximab + Cyclophosphamid + Dexamethason |
| RCHOP | Rituximab + Cyclophosphamid + Hydroxydaunorubicin + Oncovin + Prednison/Prednisolon |
| 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 |
| SOC | *System Organ Class* |
| STE | *Surrogate Threshold Effects* |
| STROBE | *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology* |
| SUE | schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis |
| TREND | *Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design* |
| UE | unerwünschtes Ereignis |

| **Abkürzung** | **Bedeutung** |
|---|---|
| USA | Vereinigte Staaten von Amerika *(United States of America)* |
| VAS | visuelle Analogskala |
| Verfo | Verfahrensordnung |
| VGPR | sehr gutes partielles Ansprechen *(Very Good Partial Response)* |
| VMP | Velcade Melphalan-Prednisone |
| vs. | *versus* |
| WHO | *World Health Organization* |
| WM IPSS | *International Prognostic Scoring System for Waldenstrom Macroglobulinemia* |
| Wo | Woche |
| z. B. | zum Beispiel |
| zVT | zweckmäßigen Vergleichstherapie |

# 4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

– Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)

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

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

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

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

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

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

## 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

### Fragestellung

Der Wirkstoff Ibrutinib (IMBRUVICA®) ist als Einzelsubstanz bislang indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit Morbus Waldenström (MW), die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinien-Therapie bei Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind.

Im vorliegenden Dossier soll der medizinische Nutzen sowie Zusatznutzen gemäß § 35a SGB V für Ibrutinib in Kombination mit Rituximab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Morbus Waldenström im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) anhand Daten der Studie PCYC-1127-CA (nachfolgend „iNNOVATE“) bewertet werden.

### Patientenpopulation und zweckmäßige Vergleichstherapie

Für Ibrutinib in der beschriebenen Indikation wurde am 13. März 2019 ein Beratungsgespräch beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) in Anspruch genommen (1). Die zVT für Ibrutinib in Kombination mit Rituximab für erwachsene Patienten mit Morbus Waldenström lautet:

- Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Allgemeinzustands und ggf. von Vortherapien.

### Datenquellen

Verschiedene Datenquellen wurden zur Informationsbeschaffung herangezogen. Informationsquellen waren interne Informationssysteme und Datenbanken von Janssen-Cilag. Zusätzlich wurden gemäß Verfahrensordnung systematische Literaturrecherchen in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und in dem *Cochrane Central Register of Controlled Trials* durchgeführt, die durch eine Suche in den Studienregistern *clinicaltrials.gov*, der *International Clinical Trials Registry Platform* (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO), *EU-Clinical Trials Register* (EU-CTR) und Klinische Prüfungen PharmNet.Bund ergänzt werden.

Der medizinische Nutzen von Ibrutinib + Rituximab wird auf Basis der Zulassungsstudien iNNOVATE (Ibrutinib in Kombination mit Rituximab vs. Rituximab, NCT02165397) beschrieben (2). Die iNNOVATE-Studie ist eine multizentrische, offene, randomisierte und kontrollierte Phase-III-Studie. Zudem werden ergänzend die Janssen-Cilag-eigene einarmige Studie (PCYC-1118E), eine Datenbankstudie (Platform for Haematology in EMEA: Data for Real World Analysis, PHEDRA) sowie die durch die systematische Lieteraturrecherchen identifizierten Studien von Castillo et al., 2018 und Castillo et al., 2019 hinzugezogen, um einen historischen Vergleich der Intervention Ibrutinib in Kombination mit Rituximab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu ermöglichen.

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

Für die Ableitung des medizinischen Nutzens und des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Ibrutinib in Kombination mit Rituximab in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet werden prospektive, randomisierte, kontrollierte Studien eingeschlossen, die Ibrutinib in Kombination mit Rituximab im zu bewertenden Anwendungsgebiet untersuchen. Es werden erwachsene Patienten mit Morbus Waldenström berücksichtigt, die gemäß der Zulassung für die Behandlung mit Ibrutinib in Kombination mit Rituximab 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.

Für Studien, die für adjustierte indirekte Vergleiche eingeschlossen werden sollen, muss der Brückenkomparator Rituximab im Vergleich zur zVT „patientenindividuelle Therapie“ verwendet werden.

Für Studien, die für nicht adjustierte historische Vergleiche eingeschlossen werden sollen, ist das Einschlusskriterium die Verwendung zVT „patientenindividuelle Therapie“. Hierfür wurden Studien eingeschlossen, die grundsätzlich die vom G-BA genannten Therapien und Therapiekombinationen (siehe Absatz „Patientenpopulation und zweckmäßige Vergleichstherapie“) unter Berücksichtigung des Allgemeinzustands und ggf. von Vortherapien patientenindividuell einsetzten.

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

Die Bewertung der Aussagekraft der Ergebnisse der eingeschlossenen Studien erfolgte in zwei Schritten. Zunächst wurde endpunktübergreifend die methodische Qualität der eingeschlossenen Studie auf Studienebene untersucht (Anhang 4-F). Im nachfolgenden Schritt wurde das Verzerrungspotenzial und damit die Aussagekraft der Ergebnisse auf Endpunktebene beurteilt. Die eingeschlossenen Studien wurden, im Falle von randomisierten kontrollierten Studien, anhand des CONSORT-Statements 2010 (Items 2b bis 14) beschrieben und in einem *Flow-Chart* dargestellt (Anhang 4-E). Eingeschlossene Beobachtungsstudien für einen historischen Vergleich wurden anhand des STROBE-Statements beschrieben (3).

Eine Charakterisierung der Studienpopulation erfolgte auf Basis von demografischen und krankheitsspezifischen Daten. Die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte der eingeschlossenen Studien wurden berichtet. Hierzu wurden die Ergebnisse der zu bewertenden Endpunkte den vorgegebenen patientenrelevanten Dimensionen der Verfahrensordnung (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit und Verträglichkeit) zugeordnet und zusammenfassend beschrieben. Ergänzend wurden Ergebnisse von Subgruppenanalysen der patientenrelevanten Endpunkte dargestellt (Abschnitt 4.3.1.3). Da mit der Studie iNNOVATE nur eine RCT zur Beschreibung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens vorlag, wurde keine Zusammenfassung der Ergebnisse im Rahmen einer Meta-Analyse durchgeführt.

**Endpunkte**

Die Beschreibung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens soll unter Bezug auf Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit auf Grundlage der in der Studie iNNOVATE erhobenen Endpunkte erfolgen (Abschnitt 4.3.1.3).

Mortalität

- Gesamtüberleben

Morbidität

Die Morbidität wurde anhand der folgenden Endpunkte operationalisiert:

- Progressionsfreies Überleben (*Progression-free Survival*; PFS)
- Ansprechen
- Hämatologische Verbesserung
- Zeit bis zur nachfolgenden Therapie
- *EuroQoL 5 Dimensions* (EQ-5D) Visuelle Analogskala (VAS)
- *The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy* (FACIT)-Fatigue

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand der folgenden Endpunkte operationalisiert:

- *Functional Assessment of Cancer Therapy-Anemia* (FACT-An)

Sicherheit und Verträglichkeit

Die unerwünschten Ereignisse (UE) wurden anhand der folgenden Endpunkte operationalisiert:

- UE nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT)
    - Jegliche UE nach SOC und PT ≥ 10 %
    - Jegliche UE Grad ≥ 3 nach SOC und PT ≥ 5 %
    - Jegliche schwere unerwünschte Ereignisse (SUE) nach SOC und PT ≥ 5 %
    - UE, die zum Therapieabbruch führten nach SOC und PT ≥ 5 %
- UE von besonderem Interesse nach SOC und PT
    - Schwere Blutungen

Im Rahmen eines historischen Vergleichs mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden zu folgenden Endpunkten Ergebnisse berichtet:

Mortalität

- Gesamtüberleben

Morbidität

- Progressionsfreies Überleben (*Progression-free Survival*; PFS)
- Ansprechen

Sicherheit und Verträglichkeit

- Jegliche UE
- Jegliche UE Grad ≥ 3
- Jegliche SUE
- UE, die zum Therapieabbruch führten
- UE von besonderem Interesse: Schwere Blutungen

Datenschnitte

Für die Studie iNNOVATE werden in der vorliegenden Nutzenbewertung die Ergebnisse der Auswertung von zwei Datenschnitten berichtet.

Geplant wurde die primäre Analyse laut dem statistischem Analyseplan (SAP) ereignisgesteuert nach dem Eintritt von ca. 50 PFS-Ereignissen (70 % der geplanten Gesamtanzahl an PFS-Ereignissen). Tatsächlich wurde die Analyse nach 56 PFS-Ereignissen (79 % der geplanten Gesamtanzahl an PFS-Ereignissen) am 17. Oktober 2017 durchgeführt.

Es erfolgte eine **zweite Analyse** zum 26. Juni 2018. Diese wurde unter anderem für eine Präsentation auf der jährlich im Dezember stattfindenden Jahrestagung der *American Society of Hematology* genutzt. Es wird nachfolgend der 2. Datenschnitt dargestellt. Die Ergebnisse sind zum einen konsistent, zum anderen handelt es sich um einen vollständigen Datenschnitt, welcher sowohl die Wirksamkeit als auch gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit und Verträglichkeit umfasst. Vor dem Hintergrund, dass es sich bei Ibrutinib um eine Dauertherapie handelt, ermöglicht die acht Monate längere Beobachtungszeit belastbarere Rückschlüsse auf das Sicherheitsprofil der Kombinationstherapie.

Die finale Analyse für die iNNOVATE Studie soll ereignisgesteuert nach dem Eintritt von ca.71 PFS-Ereignissen, voraussichtlich ca. 3 Jahre nach der Randomisierung des letzten Patienten, stattfinden.

**Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen**

In den Studieregister- und Literaturrecherchen konnten keine Studien identifiziert werden, die sich für einen aussagefähigen Vergleich mit der zVT patientenidividuelle Therapie eignen. Daher kann lediglich der medizinische Nutzen anhand der Zulassungssstudie iNNOVATE dargestellt werden.

Die Bewertung für die Population erfolgt auf Basis der Studie iNNOVATE. Die randomisierte doppelt verblindete, placebokontrollierte Phase III-Studie iNNOVATE untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit der Kombinationstherapie Ibrutinib und Rituximab gegen die Kombination aus Placebo und Rituximab. Betrachtet wurden die Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit. Der primäre Endpunkt der Studie war das *progressionsfreie Überleben*. Weitere Endpunkte waren *Gesamtüberleben*, *Gesamtansprechen*, *Hämatologische Verbesserung*, *Zeit bis zur nachfolgenden Therapie*, Krankheitssymptome anhand des *FACIT-Fatigue*-Fragebogens und der visuellen Analogskala (VAS) des *EQ-5D-5L*-Fragebogens, gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des *FACT-An*-Fragebogens sowie Sicherheit und Verträglichkeit.

Neben den Ergebnissen der Interimsanalyse nach 56 PFS-Ereignissen (79 % der geplanten Gesamtanzahl an PFS-Ereignissen) (17. Oktober 2017) erfolgte eine zweite Analyse zum 26. Juni 2018. In der Zusammenfassung werden lediglich die Ergebnisse des 2. Datenschnitts dargestellt (Tabelle 4-1).

Tabelle 4-1: Matrix der Endpunkte in der eingeschlossenen RCT iNNOVATE

| **Endpunkte** | | **iNNOVATE, 1. Datenschnitt** | **iNNOVATE, 2. Datenschnitt** |
|---|---|---|---|
| **Mortalität** | | ja [a] | ja |
| **Morbidität** | **Progressionsfreies Überleben** | ja | ja |
| | **Ansprechen** | ja | ja |
| | **Hämatologische Verbesserung** | ja | ja |
| | **Zeit bis zur nachfolgenden Therapie** | ja | ja |
| | **EQ-5D VAS** | ja | ja |
| | **FACIT-Fatigue** | ja | ja |
| **Gesundheitsbezogene Lebensqualität** | **FACT-An** | ja | ja |
| **Sicherheit und Verträglichkeit** | | ja | ja |

a: Zum 1. Datenschnitt war eine Analyse des Endpunktes *Gesamtüberleben* nicht präspezifiziert. Daten zur Mortalität zum 1. Datenschnitt wurden im Zuge der Nachberechnungen für das vorliegende Dossier ausgewertet.

Abkürzungen: EQ-5D VAS: visuelle Analogskala des *EuroQoL 5 Dimensions 5 Levels Questionnaire;* FACIT: *The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy*; FACT-An: *Functional Assessment of Cancer Therapy-Anemia;* RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie *(Randomized Controlled Trial).*

Die Ergebnisse der Studie iNNOVATE werden in der nachfolgenden Tabelle zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 4-2: Zusammenfassung der Ergebnisse für die Studie iNNOVATE

| **Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten iNNOVATE (Ibrutinib + Rituximab vs. Placebo + Rituximab)** |
|---|
| **Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert zum 2. Datenschnitt** |
| **Mortalität** |
| **Gesamtüberleben** 2. Datenschnitt |
| NA vs. NA Monate<br>HR = 0,57 95 %-KI: [0.19; 1.76]; p = 0,3299 |
| **Morbidität** |
| **Progressionsfreies Überleben (PFS - IRC)** 2. Datenschnitt |
| NA vs.20,27 Monate<br>HR = 0,20; 95 %-KI: [0,11; 0,38]; p < 0,0001 |
| **Zeit bis zur nachfolgenden Therapie** 2. Datenschnitt |
| NA vs.18,14 Monate<br>HR = 0,11; 95 %-KI: [0,05; 0,23]; p < 0,0001 |

| **Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten iNNOVATE (Ibrutinib + Rituximab vs. Placebo + Rituximab)** |
|---|
| **Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert zum 2. Datenschnitt** |
| **Gesamtansprechen** 2. Datenschnitt |
| 72,0 % + vs. 32,0 %<br>OR = 5,41; 95 %-KI: [2,62; 11,19]; p < 0,0001 |
| **Hämatologische Verbesserung** 2. Datenschnitt |
| 73,3 % vs. 41,3 %<br>OR = 5,26; 95 %-KI: [2,40; 11,56]; p < 0,0001 |
| **EQ-5D VAS** 2. Datenschnitt - Verbesserung/Verschlechterung, MMRM-Analyse |
| **Keine** patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Ibrutinib + Rituximab hinsichtlich Verbesserung und Verschlechterung |
| **FACIT-Fatigue** 2. Datenschnitt – Verbesserung/Verschlechterung, MCID ≥ 3 |
| **Keine** patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Ibrutinib + Rituximab hinsichtlich Verbesserung und Verschlechterung |
| **Gesundheitsbezogene Lebensqualität** 2. Datenschnitt |
| **FACT-An** 2. Datenschnitt – klinisch bedeutsame Verbesserung/Verschlechterung um ≥ 7 Punkte in der Gesamtskala, um ≥ 6 Punkte in der Anämie Subskala, um ≥ 3 Punkte in den Subskalen physisches Wohlbefinden, soziales Wohlbefinden, emotionales Wohlbefinden sowie funktionales Wohlbefinden, um ≥ 4 Punkte in der FACT-G Skala und um ≥ 3 Punkte im *Total Outcome Index* zu jeder post-Baseline Beurteilung vor Beginn der weiterführenden antineoplastischen Therapie oder *cross-over* zu einer *next-line* Ibrutinib-Monotherapie. |
| **Keine** patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Ibrutinib + Rituximab hinsichtlich Verbesserung und Verschlechterung |
| **Sicherheit und Verträglichkeit** 2. Datenschnitt |
| Jegliche UE |
| 0,07 vs. 0,03 Monate<br>HR = 0,80; 95 %-KI: [0,57; 1,14]; p = 0,2133 |
| Schwerwiegende UE |
| 28,62 vs. NA Monate<br>HR = 1,20; 95 %-KI: [0,71; 2,04]; p = 0,4936 |
| Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) |
| 8,77 vs. 8,05 Monate<br>HR = 0,93; 95 %-KI: [0,61; 1,42]; p = 0,7391 |
| UE, die zum Therapieabbruch führen |
| 44,39 vs. NA Monate<br>HR = 0,51; 95 %-KI: [0,15; 1,74]; p = 0,2852 |
| UE von besonderem Interesse (schwere Blutungen) |
| NA vs. NA Monate |

| **Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten iNNOVATE (Ibrutinib + Rituximab vs. Placebo + Rituximab)** |
|---|
| **Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert zum 2. Datenschnitt** |
| HR = 0,63; 95 %-KI: [0,12; 3,22]; p = 0,5808 |
| Weitere Betrachtungen zu unerwünschten Ereignissen |
| PT *Dyspepsie*<br>*Jegliche UE*<br>HR = 11,24; 95 %-KI: [1,46; 86,80]; p = 0,0204 |
| PT *Ermüdung*<br>*Jegliche UE*<br>HR = 0,42; 95 %-KI: [0,19; 0,92]; p = 0,0292 |
| SOC *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes*<br>*Jegliche UE*<br>HR = 2,58; 95 %-KI: [1,44; 4,62]; p = 0,0014 |
| PT *Vorhofflimmern*<br>*Jegliche UE*<br>HR = 4,82; 95 %-KI: [1,06; 21,86]; p = 0,0417 |
| SOC *Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)*<br>*Jegliche UE*<br>HR = 0,27; 95 %-KI: [0,15; 0,51]; p < 0,0001<br><br>PT *Aufflackern der Tumorerkrankung*<br>*Jegliche UE*<br>HR = 0,15; 95 %-KI: [0,06; 0,35]; p < 0,0001 |
| SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen*<br>*Schwerwiegende UE*<br>HR = 3,14; 95 %-KI: [1,03; 9,60]; p = 0,0443 |
| SOC *Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen*<br>*Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)*<br>HR = 0,31; 95 %-KI: [0,11; 0,87]; p = 0,0266<br><br>PT *Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion*<br>*Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3*<br>HR = 0,08; 95 %-KI: [0,01; 0,60]; p = 0,0143 |
| Abkürzungen: EQ-5D VAS: visuelle Analogskala des *EuroQoL 5 Dimensions 5 Levels Questionnaire*; FACIT: *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy*; FACT-An: *Functional Assessment of Cancer Therapy-Anemia*; FACT-G: *Functional Assessment of Cancer Therapy-General*; HR: *Hazard Ratio*; IRC: unabhängiges Bewertungsgremium *(Independent Review Committee)*; KI: Konfidenzintervall; NA: nicht abschätzbar; PFS: progressionsfreies Überleben *(Progression-free Survival)*; PT: *Preferred Term*; SOC: *System Organ Class*; UE: unerwünschtes Ereignis. |

**Schlussfolgerungen zum medizinischen Nutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Nutzen**

Während die Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zVT patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Allgemeinzustands und gegebenenfalls von Vortherapien auf Basis der iNNOVATE nicht möglich ist, lassen die Ergebnisse der Zulassungsstudie es zu, die Sicherheit und Verträglichkeit von Ibrutinib in Kombination mit Rituximab gegenüber einer Rituximab-Monotherapie für eine breite Patientenpopulation darzustellen. Die iNNOVATE zeigt, dass Ibrutinib in Kombination mit Rituximab eine vergleichbare Verträglichkeit wie eine Rituximab-Monotherapie, die in der Vergangenheit aufgrund ihres guten Verträglichkeitsprofils insbesondere für ältere und/oder komorbide Patienten empfohlen wurde, aufweist. Das von der EMA bestätigte positive Nutzen-/Risikoverhältnis von Ibrutinib in Kombination mit Rituximab ergibt sich auch bei einer zeitadjustierten Analyse der unerwünschten Ereignisse, die in der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V bei unterschiedlichen Behandlungszeiten üblich ist.

Dabei treten auf der oberen Kategorieebene weder für *jegliche unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3)* noch für *unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen* statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen auf. Auf Ebene der *SOC* und *PT* sind sowohl Vor- als auch Nachteile zu beobachten. Bei der PT *Dyspepsie*, der PT *Vorhofflimmern*, der SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* und der SOC *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes*, bei der sich Nachteile für Ibrutinib + Rituximab zeigen, handelt es sich um bekannte Nebenwirkungen von Ibrutinib, die im *European Union Risk Management Plan* von Ibrutinib berücksichtigt sind. Gleichzeitig zeigen sich für Ibrutinib in Kombination mit Rituximab Vorteile in der PT *Ermüdung*, der SOC *Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)* mit der PT *Aufflackern der Tumorerkrankung* und der SOC *Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen* mit der PT *Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion*. Insgesamt ergibt sich mit Blick auf die Vor- und Nachteile ein ausgewogenes Bild bei der Sicherheit und Verträglichkeit von Ibrutinib + Rituximab in Vergleich mit Placebo + Rituximab.

Darüber hinaus zeigt die iNNOVATE eine hohe Wirksamkeit von Ibrutinib in Kombination mit Rituximab. Nach einer medianen Beobachtungsdauer von 34,07 Monaten im Ibrutinib + Rituximab-Arm war das mediane *progressionfreie Überleben* noch nicht erreicht. Über die mediane Beobachtungsdauer von 34,07 Monaten war bei 20 % der Studienteilnehmer, die Ibrutinib in Kombination mit Rituximab erhalten hatten, ein Ereignis im Endpunkt *progressionsfreies Überleben* aufgetreten. In dieser Gruppe waren 6,7 % der Patienten zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts verstorben.

Die zVT patientenindividuelle Therapie umfasst neben Rituximab überwiegend Chemo-Immuntherapien, die in der Regel eine schlechtere Verträglichkeit als eine Rituximab-Monotherapie aufweisen. Da Ibrutinib in Kombination mit Rituximab ein vergleichbar gutes Verträglichkeitsprofil wie eine Rituximab-Monotherapie aufweist, ergibt sich kein Hinweis darauf, dass sich bei einem Vergleich von Ibrutinib + Rituximab gegenüber einer patientenindividuellen Therapie ein Schaden in der Sicherheit und Verträglichkeit gegenüber der zVT ergeben hätte.

Insgesamt stellt Ibrutinib in Kombination mit Rituximab eine hoch effektive und relativ gut verträgliche Therapieoption für Patienten mit Morbus Waldenström dar.

Für Ibrutinib in Kombination mit Rituximab liegt gegenüber der zVT patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Allgemeinzustands und ggf. von Vortherapien **kein Beleg für einen Zusatznutzen** vor.

## 4.2 Methodik

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

### 4.2.1 Fragestellung

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

– Patientenpopulation
– Intervention
– Vergleichstherapie
– Endpunkte
– Studientypen

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

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

Modul 4 soll die Fragen nach dem medizinischen Nutzen und Zusatznutzen für Ibrutinib in Kombination mit Rituximab bei erwachsenen Patienten mit Morbus Waldenström im Vergleich zur zVT patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Allgemeinzustands und ggf. von Vortherapien beantworten.

**Patientenpopulation**

Die für die betrachtete Fragestellung in Frage kommende Patientenpopulation umfasst erwachsene Patienten mit Morbus Waldenström.

**Intervention**

Bei der zur Bewertung stehenden Intervention handelt es sich um den Tyrosinkinase-Inhibitor Ibrutinib in Kombination mit dem Anti-CD20 Antikörper Rituximab. Die Dosierungen der einzelnen Substanzen der Kombinationstherapie entsprechen den zugelassenen und in der Fachinformation von Ibrutinib beschriebenen Dosierungen.

Ibrutinib wird gemäß Fachinformation in einer Dosis von 420 mg täglich (Beginn an Tag 1 von Woche 1) appliziert (4). Rituximab wird für insgesamt maximal acht Zyklen (375 mg/m$^2$ als intravenöse (i. v.)-Infusion an Tag 1 von Woche 1-4 und Woche 17-20) verabreicht.

**Vergleichstherapie**

Für den Wirkstoff Ibrutinib in der beschriebenen Indikation wurde am 13. März 2019 ein Beratungsgespräch beim G-BA in Anspruch genommen (1). Die zVT für Ibrutinib in Kombination mit Rituximab für erwachsene Patienten mit Morbus Waldenström lautet: Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Allgemeinzustands und ggf. von Vortherapien (1).

**Endpunkte**

Die Bewertung des medizinischen Nutzens erfolgt unter Bezug auf die patientenrelevanten Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit und Verträglichkeit auf Grundlage der in der Studie iNNOVATE 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)*
- *Gesamtansprechen (ORR)*
- *Hämatologische Verbesserung*
- *Zeit bis zur nachfolgenden Therapie (TTNT)*
- *EQ-5D-VAS*
- *FACIT-Fatigue*

*Gesundheitsbezogene Lebensqualität*

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand der folgenden Endpunkte operationalisiert:

- *FACT-An*

*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)*

**Studientypen**

Die Darstellung des medizinischen Nutzens von Ibrutinib in Kombination mit Rituximab wird anhand einer kontrollierten randomisierten Studie (*randomized controled trial*, RCT) (Evidenzstufe 1b) dargelegt. Für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden ergänzend Daten der Beobachtungsstudien PHEDRA, Castillo 2018 und Castillo 2019 berichtet (jeweils Evidenzstufe 3). Die methodische Qualität der eingeschlossenen 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.*

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.

Im vorliegenden Dossier wurden, aufgrund der mangelnden Verfügbarkeit von Studien, die einen direkten Vergleich mit der zVT erlauben, neben Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT für einen direkten Vergleich auch Kriterien für Studien für indirekte Vergleiche definiert.

Die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien sind wie folgt definiert und begründet:

**Patientenpopulation**

Die für die betrachtete Fragestellung in Frage kommende Patientenpopulation umfasst erwachsene Patienten mit Morbus Waldenström.

**Intervention**

Die zu bewertende Intervention ist Ibrutinib in Kombination mit Rituximab. Für indirekte Vergleiche über einen Brückenkomparator musste als Intervention Rituximab verwendet worden sein. Für historische Vergleiche musste als Intervention die zweckmäßige Vergleichstherapie (siehe Abschnitt „Vergleichstherapie“) verwendet worden sein.

**Dosierung**

Gemäß der Fachinformation von Ibrutinib wird Ibrutinib in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet in Kombination mit Rituximab wie folgt angewandt (4):

Ibrutinib

- Tägliche, orale Einnahme von 420 mg Ibrutinib bis zur Krankheitsprogression oder unzumutbarer 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. Die Tabletten sollten jeweils zur selben Tageszeit mit 240 ml Wasser im Ganzen eingenommen werden
- Die Verabreichung wird 0-30 Minuten vor der Rituximab Infusion stattfinden

Rituximab

- Behandlungsintervall 1
  Wöchentliche Verabreichung von 375 mg/m² Rituximab intravenös (i. v.) in den Wochen 1 - 4
- Behandlungsintervall 2
  Wöchentliche Verabreichung von 375 mg/m² Rituximab intravenös (i. v.) in den Wochen 17 – 20
- Insgesamt 8 Rituximab-Infusionen

**Vergleichstherapie**

Für den Wirkstoff Ibrutinib in dem hier beschriebenen Anwendungsgebiet nimmt Janssen-Cilag GmbH am 13. März 2019 nach § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ein Beratungsgespräch beim G-BA in Anspruch (Vorgangsnummer 2019-B-012) (1).

In diesem Gespräch hat der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Allgemeinzustands und ggf. Vortherapien festgelegt. Im Rahmen einer Studie kommen laut G-BA grundsätzlich folgende Therapien und Therapiekombinationen als geeignete Komparatoren in Frage:

- Rituximab
- Ibrutinib
- Chlorambucil + Rituximab
- Bendamustin + Rituximab
- Rituximab + Cyclophosphamid + Doxorubicin + Vincristin + Prednison/Prednisolon
- Cladribin + Rituximab
- Bortezomib + Rituximab + Dexamethason
- Bortezomib + Rituximab
- Rituximab + Fludarabin + Cyclophosphamid + Mitoxantron
- Dexamethason + Cyclophosphamid + Rituximab

**Endpunkte**

Laut § 35b Abs. 1 SGB V und 2. Kapitel, 3. Abschnitt § 11 Abs. 7 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA (5) 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. Hierbei ist bezüglich der Umsetzung der patientenindividuellen Therapie zu berücksichtigen, dass dem Studienarzt eine Auswahl an Behandlungsoptionen zur Verfügung steht und dieser die Therapieentscheidung unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes und der Vortherapien treffen kann. Sofern Evidenz dieser Güte nicht gefunden wird, werden zur Bestimmung des Zusatznutzens Studien geringerer Evidenzstufe (nicht randomisiert, nicht kontrolliert) in die Evaluation eingeschlossen.

**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 *Consolidated Standards of Reporting Trials* (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.

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

Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung

| Kriterium | | Einschlusskriterien | Ausschlusskriterien | Begründung |
|---|---|---|---|---|
| **1** | **Patienten-population** | Patienten mit unbehandeltem oder vorbehandeltem MW | Patientenpopulation nicht dem Label entsprechend | Konsistenz mit der Fachinformation von Ibrutinib (4) |
| **2** | **Inter-vention** | Ibrutinib + Rituximab | Intervention abweichend | Zieltechnologie der Nutzenbewertung in Konsistenz mit der Fachinformation von Ibrutinib |
| **3** | **Vergleichs-therapie** | Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Allgemeinzustands und ggf. von Vortherapien | Vergleichstherapie abweichend | Kein Vergleich gegen die genannte zweckmäßige Vergleichstherapie |
| **4** | **End-punkt(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** | Randomisierte kontrollierte klinische Studien (RCT) | Studien, die nicht randomisiert, nicht kontrolliert oder nicht klinisch sind; Phase I-Studien | Gemäß § 5 Abs. 3 VerfO ist Ergebnisunsicherheit bei RCT am geringsten. (Evidenzklasse Ib) |
| **6** | **Studien-dauer** | Nicht eingeschränkt, da ereignisgesteuert | Nicht anwendbar | Klinische Studien in der Onkologie sind ereignisge-steuert, so dass eine Mindeststudiendauer nicht praktikabel ist. |
| **7** | **Publi-kationstyp** | Vollpublikation oder Bericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht | Keine Primärpublikation, Review-Artikel, Abstract | Siehe Anforderungen der VerfO Abschnitt 4.2.2 |

a: Operationalisierungen siehe Tabellen zur Operationalisierung der Endpunkte in Abschnitt 4.3.1.3.1

Abkürzungen: Abs.: Absatz; CONSORT: *Consolidated Standards of Reporting Trials*; MW: Morbus Waldenström; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie *(Randomized Controlled Trial)*; VerfO: Verfahrensordnung.

## Ein-/Ausschlusskriterien für Suche nach RCT für einen indirekteren Vergleich

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

| Kriterium | | Einschlusskriterien | Ausschlusskriterien | Begründung |
|---|---|---|---|---|
| **1** | **Patienten-population** | Patienten mit unbehandeltem oder vorbehandeltem MW | Patientenpopulation nicht dem Label entsprechend | Konsistenz mit der Fachinformation von Ibrutinib (4) |
| **2** | **Inter-vention** | Rituximab (Monotherapie) | Intervention abweichend | Brückenkomparator |
| **3** | **Vergleichs-therapie** | Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Allgemeinzustands und ggf. von Vortherapien | Vergleichstherapie abweichend | zVT |
| **4** | **End-punkt(e)** [a] | Mortalität,<br>Morbidität,<br>Lebensqualität,<br>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** | Randomisierte kontrollierte klinische Studien (RCT) | Studien, die nicht randomisiert, nicht kontrolliert oder nicht klinisch sind; Phase I-Studien | Gemäß § 5 Abs. 3 VerfO ist Ergebnisunsicherheit bei RCT am geringsten. (Evidenzklasse Ib) |
| **6** | **Studien-dauer** | Nicht eingeschränkt, da ereignisgesteuert | Nicht anwendbar | Klinische Studien in der Onkologie sind ereignis-gesteuert, so dass eine Mindeststudiendauer nicht praktikabel ist. |
| **7** | **Publi-kationstyp** [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 | Siehe Anforderungen der VerfO Abschnitt 4.2.2 |

a: Operationalisierungen siehe Tabellen zur Operationalisierung der Endpunkte in Abschnitt 4.3.1.3.1
b: Studien, deren Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister publiziert wurden (z. B. clinicaltrials.gov) können ebenfalls berücksichtigt werden.

Abkürzungen: Abs.: Absatz; CONSORT: *Consolidated Standards of Reporting Trials*; MW: Morbus Waldenström; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie *(Randomized Controlled Trial)*; VerfO: Verfahrensordnung; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie.

### Ein-/Ausschlusskriterien für Suche nach weiteren Untersuchungen für einen historischen Vergleich

Tabelle 4-5: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung

| Kriterium | | Einschlusskriterien | Ausschlusskriterien | Begründung |
|---|---|---|---|---|
| **1** | **Patienten-population** | Patienten mit unbehandeltem oder vorbehandeltem MW | Patientenpopulation nicht dem Label entsprechend | Konsistenz mit der Fachinformation von Ibrutinib (4) |
| **2** | **Inter-vention** | Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Allgemeinzustands und ggf. von Vortherapien | Intervention abweichend | zVT |
| **3** | **Vergleichs-therapie** | Nicht eingeschränkt | Nicht anwendbar | |
| **4** | **End-punkt(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. | |
| **6** | **Studien-dauer** | Nicht eingeschränkt, da ereignisgesteuert | Nicht anwendbar | Klinische Studien in der Onkologie sind ereignisgesteuert, so dass eine Mindest-studiendauer nicht praktikabel ist. |
| **7** | **Publi-kationstyp** [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 | Siehe Anforderungen der VerfO Abschnitt 4.2.2 |

a: Operationalisierungen siehe Tabellen zur Operationalisierung der Endpunkte in Abschnitt 4.3.1.3.1
b: Studien, deren Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister publiziert wurden (z. B. clinicaltrials.gov) können ebenfalls berücksichtigt werden.

Abkürzungen: Abs.: Absatz; CONSORT: *Consolidated Standards of Reporting Trials*; MW: Morbus Waldenström; 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.*

Zur Identifizierung von relevanten Primärpublikationen wurden folgende systematische bibliographische Literaturrecherchen durchgeführt:

- Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ibrutinib in Kombination mit Rituximab (Suchzeitpunkt 23.07.2019)

- Suche nach RCT für einen indirekten Vergleich über den Brückenkomparator Rituximab (Suchzeitpunkt 24.07.2019)

- Suche nach weiteren Untersuchungen für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie „patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Allgemeinzustands und ggf. Vortherapien“ (Suchzeitpunkt 24.07.2019). Hierfür wurde nach sämtlichen Therapien und Therapiekombinationen gesucht, die laut G-BA grundsätzlich als Komparator im Rahmen einer Studie in Frage kommen:

    - Rituximab
    - Ibrutinib
    - Chlorambucil + Rituximab
    - Bendamustin + Rituximab
    - Rituximab + Cyclophosphamid + Doxorubicin + Vincristin + Prednison/Prednisolon
    - Cladribin + Rituximab
    - Bortezomib + Rituximab + Dexamethason
    - Bortezomib + Rituximab
    - Rituximab + Fludarabin + Cyclophosphamid + Mitoxantron
    - Dexamethason + Cyclophosphamid + Rituximab

Die Suchen erfolgten für die in Abschnitt 4.2.1 formulierten Fragestellungen. Für die Recherche wurde auf der Suchoberfläche von Ovid® jeweils einzeln in den Datenbanken *MEDLINE*, *EMBASE* und in der Datenbank *Cochrane Clinical Trials* nach relevanten Treffern gesucht. Die Suchstrategie war jeweils in Blöcken getrennt nach Indikation, Intervention und Studientypen aufgebaut und wurde dabei auf die jeweilige Datenbank angepasst. Die Suche wurde auf englisch- und deutschsprachige Literatur beschränkt.

Für eine Einschränkung der Suche hinsichtlich des Studientyps auf randomisierte kontrollierte Studien wurde der validierte und in der Verfahrensordnung empfohlene *Wong-Filter*, sowie in *MEDLINE* zusätzlich der *Cochrane*-Filter verwendet (6, 7).

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 und 4.3.2.3.1 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 Fragestellungen die Studienregister *clinicaltrials.gov*, ICTRP, EU-CTR, die Datenbank *Klinische Prüfungen PharmNet.Bund* (www.pharmnet-bund.de) nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien durchsucht (Suchzeitpunkt: 18.07.2019) (Abschnitt 4.2.3.4).

Es wurden folgende Suchen durchgeführt:

- Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ibrutinib in Kombination mit Rituximab)

Auf die Verwendung der vollständig relevanten Wirkstoffkombination Ibrutinib in Kombination mit Rituximab 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 Rituximab erfolgte wie in Abschnitt 4.2.3.4 dargestellt im anschließenden Schritt der Selektion relevanter Studien.

- Suche nach RCT für einen indirekten Vergleich über den Brückenkomparator Rituximab

- Suche nach weiteren Untersuchungen für einen historischen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie „patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Allgemeinzustands und ggf. Vortherapien“

Die detaillierte Suchstrategie für das jeweilige Studienregister ist in Anhang 4-B dokumentiert. Die Ergebnisse der einzelnen Studienregisterrecherchen sind in Abschnitt 4.3.1.1.3 dargestellt.

#### 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 4-12) eingeschlossen. Der Selektionsprozess wurde elektronisch dokumentiert.

Für einen Einschluss als RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel musste die Intervention „Ibrutinib + Rituximab“ verwendet worden sein (Tabelle 4-3).

Für einen Einschluss als RCT für einen möglichen indirekten Vergleich musste die Intervention mit dem Brückenkomparator „Rituximab“ verwendet worden sein Tabelle 4-4).

Für einen Einschluss als weitere Untersuchung mit der zVT für einen möglichen historischen Vergleich musste die Intervention „patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Allgemeinzustands und ggf. Vortherapien“ verwendet worden sein (Tabelle 4-5).

Da eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in der Versorgung verwendeten bzw. in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln besteht, sieht der G-BA folgende Regime als geeignete Komparatoren im Rahmen einer klinischen Studie an (1):

- Ibrutinib
- Rituximab
- Chlorambucil in Kombination mit Rituximab
- Bendamustin in Kombination mit Rituximab
- Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid und Doxorubicin und Vincristin und Prednison/Prednisolon
- Cladribin in Kombination mit Rituximab
- Bortezomib in Kombination mit Rituximab und Dexamethason
- Bortezomib in Kombination mit Rituximab
- Rituximab in Kombination mit Fludarabin und Cyclophosphamid und Mitoxantron
- Dexamethason in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab.

Für einen Einschluss als weitere Untersuchung mit der zVT für einen möglichen historischen Vergleich musste eine oder mehrere der genannten Therapieregime patientenindividuell unter Berücksichtigung des Allgemeinzustands und ggf. Vortherapien in klinischen Interventionsstudien oder Beobachtungsstudien eingesetzt worden sein.

**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 4-3, Tabelle 4-4 und Tabelle 4-5 wird die betreffende Studie in den Studienpool der zu bewertenden Studien (Tabelle 4-12) 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 iNNOVATE sowie der eingeschlossenen Beobachtungsstudien und der ergänzend dargestellten einarmigen Studie PCYC-1118E 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 u. a. 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* (Tabelle 4-6). 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 (Tabelle 4-6).

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 und 4.3.2.3.7dargestellt. 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: (8) | | | | | | |

### 4.2.5 Informationssynthese und -analyse

#### 4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-

Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)[1]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[2] bzw. STROBE-Statements[3] folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

*Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Für die bei der Informationssynthese resultierende und die in diesem Dossier herangezogene Studie iNNOVATE erfolgt die Darstellung des Designs und der Methodik entsprechend den Anforderungen des CONSORT-Statements 2010 (9).

Die Beschreibung der Studie gemäß CONSORT-Statement findet sich in Anhang 4-E (Items 2b-14 inklusive eines Flussdiagramms für den Patientenfluss). Demgemäß werden das Ziel der Studie und die dazugehörigen Hypothesen, das Studiendesign, die Studienpopulation, die Interventionen und die betrachteten Zielgrößen dargestellt (Item 2b-6). Zur Bewertung der Aussagekraft der Studie 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 4-13, Tabelle 4-14 und Tabelle 4-15 dargestellt.

Die Informationen der ergänzend dargestellten Studie PCYC-1118E wurden anhand der Items 2 bis 22 des TREND-Statements 2004 (10) 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. Die Methodik der eingeschlossenen Studie, die Interventionen sowie die Charakteristika der Studienpopulationen sind in Tabelle 4-84, Tabelle 4-85 und Tabelle 4-86 dargestellt.

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

Die Informationen der für einen historischen Vergleich eingeschlossenen Beobachtungsstudien Castillo et al., 2018, Castillo et al., 2019 und der PHEDRA-Datenbank wurden anhand des STROBE-Statements in Anhang 4-E beschrieben (3). Dazu wurden Angaben zum Studienziel, Methodik (Design, Probanden, Variablen, Datenquellen, Verzerrungsaspekten, Statistischen Methoden) und Resultaten (Patientenfluss, Anzahl Studienteilnehmer, Hautergebnisse) gemacht. Die Methodik der eingeschlossenen Studie, die Interventionen sowie die Charakteristika der Studienpopulationen sind in in Tabelle 4-84, Tabelle 4-85 und Tabelle 4-86 dargestellt.

#### 4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

##### 4.2.5.2.1 Patientencharakteristika

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

- Alter
- Geschlecht
- Ethnizität
- Region
- Zeit zwischen Diagnosestellung und Randomisierung
- *International prognostic scoring system* (IPSS) für Morbus Waldenström
- *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status* (ECOG PS)
- Anzahl an Vorbehandlungen
- Serum Immunglobulin M (IgM)
- β2-Mikroglobulin
- Zytopenie

- MYD88 Mutationsstatus
- CXCR4 Mutationsstatus

#### 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 (5).

Die folgenden Angaben zur Operationalisierung, Validität und Patientenrelevanz der erhobenen Endpunkte beziehen sich auf die pivotale Studie iNNOVATE. Details zur Operationalisierung der Endpunkte der für Teilpopulation 3 ergänzend dargestellten Studien von Castillo 2018, Castillo 2019, der PHEDRA-Datenbank und der Studie PCYC-1118 sind den Tabellen zur Operationalisierung in Abschnitt 4.3.2.3.7 zu entnehmen.

**Mortalität**

***Gesamtüberleben***

*Operationalisierung*

Daten zum *Gesamtüberleben* werden in der Studie iNNOVATE erhoben. Hierfür wird die Zeitspanne von der Randomisierung bis zum Eintritt des Todes 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 (8). 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 iNNOVATE durch die *a priori* definierten Endpunkte *progressionsfreies Überleben, Gesamtansprechen, hämatologische Verbesserung* und *Zeit bis zur nachfolgenden Therapie* operationalisiert. Darüber hinaus werden Daten zu den Krankheitssymptomen der Patienten gezeigt, die anhand der visuellen Analogskala des EQ-5D 5L-Fragebogens und des FACIT-Fatigue-Fragebogens erhoben werden.

***Progressionsfreies Überleben (PFS)***

*Operationalisierung*

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

In der Studie iNNOVATE wird das *progressionsfreie Überleben* als die Zeitspanne von der Randomisierung bis zur Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache operationalisiert.

*Validität*

Eine Krankheitsprogression wird durch ein unabhängiges Bewertungsgremium (*Independent Review Committee*, IRC) gemäß der modifizierten VI$^{th}$ *International Workshop for Waldenstrom's Macroglobulinemia* (IWWM)-Kriterien 2014 beurteilt (11).

Das *progressionsfreie Überleben* ist im Vergleich zum *Gesamtüberleben* ein bevorzugter Endpunkt, da es den Zeitpunkt des erneuten Fortschreitens der Erkrankung angibt und somit im Studienverlauf früher interpretierbar ist (12). Bei Morbus Waldenström, einer Erkrankung mit hohen Überlebenswahrscheinlichkeiten, kann die Wirksamkeit der Therapie dadurch zu einem früheren Zeitpunkt bewertet werden. Im Gegensatz zum *Gesamtüberleben* wird das *progressionsfreie Überleben* nicht durch spätere Störfaktoren wie *Cross-over* und/oder anschließende Therapien beeinflusst (13).

*Patientenrelevanz:*

Die eigenständige Patientenrelevanz des Endpunktes *progressionsfreie Überleben* in Nutzenbewertungsverfahren ist Gegenstand national und international geführter, kontroverser Diskussionen (14). Auch im Plenum des G-BA bestehen unterschiedliche Auffassungen hinsichtlich der eigenständigen Patientenrelevanz des Endpunktes *progressionsfreies Überleben* (14). Eine Krankheitsprogression bedeutet in der Regel für den Patienten eine Verschlechterung der krankheitsbezogenen Symptome aufgrund der Tumorinfiltration des Knochenmarks, Vergrößerung der Lymphknoten und/oder Milz sowie der erhöhten Konzentration an monoklonalem IgM Protein. Als unstrittig kann deshalb zumindest 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 (15-17). Aufgrund der unterschiedlichen Auffassungen bezüglich der eigenständigen Patienten- und der eindeutigen klinischen Relevanz wird das PFS zur Unterstützung dargestellt, aber nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

***Gesamtansprechen***

*Operationalisierung*

In der Studie iNNOVATE wird die *Gesamtansprechrate* als Anteil der Studienteilnehmer mit mindestens partiellem Ansprechen definiert und durch ein IRC gemäß modifizierter Konsensus-Responsekriterien des VI$^{th}$ IWWM beurteilt (11). Zur exakten Operationalisierung siehe Tabelle 4-24.

*Validität*

Der Endpunkt wird durch ein IRC gemäß modifizierten Konsensus-Responsekriterien des VI$^{th}$ IWWM beurteilt dabei werden Milz- und Lebervergrößerungen, Lymphknotenschwellungen sowie IgM-Werte berücksichtigt (11). Dieses validierte und in dieser Indikation etablierte Vorgehen bemisst anhand von Laborparametern bzw. klinischen Parametern das klinische Ansprechen der Erkrankung auf die zu untersuchende Intervention. Der Endpunkt wird deshalb als valide erachtet.

*Patientenrelevanz*

Das *Gesamtansprechen* dient als Maß für die Kontrolle des Tumorwachstums und ist in der Regel direkt auf die Wirksamkeit der eingesetzten Therapie zurückzuführen, so dass Ansprechraten mit der Länge des *progressionsfreien Überlebens* und mit dem *Gesamtüberleben* korrelieren (12). Für den Patienten bedeutet das klinische Ansprechen eine spürbare Verkleinerung der Lymphknoten und/oder der Milz sowie eine Verringerung der Konzentration an monoklonalem IgM-Protein, die mit einer verminderten Krankheitslast einhergehen. Das Ansprechen ist relevant für die Entscheidung über die Fortführung der eingeleiteten Therapie.

Der Endpunkt *Gesamtansprechen* wird deshalb ergänzend dargestellt.

***Hämatologische Verbesserung***

*Operationalisierung*

Die *hämatologische Verbesserung* wird in der Studie iNNOVATE als Konzentrationsänderungen von Hämoglobin zum Ausgangswert im Verlauf der Therapie operationalisiert. Eine anhaltende Hämoglobinverbesserung ist definiert als Verbesserung des Hämoglobinspiegels über einen Zeitraum von ≥ 56 Tage (8 Wochen) um ≥ 2 g/dl von *Baseline* unabhängig vom Ausgangswert oder ein Anstieg auf > 11 g/dl mit einem Anstieg ≥ 0,5 g/dl sofern der Ausgangswert ≤ 11 g/dl ohne Bluttransfusion oder Wachstumsfaktoren.

*Validität*

Die *hämatologische Verbesserung* wird anhand objektiver Parameter in einem zentralen Referenzlabor bestimmt.

*Patientenrelevanz:*

Der Endpunkt *hämatologische Verbesserung* ist ein Indikator für die klinische Effektivität bei der Behandlung des Morbus Waldenström. Der Endpunkt wird dargestellt, aber nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

***Zeit bis zur nachfolgenden Therapie***

*Operationalisierung*

Die *Zeit bis zur nachfolgenden Therapie* wird in der Studie iNNOVATE als Zeitspanne zwischen Randomisierung und Beginn einer weiterführenden Behandlung nach Studienende operationalisiert.

*Validität*

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

*Patientenrelevanz*

Ein zentrales Ziel bei der Behandlung von Krebspatienten ist die Verhinderung des Eintritts von körperlichen Schädigungen in Folge der Krankheitsprogression. Grundsätzlich ist das klinische Bild von Patienten mit Morbus Waldenström hinsichtlich des Fortschreitens der Erkrankung und der Ausprägung der Symptomatik individuell sehr verschieden. Aus diesem Grund erfolgt die Entscheidung zum Beginn einer weiterführenden Therapie unter einer Nutzen-Risiko-Abwägung auf der Basis patienten- und krankheitsspezifischer Aspekte und mit dem Ziel, einen absehbaren bevorstehenden patientenrelevanten Schaden durch drohende Komplikationen oder eine Verschlechterung der Lebensqualität zu verhindern.

Der Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden Therapie* wird ergänzend berichtet.

***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 (VAS), 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 (18).

Die erhobenen Daten für den Endpunkt *EQ-5D VAS* werden im Rahmen eines gemischten Modells mit Messwiederholungen (*Mixed Model Repeated Measures*, MMRM) ausgewertet. Es werden Differenzen der Kleinste-Quadrat-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 Behandlungsarm wird als fester Effekt und Patient als zufälliger Effekt in das MMRM-Model aufgenommen.

Erhebungszeitpunkte:

- Baseline in der ersten Woche der Behandlungsphase: Tag 1 (+3 Tage)
- Anschließend in einem 4-wöchigen Zyklus (± 3 Tage) über einen Zeitraum von 6 Monaten, einem 8-wöchigem (± 3 Tage) ab Beginn der Woche 25, zum Ende der Behandlungsphase (± 7 Tage) und abschließend alle 12 Wochen (±7 Tage) ab der Woche 49 bis zur Krankheitsprogression, Tod oder Studienende.

*Validität*

Das Erhebungsinstrument *EQ-5D VAS* ist ein verlässliches Messinstrument und ist als valides generisches Instrument zur patientenberichteten Erhebung des Gesundheitszustands weitverbreitet (19). Der G-BA hat das Instrument auch mit beiden Komponenten bereits anerkannt (20). Es liegen für den *EQ-5D-5L* in zahlreichen Indikationen und Bevölkerungsgruppen (nach Geschlecht, Alter und Nationalität) Normwerte vor, die eine objektive Interpretation der Ergebnisse gewährleisten (18, 21).

Durch die Validierungsstudie von König et al., (22) kann das Erhebungsinstrument *EQ-5D VAS* als validiert angesehen werden. Dieses wird durch Validierungsstudien auch in anderen Indikationen bestätigt (Rheumatoide Arthritis (18), Ösophaguskarzinom (23)). Eine Validierungsstudie nur mit Patienten mit MW 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 (18).

*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 (5).

***FACIT-Fatigue***

*Operationalisierung*

In der Studie iNNOVATE wird eine klinisch relevante Verbesserung des Gesundheitszustandes der Patienten durch eine Erhöhung von ≥ 3 Punkte zu jedem Zeitpunkt vor oder zu dem Beginn einer weiterführenden antineoplastischen Therapie bis Woche 25 definiert.

*Validität*

Der FACIT-Fatigue-Fragebogen ist ein Instrument zur Messung der Fatigue-bezogenen Lebensqualität bei Patienten mit Krebs- oder chronischen Erkrankungen. Er umfasst 13 Items, anhand derer das Ausmaß einer Fatigue und der Einfluss auf Aktivitäten abgeschätzt werden können. Fragen zu Müdigkeit, Schwäche und Schwierigkeiten beim Nachgehen alltäglicher Aktivitäten werden auf einer 5-Punkte-Likert-Skala beurteilt. Es ergeben sich Scores zwischen 0 und 52, wobei höhere Werte einer ausgeprägteren Fatigue entsprechen (24). Der FACIT-Fatigue-Fragebogen ist validiert und sensitiv für die Veränderung der Fatigue bei Krebspatienten (24).

*Patientenrelevanz*

Die Erfassung der Krankheitssymptome anhand des Fragebogens FACIT-Fatigue ist adäquat operationalisiert und entsprechend § 2 Satz 3 AMNutzen-V als patientenrelevant zu betrachten (5).

**Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

*Operationalisierung*

In der Studie iNNOVATE werden Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des spezifischen Fragebogens FACT-An erhoben.

*Validität*

Die Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität korreliert mit bereits beschriebenen Endpunkten der Morbidität, wie progressionsfreiem Überleben oder Ansprechen (25, 26). Endpunkte zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität messen den Einfluss von Krankheit und Behandlung auf das tägliche Leben und Wohlbefinden aus der Sicht des Patienten. Die hierzu verwendeten Fragebögen werden durch den Patienten selbst bewertet und geben somit einen Einblick in die Interpretation von beobachteten Effektivitätsparametern für das tägliche Leben und soziale Funktionen.

Der FACT-An Fragebogen ist ein standardisierter Fragebogen zur Beurteilung der Lebensqualität von Krebspatienten unter spezieller Berücksichtigung des Krankheitssymptoms Anämie. Der Fragebogen besteht insgesamt aus 47 Fragen, die sich aus 5 Subskalen zur Erfassung der physischen (7 Fragen), sozialen/familiären (7 Fragen), emotionalen (6 Fragen) und funktionalen (7 Fragen) Gesundheit sowie der Schwere von Anämiesymptomen (20 Fragen) zusammensetzt. Der FACT-An Fragebogen wurde in ankerbasierten und verteilungsbasierten Verfahren klinisch validiert und ein minimaler klinisch bedeutsamer Unterschied (*Minimal Clinically Important Differences*, MCID) von 7,0 hergeleitet (24).

In der Studie iNNOVATE wird eine klinisch bedeutsame Verbesserung bzw. Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten durch einen Anstieg bzw. Verringerung um ≥ 7 Punkte in der Gesamtskala, um ≥ 6 Punkte in der Anämie-Subskala, um ≥ 3 Punkte in den Subskalen physisches Wohlbefinden, soziales Wohlbefinden, emotionales Wohlbefinden sowie funktionelles Wohlbefinden, um ≥ 4 Punkte in der *Functional Assessment of Cancer Therapy-General* (FACT-G) Skala und um ≥ 3 Punkte im *Total outcome index* zu jeder post-*Baseline* Beurteilung vor dem Beginn einer weiterführenden antineoplastischen Therapie oder *cross-over* zu einer *next-line* Ibrutinib-Monotherapie definiert.

*Patientenrelevanz*

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird anhand des Fragebogens FACT-An adäquat operationalisiert und ist entsprechend § 2 Satz 3 AMNutzen-V als patientenrelevant zu betrachten (5).

**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 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** | **iLLUMIATE** |
|---|---|
| Übersicht über UE | • jegliches UE<br>• jegliches SUE<br>• UE, die zum Therapieabbruch führten<br>• jegliches UE ≥ CTCAE-Grad 3 |
| Detaildarstellung UE nach SOC und PT | • jegliches UE mit Häufigkeit ≥ 10 %<br>• SUE mit Häufigkeit ≥ 5 %<br>• Schwere UE CTCAE ≥ Grad 3 ≥ 5 %<br>• UE, die zum Therapieabbruch führten mit Häufigkeit ≥ 1 % |
| UE von besonderem Interesse (schwere Blutungen)[a] | • alle hämorrhagischen Ereignisse Grad 3 oder höher [a]<br>• alle schwerwiegenden hämorrhagischen Ereignisse jeglicher Grade<br>• Alle Blutungen oder Hämatome, die das zentrale Nervensystem betreffen jeglicher Grade |
| a: 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.<br>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 iNNOVATE 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 iNNOVATE 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 im Studienprotokoll *schwere Blutungen* definiert (27). 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.

*Validität*

Die Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen wurden für die nicht hämatologischen unerwünschten Ereignisse nach den *National Cancer Institute Common Terminology Criteria of Adverse Events* (NCI CTCAE)-Kriterien (Version 4.03) 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 (5).

#### 4.2.5.2.3 Erläuterungen zur verwendeten statistischen Methodik

Wenn nicht anders angegeben, gelten die folgenden Erläuterungen zu den eingesetzten statistischen Methoden für die Studie iNNOVATE. Die verwendeten Stratifizierungsfaktoren in den stratifizierten Auswertungen sind zwei von insgesamt drei zur Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren: WM IPSS (gering vs. intermediär vs. hoch) und Vorbehandlung (0 vs. ≥ 1). 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 in diesem Abschnitt 4.2.5.2.3 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 Rituximab auf das PFS wird das Hazard Ratio 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 Therapie* sowie alle *patientenberichteten Endpunkte* mit Responderschwellen erfolgen die Ereigniszeitanalysen analog zur Auswertung für das PFS.

Für die Auswertung des Endpunktes *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 des *EQ-5D VAS* 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 *Gesamtansprechen* 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 *Hazard Ratios* mit zugehörigem 95 %-KI und p-Wert berechnet. Als einzige erklärende Variable dient der Behandlungsarm.

#### 4.2.5.3 Meta-Analysen

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

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

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei

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

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 medizinischen Nutzens 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.*

[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.*

Sensitivitätsanalysen dienen zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse und Schlussfolgerungen gegenüber der Variation methodischer Faktoren. In der Zulassungsstudie iNNOVATE wurden präspezifiziert verschiedene Sensitivitätsanalysen für den primären Endpunkt *progressionsfreies Überleben* durchgeführt. Die Ergebnisse sind konsistent zu den hier dargestellten primären Analyseergebnissen (28). Aus diesem Grund wird von der Darstellung der Sensitivitätsanalysen abgesehen.

#### 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 Studie iNNOVATE wurden umfangreiche Subgruppenanalysen durchgeführt, um potenzielle Effektmodifikationen zu untersuchen.

Die nachfolgende Tabelle 4-8 zeigt alle durchgeführten Subgruppenanalysen

Tabelle 4-8: Präspezifizierte Subgruppenanalysen der Studie iNNOVATE

| **Subgruppe** | **Subgruppenmerkmal (kategoriale Operationalisierung)** | **Wirksamkeits-endpunkte** | **Verträglichkeits-endpunkte** |
|---|---|---|---|
| Alter | < 65 Jahre<br>≥ 65 Jahre | x | x |
| Geschlecht | Männlich<br>Weiblich | x | x |
| Ethnizität | weiß<br>nicht weiß | x | |
| Geographische Region | USA<br>nicht USA | x | |
| Vorbehandlungen | Unbehandelt<br>Vorbehandelt | x | x |
| ECOG PS | 0-1<br>2 | x | |
| *Baseline* IgM-Konzentration | < 40 g/L<br>≥ 40 g/L | x | |
| *Baseline* Hämoglobinwert | ≤ 11 g/dl<br>> 11 g/dl | x | |
| *Baseline* $\beta_2$-Mikroglobulin | ≤ 3 mg/L<br>> 3 mg/L | x | |
| WM IPSS | Niedrig<br>Moderat<br>Hoch | x | |
| MYD88 L265P Mutationsstatus | Mutiert<br>nicht mutiert | x | |
| Begleitbehandlung mit moderaten oder starken CYP3A-Inhibitoren | Ja<br>Nein | | x |
| *Baseline* Kreatinin-*Clearance* | < 60 ml/min<br>≥ 60 ml/min | | x |

| **Subgruppe** | **Subgruppenmerkmal (kategoriale Operationalisierung)** | **Wirksamkeits-endpunkte** | **Verträglichkeits-endpunkte** |
|---|---|---|---|
| *Baseline* Leberfunktion basierend auf NCI Kriterien | Normal<br>abnormal mild | | x |
| | abnormal moderat<br>abnormal schwer | | |
| Abkürzungen: CYP: Cytochrom P; dl: Deziliter; ECOG PS: *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*; g: Gramm; IgM: Imunglobulin M; L: Liter; mg: Milligramm; min: Minute; ml: Milliliter; NCI: *National Cancer Institute*; USA: Vereinigte Staaten von Amerika *(United States of America);* WM IPSS: *International Prognostic Scoring System for Waldenstrom Macroglobulinemia*.<br>Quellen: (28, 29) | | | |

Eine Übersicht über die im statistischen Analyseplan für die Wirksamkeits- und Verträglichkeitsendpunkte festgelegten Subgruppen ist der Tabelle 4-8 zu entnehmen. In diesem Dossier werden die in der Tabelle 4-8 aufgeführten Subgruppenanalysen dargestellt. Die Subgruppenanalysen werden für alle Endpunkte für den jeweils aktuellsten Datenschnitt 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, hämatologische Verbesserung, 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 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 wurde eine systematische Literaturrecherche zur Identifizierung von Studien, die für einen indirekten Vergleich in Frage kommen, durchgeführt. Es wurde keine Studie mit dem Brückenkomparator Rituximab identifiziert, sodass ein adjustierter Vergleich nicht möglich ist.

Bei der weiteren systematischen Literaturrecherche nach potentiellen Studien für einen historischen Vergleich wurden zwei Studien, Castillo et al., 2018 und Castillo et al., 2019, identifiziert (30, 31). In einer zusätzlichen manuellen Suche wurde eine Datenbank identifiziert und ein Vergleich zwischen dem Ibrutinib + Rituximab-Arm aus der Studie iNNOVATE und einer patientenindividuellen Therapie durchgeführt. Ergänzend wird ein Vergleich zwischen dem Ibrutinib + Rituximab-Arm aus der Studie iNNOVATE gegen die Ibrutinib-Monotherapie aus der Studie PCYC-1118E durchgeführt. Eine detaillierte Darstellung der Methodik befindet sich in Abschnitt 4.3.2.3.6.1.

## 4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

### 4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#### 4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

##### 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

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

| **Studie** | **Zulassungsstudie (ja/nein)** | **Sponsor (ja/nein)** | **Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)** | **Studiendauer** | **Therapiearme** |
|---|---|---|---|---|---|
| iNNOVATE [a] | ja | ja | laufend | ereignisgesteuert | Behandlungsarm A:<br>Ibrutinib + Rituximab<br>Behandlungsarm B:<br>Rituximab + Placebo<br>Behandlungsarm C (*Open Label* Substudie):<br>Ibrutinib |
| a: Die Studie ist die pivotale Studie für das vorliegende Anwendungsgebiet und wird zur Darstellung des medizinischen Nutzens eingeschlossen.<br>Abkürzungen: RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie *(Randomized Controlled Trial.)* | | | | | |

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

Stand der Informationen: 13.08.2019

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

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

| **Studienbezeichnung** | **Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie** |
|---|---|
| Nicht zutreffend | Nicht zutreffend |
| 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.*

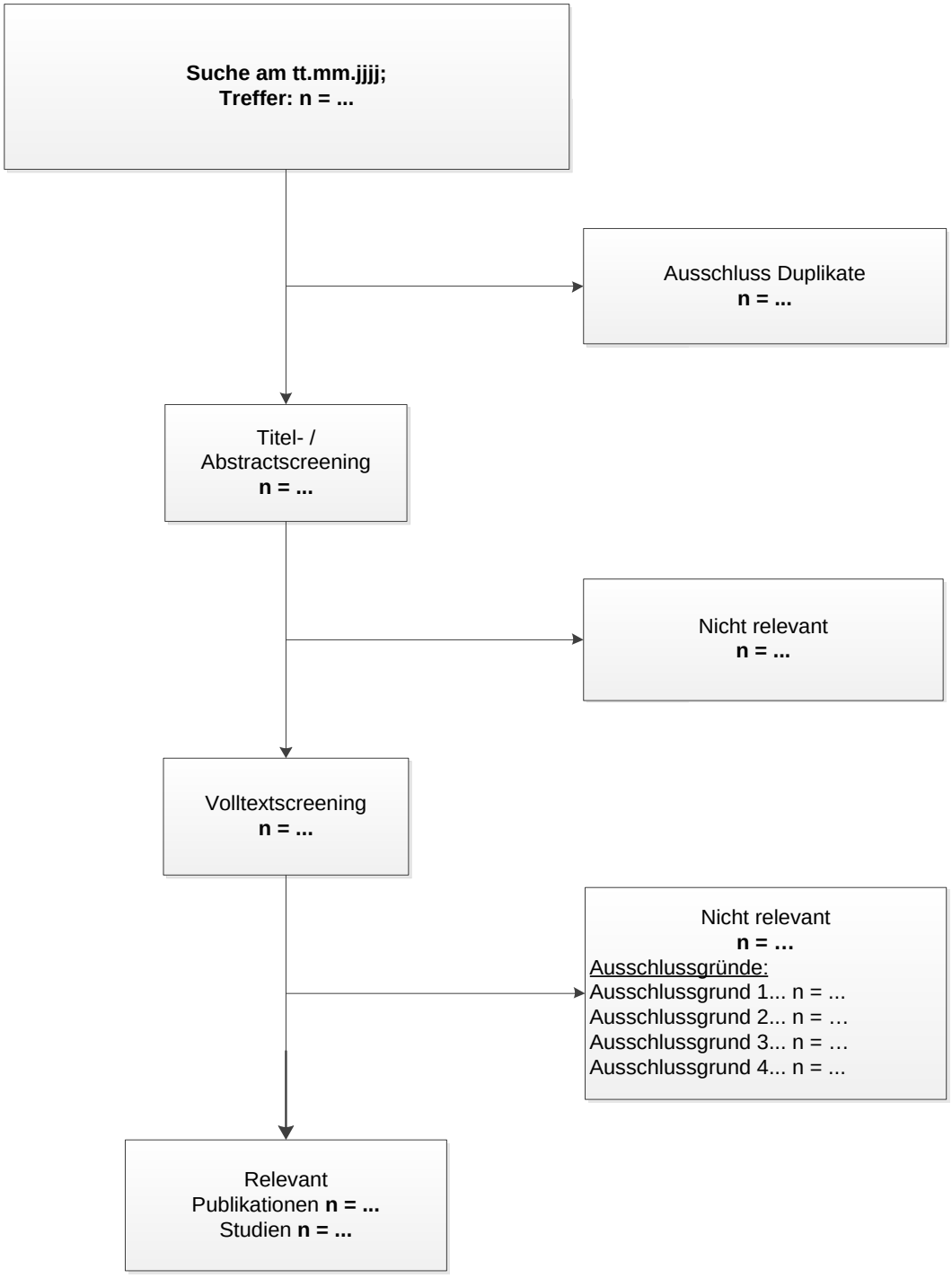



Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

**Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

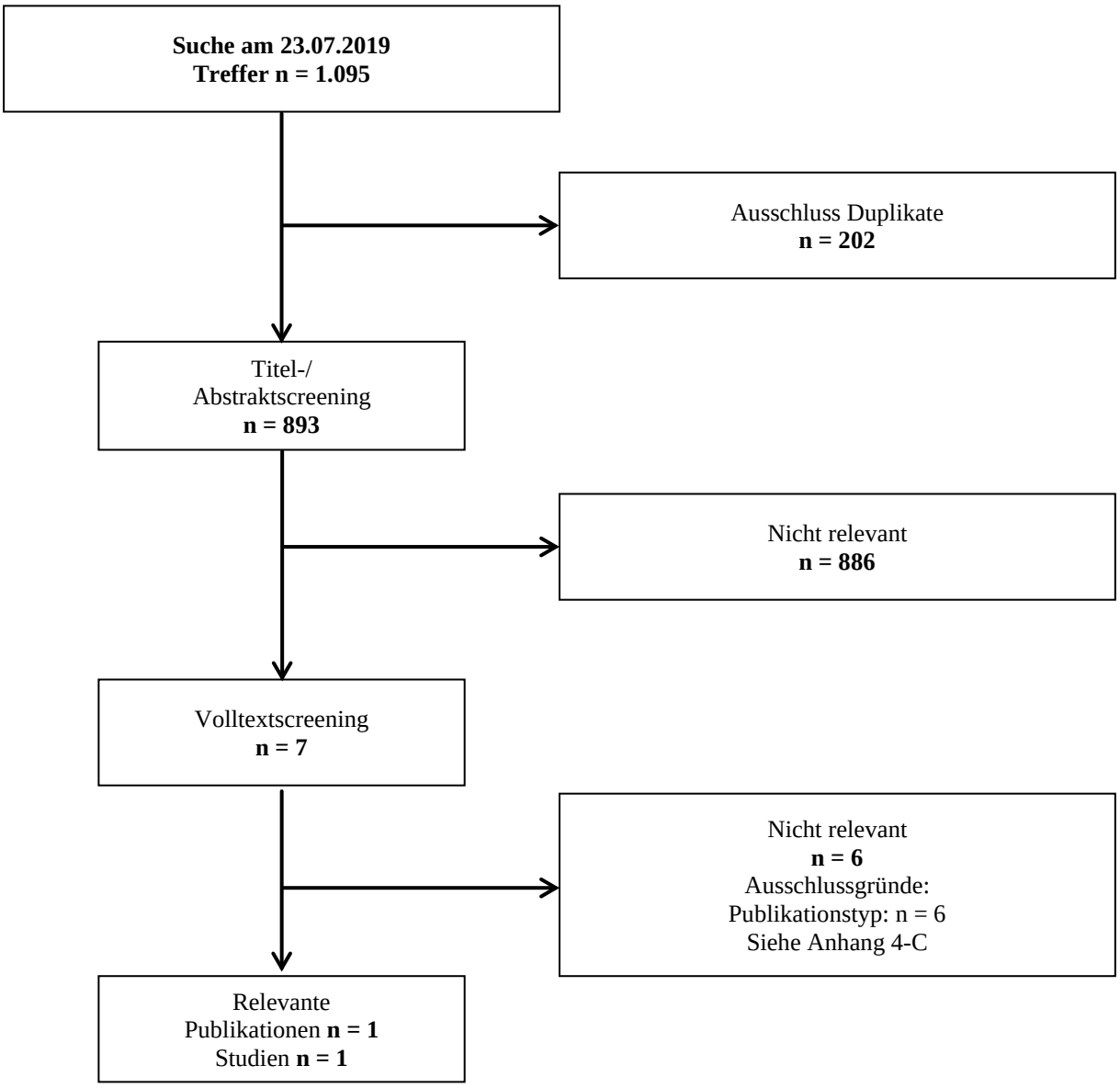



Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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 wird eine identifizierte Studie als relevant eingestuft und in die Bewertung 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 4-9) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.*

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

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

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

| **Studie** | **Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate [a])** | **Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)** | **Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)** | **Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)** |
|---|---|---|---|---|
| iNNOVATE [b]<br>NCT02165397 | ClinicalTrials.gov (32)<br>ICTRP (33)<br>EU-CTR (34) | ja | ja | laufend |

a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.
b: Die Studie ist die pivotale Studie für das vorliegende Anwendungsgebiet und wird zur Darstellung des medizinischen Nutzens eingeschlossen.
Abkürzungen: EU-CTR: *EU-Clinical Trials Register;* ICTPR: *International Clinical Trials Registry Platform;* RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie *(Randomized Controlled Trial.)*

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

Die Angaben in der Tabelle 4-11 haben den Stand 18.07.2019.

Die Studienregistersuche nach dem zu bewertenden Arzneimittel Ibrutinib in Kombination mit Rituximab wird wie in Abschnitt 4.2.3.3 beschrieben in den Studienregistern clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR; http://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (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 Rituximab im bewertungsgegenständlichen Anwendungsgebiet ergibt zum Suchzeitpunkt eine relevante Studie, die auch in der bibliografischen Literaturrecherche identifiziert wurde (Tabelle 4-11). Die Studie iNNOVATE wird in den Registern Clinicaltrials.gov, EU-CTR und ICTRP 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 4-12: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Studienkategorie | | | verfügbare Quellen [a] | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein) | gesponserte Studie [b] (ja/nein) | Studie Dritter (ja/nein) | Studienbericht (ja/nein [Zitat]) | Registereintrag [c] (ja/nein [Zitat]) | Publikation (ja/nein [Zitat]) |
| **Placebokontrolliert** | | | | | | |
| | | | | | | |
| **aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)** | | | | | | |
| **iNNO-VATE** [d] | ja | ja | Nein | ja (28) | ja<br>clinicaltrials.gov:<br>NCT02165397 (32)<br>ICTRP:<br>EUCTR2013-005478-22-IT (33)<br>clinicaltrials.register:<br>EudraCT2013-005478-22 (34) | ja (2) |

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.
b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.
c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.
d: Die Studie ist die pivotale Studie für das vorliegende Anwendungsgebiet und wird zur Darstellung des medizinischen Nutzens eingeschlossen.

Abkürzungen: EU-CTR: *EU-Clinical Trials Register;* ICTPR: *International Clinical Trials Registry Platform;* 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 4-13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **Studie** | **Studiendesign**<br><RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.> | **Population**<br><relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad> | **Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)** | **Studiendauer**<br><ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung> | **Ort und Zeitraum der Durchführung** | **Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| iNNOVATE | Behandlungsarm A (Ibrutinib + Rituximab) und B (Placebo + Rituximab):<br>RCT, Phase III, doppelblind, zweiarmig, parallel, placebokontrolliert<br>Behandlungsarm C [a] (Ibrutinib Monotherapie, *Open Label* Substudie):<br>Phase III, einarmig, nicht verblindet, nicht kontrolliert | Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit unbehandeltem oder vorbehandeltem MW, klinisch-pathologischer MW Diagnose und Behandlungsbedürftigkeit nach modifizierten Konsensus Responsekriterien des IWWM. | Gruppe A (n = 75):<br>Ibrutinib 420 mg einmal täglich oral (Beginn an Tag 1 von Woche 1) in Kombination mit Rituximab 375 mg/m$^2$ (i. v.) wöchentlich über 4 Wochen, gefolgt von einer zweiten 4-wöchigen Rituximab Behandlungsphase nach einem Intervall von 3 Monaten (Tag 1 von Woche 1-4 und Woche 17-20)<br>Gruppe B (n = 75):<br>Placebo einmal täglich oral (Beginn an Tag 1 von Woche 1) in Kombination mit Rituximab 375 mg/m$^2$ (i. v.) wöchentlich über 4 Wochen, gefolgt von einer zweiten 4-wöchigen Rituximab Behandlungsphase nach einem Intervall von 3 Monaten (Tag 1 von Woche 1-4 und | Screening-Phase:<br>innerhalb von 30 Tagen vor Randomisierung<br>Behandlungs-Phase:<br>etwa 4 Jahre (finale Analyse nach 71 PFS-Ereignissen innerhalb der Behandlungsarme A und B), Dauer der Behandlung bis zur Krankheitsprogression oder Intoleranz<br>Follow-Up-Phase:<br>*Response Follow-Up Visits:* Wirksamkeitserfassung alle 12 Wochen bei Patienten, die die Studie aus anderen Gründen als der Krankheitsprogression abbrechen, bis zum Nachweis einer Krankheitsprogression oder der Verwendung einer nachfolgenden antineoplastischen Therapie, Patienten mit IRC-bestätigter | 48 Studienzentren USA (10), Australien (4), Kanada (4), Europa (30): Frankreich, Deutschland, Griechenland, Italien, Spanien, Vereinigtes Königreich<br>7/2014 – 12/2019 | Primärer Endpunkt:<br>Progressionsfreies Überleben (PFS)<br>Weitere Endpunkte:<br>Gesamtüberleben, Gesamtansprechen, hämatologische Verbesserung, Zeit bis zur nachfolgenden Therapie, EQ-5D VAS, FACT-An, FACIT-Fatigue, Sicherheit und Verträglichkeit |

| **Studie** | **Studiendesign**<br><RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.> | **Population**<br><relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad> | **Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)** | **Studiendauer**<br><ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung> | **Ort und Zeitraum der Durchführung** | **Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Woche 17-20)<br>Gruppe C [a] (n = 31): Ibrutinib 420 mg einmal täglich oral (Beginn an Tag 1 von Woche 1) | Krankheitsprogression während der *Response Follow-Up Visits* gehen in die *Survival Follow-Up Phase* über; *Survival Follow-Up:* Bei Patienten mit IRC-bestätigter Krankheitsprogression, Erfassung des Überlebensstatus (EQ-5D-5L, FACT-An) sowie nachfolgender antineoplastischer Therapien und anderer Malignitäten alle 12 Wochen bis zum Tod, des Patienten, Entzug der Einverständniserklärung, *lost to follow up* oder Studienende | | |

a: Behandlungsarm C (Ibrutinib Monotherapie, *Open Label* Substudie) wird für die vorliegende Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

Abkürzungen: EQ-5D VAS: visuelle Analogskala des *EuroQoL 5 Dimensions 5 Levels Questionnaire*; FACT-An: *Functional Assessment of Cancer Therapy-Anemia*; FACIT: *The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy*; i. v.: intravenös; IRC: unabhängiges Bewertungsgremium *(Independent Review Committee);* IWWM: *International Workshop for Waldenstrom's Macroglobulinemia*; mg: Miligramm; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; PFS: progressionsfreies Überleben (*Progression-free Survival*); RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie *(Randomized Controlled Trial); USA:* Vereinigte Staaten von Amerika *(United States of America).*

Quellen: (28)

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

| **Studie** | **Gruppe A** | **Gruppe B** | **Gruppe C (*Open Label* Substudie)** [a] |
|---|---|---|---|
| iNNOVATE | Ibrutinib (p. o.): 420 mg einmal täglich<br>+<br>Rituximab (i. v.) 375 mg/m$^2$ wöchentlich über 4 Wochen, gefolgt von einer zweiten 4-wöchigen Rituximab Behandlungsphase nach einem Intervall von 3 Monaten | Placebo (p. o.): einmal täglich<br>+<br>Rituximab (i. v.) 375 mg/m$^2$ wöchentlich über 4 Wochen, gefolgt von einer zweiten 4-wöchigen Rituximab Behandlungsphase nach einem Intervall von 3 Monaten | Ibrutinib (p. o.): 420 mg einmal täglich |

a: Behandlungsarm C (Ibrutinib Monotherapie, *Open Label* Substudie) wird für die vorliegende Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

Abkürzungen: i. v.: intravenös; m$^2$: Quadratmeter; mg: Milligramm; p. o.: *per os;* RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie *(Randomized Controlled Trial.).*

Quellen: (28)

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

| | **iNNOVATE (Ibrutinib + Rituximab)** | **iNNOVATE (Placebo + Rituximab)** |
|---|---|---|
| N | 75 | 75 |
| Alter (Jahre) | | |
| Median | 70,0 | 68,0 |
| Spanne | 36,0; 89,0 | 39,0; 85,0 |
| Geschlecht [n (%)] [a] | | |
| m | 45 (60,0) | 54 (72,0) |
| w | 30 (40,0) | 21 (28,0) |
| Ethnizität [n (%)] [a] | | |
| weiß | 58 (77,3 %) | 60 (80,0 %) |
| andere | 4 (5,4 %) | 1 (1,3 %) |
| unbekannt | 13 (17,3 %) | 14 (18,7 %) |
| Herkunft [n (%)] [a] | | |
| nicht latein-amerikanisch oder hispanisch | 72 (96,0 %) | 74 (98,7 %) |
| latein-amerikanisch oder hispanisch | 3 (4,0 %) | 1 (1,3 %) |
| unbekannt | 0 (0,0 %) | 0 (0,0 %) |

| | **iNNOVATE (Ibrutinib + Rituximab)** | **iNNOVATE (Placebo + Rituximab)** |
|---|---|---|
| ECOG PS [n (%)] [a] | | |
| 0 | 39 (52,0 %) | 37 (49, %3) |
| 1 | 32 (42,7 %) | 32 (42,7 %) |
| 2 | 4 (5,3 %) | 6 (8,0 %) |
| Anzahl an Vorbehandlungen [n (%)] [a] | | |
| 0 | 34 (45,3 %) | 34 (45,3 %) |
| 1-2 | 34 (45,3 %) | 36 (48,0 %) |
| ≥ 3 | 7 (9,3 %) | 5 (6,7 %) |
| Monate seit Erstdiagnose [b] | | |
| Median | 50,4 | 55,9 |
| Spanne | 0,7; 257,2 | 0,5; 247,0 |
| *IPSSWM* Risiko bei Baseline [n (%)] [c] | | |
| niedrig | 15 (20,0 %) | 17 (22,7 %) |
| mittel | 33 (44,0 %) | 28 (37,3 %) |
| hoch | 27 (36,0 5) | 30 (40,0 %) |
| Serum-IgM [g/L] | | |
| Median | 32,9 | 31,8 |
| Spanne | 6,2; 77,6 | 5,9; 83,3 |
| $\beta_2$-Mikroglobulin [mg/L] | | |
| Median | 3,4 | 3,9 |
| Spanne | 1,37; 27,90 | 1,50; 11,60 |
| Zytopenie [n (%)] [a] | | |
| Hb ≤ 110 g/L | 44 (58,7 %) | 50 (66,7 %) |
| Thrombozytenzahl ≤ 100 × $10^9$/L | 4 (5,3 %) | 7 (9,3%) |
| ANC ≤ 1,5 × $10^9$/L | 4 (5,3 %) | 1 (1,3 %) |
| MYD88 und CXCR4 Mutationsstatus [n (%)] [a] | | |
| $MYD88^{L265P}$ | 58 (77,3 %) | 58 (77,3 %) |
| $MYD88^{WT}$ | 11 (14,7 %) | 9 (12,0 %) |
| $MYD88^{unbekannt}$ | 6 (8 %) | 8 (10,7 %) |
| $CXCR4^{WHIM}$ | 26 (34,7 %) | 23 (30,7 %) |
| $CXCR4^{WT}$ | 43 (57,3 %) | 44 (58,7 %) |
| $CXCR4^{unbekannt}$ | 8 (10,7 %) | 8 (10,7 %) |
| $MYD88^{WT}$/ $CXCR4^{WT}$ | 11 (14,7 %) | 9 (12,0 %) |
| $MYD88^{L265P}$/ $CXCR^{WT}$ | 32 (42,7 %) | 35 (46,7 %) |
| $MYD88^{L265P}$/ $CXCR4^{WHIM}$ | 26 (34,7 %) | 23 (30,7 %) |

| | **iNNOVATE (Ibrutinib + Rituximab)** | **iNNOVATE (Placebo + Rituximab)** |
|---|---|---|
| unbekannt/unbekannt | 6 (8,0 %) | 8 (10,7 %) |

a: Anteile ergeben durch Runden ggf. nicht 100 %.
b: Monate seit Erstdiagnose = (Erster Zeitpunkt der Studienmedikation – Zeitpunkt Diagnose) / 30,4375.
c: IPSSWM benennt die folgenden fünf .Risikofaktoren: Alter > 65 Jahre; Hämoglobin ≤ 11,5 g/dl; Plättchen ≤ 100 × $10^9$/L; $\beta_2$-Mikroglobulin > 3 mg/L und Serum-IgM Monoklonale Proteinkonzentration > 70 g/L. *Risk-at-baseline*-Kategorien sind wie folgt definiert - *low risk*: ≤ 1 Risikofaktor, ausgenommen Alter; *Intermediate risk*: 2 Risikofaktoren oder Alter >65 Jahre; High risk: > 2 Risikofaktoren.

Abkürzungen: ANC: absolute Anzahl neutrophiler Granulozyten *(Absolute Neutrophil Count)*; dl: Deziliter; ECOG PS: *Eastern Cooperative Oncology GroupPerformance Status*; g: Gramm; Hbg: Hämoglobin; IgM: Immunglobulin M; IPSSWM: *International Prognostic Scoring System for Waldenstrom's Macroglobulinemia;* m: männlich; L: Liter; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie *(Randomized Controlled Trial);* w: weiblich.

Quelle: (28)

*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.*

**iNNOVATE**

Patientenpopulation: Es wurden erwachsene Patienten über 18 Jahre mit unbehandeltem oder vorbehandeltem Morbus Waldenström in die Studie eingeschlossen, deren Erkrankung auf Basis der publizierten Kriterien des *consensus panel* des *Second International Workshop on WM* (35) diagnostiziert und als aktive Erkrankung gemäß *Second International Workshop on WM*-Empfehlungen (36) eingestuft wurde. Vorbehandelte Patienten mussten eine dokumentierte Krankheitsprogression oder ein Nichtansprechen auf die letzte Vortherapie (*stable disease*) aufweisen. Gemäß den Ein- und Ausschlusskriterien konnten Patienten, die refraktär auf eine Rituximab-haltige Therapie waren, dabei nicht in die randomisierte Studie eingeschlossen werden, kamen jedoch für den Arm C in Frage. Alle Studienteilnehmer mussten eine IgM-Proteinkonzentration im Serum von > 0,5 g/dl und einen ECOG PS von ≤ 2 aufweisen.

Intervention: Es wurden 420 mg Ibrutinib oral einmal täglich gegeben (Beginn an Tag 1 von Woche 1). Als Hintergrundtherapie erhielten sämtliche Studienteilnehmer Rituximab für insgesamt maximal acht Zyklen (375 mg Rituximab als i. v.-Infusion jeweils an Tag 1 von Woche 1-4 und an Tag 1 von Woche 17-20).

Vergleichstherapie: Studienteilnehmer erhielten drei Kapseln des Placebos oral einmal täglich (Beginn an Tag 1 von Woche 1). Als Hintergrundtherapie erhielten sämtliche Studienteilnehmer Rituximab für insgesamt maximal acht Zyklen (375 mg Rituximab als i. v.-Infusion jeweils an Tag 1 von Woche 1-4 und an Tag 1 von Woche 17-20).

Dauer der Studie: Die Studienteilnehmer erhielten für insgesamt maximal acht Zyklen Rituximab als Hintergrundtherapie und zusätzlich entweder Ibrutinib oder Placebo. Nach Beendigung der Rituximab-Therapie wurde die Behandlung mit Ibrutinib oder Placebo bis zur Krankheitsprogression oder einer auftretenden Intoleranz des Patienten oder bis zum Studienende fortgesetzt.

Analysezeitraum: Die Studie iNNOVATE wurde am 07. Juli 2014 initiiert. Die vorliegenden Ergebnisse beziehen sich auf Daten, die bis zum 26. Juni 2018 erhoben wurden. Zu diesem Zeitpunkt sind 57 *PFS* Ereignisse (bestätigt durch IRC) eingetreten, dies entspricht etwa 80 % der für die finale Analyse geplanten Gesamtzahl. Zusätzlich werden Daten einer Interimsanalyse vom 17. Oktober 2017 (56 PFS-Ereignissen, bestätigt durch IRC; entspricht ca 79 % der erwarteten *PFS* Ereignisse) zu den Endpunkten *progressionsfreies Überleben*, *Gesamtansprechen*, Gesundheitszustand anhand *EQ-5D VAS* und *FACIT-Fatigue*, Lebensqualität anhand *FACT-An* sowie *unerwünschte Ereignisse* berichtet.

Endpunkte: Der primäre Endpunkt der Studie war das *progressionsfreie Überleben*. Als weitere Endpunkte wurden das *Gesamtüberleben*, das *Gesamtansprechen* nach modifizierten Konsensus Responsekriterien des VI$^{th}$ IWWM, die *hämatologische Verbesserung*, die *Zeit bis zur nachfolgenden Therapie*, der Gesundheitszustand anhand *EQ-5D VAS* sowie *FACIT-Fatigue* und die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand *FACT-An* erhoben. Zudem wurden die während der Studie aufgetretenen unerwünschten Ereignisse dokumentiert und ausgewertet.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext: Die Studie wurde in Studienzentren in den Vereinigten Staaten von Amerika, Europa, Kanada und Australien durchgeführt.

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

*Anteil der Rituximab-Monotherapie-geeigneten Patienten im Anwendungsgebiet*

Im Rahmen eines Beratungsgesprächs zur zVT für das vorliegende Anwendungsgebiet wurde durch den G-BA die Frage aufgeworfen, wie relevant der Anteil der Patienten im Anwendungsgebiet ist, für die eine Rituximab-Monotherapie eine geeignete Therapieoption darstellt, insbesondere im Hinblick darauf, dass mit Ibrutinib als Einzelsubstanz eine zugelassene Therapieoption für Patienten, die nicht für eine Chemotherapie geeignet sind, vorliegt. Im Folgenden wird dargelegt, dass es zwar einen Anteil an Patienten gibt, für die eine Rituximab-Monotherapie eine geeignete Therapieoption ist. Dieser Anteil lässt sich jedoch nicht eindeutig identifizieren.

In aktuellen Leitlinien wird neben Ibrutinib weiterhin eine Rituximab-Monotherapie als Therapiealternative für ältere und komorbide Patienten bzw. Patienten, die nicht für eine Chemo-Immuntherapie geeignet sind, erwähnt (37, 38). Während Ibrutinib für Chemo-Immuntherapie-ungeeignete Patient mit sowohl niedriger als auch hoher Tumorlast empfohlen wird, sollte eine Rituximab-Monotherapie eher bei Patienten mit niedriger Tumorlast in Betracht gezogen werden (38). Patienten, die auf eine Rituximab-haltige Therapie refraktär sind, sollten eine Ibrutinib-Monotherapie erhalten. Die *European Society for Medical Oncology* (ESMO)-Leitlinie nennt für Patienten mit Neuropathien neben Chemo-Immuntherapien auch eine Rituximab-Monotherapie als Behandlungsoption (38). Eine Ibrutinib-Monotherapie wird in der ESMO-Leitlinie für diese Patienten nicht angeführt. Allerdings kann laut Empfehlungen des IWWM-8 Consensus Panel für die Untersuchung und Behandlung von IgM- und Morbus Waldenström assoziierter peripherer Neuropathie neben Chemo-Immuntherapien oder einer Rituximab-Monotherapie auch Ibrutinib für die Behandlung von Patienten mit Morbus Waldenström und peripheren Neuropathien in Frage kommen (39). Laut Fachinformation besteht für die Behandlung mit Ibrutinib lediglich für Patienten, die Johanniskraut-haltige Präparate einnehmen, eine Gegenanzeige, nicht aber für Patienten mit Neuropathien (4). Aus diesen Gründen ist es zum jetzigen Zeitpunkt nicht möglich, eine eindeutige Patientengruppe zu benennen, die zwar für eine Behandlung mit einer Rituximab-Monotherapie, aber nicht für Ibrutinib als Einzelsubstanz, geeignet ist.

<u>Relevanz der iNNOVATE für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens:</u>

Die iNNOVATE wurde als randomisierte kontrollierte pivotale Zulassungsstudie für Ibrutinib in Kombination mit Rituximab für die Behandlung des Morbus Waldenström geplant.

Rituximab stellte zum Zeitpunkt der iNNOVATE-Studienplanung eine wichtige Therapieoption, insbesondere im internationalen Kontext der Studiendurchführung, dar (40). Aufgrund seiner Wirksamkeit und relativ guten Verträglichkeit wurde Rituximab als Monotherapie zum Zeitpunkt der Studienplanung vor allem für ältere und komorbide Patienten als Therapieoption empfohlen (41). Im Rahmen eines *Joint EMA-Health Technology Assessment (HTA) Scientific Advic*e im Jahr 2014 akzeptierte die *EMA/Scientific Advice Working Party* eine Rituximab-Monotherapie als adäquaten Komparator, um Nutzen und Risiko für die Patientenpopulation in der vorliegenden Studie zu bewerten (42). Zum Zeitpunkt des Studienbeginns der iNNOVATE war Ibrutinib als Einzelsubstanz noch nicht von der FDA oder der EMA für die Behandlung des Morbus Waldenström zugelassen.

Im Vergleichsarm der iNNOVATE-Studie wurden alle Patienten mit Placebo + Rituximab behandelt. Die verabreichte Rituximab-Monotherapie entspricht nicht der zVT, die der G-BA als patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Allgemeinzustands und ggf. von Vortherapien für die Bewertung des Zusatznutzens benannt hat. Mit Blick auf die Ein- und Ausschlusskriterien der iNNOVATE ist davon auszugehen, dass für einen Teil der Patienten im Vergleichsarm aus heutiger Sicht eine andere Therapie als eine Rituximab-Monotherapie in Frage kommen würde. Für vorbehandelte Patienten, die auf eine Rituximab-haltige Therapie refraktär waren, wurde im Rahmen eines Protokoll-Amendments der Arm C eröffnet, in dem Rituximab-refraktären Patienten mit einer Ibrutinib-Monotherapie eine geeignete Therapieoption zur Verfügung stand. Für nicht-vorbehandelte Patienten oder vorbehandelte Patienten, die für eine weitere Rituximab-Behandlung in Frage kamen, war keine patientenindividuelle Therapie in der Studie vorgesehen.

Als Patientengruppe, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet ist, und für die eine Rituximab-Monotherapie ein mögliche Behandlungsoption darstellt, werden in den Leitlinien ältere und komorbide Patienten genannt. Allerdings existiert bei der Behandlung des Morbus Waldenström keine evidenzbasierte Altersgrenze, ab welcher die Patienten nicht mehr für eine Chemo-Immuntherapie in Frage kommen. Da keine klare Altersgrenze existiert und in der iNNOVATE-Studie Komorbiditäten nicht systematisch erhoben wurden, ist es nicht möglich, innerhalb der Studie Patienten zu identifizieren, für die eine Rituximab-Monotherapie die geeignete Therapieoption darstellte. Aus diesen Gründen lässt sich keine relevante Rituximab-Population identifizieren, so dass ein Zuschnitt auf eine relevante Studienpopulation für die vorliegende Nutzenbewertung nicht möglich ist. Zusammenfassend entspricht der Vergleichsarm der iNNOVATE weder der vom G-BA benannten zVT noch lässt sich ein Zuschnitt auf eine relevante Teilpopulation vornehmen, so dass die vorliegende Studie nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen wird.

Die Studie iNNOVATE ist hingegen geeignet, um den medizinischen Nutzen basierend auf der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Ibrutinib in Kombination mit Rituximab für eine breite Patientenpopulation einschließlich Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie geeignet sind, zu beschreiben.

#### 4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-16: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz | Verdeckung der Gruppenzuteilung | Verblindung | | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial auf Studienebene |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Patient | Behandelnde Personen | | | |
| iNNOVATE | ja | ja | ja | Ja | ja | ja | niedrig |
| Abkürzungen: RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie *(Randomized Controlled Trial).* | | | | | | | |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

**<u>iNNOVATE</u>**

Bei der Studie iNNOVATE handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde Phase III-Studie. Die Randomisierung der eingeschlossenen Teilnehmer erfolgte mit Hilfe eines *Interactive Web Response*-System (IWRS). Sowohl Studienteilnehmer als auch die behandelnden Prüfärzte waren verblindet. Die Option für Studienteilnehmer, aus dem Kontrollarm zu einer *next-line* Ibrutinib-Monotherapie zu wechseln, hat daher keinen verzerrenden Einfluss auf die Ergebnisse der erhobenen Endpunkte in Behandlungsarm A und Behandlungsarm B. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es wurden auf Studienebene keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial der Studie iNNOVATE ist somit als niedrig anzusehen.

### 4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

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

| **Endpunkte** | | **iNNOVATE, 1. Datenschnitt** | **iNNOVATE, 2. Datenschnitt** |
|---|---|---|---|
| **Mortalität** | | ja [a] | ja |
| **Morbidität** | **Progressionsfreies Überleben** | ja | ja |
| | **Ansprechen** | ja | ja |
| | **Hämatologische Verbesserung** | ja | ja |
| | **Zeit bis zur nachfolgenden Therapie** | ja | ja |
| | **EQ-5D VAS** | ja | ja |
| | **FACIT-Fatigue** | ja | ja |
| **Gesundheitsbezogene Lebensqualität** | **FACT-An** | ja | ja |
| **Sicherheit und Verträglichkeit** | | ja | ja |

a: Für die Studie iNNOVATE war laut Protokoll im 1. Datenschnitt (Interimsanalyse) die Erhebung des Gesamtüberlebens formal nicht vorgesehen. Ergebnisse zum *Gesamtüberleben* basieren auf Nachberechnungen und werden im Dossier dennoch dargestellt.

Abkürzungen: EQ-5D VAS: visuelle Analogskala des EuroQoL 5 Dimensions 5 Levels Questionnaire; FACIT: *The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy*; FACT-An: *Functional Assessment of Cancer Therapy-Anemia; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (Randomized Controlled Trial).*

#### 4.3.1.3.1 Endpunkt – RCT

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

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

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

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

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

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

#### 4.3.1.3.1.1 Mortalität (Gesamtüberleben) – RCT

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

Tabelle 4-18: Operationalisierung der Mortalität – *Gesamtüberleben*

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| iNNOVATE | Gesamtüberleben: Zeitspanne von der Randomisierung bis zum Eintritt des Todes jeglicher Ursache. Wenn der Studienteilnehmer am Leben ist oder der Gesundheitszustand unbekannt ist, wird der Tag zensiert, an dem der Studienteilnehmer zuletzt bekannt am Leben war.<br>Das Gesamtüberleben wird im 1. Datenschnitt (Interimsanalyse) planungsgemäß nicht erhoben. Die hier dargestellten Ergebnisse basieren auf Nachberechnungen. |
| Quellen: (28) | |

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

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

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

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|---|---|---|---|---|---|---|
| iNNOVATE | niedrig | Ja | Ja | Ja | ja | niedrig |
| Abkürzungen: randomisierte kontrollierte klinische Studie *(Randomized Controlled Trial).* | | | | | | |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei der Studie iNNOVATE handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv kontrollierte, verblindete Phase III Studie im Parallelgruppendesign. Der Eintritt des Todes ist ein objektives Kriterium, dessen Beurteilung frei von Subjektivität erfolgen kann. 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 dargestellt, so dass ein möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Es wurden keine sonstigen verzerrende Effekte identifizieren, so dass das Verzerrungspotential für den Endpunkt Gesamtüberleben als niedrig anzusehen ist.

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

Für die Studie iNNOVATE war laut Protokoll im 1. Datenschnitt (Interimsanalyse) die Erhebung des Gesamtüberlebens formal nicht vorgesehen und basieren auf Nachberechnungen. Die Ergebnisse zum Endpunkt *Gesamtüberleben* sind in der nachfolgenden *Tabelle 4-20* dargestellt.

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

| **Studie** | **Behandlungsarm** | **Patienten mit Ereignis n/N (%)** [a] | **Median [95 %-KI]** | **HR [95 %-KI] p-Wert** [b] |
|---|---|---|---|---|
| 1. Datenschnitt (17.10.2017) | | | | |
| iNNOVATE [c] | Ibrutinib + Rituximab | 4/75 (5,3 %) | NA [NA; NA] | 0,60 [0,17; 2,15] p = 0,4368 |
| | Placebo + Rituximab | 6/75 (8,0 %) | NA [NA; NA] | |
| 2. Datenschnitt (26.06.2018) | | | | |
| iNNOVATE | Ibrutinib + Rituximab | 5/75 (6,7 %) | NA [NA; NA] | 0,57 [0,19; 1,76] p = 0,3299 |
| | Placebo + Rituximab | 8/75 (10,7 %) | 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 WM IPSS (Gering, Intermediär, Hoch) und Vorbehandlung (0, ≥ 1). Ein HR < 1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Rituximab an.
c: Eine Auswertung des *Hazard Ratio* ohne Stratifizierungsfaktoren ist im Studienbericht iNNOVATE (28) zu finden.

Abkürzungen: HR: *Hazard Ratio*; WM IPSS: *International Prognostic Scoring System for Morbus Waldenstrom*; 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).*

Quellen: (28, 43)

Zum 1. Datenschnitt sind, nach einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 26,71 Monaten im Ibrutinib + Rituximab-Arm und 25,96 Monaten im Placebo + Rituximab-Arm, insgesamt 4 Todesfälle im Ibrutinib + Rituximab-Arm und 6 Todesfälle im Placebo + Rituximab-Arm zu verzeichnen. Das mediane Gesamtüberleben wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Die *Hazard Ratio* beträgt zum 1. Datenschnitt 0,60 (95 %-KI: [0,17; 2,15], p = 0,4368). Dieses bedeutet eine Reduktion des Sterberisikos um ca. 40 % durch das Ibrutinib + Rituximab-Regime, die jedoch nicht statistisch signifikant ist.

Zum 2. Datenschnitt sind, nach einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 34,07 Monaten im Ibrutinib + Rituximab-Arm und 32,95 Monaten im Placebo + Rituximab-Arm, insgesamt 5 Todesfälle im Ibrutinib + Rituximab-Arm und 8 Todesfälle im Placebo + Rituximab-Arm zu verzeichnen. Das mediane Gesamtüberleben wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Die *Hazard Ratio* beträgt zum 2. Datenschnitt 0,57 (95 %-KI: [0,19; 1,76], p = 0,3299). Dieses bedeutet eine Reduktion des Sterberisikos um ca. 43 % durch das Ibrutinib + Rituximab-Regime, die jedoch nicht statistisch signifikant ist.

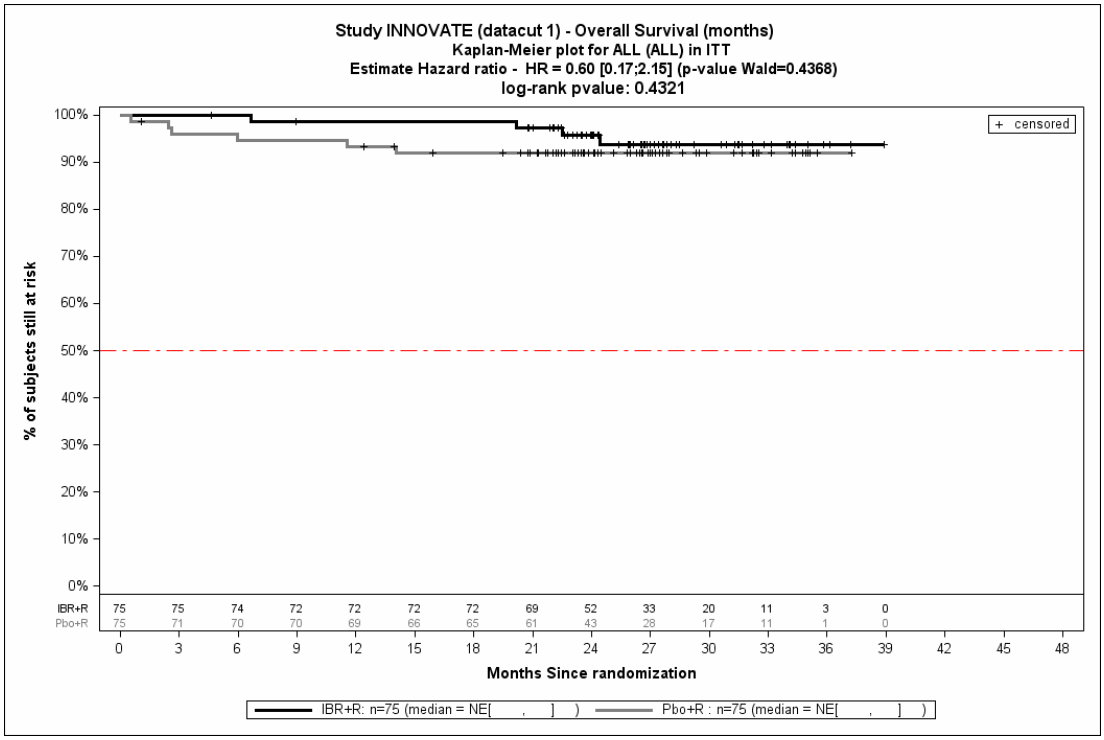



Abbildung 4-3: Kaplan-Meier Kurve für *Gesamtüberleben*, Ibrutinib + Rituximab vs. Placebo + Rituximab, 1. Datenschnitt

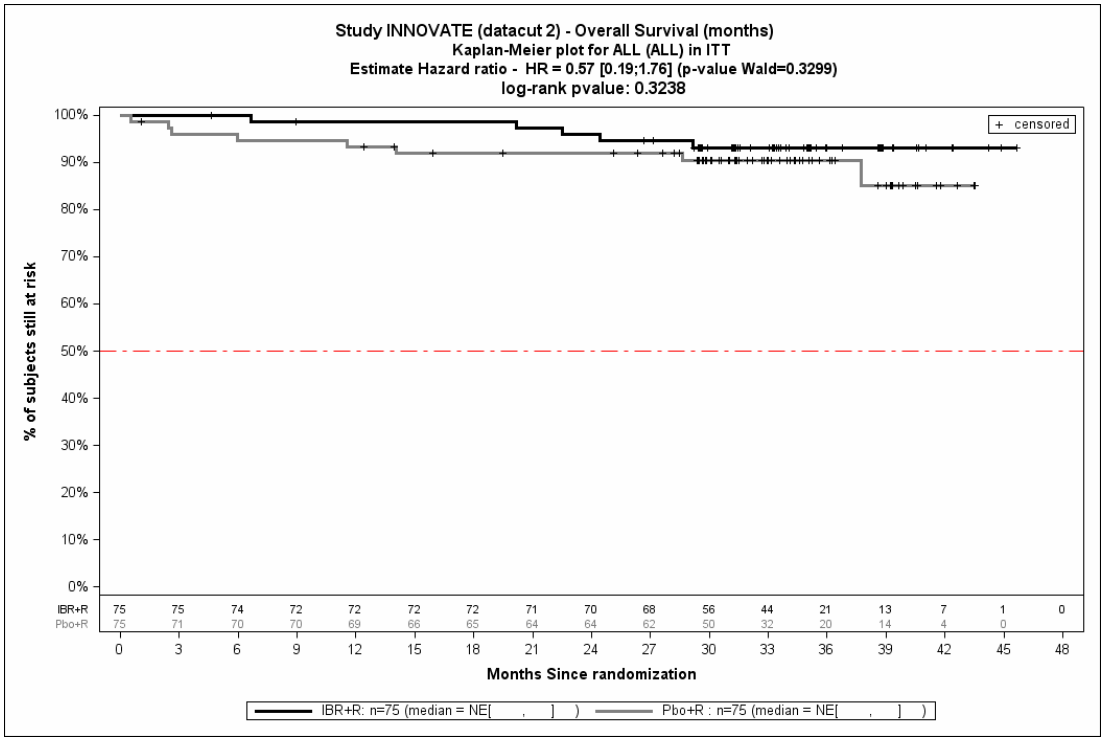



Abbildung 4-4: Kaplan-Meier Kurve für *Gesamtüberleben*, Ibrutinib + Rituximab vs. Placebo + Rituximab, 2. Datenschnitt

Die Abbildung 4-3 und Abbildung 4-4 zeigen die korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamtüberleben* für die ITT-Population für den 1. und 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.*

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

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

#### 4.3.1.3.1.2 Morbidität – RCT

##### 4.3.1.3.1.2.1 Progressionsfreies Überleben (PFS)

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

Tabelle 4-21: Operationalisierung von *progressionsfreiem Überleben*

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| iNNOVATE | Progressionsfreies Überleben: Zeitspanne von der Randomisierung bis zur Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache beurteilt durch ein IRC. Studienteilnehmer, die zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts keine IRC-bestätigte Krankheitsprogression haben und nicht verstorben sind, werden zum Zeitpunkt zensiert, an dem sie zuletzt ohne IRC-bestätigter Krankheitsprogression sind.<br>Die Definition der Krankheitsprogression erfolgte gemäß der modifizierten Konsensus-Responsekriterien des VI$^{th}$ *International Workshop on WM* (IWWM) 2014 (11):<br>• Anstieg der IgM-Proteinkonzentration im Serum von ≥ 25 % mit einer totalen Erhöhung von mindestens 500 mg/dl zum Nadir [a]<br>  o Ist die IgM-Proteinkonzentration im Serum das einzige Kriterium zur Bestimmung einer Krankheitsprogression, muss die initiale IgM-Konzentration bestätigt werden<br>• Auftreten neuer Lymphknoten mit einem Durchmesser > 1,5 cm, Erhöhung des Durchmesser-Summenprodukts von mehr als einem Lymphknoten um ≥ 50 % zum Nadir, oder Vergrößerung des längsten Durchmessers eines zuvor identifizierten Lymphknotens > 1 cm um ≥ 50 % Erhöhung (kurze Achse) [b]<br>• Auftreten einer neuen Splenomegalie oder eine Vergrößerung der Milz um ≥ 50 % zum Nadir [b]<br>• Auftreten einer neuen extranodalen Erkrankung [b,c]<br>• Neue oder wiederkehrende Beteiligung des Knochenmarks<br>• Neue symptomatische Erkrankung basierend auf einem malignen Pleuraerguss, Bing Neel (Morbus Waldenström Zentralnervensystem Erkrankung) Syndrom, Amyloidose oder *Light Chain Deposition Disease* oder andere Paraprotein-vermittelte Erkrankung |
| a: Der Nadir für die IgM-Proteinkonzentration im Serum ist definiert als die geringste gemessene IgM-Proteinkonzentration im Serum seit Baseline-Untersuchung unter Ausschluss von Messungen innerhalb von 35 Tagen nach der Plasmapherese.<br>b: Zur weiteren Abklärung des Auftretens oder der Progression einer bereits vorhandenen nodalen und extranodalen Erkrankung.<br>c: Eine messbare extranodale Erkrankung sollte wie eine nodale Erkrankung beurteilt werden<br>Abkürzungen: cm: Zentimeter; dl: Deziliter; mg: Milligramm; IgM: Immunglobin M; IRC: unabhängiges Bewertungsgremium *(Independent Review Comittee)*; IWWM: *International Workshop on Waldenström's Makroglobulinämie*.<br>Quellen: (28) | |

*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 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für das *progressionsfreie Überleben* (PFS) 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** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| iNNOVATE | niedrig | Ja | ja | Ja | Ja | niedrig |
| Abkürzungen: ITT: *Intention to treat*; PFS: progressionsfreies Überleben *(Progression-free Survival*); RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie *(Randomized Controlled Trial).* | | | | | | |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei der Studie iNNOVATE handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv kontrollierte, verblindete Phase III Studie im Parallelgruppendesign. Der Endpunkt *progressionsfreies Überleben* wurde verblindet 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 dargestellt, so dass ein möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Es wurden keine sonstigen verzerrende Effekte identifizieren, so dass das Verzerrungspotential für den Endpunkt *progressionsfreies Überleben* als niedrig anzusehen ist.

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

Tabelle 4-23: Ergebnisse für Morbidität – *progressionsfreies Überleben* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **Studie** | **Behandlungsarm** | **Patienten mit Ereignis n/N (%)** [a] | **Median [95 %-KI]** | **HR [95 %-KI] p-Wert** [b] |
|---|---|---|---|---|
| 1. Datenschnitt (17.10.2017) | | | | |
| iNNOVATE [c] | Ibrutinib + Rituximab | 14/75 (18,7 %) | NA [34,99; NA] | 0,20 [0,11; 0,38] p < 0,0001 |
| | Placebo + Rituximab | 42/75 (56,0 %) | 20,27 [13,70; 27,60] | |

| Studie | Behandlungsarm | Patienten mit Ereignis n/N (%) [a] | Median [95 %-KI] | HR [95 %-KI] p-Wert [b] |
|---|---|---|---|---|
| 2. Datenschnitt (26.06.2018) | | | | |
| iNNOVATE | Ibrutinib + Rituximab | 15/75 (20,0 %) | NA [34,99; NA] | 0,20 [0,11; 0,38] p < 0,0001 |
| | Placebo + Rituximab | 42/75 (56,0 %) | 20,27 [13,70; 27,60] | |

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 WM IPSS (Gering, Intermediär, Hoch) und Vorbehandlung (0, ≥ 1). Ein HR < 1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Rituximab an.
c: Eine Auswertung des *Hazard Ratio* ohne Stratifizierungsfaktoren ist im Studienbericht iNNOVATE (28) zu finden.

Abkürzungen: HR: *Hazard Ratio*; WM IPSS: International Prognostic Scoring System for Morbus Waldenstrom; ITT: *Intent-to-Treat*; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar.

Quellen: (28, 43)

Zum 1. Datenschnitt ist im Ibrutinib + Rituximab-Arm bei 14 Studienteilnehmern (18,7 %) ein Ereignis für den Endpunkt *progressionsfreies Überleben* zu beobachten. Im Placebo + Rituximab-Arm tritt bei 42 Studienteilnehmern (56,0 %) ein Ereignis auf. Das mediane *progressionsfreie Überleben* wird zu diesem Datenschnitt im Ibrutinib + Rituximab-Arm nicht erreicht und beträgt im Placebo + Rituximab–Arm 20,27 Monate (95 %-KI: [13,70; 27,60], p < 0,001). Für den Vergleich zwischen dem Ibrutinib + Rituximab und dem Placebo + Rituximab-Arm ergibt sich eine *Hazard Ratio* von 0,20 (95 %-KI: [0,11; 0,38], p < 0,0001). Durch das Ibrutinib + Rituximab-Regime verringert sich somit das Risiko für eine Krankheitsprogression bzw. den Tod statistisch signifikant um 80 % im Vergleich zum Placebo + Rituximab–Regime.

Zum 2. Datenschnitt ist im Ibrutinib + Rituximab-Arm bei 15 Studienteilnehmern (20,0 %) ein Ereignis für den Endpunkt *progressionsfreies Überleben* zu beobachten. Im Placebo + Rituximab-Arm tritt bei 42 Studienteilnehmern (56,0 %) ein Ereignis auf. Das mediane *progressionsfreie Überleben* wird zu diesem Datenschnitt im Ibrutinib + Rituximab-Arm nicht erreicht und beträgt im Placebo + Rituximab–Arm 20,27 Monate (95 %-KI: [13,70; 27,60], p < 0,0001). Für den Vergleich zwischen dem Ibrutinib + Rituximab und dem Placebo + Rituximab-Arm ergibt sich eine *Hazard Ratio* von 0,20 (95 %-KI: [0,11; 0,38], p < 0,0001). Durch das Ibrutinib + Rituximab-Regime verringert sich somit das Risiko für eine Krankheitsprogression bzw. den Tod statistisch signifikant um 80 % im Vergleich zum Placebo + Rituximab–Regime.

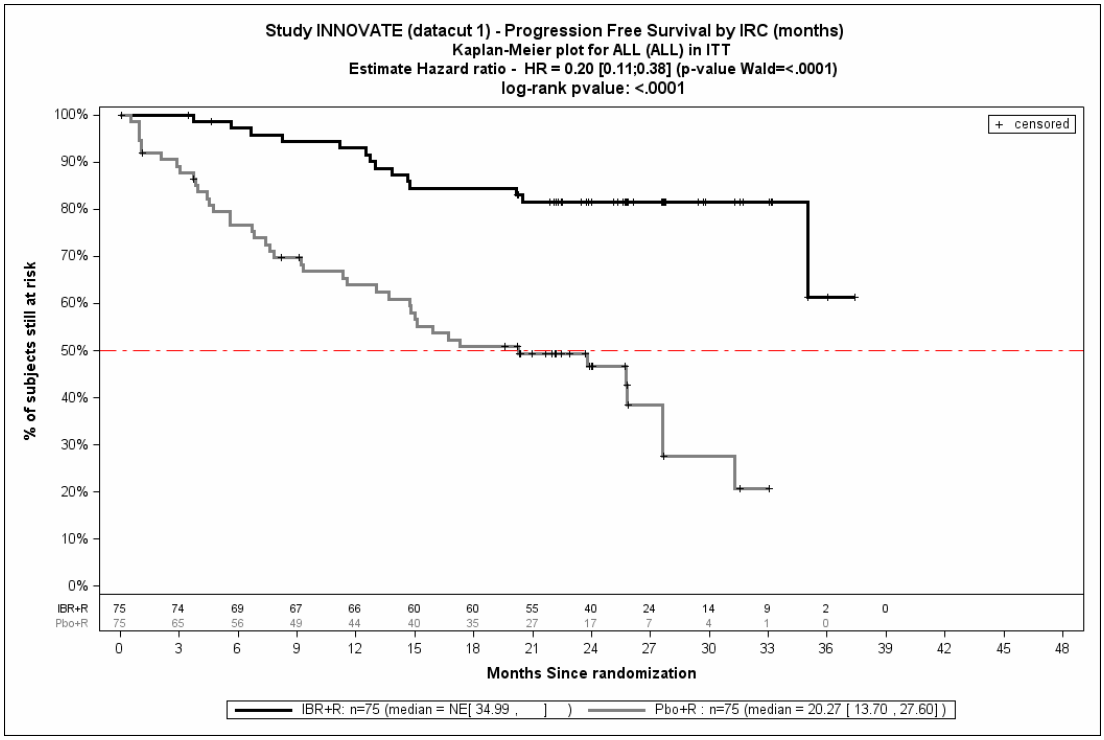



Abbildung 4-5: Kaplan-Meier Kurve für p*rogressionsfreies Überleben*, Ibrutinib + Rituximab vs. Placebo + Rituximab, 1. Datenschnitt

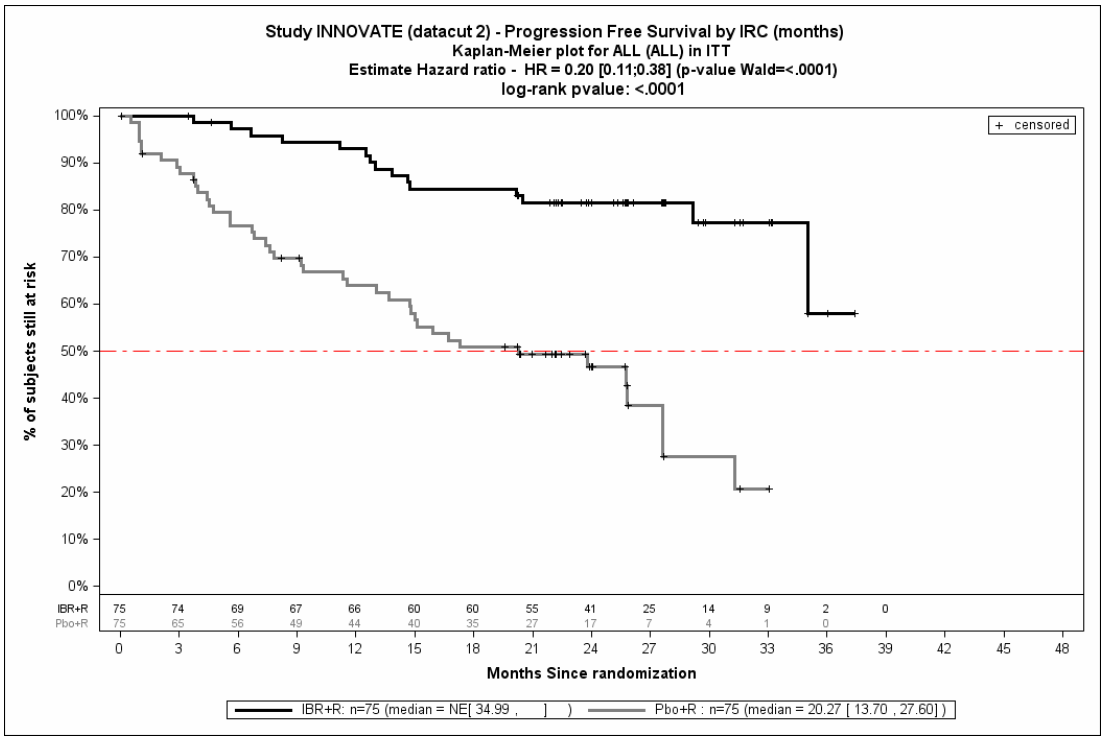



Abbildung 4-6: Kaplan-Meier Kurve für p*rogressionsfreies Überleben*, Ibrutinib + Rituximab vs. Placebo + Rituximab, 2. Datenschnitt

Die Abbildung 4-5 und Abbildung 4-6 zeigen die korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *progressionsfreies Überleben* für die ITT-Population für den 1. und 2. Datenschnitt. Der statistisch signifikante Vorteil von Ibrutinib + Rituximab in Bezug auf das *progressionsfreie Überleben* wird sowohl zum 1. als auch zum 2. Datenschnitt in der Kaplan-Meier-Kurve deutlich.

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

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

#### 4.3.1.3.1.2.2 Gesamtansprechen

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

Tabelle 4-24: Operationalisierung des Endpunkts *Gesamtansprechen*

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| iNNOVATE | Gesamtansprechen: Die Gesamtansprechrate ist definiert als Anteil der Studienteilnehmer mit mindestens partiellem Ansprechen, beurteilt durch ein IRC gemäß modifizierten Konsensus-Responsekriterien des VI$^{th}$ IWWM (11).<br>Partielles Ansprechen:<br>• Reduktion der IgM-Proteinkonzentration im Serum um mindestens 50 % zur *Baseline*<br>• Reduktion der Lymphadenopathie [a]/Splenomegalie, falls vorhanden zur *Baseline*<br>Sehr gutes partielles Ansprechen:<br>• Reduktion der IgM Proteinkonzentration im Serum um mindestens 90 % zur *Baseline* oder IgM-Konzentrationen im Normalbereich<br>• Reduktion der Lymphadenopathie [a]/Splenomegalie, falls vorhanden zur *Baseline*<br>Vollständiges Ansprechen:<br>• IgM-Proteinkonzentration im Serum im Normalbereich<br>• Abwesenheit von monoklonalem Protein basierend auf Immunfixierung (Bestätigung durch eine zweite Immunfixierung zu jeglichem Zeitpunkt erforderlich)<br>• Kein histologischer Nachweis einer Beteiligung des Knochenmarks<br>• Vollständige Aufhebung der Lymphadenopathie [a]/Splenomegalie, falls vorhanden zur *Baseline* |
| a: Summenprodukt mehrerer Lymphknoten (basierend auf Computertomographie-Messungen) oder längster Durchmesser eines betroffenen Lymphknotens<br>Abkürzungen: IRC: unabhängiges Bewertungsgremium *(Independent Review Committee)*, IgM: Immunglobin M; IWWM: *International Workshop on Waldenström's Makroglobulinämie.*<br>Quelle: (28) | |

*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 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für das *Gesamtansprechen* 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** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| iNNOVATE | niedrig | ja | Ja | Ja | ja | niedrig |

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

Bei der Studie iNNOVATE handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie. Die Daten zum Ansprechen wurden verblindet erhoben. Die Daten zum *Gesamtansprechen* wurden verblindet durch ein IRC erhoben. Das Ansprechen auf die Therapie wurde durch das IRC anhand der modifizierten Konsensus-Responsekriterien des VI$^{th}$ IWWM 2014 ermittelt. 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. Auf Studienebene ergibt der Abgleich von Studienprotokoll, statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Damit kann der Endpunkt Ansprechen als niedrig verzerrt angesehen werden.

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

Tabelle 4-26: Ergebnisse für Morbidität – *Gesamtansprechen* (ORR) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **Studie** | **Ibrutinib + Rituximab** | **Placebo + Rituximab** | **Ibrutinib + Rituximab vs. Placebo + Rituximab** | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **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]** |
| 1. Datenschnitt (17.10.2017) | | | | | |
| iNNOVATE | 54/75 (72,0 %) | 24/75 (32,0 %) | 5,41 [2,62; 11,19] p < 0,0001 | 2,30 [1,59; 3,32] p < 0,0001 | 40,80 % [26,10 %; 55,60 %] p < 0,0001 |
| 2. Datenschnitt (26.06.2018) | | | | | |
| iNNOVATE | 54/75 (72,0 %) | 24/75 (32,0 %) | 5,41 [2,62; 11,19] p < 0,0001 | 2,30 [1,59; 3,32] p < 0,0001 | 40,80 % [26,10 %; 55,60 %] p < 0,0001 |

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 WM IPSS (Gering, Intermediär, Hoch) und Vorbehandlung (0, ≥ 1). Ein OR/RR/RD > 1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Rituximab an.

Abkürzungen: ITT: *Intention to treat*; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; OR: *Odds Ratio*; ORR: Gesamtansprechen (*Overall Response Rate*); RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie *(Randomized Controlled Trial)*; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; WM IPSS: International Prognostic Scoring System for Morbus Waldenstrom.

Quellen: (28, 43)

Zum 1. und zum 2. Datenschnitt ist im Ibrutinib + Rituximab-Arm bei 54 Studienteilnehmern (72,0 %) ein mindestens partielles Ansprechen zu beobachten. Im Placebo + Rituximab-Arm tritt bei 24 Studienteilnehmern (32,0 %) ein mindestens partielles Ansprechen auf. Für den Vergleich zwischen dem Ibrutinib + Rituximab- und dem Placebo + Rituximab-Arm ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten des Ibrutinib + Rituximab-Arms (*Odds Ratio* 5,41 (95 %-KI: [2,62; 11,19], p < 0,0001).

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

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

#### 4.3.1.3.1.2.3 Hämatologische Verbesserung

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

Tabelle 4-27: Operationalisierung der *hämatologischen Verbesserung*

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| iNNOVATE | Hämatologische Verbesserung: Konzentrationsänderungen des Hämoglobinspiegels von *Baseline* im Verlauf der Therapie.<br>Anzahl der Studienteilnehmer, die eine anhaltende hämatologische Verbesserung erreichten. Eine Verbesserung ist als Veränderung des Hämoglobin-Levels im Vergleich zur Baseline über einen transfusionsfreien Zeitraum von ≥ 56 Tagen definiert. |
| Quelle: (28) | |

*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 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die *hämatologische Verbesserung* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Bei der Studie iNNOVATE handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv kontrollierte, verblindete Phase III Studie im Parallelgruppendesign. Die Daten zum Endpunkt *Hämatologische Verbesserung* werden verblindet 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 dargestellt, so dass ein möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Es wurden keine sonstigen verzerrende Effekte identifizieren, so dass das Verzerrungspotential für den Endpunkt *Hämatologische Verbesserung* als niedrig anzusehen

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

Tabelle 4-29: Ergebnisse für Morbidität – *Hämatologische Verbesserung* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **Studie** | **Ibrutinib + Rituximab** | **Placebo + Rituximab** | **Ibrutinib + Rituximab vs. Placebo + Rituximab** | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **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]** |
| 1. Datenschnitt (17.10.2017) | | | | | |
| iNNOVATE | 55/75 (73,3 %) | 31/75 (41,3 %) | 5,27 [2,40; 11,56] p < 0,0001 | 1,82 [1,36; 2,43] p < 0,0001 | 33,30 % [19,40 %; 47,20 %] p < 0,0001 |
| 2. Datenschnitt (26.06.2018) | | | | | |
| iNNOVATE | 55/75 (73,3 %) | 31/75 (41,3 %) | 5,26 [2,40; 11,56] p < 0,0001 | 1,82 [1,36; 2,43] p < 0,0001 | 33,30 % [19,40 %; 47,20 %] p < 0,0001 |

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 + Rituximab an.

Abkürzungen: ITT: *Intention to treat*; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; OR: *Odds Ratio*; ORR: Gesamtansprechen; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie *(Randomized Controlled Trial)*; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko.

Quellen: (28, 43)

Zum 1. und 2. Datenschnitt ist im Ibrutinib + Rituximab-Arm bei 55 Studienteilnehmern (73,3 %) das Ereignis der *hämatologischen Verbesserung* zu beobachten. Im Placebo + Rituximab-Arm tritt bei 31 Studienteilnehmern (41,3 %) ein Ereignis auf. Für den Vergleich zwischen dem Ibrutinib + Rituximab und dem Placebo + Rituximab-Arm ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten des Ibrutinib + Rituximab-Arms (*Odds Ratio* 5,26 (95 %-KI: [2,40; 11,56], p < 0,0001).

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

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

#### 4.3.1.3.1.2.4 Zeit bis zur nachfolgenden Therapie

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

Tabelle 4-30: Operationalisierung der *Zeit bis zur nachfolgenden Therapie*

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| iNNOVATE | Zeit bis zur nachfolgenden Therapie: Zeitspanne zwischen Randomisierung und Beginn einer weiterführenden Morbus Waldenström-Behandlung. Studienteilnehmer, die keine weiterführende Behandlung erhielten, werden zum Zeitpunkt der letzten Studienvisite zensiert. |
| Quelle: (28) | |

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

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

Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die *Zeit bis zur nachfolgenden 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 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| iNNOVATE | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| Abkürzungen: ITT: *Intention to treat*; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie *(Randomized Controlled Trial).* | | | | | | |

Bei der Studie iNNOVATE handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv kontrollierte, verblindete Phase III Studie im Parallelgruppendesign. Die Daten zum Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden Therapie* werden verblindet 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 dargestellt, so dass ein möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Es wurden keine sonstigen verzerrende Effekte identifizieren, so dass das Verzerrungspotential für den Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden Therapie* als niedrig anzusehen ist.

*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 4-32: Ergebnisse für Morbidität – *Zeit bis zur nachfolgenden Therapie* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **Studie** | **Behandlungsarm** | **Patienten mit Ereignis n/N [a] (%)** | **Median [95 %-KI] (Monate)** | **HR [95 %-KI] p-Wert [b]** |
|---|---|---|---|---|
| 1. Datenschnitt (17.10.2017) | | | | |
| iNNOVATE [c] | Ibrutinib + Rituximab | 6/75 (8,0 %) | NA [NA; NA] | 0,10 [0,04; 0,23] p < 0,0001 |
| | Placebo + Rituximab | 41/75 (54,7 %) | 18,14 [11,11; NA] | |
| 2. Datenschnitt (26.06.2018) | | | | |
| iNNOVATE | Ibrutinib + Rituximab | 8/75 (10,7 %) | NA [NA; NA] | 0,11 [0,05; 0,23] p < 0,0001 |
| | Placebo + Rituximab | 44/75 (58,7 %) | 18,14 [11,11; 33,15] | |

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 WM IPSS (Gering, Intermediär, Hoch) und Vorbehandlung (0, ≥ 1). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Rituximab an.

c: Eine Auswertung des *Hazard Ratio* ohne Stratifizierungsfaktoren ist im Studienbericht iNNOVATE (28) zu finden.

Abkürzungen: 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)*; WM IPSS: *International Prognostic Scoring System for Morbus Waldenstrom.*

Quellen: (28, 43)

Zum 1. Datenschnitt begannen im Ibrutinib + Rituximab-Arm 6 Studienteilnehmer (8,0 %) eine nachfolgende Therapie. Im Placebo + Rituximab-Arm begannen 41 Studienteilnehmer (54,7 %) eine Folgetherapie. Die mediane Zeit bis zur nachfolgenden Therapie wird zu diesem Datenschnitt im Ibrutinib + Rituximab-Arm nicht erreicht und beträgt im Placebo + Rituximab-Arm 18,14 Monate (95 %-KI: [11,11; NA]). Für den Vergleich zwischen dem Ibrutinib + Rituximab- und dem Placebo + Rituximab-Arm ergibt sich eine *Hazard Ratio* von 0,10 (95 %-KI: [0,04; 0,23], p < 0,0001). Durch das Ibrutinib + Rituximab-Regime verringert sich somit das Risiko für eine nachfolgende Therapie statistisch signifikant um 90 % im Vergleich zum Placebo + Rituximab–Regime.

Zum 2. Datenschnitt ist im Ibrutinib + Rituximab-Arm bei 8 Studienteilnehmern (10,7 %) ein Ereignis für den Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden Therapie* zu beobachten. Im Placebo + Rituximab-Arm tritt bei 44 Studienteilnehmern (58,7 %) ein Ereignis auf. Die mediane Zeit bis zur nachfolgenden Therapie wird zu diesem Datenschnitt im Ibrutinib + Rituximab-Arm nicht erreicht und beträgt im Placebo + Rituximab-Arm 18,14 Monate (95 %-KI: [11,11; 33,15]). Für den Vergleich zwischen dem Ibrutinib + Rituximab und dem Placebo + Rituximab-Arm ergibt sich eine *Hazard Ratio* von 0,11 (95 %-KI: [0,05; 0,23], p<0,0001). Durch das Ibrutinib + Rituximab-Regime verringert sich somit das Risiko für eine nachfolgende Therapie statistisch signifikant um 89 % im Vergleich zum Placebo + Rituximab–Regime.

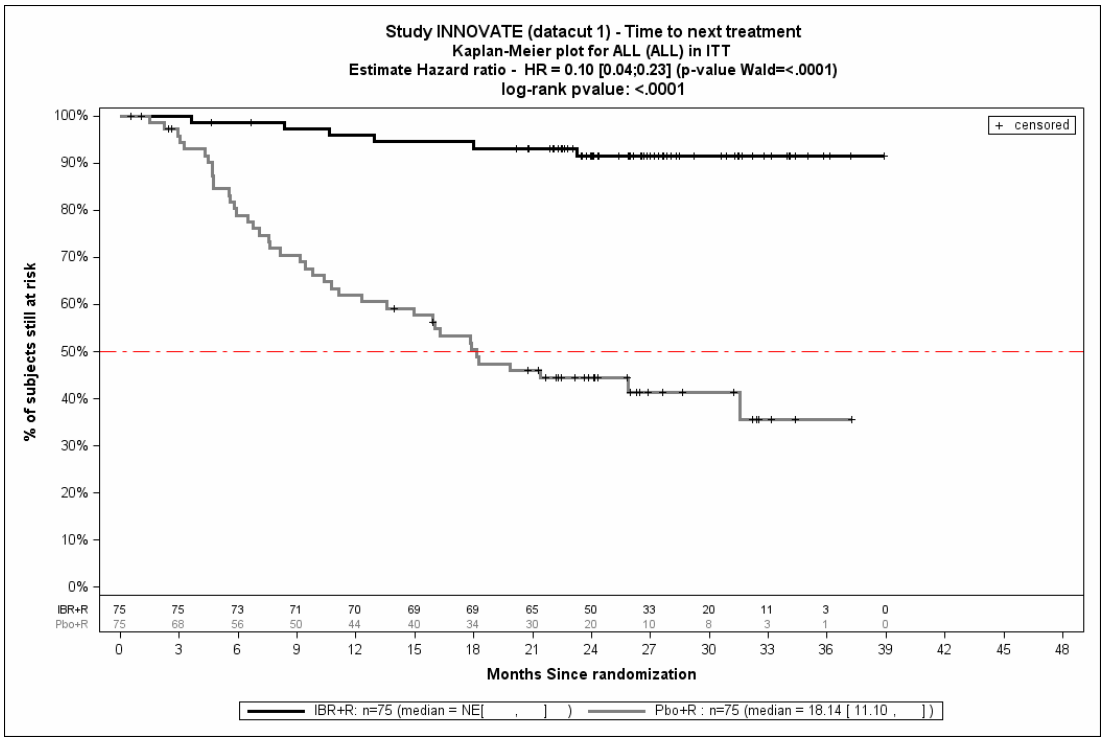



Abbildung 4-7: Kaplan-Meier Kurve für die *Zeit bis zur nachfolgenden Therapie*, Ibrutinib + Rituximab vs. Placebo + Rituximab, 1. Datenschnitt

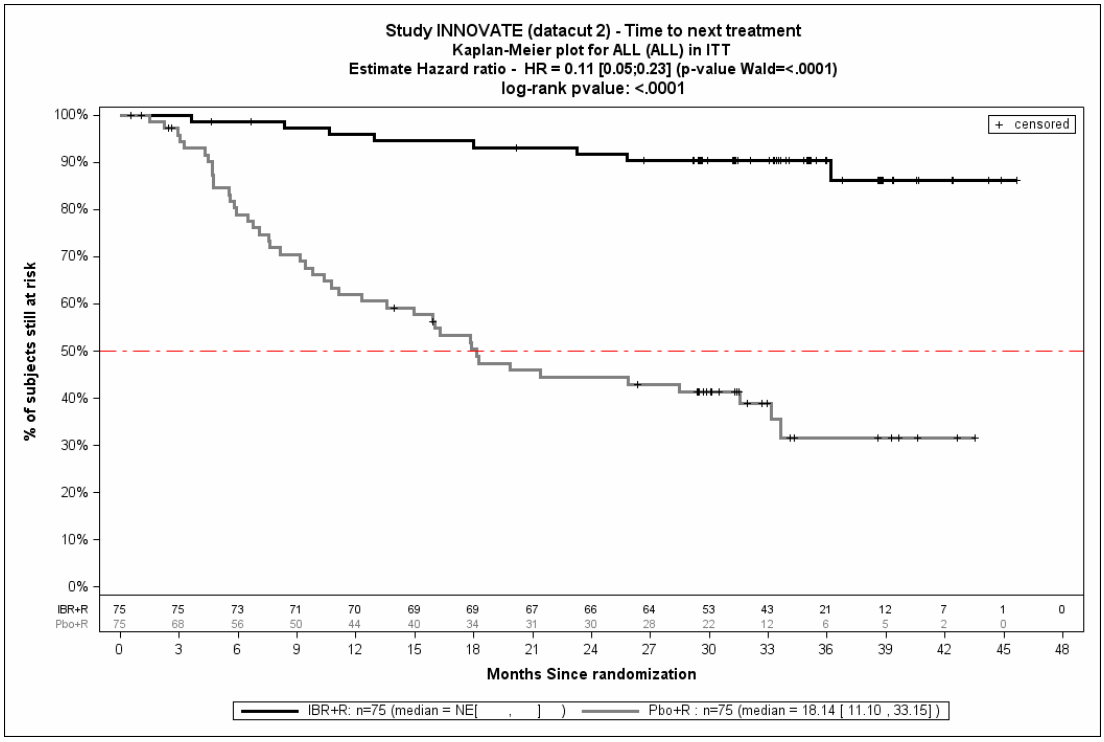



Abbildung 4-8: Kaplan-Meier Kurve für die *Zeit bis zur nachfolgenden Therapie*, Ibrutinib + Rituximab vs. Placebo + Rituximab, 2. Datenschnitt

*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 randomisierte kontrollierte klinische Studie zugrunde. Eine Meta-Analyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

#### 4.3.1.3.1.2.5 EQ-5D VAS

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

Tabelle 4-33: Operationalisierung des *EQ-5D VAS* Fragebogens

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| iNNOVATE | 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.<br><u>Domäne EQ-5D VAS:</u><br>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.<br>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:<br>• Baseline in der ersten Woche der Behandlungsphase: Tag 1 (+3 Tage)<br>• Anschließend in einem 4-wöchigen Zyklus (± 3 Tage) über einen Zeitraum von 6 Monaten, einem 8-wöchigem (± 3 Tage) ab Beginn der Woche 25, zum Ende der Behandlungsphase (± 7 Tage) und abschließend alle 12 Wochen (± 7 Tage) ab der Woche 49 bis zur Krankheitsprogression, Tod oder Studienende.<br><br>Die erhobenen Daten für den Endpunkt EQ-5D werden im Rahmen eines gemischten Modells mit Messwiederholungen (MMRM) ausgewertet. Es werden Differenzen der Kleinste-Quadrat-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<br>Die Ergebnisse werden für den 1. (17.10.2017) und 2. Datenschnitt (26.06.2018) dargestellt. |
| Abkürzungen: EQ-5D VAS: visuelle Analogskala des *EuroQoL 5 Dimensions 5 Levels Questionnaire;* LSMD: Differenzen der Kleinsten-Quadrat-Mittelwerte *(Least Square Mean Differences);* MMRM: *Mixed Model Repeated Measures.*<br>Quellen: (28) | |

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

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

Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den *EQ-5D VAS* Fragebogen 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** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| iNNOVATE | niedrig | ja | Ja | ja | ja | niedrig |
| Abkürzungen: EQ-5D VAS: visuelle Analogskala des *EuroQoL 5 Dimensions 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 Studie iNNOVATE handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv kontrollierte, verblindete Phase III Studie im Parallelgruppendesign. Die Daten zum *EQ-5D* werden verblindet 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 dargestellt, so dass ein möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist.

Die *Compliance*-Rate bezüglich des Erhebungsinstrumentes *EQ-5D VAS* ist in Tabelle 4-35 dargestellt. Es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert, so dass das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *EQ-5D VAS* als niedrig anzusehen ist.

*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 4-35: *Compliance* für die *EQ-5D VAS* zum 2. Datenschnitt

| Woche | ***Compliance*** **Population unter Behandlung [a] n (%)** | | | | ***Compliance*** **ITT-Population [b] n (%)** | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Ibrutinib + Rituximab** | | **Placebo + Rituximab** | | **Ibrutinib + Rituximab** | | **Placebo + Rituximab** | |
| | **Erwartet n** | ***Compliance*-Rate [c]** | **Erwartet n** | ***Compliance*-Rate [c]** | **Erwartet n** | ***Compliance*-Rate [c]** | **Erwartet n** | ***Compliance*-Rate [c]** |
| **iNNOVATE** | | | | | | | | |
| *Baseline* | 75 | 70 (93,3 %) | 75 | 70 (93,3 %) | 75 | 70 (93,3 %) | 75 | 70 (93,3 %) |
| 5 | 75 | 68 (90,7 %) | 75 | 64 (85,3 %) | 75 | 68 (90,7 %) | 74 | 64 (86,5 %) |
| 9 | 75 | 69 (92,0 %) | 73 | 65 (89,0 %) | 75 | 69 (92,0 %) | 74 | 65 (87,8 %) |
| 13 | 74 | 68 (91,9 %) | 70 | 64 (91,4 %) | 75 | 68 (90,7 %) | 72 | 64 (88,9 %) |
| 17 | 73 | 65 (89,0 %) | 66 | 61 (92,4 %) | 75 | 65 (86,7 %) | 72 | 61 (84,7 %) |
| 21 | 72 | 65 (90,3 %) | 65 | 57 (87,7 %) | 75 | 65 (86,7 %) | 72 | 57 (79,2 %) |
| 25 | 72 | 66 (91,7 %) | 59 | 55 (93,2 %) | 75 | 66 (88,0 %) | 71 | 55 (77,5 %) |
| 33 | 71 | 69 (97,2 %) | 54 | 49 (90,7 %) | 74 | 69 (93,2 %) | 71 | 49 (69,0 %) |
| 41 | 70 | 69 (98,6 %) | 48 | 43 (89,6 %) | 74 | 69 (93,2 %) | 71 | 43 (60,6 %) |
| 49 | 70 | 68 (97,1 %) | 45 | 43 (95,6 %) | 74 | 68 (91,9 %) | 70 | 43 (61,4 %) |
| 65 | 69 | 67 (97,1 %) | 41 | 39 (95,1 %) | 74 | 67 (90,5 %) | 69 | 39 (56,5 %) |
| 81 | 64 | 57 (89,1 %) | 35 | 34 (97,1 %) | 73 | 57 (78,1 %) | 69 | 34 (49,3 %) |
| 97 | 62 | 57 (91,9 %) | 30 | 26 (86,7 %) | 72 | 57 (79,2 %) | 69 | 26 (37,7 %) |
| 113 | 58 | 53 (91,4 %) | 29 | 25 (86,2 %) | 71 | 53 (74,6 %) | 69 | 25 (36,2 %) |
| 129 | 58 | 47 (81,0 %) | 15 | 10 (66,7 %) | 70 | 47 (67,1 %) | 68 | 10 (14,7 %) |
| 145 | 40 | 36 (90,0 %) | 8 | 7 (87,5 %) | 70 | 36 (51,4 %) | 68 | 7 (10,3 %) |
| 161 | 24 | 16 (66,7 %) | 4 | 2 (50,0 %) | 70 | 16 (22,9 %) | 68 | 2 (2,9 %) |

| Woche | ***Compliance*** **Population unter Behandlung [a] n (%)** | | | | ***Compliance*** **ITT-Population [b] n (%)** | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Ibrutinib + Rituximab** | | **Placebo + Rituximab** | | **Ibrutinib + Rituximab** | | **Placebo + Rituximab** | |
| | **Erwartet n** | ***Compliance*-Rate [c]** | **Erwartet n** | ***Compliance*-Rate [c]** | **Erwartet n** | ***Compliance*-Rate [c]** | **Erwartet n** | ***Compliance*-Rate [c]** |
| 177 | 13 | 7 (53,8 %) | 0 | | 70 | 7 (10,0 %) | 67 | 0 (0,0 %) |
| 193 | 3 | 0 (0,0 %) | 0 | | 70 | 0 (0,0 %) | 67 | 0 (0,0 %) |
| 209 | | | | | 70 | 0 (0,0 %) | 67 | 0 (0,0 %) |
| 225 | | | | | 70 | 0 (0,0 %) | 67 | 0 (0,0 %) |
| 241 | | | | | 70 | 0 (0,0 %) | 67 | 0 (0,0 %) |

a: Population unter Behandlung: Alle Patienten zum jeweiligen Zeitpunkt ohne Ereignis (Krankheitsprogression oder Tod).

b: ITT-Population abzüglich der zum jeweiligen Zeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer

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.

Abkürzungen: EQ-5D VAS: visuelle Analogskala des *EuroQoL 5 Dimensions 5 Levels Questionnaire*, ITT: *Intention to treat;* n: Anzahl gültiger Beobachtungen; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie *(Randomized Controlled Trial).*

Quelle: (28)

Die Rücklaufquoten der ITT-Population zu *Baseline* liegen zum 2. Datenschnitt in beiden Armen bei 93,3 %. Für den Ibrutinib + Rituximab-Arm liegen die Rücklaufquoten bis Woche 113 und für den Placebo + Rituximab-Arm bis Woche 25 über 70 %. Dabei liegen die Rücklaufquoten im Ibrutinib + Rituximab-Arm jeweils höher als im Placebo + Rituximab-Arm. Im Ibrutinib + Rituximab-Arm reduzieren sich die Rücklaufquoten ab Woche 129 auf unter 70 %, im Placebo + Rituximab-Arm ab Woche 33.

Tabelle 4-36: Ergebnisse für Morbidität – *EQ-5D VAS* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| | **Ibrutinib + Rituximab** | | | | **Placebo + Rituximab** | | | | **Ibrutinib + Rituximab vs. Placebo + Rituximab** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **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]** |
| 1. Datenschnitt (17.10.2017) | | | | | | | | | | |
| iNNOVATE | 70 | 77,16 (14,55) | 78,92 (1,21) | 1,74 (1,37) | 67 | 76,03 (17,13) | 79,73 (1,22) | 2,59 (1,39) | -0,85 [-4,62; 2,93] p = 0,6580 | -0,07 [-0,41; 0,26] |
| 2. Datenschnitt (26.06.2018) | | | | | | | | | | |
| iNNOVATE | 70 | 77,16 (14,55) | 78,72 (1,20) | 1,28 (1,34) | 67 | 76,03 (17,13) | 79,53 (1,21) | 2,25 (1,37) | -0,97 [-4,68; 2,74] p = 0,6054 | -0,09 [-0,42; 0,25] |

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.

Abkürzungen: EQ-5D VAS: visuelle Analogskala des *EuroQoL 5 Dimensions 5 Levels Questionnaire*, LS-MW: Least-Square-Mittelwert *(Least Square Mean);* MW: Mittelwert; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie *(Randomized Controlled Trial);*SD: Standardabweichung *(Standard Deviation);* SE: Standardfehler *(Standard Error)*; SMD: standardisierte mittlere Differenz.

Quellen: (28, 43)

Zum 1. Datenschnitt ist im Ibrutinib + Rituximab-Arm eine leichte Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands gemessen anhand der visuellen Analogskala des *EQ-5D* im Vergleich zum Ausgangswert zu beobachten. Im Placebo + Rituximab-Arm tritt ebenfalls eine leichte Verbesserung im Vergleich zum Ausgangswert auf. Die LS-Mittelwertdifferenz beträgt -0,85 (95 %-KI: [-4,62; 2,93], p = 0,6580). Für den Vergleich zwischen dem Ibrutinib + Rituximab- und dem Placebo + Rituximab-Arm ergibt sich eine standardisierte mittlere Differenz von -0,07 (95 %-KI: [-0,41; 0,26]). Der Unterschied zwischen den Therapiearmen ist somit nicht klinisch relevant.

Zum 2. Datenschnitt ist im Ibrutinib + Rituximab-Arm eine leichte Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands gemessen anhand der visuellen Analogskala des *EQ-5D* im Vergleich zum Ausgangswert zu beobachten. Im Placebo + Rituximab-Arm tritt ebenfalls eine leichte Verbesserung im Vergleich zum Ausgangswert auf. Die LS-Mittelwertdifferenz beträgt -0,97 (95 %-KI: [-4,68; 2,74], p = 0,6054). Für den Vergleich zwischen dem Ibrutinib + Rituximab- und dem Placebo + Rituximab-Arm ergibt sich eine standardisierte mittlere Differenz von -0,09 (95 %-KI: [-0,42; 0,25]). Der Unterschied zwischen den Therapiearmen ist somit nicht klinisch relevant.

*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.*

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

#### 4.3.1.3.1.2.6 FACIT-Fatigue Subscale Score

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

Tabelle 4-37: Operationalisierung des *FACIT-Fatigue* Fragebogens

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| iNNOVATE | FACIT-Fatigue:<br>• 13 Items zur Erhebung von Müdigkeit, Schwäche und Schwierigkeit zur Ausübung alltäglicher Aktivitäten aufgrund von Fatigue<br>• 5-Punkte Skala von 0 (überhaupt nicht) bis 4 (sehr stark)<br>Klinisch relevante Verbesserung:<br>Anstieg um ≥ 3 Punkte zu jeder post-*Baseline* Beurteilung vor dem Beginn einer weiterführenden antineoplastischen Therapie oder *cross-over* zu einer *next-line* Ibrutinib-Monotherapie.<br>Klinisch relevante Verschlechterung:<br>Verringerung um ≥ 3 Punkte zu jeder post-*Baseline* Beurteilung vor dem Beginn einer weiterführenden antineoplastischen Therapie oder *cross-over* zu einer *next-line* Ibrutinib-Monotherapie. |
| Abkürzungen: FACIT: *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue.*<br>Quelle: (28) | |

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

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

Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Lebensqualität 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 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| iNNOVATE | niedrig | ja | 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 Studie iNNOVATE handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv kontrollierte, verblindete Phase III Studie im Parallelgruppendesign. Die Daten zum *FACIT Fatigue* werden verblindet 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 dargestellt, so dass ein möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Es wurden keine sonstigen verzerrende Effekte identifizieren, so dass das Verzerrungspotential für den Endpunkt FACIT Fatigue als niedrig anzusehen ist.

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

Die Daten zur *Compliance* für den *FACIT-Fatigue* Fragebogen sind analog zu den Daten zur *Compliance* für den *FACT-An* Fragebogen (siehe Tabelle 4-43).

Tabelle 4-39: Ergebnisse für eine *Verbesserung* des *FACIT-Fatigue* Punktewertes um ≥ 3 Punkte zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **Studie** | **Ibrutinib + Rituximab** | | **Placebo + Rituximab** | | **Ibrutinib + Rituximab vs. Placebo + Rituximab** | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **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]** |
| 1. Datenschnitt (17.10.2017) | | | | | | | | |
| iNNOVATE | 52/75 (69,3 %) | 1,89 [1,08; 2,83] | 43/75 (57,3 %) | 2,83 [1,77; 3,84] | 1,66 [0,86; 3,22] p = 0,1784 | 1,21 [0,94; 1,55] p = 0,1317 | 12,10 % [-3,50 %; 27,70 %] p = 0,1281 | 1,23 [0,82; 1,85] p = 0,3164 |
| 2. Datenschnitt (26.06.2018) | | | | | | | | |
| iNNOVATE | 53/75 (70,7 %) | 1,89 [1,08; 2,83] | 43/75 (57,3 %) | 2,83 [1,77; 3,84] | 1,78 [0,91; 3,46] p = 0,1279 | 1,23 [0,97; 1,58] p = 0,0922 | 13,40 % [-2,00 %; 28,90 %] p = 0,0879 | 1,23 [0,82; 1,85] p = 0,3164 |

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 WM IPSS (Gering, Intermediär, Hoch) und Vorbehandlung (0, ≥ 1). Ein OR/RR/RD > 1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Rituximab 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 WM IPSS (Gering, Intermediär, Hoch) und Vorbehandlung (0, ≥ 1). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Rituximab an.

Abkürzungen: FACIT: *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue*, HR: *Hazard Ratio*; ITT: *Intention to treat*; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; OR: *Odds Ratio*; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie *(Randomized Controlled Trial)*; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; WM IPSS: *International Prognostic Scoring System for Morbus Waldenstrom.*

Quellen: (28, 43)

Tabelle 4-40: Ergebnisse für eine *Verschlechterung* des *FACIT-Fatigue* Punktewertes um ≥ 3 Punkte zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **Studie** | **Ibrutinib + Rituximab** | | **Placebo + Rituximab** | | **Ibrutinib + Rituximab vs. Placebo + Rituximab** | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **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]** |
| 1. Datenschnitt (17.10.2017) | | | | | | | | |
| iNNOVATE | 48/75 (64,0 %) | 5,55 [2,89; 10,97] | 41/75 (54,7 %) | 9,27 [4,43; 11,50] | 1,48 [0,77; 2,84] p = 0,3080 | 1,17 [0,90; 1,53] p = 0,2370 | 9,50 % [-6,30 %; 25,30 %] p = 0,2369 | 1,12 [0,73; 1,71] p = 0,6060 |
| iNNOVATE | 50/75 (66,7 %) | 5,55 [2,89; 10,97] | 41/75 (54,7 %) | 9,27 [4,43; 11,50] | 1,65 [0,86; 3,18] p = 0,1754 | 1,22 [0,94; 1,58] p = 0,1294 | 12,20 % [-3,50 %; 27,90 %] p = 0,1286 | 1,15 [0,75; 1,76] p = 0,5124 |

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 WM IPSS (Gering, Intermediär, Hoch) und Vorbehandlung (0, ≥ 1). Ein OR/RR/RD > 1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Rituximab 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 WM IPSS (Gering, Intermediär, Hoch) und Vorbehandlung (0, ≥ 1). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Rituximab an.

Abkürzungen: FACIT: *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue*, HR: *Hazard Ratio*; ITT: *Intention to treat*; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; OR: *Odds Ratio*; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie *(Randomized Controlled Trial)*; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; WM IPSS: *International Prognostic Scoring System for Morbus Waldenstrom*.

Quellen: (28, 43)

Zum 1. Datenschnitt zeigen die Ergebnisse für die *FACIT-Fatigue* für eine *Verbesserung* um eine MCID von ≥ 3 Punkten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen. Die mediane Zeit bis zur Verbesserung um eine MCID von ≥ 3 Punkten beträgt im Ibrutinib + Rituximab-Arm 1,89 Wochen und im Placebo + Rituximab-Arm 2,83 Wochen. In den zeitadjustierten Analysen sind die Unterschiede statistisch nicht signifikant. Die *Hazard Ratio* beträgt 1,23 (95 %-KI: [0,82; 1,85], p = 0,3164).

Zum 2. Datenschnitt zeigen die Ergebnisse für die *FACIT-Fatigue* für eine *Verbesserung* um eine MCID von ≥ 3 Punkten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen. Die mediane Zeit bis zur Verbesserung um eine MCID von ≥ 3 Punkten beträgt im Ibrutinib + Rituximab-Arm 1,89 Wochen und im Placebo + Rituximab-Arm 2,83 Wochen. In den zeitadjustierten Analysen sind die Unterschiede statistisch nicht signifikant. Die *Hazard Ratio* beträgt 1,23 (95 %-KI: [0,82; 1,85], p = 0,3164).

Zum 1. Datenschnitt zeigen die Ergebnisse für die *FACIT-Fatigue* für eine *Verschlechterung* um eine MCID von ≥ 3 Punkten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung um eine MCID von ≥ 3 Punkten beträgt im Ibrutinib + Rituximab-Arm 5,55 Wochen und im Placebo + Rituximab-Arm 9,27 Wochen. In den zeitadjustierten Analysen sind die Unterschiede statistisch nicht signifikant. Die *Hazard Ratio* beträgt 1,12 (95 %-KI: [0,73; 1,71], p = 0,6060).

Zum 2. Datenschnitt zeigen die Ergebnisse für die *FACIT-Fatigue* für eine *Verschlechterung* um eine MCID von ≥ 3 Punkten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung um eine MCID von ≥ 3 Punkten beträgt im Ibrutinib + Rituximab-Arm 5,55 Wochen und im Placebo + Rituximab-Arm 9,27 Wochen In den zeitadjustierten Analysen sind die Unterschiede statistisch nicht signifikant. Die *Hazard Ratio* beträgt 1,15 (95 %-KI: [0,75; 1,76], p = 0,5124).

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

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

#### 4.3.1.3.1.3 Lebensqualität – RCT

##### 4.3.1.3.1.3.1 FACT-An

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

Tabelle 4-41: Operationalisierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des *FACT-An*

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| iNNOVATE | FACT-An:<br>• 47 Items zur Erhebung der physischen, sozialen/familiären, emotionalen und funktionalen Gesundheit sowie der Schwere von Anämiesymptomen<br>• 5-Punkte Skala von 0 (überhaupt nicht) bis 4 (sehr stark)<br>Klinisch bedeutsame Verbesserung:<br>Anstieg um ≥ 7 Punkte in der Gesamtskala, um ≥ 6 Punkte in der Anämie-Subskala, um ≥ 3 Punkte in den Subskalen physisches Wohlbefinden, soziales Wohlbefinden, emotionales Wohlbefinden sowie funktionelles Wohlbefinden, um ≥ 4 Punkte in der FACT-G Skale und um ≥ 3 Punkte im *Total outcome index* zu jeder post-Baseline Beurteilung vor dem Beginn einer weiterführenden antineoplastischen Therapie oder *cross-over* zu einer *next-line* Ibrutinib-Monotherapie.<br>Klinisch bedeutsame Verschlechterung:<br>Verringerung um ≥ 7 Punkte in der Gesamtskala oder um ≥ 6 Punkte in der Anämie-Subskala, um ≥ 3 Punkte in den Subskalen physisches Wohlbefinden, soziales Wohlbefinden, emotionales Wohlbefinden sowie funktionelles Wohlbefinden, um ≥ 4 Punkte in der FACT-G Skale und um ≥ 3 Punkte im *Total outcome index* zu jeder post-Baseline Beurteilung vor dem Beginn einer weiterführenden antineoplastischen Therapie oder *cross-over* zu einer *next-line* Ibrutinib-Monotherapie. |
| Abkürzung: FACT-An: *Functional Assessment of Cancer Therapy-Anemia;* FACT-G: *Functional Assessment of Cancer Therapy-General.*<br>Quelle: (28) | |

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

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

Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Lebensqualitätserhebung (*FACT-An*) 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** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| iNNOVATE | niedrig | ja | 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 Studie iNNOVATE handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv kontrollierte, verblindete Phase III Studie im Parallelgruppendesign. Die Daten zum *FACT-An* werden verblindet 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 dargestellt, so dass ein möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Es wurden keine sonstigen verzerrende Effekte identifizieren, so dass das Verzerrungspotential für den Endpunkt *FACT-An* als niedrig anzusehen ist.

Die *Compliance*-Rate ist definiert als die Anzahl der erhaltenen Fragebögen dividiert durch die Anzahl der zu erwartenden Fragebögen der noch in der Studie befindlichen Studienteilnehmer. Die *Compliance*-Rate bezüglich des Erhebungsinstrumentes *FACT-An* ist in Tabelle 4-43 dargestellt.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand FACT-An für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-43: *Compliance* bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualitätserhebung (*FACT-An*) zum 2. Datenschnitt

| **Woche** | ***Compliance*** **Population unter Behandlung [a]** **n (%)** | | | | ***Compliance*** **ITT-Population [b]** **n (%)** | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Ibrutinib + Rituximab** | | **Placebo + Rituximab** | | **Ibrutinib + Rituximab** | | **Placebo + Rituximab** | |
| | **Erwartet n** | ***Compliance*-Rate [c]** | **Erwartet n** | ***Compliance*-Rate [c]** | **Erwartet n** | ***Compliance*-Rate [c]** | **Erwartet n** | ***Compliance*-Rate [c]** |
| **iNNOVATE** | | | | | | | | |
| *Baseline* | 75 | 73 (97,3 %) | 75 | 70 (93,3 %) | 75 | 73 (97,3 %) | 75 | 70 (93,3 %) |
| 5 | 75 | 71 (94,7 %) | 75 | 65 (86,7 %) | 75 | 71 (94,7 %) | 74 | 65 (87,8 %) |
| 9 | 75 | 67 (89,3 %) | 73 | 66 (90,4 %) | 75 | 67 (89,3 %) | 74 | 66 (89,2 %) |
| 13 | 74 | 68 (91,9 %) | 70 | 64 (91,4 %) | 75 | 68 (90,7 %) | 72 | 64 (88,9 %) |
| 17 | 73 | 65 (89,0 %) | 66 | 61 (92,4 %) | 75 | 65 (86,7 %) | 72 | 61 (84,7 %) |
| 21 | 72 | 66 (91,7 %) | 65 | 57 (87,7 %) | 75 | 66 (88,0 %) | 72 | 57 (79,2 %) |
| 25 | 72 | 66 (91,7 %) | 59 | 55 (93,2 %) | 75 | 66 (88,0 %) | 71 | 55 (77,5 %) |
| 33 | 71 | 68 (95,8 %) | 54 | 51 (94,4 %) | 74 | 68 (91,9 %) | 71 | 51 (71,8 %) |
| 41 | 70 | 67 (95,7 %) | 48 | 42 (87,5 %) | 74 | 67 (90,5 %) | 71 | 42 (59,2 %) |
| 49 | 70 | 65 (92,9 %) | 45 | 43 (95,6 %) | 74 | 65 (87,8 %) | 70 | 43 (61,4 %) |
| 65 | 69 | 64 (92,8 %) | 41 | 39 (95,1 %) | 74 | 64 (86,5 %) | 69 | 39 (56,5 %) |
| 81 | 64 | 57 (89,1 %) | 35 | 34 (97,1 %) | 73 | 57 (78,1 %) | 69 | 34 (49,3 %) |
| 97 | 62 | 54 (87,1 %) | 30 | 28 (93,3 %) | 72 | 54 (75,0 %) | 69 | 28 (40,6 %) |
| 113 | 58 | 51 (87,9 %) | 29 | 24 (82,8 %) | 71 | 51 (71,8 %) | 69 | 24 (34,8 %) |
| 129 | 58 | 45 (77,6 %) | 15 | 10 (66,7 %) | 70 | 45 (64,3 %) | 68 | 10 (14,7 %) |
| 145 | 40 | 36 (90,0 %) | 8 | 6 (75,0 %) | 70 | 36 (51,4 %) | 68 | 6 (8,8 %) |
| 161 | 24 | 16 (66,7 %) | 4 | 2 (50,0 %) | 70 | 16 (22,9 %) | 68 | 2 (2,9 %) |

| Woche | ***Compliance*** **Population unter Behandlung [a] n (%)** | | | | ***Compliance*** **ITT-Population [b] n (%)** | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Ibrutinib + Rituximab** | | **Placebo + Rituximab** | | **Ibrutinib + Rituximab** | | **Placebo + Rituximab** | |
| | **Erwartet n** | ***Compliance*-Rate [c]** | **Erwartet n** | ***Compliance*-Rate [c]** | **Erwartet n** | ***Compliance*-Rate [c]** | **Erwartet n** | ***Compliance*-Rate [c]** |
| 177 | 13 | 7 (53,8 %) | 0 | | 70 | 7 (10,0 %) | 67 | 0 (0,0 %) |
| 193 | 3 | 0 (0,0 %) | 0 | | 70 | 0 (0,0 %) | 67 | 0 (0,0 %) |
| 209 | | | | | 70 | 0 (0,0 %) | 67 | 0 (0,0 %) |
| 225 | | | | | 70 | 0 (0,0 %) | 67 | 0 (0,0 %) |
| 241 | | | | | 70 | 0 (0,0 %) | 67 | 0 (0,0 %) |

a: Population unter Behandlung: Alle Patienten zum jeweiligen Zeitpunkt ohne Ereignis (Krankheitsprogression oder Tod).

b: ITT-Population abzüglich der zum jeweiligen Zeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer.

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.

Abkürzungen: EQ-5D VAS: visuelle Analogskala des *EuroQoL 5 Dimensions 5 Levels Questionnaire*; FACT-An: *Functional Assessment of Cancer Therapy-Anemia*; ITT: *Intention to treat*; n: Anzahl gültiger Beobachtungen.

Quelle: (28)

Die Rücklaufquoten der ITT-Population zu *Baseline* liegen zum 2. Datenschnitt im Ibrutinib + Rituximab-Arm bei 97,3 % und im Placebo + Rituximab-Arm bei 93,3 %. Für den Ibrutinib + Rituximab-Arm liegen die Rücklaufquoten bis Woche 113 und für den Placebo + Rituximab-Arm bis Woche 33 über 70 %. Dabei liegen die Rücklaufquoten im Ibrutinib + Rituximab-Arm jeweils höher als im Placebo + Rituximab-Arm. Im Ibrutinib + Rituximab-Arm reduzieren sich die Rücklaufquoten ab Woche 129 auf unter 70 %, im Placebo + Rituximab-Arm ab Woche 41.

*Klinisch bedeutsame Verbesserung*

Tabelle 4-44: Ergebnisse für eine *Verbesserung* der *FACT-An* Skala aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Subskala (MCID) | Ibrutinib + Rituximab | | Placebo + Rituximab | | Ibrutinib + Rituximab vs. Placebo + Rituximab | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 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] |
| 1. Datenschnitt (17.10.2017) | | | | | | | | | |
| iNNOVATE | FACT-An (7 Punkte) | 55/75 (73,3 %) | 1,87 [1,12; 2,79] | 44/75 (58,7 %) | 2,14 [1,77; 2,89] | 1,94 [0,98; 3,87] p = 0,0863 | 1,25 [0,99; 1,58] p = 0,0605 | 14,80 % [-0,30 %; 29,80 %] p = 0,0542 | 1,17 [0,78; 1,74] p = 0,4514 |
| iNNOVATE | Anämie (6 Punkte) | 48/75 (64,0 %) | 2,17 [1,12; 4,67] | 36/75 (48,0 %) | 4,76 [2,83; NA] | 1,87 [0,98; 3,55] p = 0,0775 | 1,33 [0,99; 1,79] p = 0,0548 | 15,80 % [-0,20 %; 31,90 %] p = 0,0527 | 1,47 [0,95; 2,29] p = 0,0839 |
| iNNOVATE | Physisches Wohlbefinden (3 Punkte) | 23/75 (30,7 %) | NA [NA; NA] | 23/75 (30,7 %) | NA [NA; NA] | 1,04 [0,52; 2,08] p = 1,0000 | 1,03 [0,63; 1,67] p = 0,9093 | 0,90 % [-14,00 %; 15,70 %] p = 0,9092 | 0,80 [0,45; 1,44] p = 0,4547 |
| iNNOVATE | Soziales Wohlbefinden (3 Punkte) | 28/75 (37,3 %) | NA [10,35; NA] | 19/75 (25,3 %) | NA [NA; NA] | 1,84 [0,90; 3,76] p = 0,1333 | 1,51 [0,93; 2,44] p = 0,0949 | 12,70 % [-1,80 %; 27,20 %] p = 0,0868 | 1,34 [0,75; 2,40] p = 0,3277 |
| iNNOVATE | Emotionales Wohlbefinden (3 Punkte) | 38/75 (50,7 %) | 9,23 [3,71; NA] | 36/75 (48,0 %) | 3,06 [1,91; NA] | 1,12 [0,59; 2,12] p = 0,8578 | 1,06 [0,76; 1,46] p = 0,7313 | 2,80 % [-13,20 %; 18,80 %] p = 0,7328 | 0,86 [0,54; 1,36] p = 0,5119 |
| iNNOVATE | Funktionelles Wohlbefinden (3 Punkte) | 36/75 (48,0 %) | 25,76 [2,92; NA] | 30/75 (40,0 %) | NA [4,67; NA] | 1,39 [0,73; 2,66] p = 0,3997 | 1,20 [0,84; 1,73] p = 0,3157 | 8,20 % [-7,70 %; 24,10 %] p = 0,3115 | 1,12 [0,69; 1,83] p = 0,6407 |
| iNNOVATE | FACT-G (4 Punkte) | 53/75 (70,7 %) | 1,91 [1,12; 3,71] | 41/75 (54,7 %) | 2,86 [1,94; 3,94] | 1,94 [1,00; 3,75] p = 0,0605 | 1,29 [1,00; 1,67] p = 0,0417 | 16,20 % [0,50 %; 31,80 %] p = 0,0436 | 1,24 [0,82; 1,89] p = 0,3074 |

| Studie | Subskala (MCID) | Ibrutinib + Rituximab | | Placebo + Rituximab | | Ibrutinib + Rituximab vs. Placebo + Rituximab | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 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] |
| iNNOVATE | *Total outcome index* (3 Punkte) | 59/75 (78,7 %) | 1,15 [1,05; 1,87] | 51/75 (68,0 %) | 1,87 [1,15; 2,14] | 1,73 [0,83; 3,61] p = 0,2003 | 1,16 [0,95; 1,40] p = 0,1447 | 10,70 % [-3,40 %; 24,80 %] p = 0,1382 | 1,19 [0,82; 1,75] p = 0,3622 |
| 2. Datenschnitt (26.06.2018) | | | | | | | | | |
| iNNOVATE | FACT-An (7 Punkte) | 56/75 (74,7 %) | 1,87 [1,12; 2,79] | 44/75 (58,7 %) | 2,14 [1,77; 2,89] | 2,09 [1,04; 4,20] p = 0,0576 | 1,27 [1,01; 1,60] p = 0,0394 | 16,10 % [1,20 %; 31,00 %] p = 0,0341 | 1,18 [0,79; 1,76] p = 0,4232 |
| iNNOVATE | Anämie (6 Punkte) | 50/75 (66,7 %) | 2,17 [1,12; 4,67] | 36/75 (48,0 %) | 4,76 [2,83; NA] | 2,09 [1,09; 3,99] p = 0,0363 | 1,38 [1,03; 1,85] p = 0,0247 | 18,50 % [2,60 %; 34,30 %] p = 0,0228 | 1,44 [0,93; 2,23] p = 0,1009 |
| iNNOVATE | Physisches Wohlbefinden (3 Punkte) | 25/75 (33,3 %) | 42,91 [NA; NA] | 23/75 (30,7 %) | NA [NA; NA] | 1,17 [0,59; 2,33] p = 0,7863 | 1,11 [0,70; 1,78] p = 0,6562 | 3,40 % [-11,50 %; 18,40 %] p = 0,6535 | 0,82 [0,46; 1,47] p = 0,5067 |
| iNNOVATE | Soziales Wohlbefinden (3 Punkte) | 28/75 (37,3 %) | NA [10,35; NA] | 20/75 (26,7 %) | NA [NA; NA] | 1,72 [0,85; 3,49] p = 0,1870 | 1,43 [0,89; 2,29] p = 0,1363 | 11,40 % [-3,30 %; 26,00 %] p = 0,1280 | 1,27 [0,71; 2,26] p = 0,4170 |
| iNNOVATE | Emotionales Wohlbefinden (3 Punkte) | 38/75 (50,7 %) | 9,23 [3,71; NA] | 36/75 (48,0 %) | 3,06 [1,91; NA] | 1,12 [0,59; 2,12] p = 0,8578 | 1,06 [0,76; 1,46] p = 0,7313 | 2,80 % [-13,20 %; 18,80 %] p = 0,7328 | 0,85 [0,54; 1,36] p = 0,5028 |
| iNNOVATE | Funktionelles Wohlbefinden (3 Punkte) | 38/75 (50,7 %) | 25,76 [2,92; NA] | 30/75 (40,0 %) | NA [4,67; NA] | 1,56 [0,82; 2,97] p = 0,2337 | 1,28 [0,90; 1,82] p = 0,1772 | 11,10 % [-4,90 %; 27,10 %] p = 0,1735 | 1,14 [0,70; 1,85] p = 0,6003 |
| iNNOVATE | FACT-G (4 Punkte) | 53/75 (70,7 %) | 1,91 [1,12; 3,71] | 41/75 (54,7 %) | 2,86 [1,94; 3,94] | 1,94 [1,00; 3,75] p = 0,0605 | 1,29 [1,00; 1,67] p = 0,0417 | 16,20 % [0,50 %; 31,80 %] p = 0,0436 | 1,23 [0,81; 1,87] p = 0,3323 |

| Studie | Subskala (MCID) | Ibrutinib + Rituximab | | Placebo + Rituximab | | Ibrutinib + Rituximab vs. Placebo + Rituximab | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 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] |
| iNNOVATE | *Total outcome index* (3 Punkte) | 60/75 (80,0 %) | 1,15 [1,05; 1,87] | 51/75 (68,0 %) | 1,87 [1,15; 2,14] | 1,88 [0,89; 3,96] p = 0,1397 | 1,18 [0,97; 1,42] p = 0,0980 | 12,00 % [-1,90 %; 26,00 %] p = 0,0915 | 1,19 [0,82; 1,75] p = 0,3622 |

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 WM IPSS (Gering, Intermediär, Hoch) und Vorbehandlung (0, ≥ 1). Ein OR/RR/RD > 1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Rituximab 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 WM IPSS (Gering, Intermediär, Hoch) und Vorbehandlung (0, ≥ 1). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Rituximab an.

Abkürzungen: EQ-5D VAS: visuelle Analogskala des *EuroQoL 5 Dimensions 5 Levels Questionnaire*; FACT-An: *Functional Assessment of Cancer Therapy-Anemia*; FACT-G: *Functional Assessment of Cancer Therapy-General*; HR: *Hazard Ratio*; ITT: *Intention to treat*; KI: Konfidenzintervall; MCID: minimaler klinisch bedeutsamer Unterschied *(Minimal Clinically Important Differences);* 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; WM IPSS: *International Prognostic Scoring System for Morbus Waldenstrom*.

Quellen: (28, 43)

Tabelle 4-45: Ergebnisse für eine *Verschlechterung* der *FACT-An* Skala aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Subskala (MCID) | Ibrutinib + Rituximab | | Placebo + Rituximab | | Ibrutinib + Rituximab vs. Placebo + Rituximab | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 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] |
| 1. Datenschnitt (17.10.2017) | | | | | | | | | |
| iNNOVATE | FACT-An (7 Punkte) | 48/75 (64,0 %) | 5,55 [3,68; 11,17] | 41/75 (54,7 %) | 8,21 [4,63; 14,98] | 1,46 [0,76; 2,81] p = 0,3293 | 1,16 [0,90; 1,51] p = 0,2543 | 9,10 % [-6,60 %; 24,90 %] p = 0,2562 | 0,92 [0,60; 1,42] p = 0,7182 |

| Studie | Subskala (MCID) | Ibrutinib + Rituximab | | Placebo + Rituximab | | Ibrutinib + Rituximab vs. Placebo + Rituximab | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 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] |
| iNNOVATE | Anämie (6 Punkte) | 39/75 (52,0 %) | 14,88 [5,65; NA] | 32/75 (42,7 %) | 14,78 [8,21; NA] | 1,45 [0,76; 2,77] p = 0,3300 | 1,22 [0,87; 1,71] p = 0,2568 | 9,30 % [-6,70 %; 25,30 %] p = 0,2532 | 0,96 [0,59; 1,54] p = 0,8531 |
| iNNOVATE | Physisches Wohlbefinden (3 Punkte) | 43/75 (57,3 %) | 9,36 [5,52; 29,47] | 34/75 (45,3 %) | 14,98 [7,42; NA] | 1,65 [0,87; 3,15] p = 0,1684 | 1,28 [0,93; 1,76] p = 0,1252 | 12,70 % [-3,30 %; 28,80 %] p = 0,1196 | 1,04 [0,65; 1,64] p = 0,8821 |
| iNNOVATE | Soziales Wohlbefinden (3 Punkte) | 41/75 (54,7 %) | 18,43 [7,56; NA] | 31/75 (41,3 %) | 14,98 [7,75; NA] | 1,77 [0,92; 3,42] p = 0,1224 | 1,33 [0,96; 1,86] p = 0,0886 | 13,90 % [-1,80 %; 29,50 %] p = 0,0830 | 0,99 [0,61; 1,60] p = 0,9552 |
| iNNOVATE | Emotionales Wohlbefinden (3 Punkte) | 41/75 (54,7 %) | 18,43 [9,30; 33,22] | 30/75 (40,0 %) | 14,98 [10,97; NA] | 1,83 [0,96; 3,48] p = 0,0942 | 1,38 [0,98; 1,94] p = 0,0676 | 15,20 % [-0,80 %; 31,10 %] p = 0,0624 | 1,14 [0,70; 1,85] p = 0,6051 |
| iNNOVATE | Funktionelles Wohlbefinden (3 Punkte) | 46/75 (61,3 %) | 7,56 [4,73; 18,89] | 37/75 (49,3 %) | 11,04 [2,83; NA] | 1,61 [0,85; 3,05] p = 0,1953 | 1,24 [0,93; 1,67] p = 0,1464 | 12,00 % [-4,00 %; 28,10 %] p = 0,1423 | 0,95 [0,61; 1,49] p = 0,8377 |
| iNNOVATE | FACT-G (4 Punkte) | 56/75 (74,7 %) | 4,73 [2,83; 9,36] | 48/75 (64,0 %) | 5,68 [2,83; 10,84] | 1,63 [0,81; 3,31] p = 0,2373 | 1,16 [0,94; 1,43] p = 0,1759 | 10,30 % [-4,40 %; 25,00 %] p = 0,1682 | 0,92 [0,62; 1,38] p = 0,6974 |
| iNNOVATE | *Total outcome index* (3 Punkte) | 53/75 (70,7 %) | 4,60 [2,89; 7,56] | 46/75 (61,3 %) | 3,71 [1,94; 11,04] | 1,57 [0,77; 3,19] p = 0,2852 | 1,15 [0,92; 1,44] p = 0,2144 | 9,40 % [-5,20 %; 24,00 %] p = 0,2059 | 0,92 [0,61; 1,38] p = 0,6872 |

| Studie | Subskala (MCID) | Ibrutinib + Rituximab | | Placebo + Rituximab | | Ibrutinib + Rituximab vs. Placebo + Rituximab | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 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] |
| 2. Datenschnitt (26.06.2018) | | | | | | | | | |
| iNNOVATE | FACT-An (7 Punkte) | 52/75 (69,3 %) | 5,55 [3,68; 11,17] | 41/75 (54,7 %) | 8,21 [4,63; 14,98] | 1,84 [0,95; 3,58] p = 0,0942 | 1,26 [0,98; 1,63] p = 0,0665 | 14,50 % [-1,00 %; 30,10 %] p = 0,0670 | 0,99 [0,65; 1,51] p = 0,9590 |
| iNNOVATE | Anämie (6 Punkte) | 42/75 (56,0 %) | 14,88 [5,65; NA] | 33/75 (44,0 %) | 14,78 [8,21; NA] | 1,61 [0,85; 3,07] p = 0,1931 | 1,27 [0,92; 1,76] p = 0,1443 | 12,00 % [-4,00 %; 28,00 %] p = 0,1417 | 0,97 [0,61; 1,55] p = 0,9049 |
| iNNOVATE | Physisches Wohlbefinden (3 Punkte) | 46/75 (61,3 %) | 9,36 [5,52; 29,47] | 34/75 (45,3 %) | 14,98 [7,42; NA] | 1,96 [1,02; 3,75] p = 0,0603 | 1,37 [1,01; 1,86] p = 0,0423 | 16,80 % [0,90 %; 32,70 %] p = 0,0378 | 1,10 [0,70; 1,73] p = 0,6856 |
| iNNOVATE | Soziales Wohlbefinden (3 Punkte) | 44/75 (58,7 %) | 18,43 [7,56; 28,09] | 32/75 (42,7 %) | 14,98 [7,75; 29,47] | 1,99 [1,03; 3,84] p = 0,0595 | 1,39 [1,01; 1,91] p = 0,0415 | 16,60 % [1,00 %; 32,30 %] p = 0,0370 | 0,97 [0,61; 1,56] p = 0,9147 |
| iNNOVATE | Emotionales Wohlbefinden (3 Punkte) | 41/75 (54,7 %) | 18,43 [9,30; NA] | 30/75 (40,0 %) | 14,98 [10,97; NA] | 1,83 [0,96; 3,48] p = 0,0942 | 1,38 [0,98; 1,94] p = 0,0676 | 15,20 % [-0,80 %; 31,10 %] p = 0,0624 | 1,15 [0,71; 1,86] p = 0,5812 |
| iNNOVATE | Funktionelles Wohlbefinden (3 Punkte) | 48/75 (64,0 %) | 7,56 [4,73; 18,89] | 38/75 (50,7 %) | 11,04 [2,83; 36,86] | 1,71 [0,90; 3,27] p = 0,1376 | 1,27 [0,95; 1,68] p = 0,1006 | 13,50 % [-2,50 %; 29,50 %] p = 0,0971 | 0,96 [0,62; 1,48] p = 0,8625 |

| Studie | Subskala (MCID) | Ibrutinib + Rituximab | | Placebo + Rituximab | | Ibrutinib + Rituximab vs. Placebo + Rituximab | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 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] |
| iNNOVATE | FACT-G (4 Punkte) | 57/75 (76,0 %) | 4,73 [2,83; 9,36] | 49/75 (65,3 %) | 5,68 [2,83; 10,84] | 1,67 [0,82; 3,41] p = 0,2244 | 1,16 [0,94; 1,42] p = 0,1650 | 10,50 % [-4,00 %; 24,90 %] p = 0,1569 | 0,92 [0,62; 1,36] p = 0,6730 |
| iNNOVATE | *Total outcome index* (3 Punkte) | 54/75 (72,0 %) | 4,60 [2,89; 7,56] | 46/75 (61,3 %) | 3,71 [1,94; 11,04] | 1,67 [0,82; 3,38] p = 0,2150 | 1,17 [0,94; 1,47] p = 0,1583 | 10,80 % [-3,90 %; 25,40 %] p = 0,1505 | 0,95 [0,63; 1,42] p = 0,7933 |

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 WM IPSS (Gering, Intermediär, Hoch) und Vorbehandlung (0, ≥ 1). Ein OR/RR/RD > 1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Rituximab 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 WM IPSS (Gering, Intermediär, Hoch) und Vorbehandlung (0, ≥ 1). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Rituximab an.

Abkürzungen: EQ-5D VAS: visuelle Analogskala des *EuroQoL 5 Dimensions 5 Levels Questionnaire*; FACT-An: *Functional Assessment of Cancer Therapy-Anemia*; FACT-G: *Functional Assessment of Cancer Therapy-General*; HR: *Hazard Ratio*; ITT: *Intention to treat*; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimaler klinisch bedeutsamer Unterschied *(Minimal Clinically Important Differences);* n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; OR: *Odds Ratio*; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie *(Randomized Controlled Trial)*; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; WM IPSS: *International Prognostic Scoring System for Morbus Waldenstrom.*

Quellen: (28, 43)

Zum 1. Datenschnitt und 2. Datenschnitt zeigen die Ergebnisse für *FACT-An* Skala für eine *Verbesserung* um eine MCID von ≥ 7 Punkten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen. Des Weiteren zeigen sich keine signifikanten Unterschiede für eine *Verbesserung* der Subskalen *Anämie* (MCID ≥ 6 Punkten), *Physisches Wohlbefinden* (MCID ≥ 3 Punkten), *Soziales Wohlbefinden* (MCID ≥ 3 Punkten), *Emotionales Wohlbefinden* (MCID ≥ 3 Punkten), *Funktionelles Wohlbefinden* (MCID ≥ 3 Punkten), *FACT-G* (MCID ≥ 4 Punkten) und dem *Total outcome index* (MCID ≥ 3 Punkten) zwischen den beiden Behandlungsarmen. Die mediane Zeit bis zur *Verbesserung* der *FACT-An* Skala um eine MCID von ≥ 7 Punkten beträgt im Ibrutinib + Rituximab-Arm 1,87 Monate und im Placebo + Rituximab-Arm 2,14 Monate. In den zeitadjustierten Analysen sind die Unterschiede statistisch nicht signifikant (*FACT-An* Skala: 1. Datenschnitt *Hazard Ratio* 1,17 (95 %-KI: [0,78; 1,74], p = 0,4514), 2. Datenschnitt (*Hazard Ratio* 1,18 (95 %-KI: [0,79; 1,76], p = 0,4232)).

Zum 1. Datenschnitt und 2. Datenschnitt zeigen die Ergebnisse für *FACT-An* Skala für eine *Verschlechterung* um eine MCID von ≥ 7 Punkten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen. Des Weiteren zeigen sich keine signifikanten Unterschiede für eine Verschlechterung der Subskalen *Anämie* (MCID ≥ 6 Punkten), *Physisches Wohlbefinden* (MCID ≥ 3 Punkten), *Soziales Wohlbefinden* (MCID ≥ 3 Punkten), *Emotionales Wohlbefinden* (MCID ≥ 3 Punkten), *Funktionelles Wohlbefinden* (MCID ≥ 3 Punkten), *FACT-G* (MCID ≥ 4 Punkten) und dem *Total outcome index* (MCID ≥ 3 Punkten) zwischen den beiden Behandlungsarmen. Die mediane Zeit bis zur *Verschlechterung* der *FACT-An* Skala um eine MCID von ≥ 7 Punkten beträgt im Ibrutinib + Rituximab-Arm 5,55 Monate und im Placebo + Rituximab-Arm 8,21 Monate. In den zeitadjustierten Analysen sind die Unterschiede statistisch nicht signifikant (*FACT-An* Skala: 1. Datenschnitt *Hazard Ratio* 0,92 (95 %-KI: [0,60; 1,42], p = 0,7182), 2. Datenschnitt (*Hazard Ratio* 0,99 (95 %-KI: [0,65; 1,51], p = 0,9590).

*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.*

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

#### 4.3.1.3.1.4 Sicherheit und Verträglichkeit – RCT

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

Tabelle 4-46: Operationalisierung der *Sicherheit und Verträglichkeit*

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| iNNOVATE | Klassifizierung der unerwünschten Ereignisse durch den Prüfarzt nach den NCI CTCAE-Kriterien v4.03. Die Kodierung der unerwünschten Ereignisse erfolgt gemäß der *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA) in der Version 20.0 nach *Sytem Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT).<br>Das mehrfache Auftreten desselben Ereignisses bei einem bestimmten Patienten wird einmalig bei maximaler Schwere und stärkster Beziehung zum Studienmedikament gezählt.<br>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.<br>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.<br><br><u>Übersicht über unerwünschte Ereignisse</u>:<br>• *Jegliches UE*<br>• *Jegliches SUE*<br>• *UE, die zum Therapieabbruch führten*<br>• *Jegliches UE CTC-Grad ≥ 3*<br><br><u>Detaildarstellung unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT:</u><br>o *Unerwünschte Ereignisse mit einer Häufigkeit ≥ 10 %*<br>o *Unerwünschte Ereignisse ≥ CTC-Grad 3 mit einer Häufigkeit ≥ 5 %*<br>o *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit einer Häufigkeit ≥ 5 %*<br>o *UE, die zum Therapieabbruch führten mit Häufigkeit ≥ 1 %*<br>Weiterhin erfolgt eine Darstellung des folgenden *unerwünschten Ereignisses von besonderem Interesse*:<br>• Schwere Blutungen<br>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. |
| Abkürzungen: MedDRA: *Medical Dictionary for Regulatory Activities*; NCI CTCAE: *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*; PT: *Preferred Term*; SOC: *System Organ Class*; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis.<br>Quelle: (28) | |

*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 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die *Sicherheit und Verträglichkeit* 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** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| iNNOVATE | niedrig | ja | 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.*

Die Daten der unerwünschten Ereignisse wurden verblindet von den behandelnden Prüfärzten anhand der NCI CTCAE-Kriterien (v4.03) klassifiziert und gemäß der *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA) kodiert. Die Analyse der Daten erfolgte auf Grundlage der *Safety*-Population, die sich nicht von der ITT-Population unterscheidet. Ein Abgleich des Studienprotokolls, Studienberichts und Angaben auf clinicaltrials.gov ergab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Durch das verblindete Studiendesign kann ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit und eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse ausgeschlossen werden. Aus diesen Gründen ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit als niedrig anzusehen.

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

Tabelle 4-48: Übersicht über *unerwünschte Ereignisse* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **Studie** | **Ibrutinib + Rituximab** | | **Placebo + Rituximab** | | **Ibrutinib + Rituximab vs. Placebo + Rituximab** | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Patienten mit Ereignis n/N [a] (%)** | **Median in Monaten [95 %-KI]** | **Patienten mit Ereignis n/N [a] (%)** | **Median in Monaten [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 unerwünschten Ereignisse*** | | | | | | | | |
| 1. Datenschnitt (17.10.2017) | | | | | | | | |
| **iNNOVATE** | 75/75 (100,0 %) | 0,07 [0,03; 0,23] | 75/75 (100,0 %) | 0,03 [0,03; 0,26] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 0,80 [0,57; 1,14] p = 0,2133 |
| 2. Datenschnitt (26.06.2018) | | | | | | | | |
| **iNNOVATE** | 75/75 (100,0 %) | 0,07 [0,03; 0,23] | 75/75 (100,0 %) | 0,03 [0,03; 0,26] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 0,80 [0,57; 1,14] p = 0,2133 |
| ***Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (schwere Blutungen)*** | | | | | | | | |
| 1. Datenschnitt (17.10.2017) | | | | | | | | |
| **iNNOVATE** | 3/75 (4,0 %) | NA [NA; NA] | 3/75 (4,0 %) | NA [NA; NA] | 1,02 [0,19; 5,65] p = 1,0000 | 1,02 [0,21; 4,91] p = 0,9794 | 0,10 % [-5,90 %; 6,10 %] p = 0,9789 | 0,63 [0,12; 3,22] p = 0,5808 |
| 2. Datenschnitt (26.06.2018) | | | | | | | | |
| **iNNOVATE** | 4/75 (5,3 %) | NA [NA; NA] | 3/75 (4,0 %) | NA [NA; NA] | 1,41 [0,29; 6,88] p = 0,9807 | 1,37 [0,31; 6,00] p = 0,6780 | 1,40 % [-5,10 %; 8,00 %] p = 0,6712 | 0,63 [0,12; 3,22] p = 0,5808 |

| Studie | Ibrutinib + Rituximab | | Placebo + Rituximab | | Ibrutinib + Rituximab vs. Placebo + Rituximab | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Patienten mit Ereignis n/N [a] (%) | Median in Monaten [95 %-KI] | Patienten mit Ereignis n/N [a] (%) | Median in Monaten [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 unerwünschte Ereignisse*** | | | | | | | | |
| 1. Datenschnitt (17.10.2017) | | | | | | | | |
| **iNNOVATE** | 32/75 (42,7 %) | NA [11,93; NA] | 25/75 (33,3%) | NA [22,34; NA] | 1,68 [0,82; 3,44] p = 0,2140 | 1,33 [0,90; 1,98] p = 0,1572 | 10,70 % [-3,80 %; 25,20 %] p = 0,1480 | 1,20 [0,71; 2,04] p = 0,4983 |
| 2. Datenschnitt (26.06.2018) | | | | | | | | |
| **iNNOVATE** | 35/75 (46,7 %) | 28,62 [11,93; 37,62] | 25/75 (33,3 %) | NA [24,02; NA] | 1,94 [0,97; 3,89] p = 0,0873 | 1,45 [0,98; 2,16] p = 0,0613 | 14,60 % [-0,30 %; 29,60 %] p = 0,0549 | 1,20 [0,71; 2,04] p = 0,4936 |
| ***Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3)*** | | | | | | | | |
| 1. Datenschnitt (17.10.2017) | | | | | | | | |
| **iNNOVATE** | 45/75 (60,0 %) | 8,77 [4,14; 29,31] | 46/75 (61,3 %) | 8,05 [2,66; 16,30] | 0,97 [0,50; 1,91] p = 1,0000 | 0,99 [0,77; 1,27] p = 0,9365 | -0,60 % [-15,90 %; 14,60 %] p = 0,9363 | 0,90 [0,59; 1,38] p = 0,6350 |
| 2. Datenschnitt (26.06.2018) | | | | | | | | |
| **iNNOVATE** | 49/75 (65,3 %) | 8,77 [4,14; 27,66] | 45/75 (60,0 %) | 8,05 [2,66; 16,30] | 1,31 [0,66; 2,57] p = 0,5502 | 1,10 [0,86; 1,40] p = 0,4432 | 6,00 % [-9,20 %; 21,20 %] p = 0,4388 | 0,93 [0,61; 1,42] p = 0,7391 |

| Studie | Ibrutinib + Rituximab | | Placebo + Rituximab | | Ibrutinib + Rituximab vs. Placebo + Rituximab | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Patienten mit Ereignis n/N [a] (%) | Median in Monaten [95 %-KI] | Patienten mit Ereignis n/N [a] (%) | Median in Monaten [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] |
| ***Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen*** | | | | | | | | |
| 1. Datenschnitt (17.10.2017) | | | | | | | | |
| **iNNOVATE** | 4/75 (5,3 %) | NA [NA; NA] | 5/75 (6,7 %) | NA [NA; NA] | 0,75 [0,19; 2,96] p = 0,9456 | 0,77 [0,22; 2,68] p = 0,6802 | -1,60 % [-9,10 %; 5,90 %] p = 0,6778 | 0,54 [0,14; 2,08] p = 0,3675 |
| 2. Datenschnitt (26.06.2018) | | | | | | | | |
| **iNNOVATE** | 7/75 (9,3 %) | 44,39 [35,52; 44,39] | 6/75 (8,0 %) | NA [NA; NA] | 1,19 [0,38; 3,71] p = 0,9935 | 1,17 [0,43; 3,20] p = 0,7641 | 1,40 % [-7,70 %; 10,40 %] p = 0,7655 | 0,51 [0,15; 1,74] p = 0,2852 |

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 WM IPSS (Gering, Intermediär, Hoch) und Vorbehandlung (0, ≥ 1). Ein OR/RR/RD > 1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Rituximab 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 WM IPSS (Gering, Intermediär, Hoch) und Vorbehandlung (0, ≥ 1). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Rituximab an.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; OR: Odds Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; NA: nicht abschätzbar; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; UE: unerwünschtes Ereignis; WM IPSS: *International Prognostic Scoring System for Morbus Waldenstrom*.

Quellen: (28, 43)

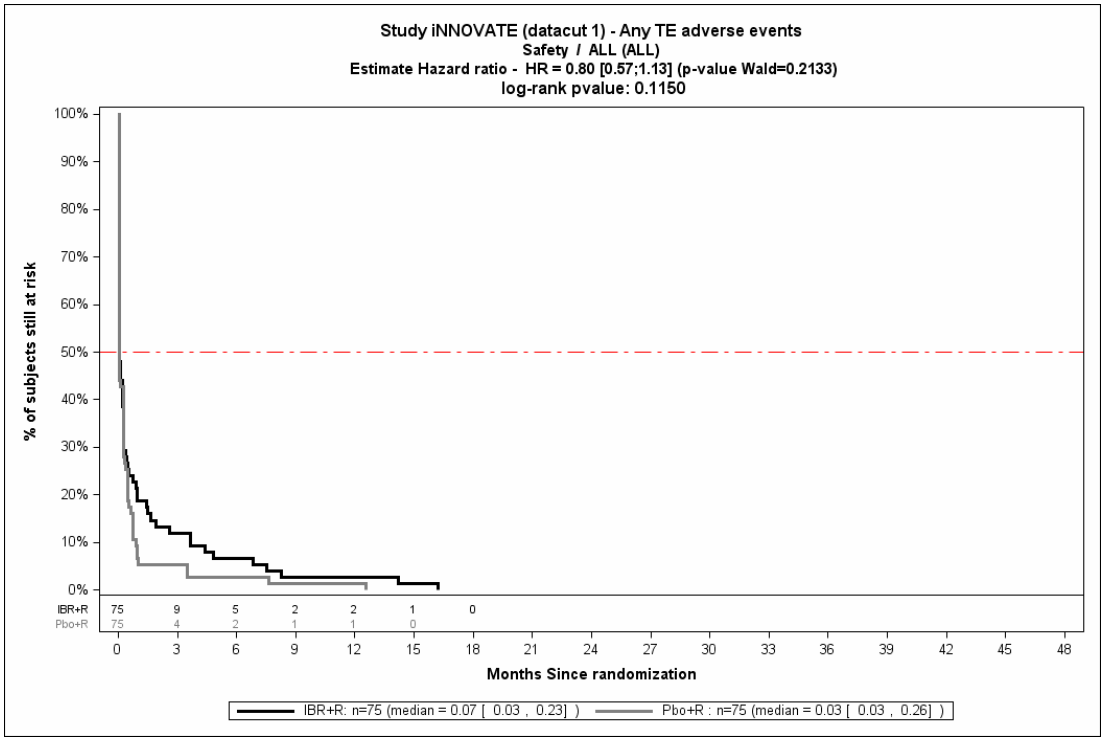



Abbildung 4-9: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschte Ereignisse*, Ibrutinib + Rituximab vs. Placebo + Rituximab, 1. Datenschnitt

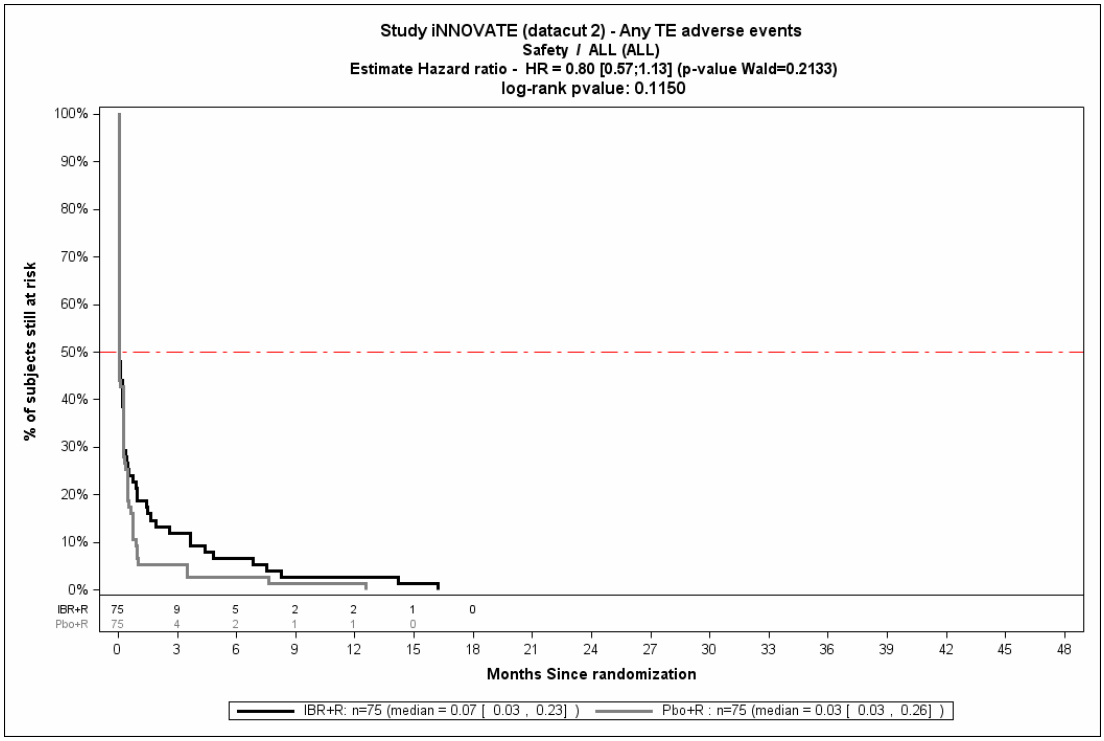



Abbildung 4-10: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschte Ereignisse*, Ibrutinib + Rituximab vs. Placebo + Rituximab, 2. Datenschnitt

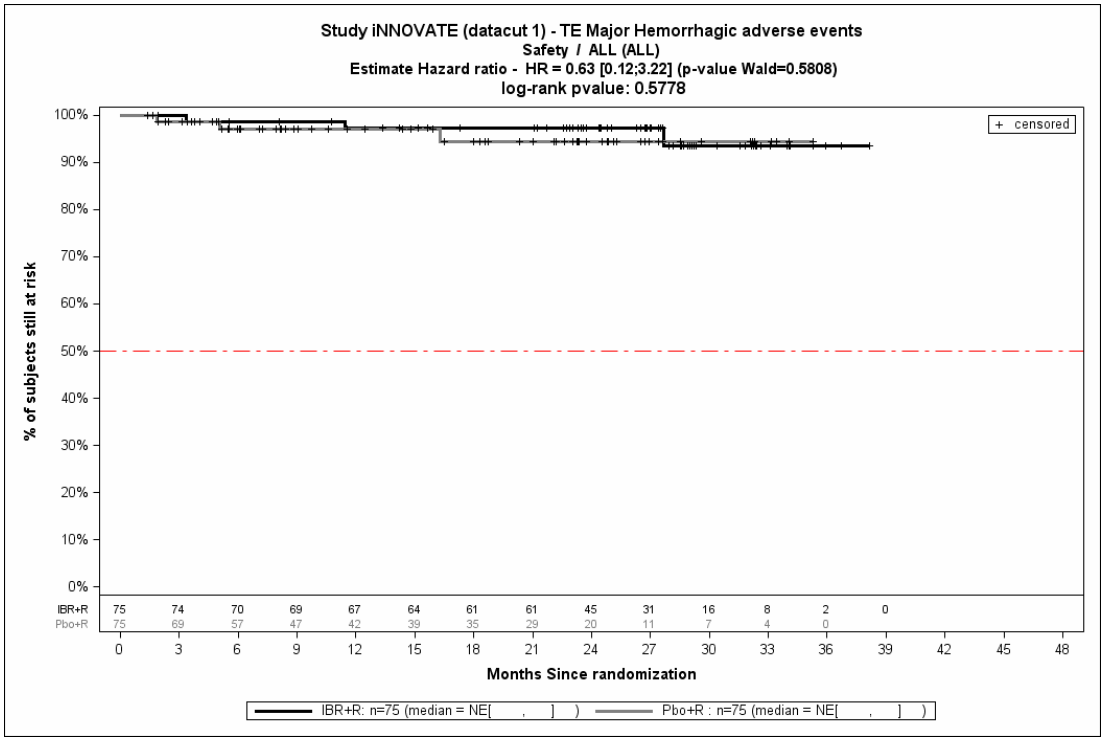



Abbildung 4-11: Kaplan-Meier Kurve für *unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse*, Ibrutinib + Rituximab vs. Placebo + Rituximab, 1. Datenschnitt

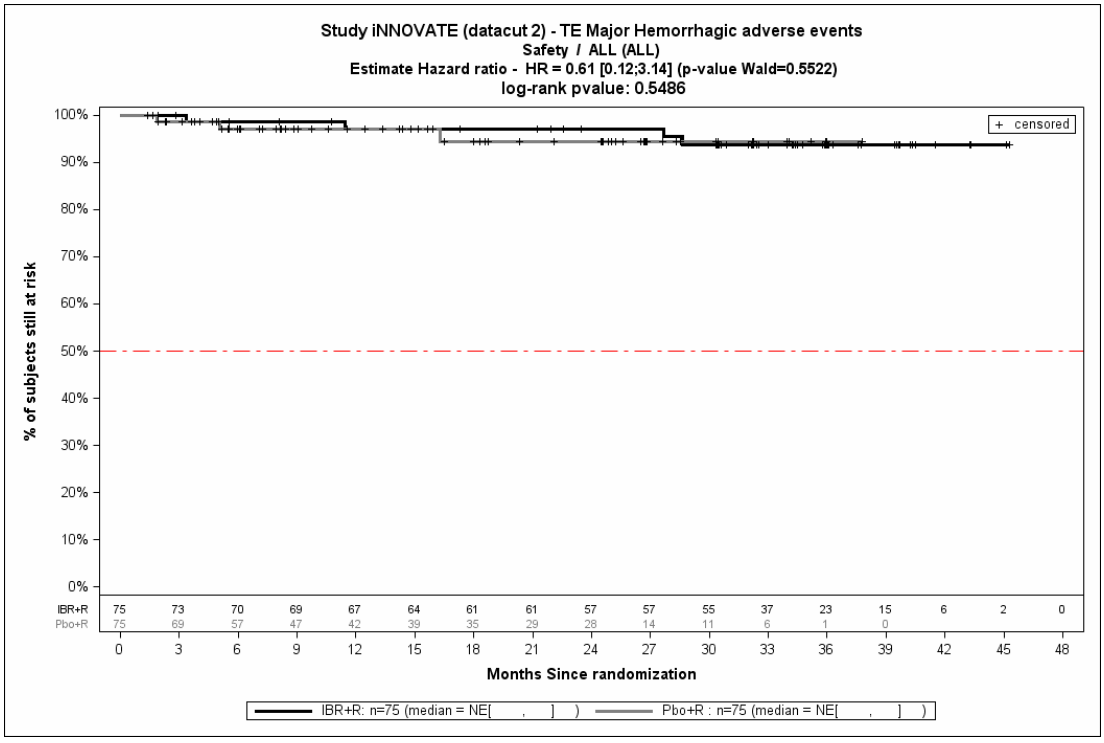



Abbildung 4-12: Kaplan-Meier Kurve für *unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse*, Ibrutinib + Rituximab vs. Placebo + Rituximab, 2. Datenschnitt

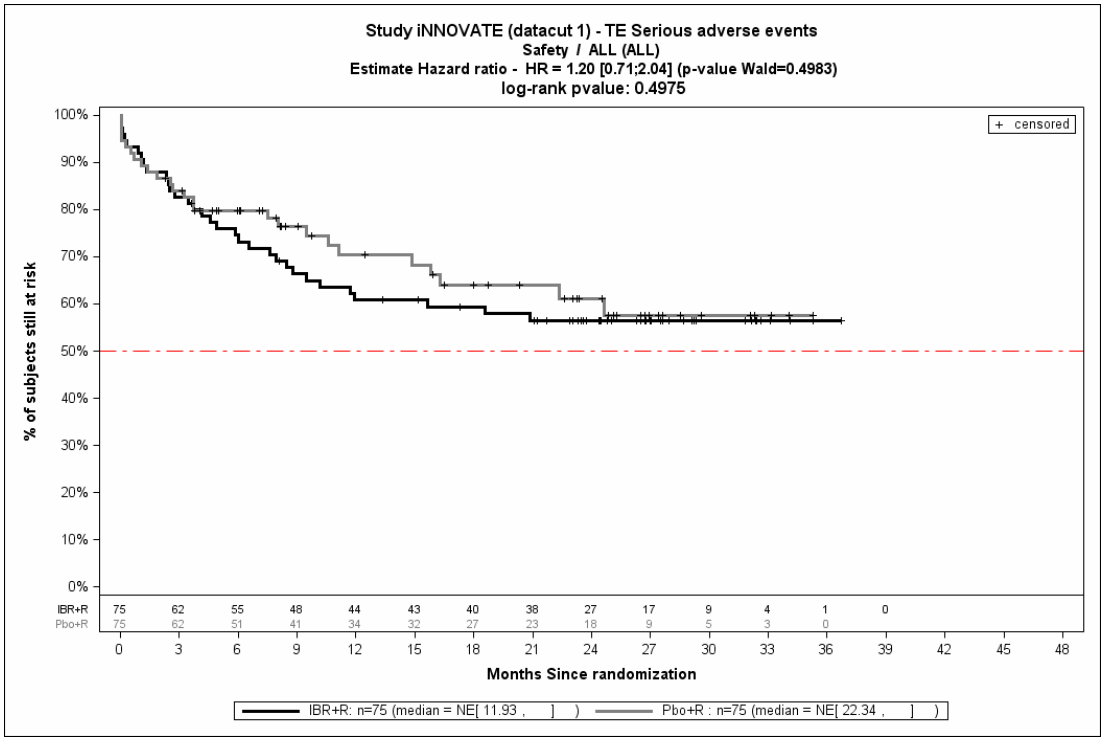



Abbildung 4-13: Kaplan-Meier Kurve für *schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse*, Ibrutinib + Rituximab vs. Placebo + Rituximab, 1. Datenschnitt

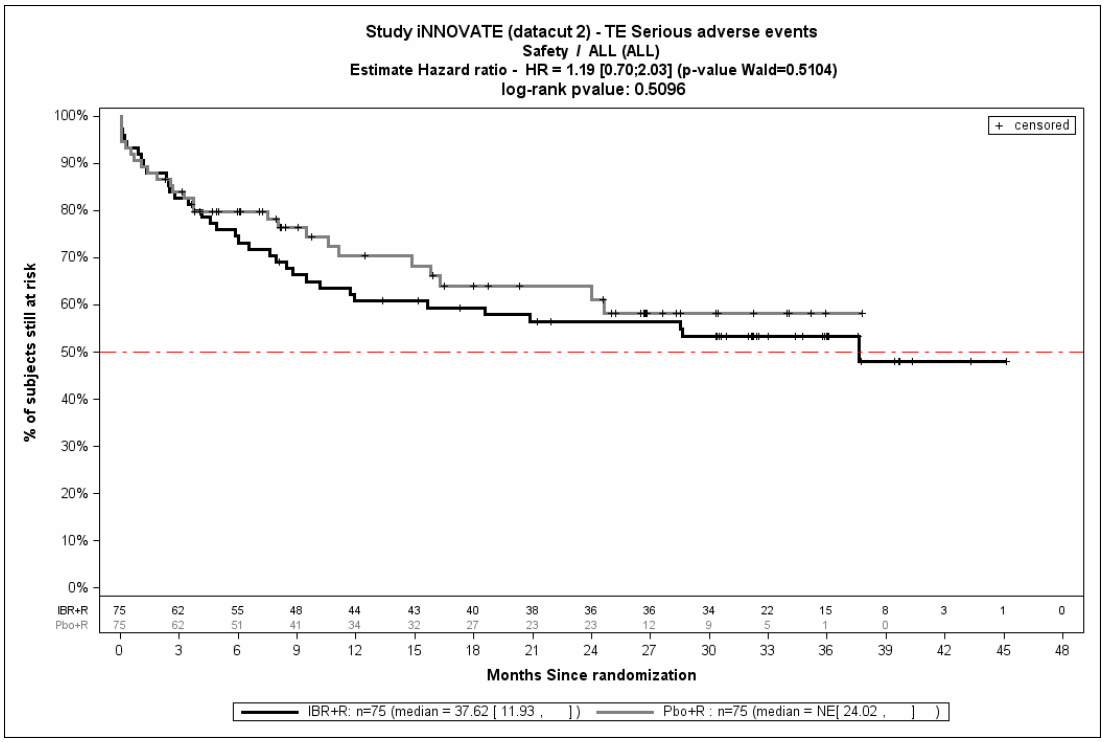



Abbildung 4-14: Kaplan-Meier Kurve für *schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse*, Ibrutinib + Rituximab vs. Placebo + Rituximab, 2. Datenschnitt

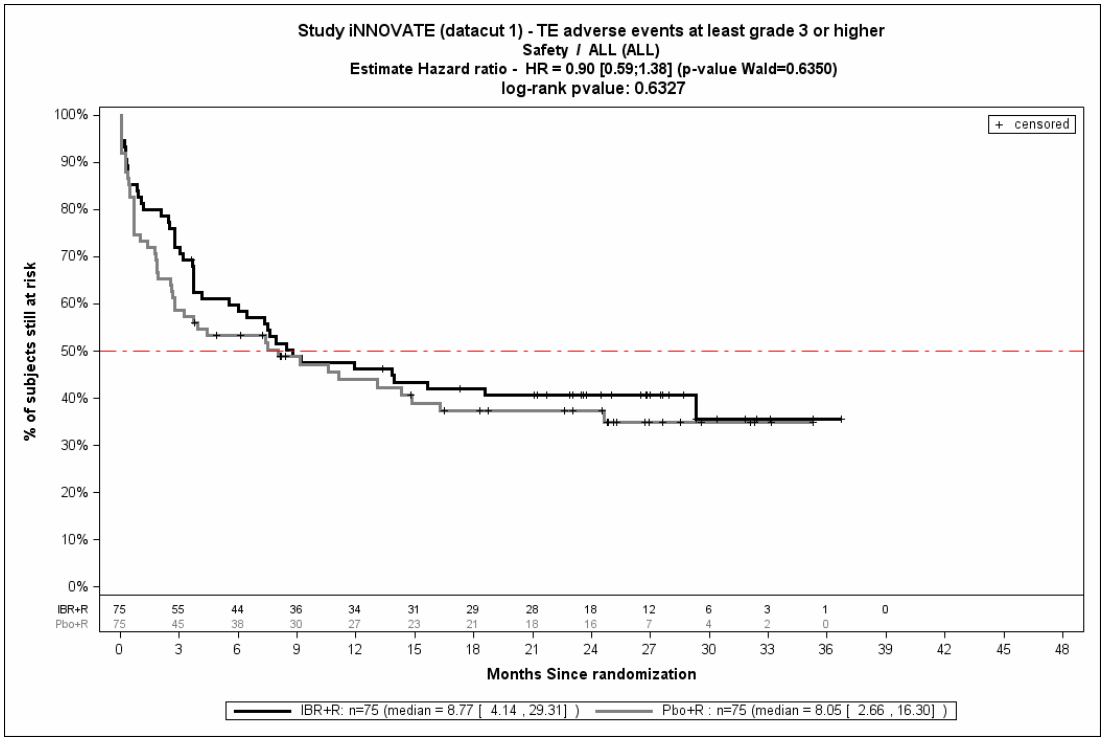



Abbildung 4-15: Kaplan-Meier Kurve für *schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)*, Ibrutinib + Rituximab vs. Placebo + Rituximab, 1. Datenschnitt

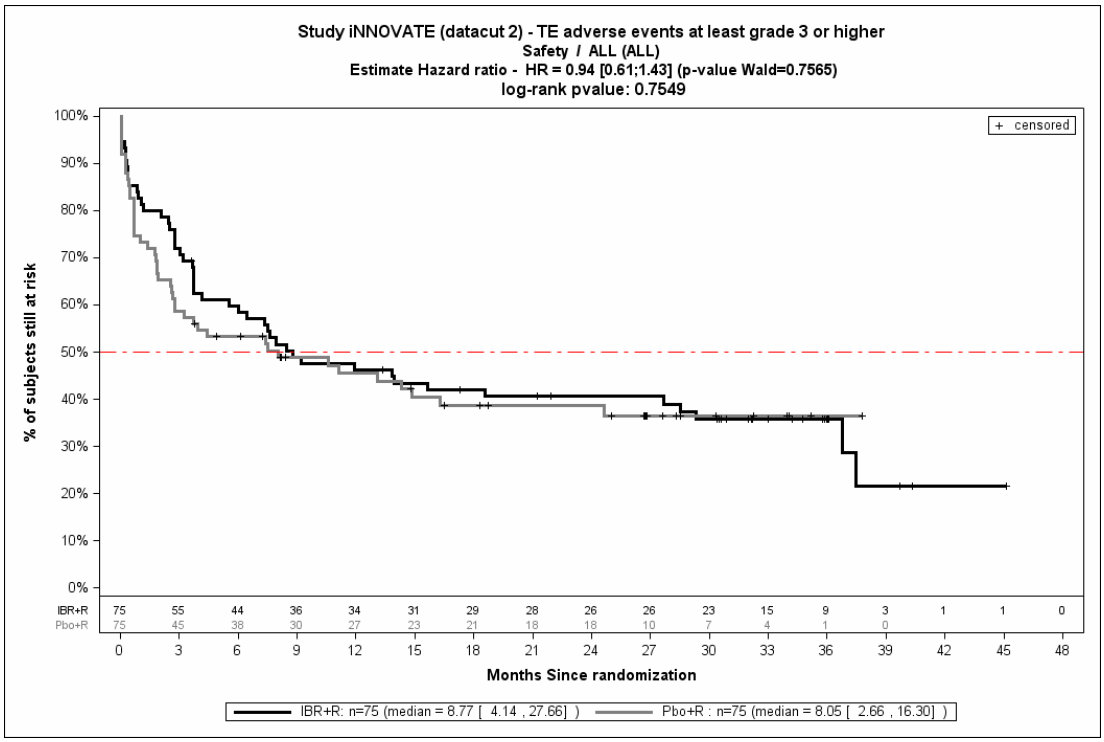



Abbildung 4-16: Kaplan-Meier Kurve für *schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)*, Ibrutinib + Rituximab vs. Placebo + Rituximab, 2. Datenschnitt

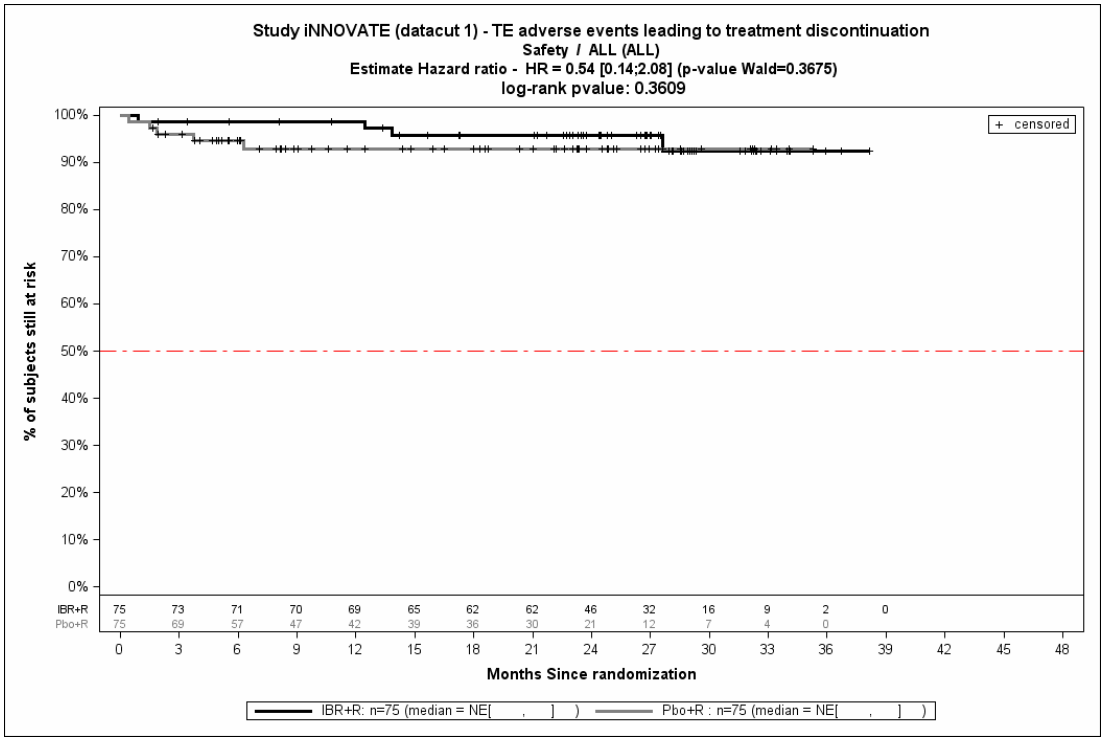



Abbildung 4-17: Kaplan-Meier Kurve für *unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen*, Ibrutinib + Rituximab vs. Placebo + Rituximab, 1. Datenschnitt

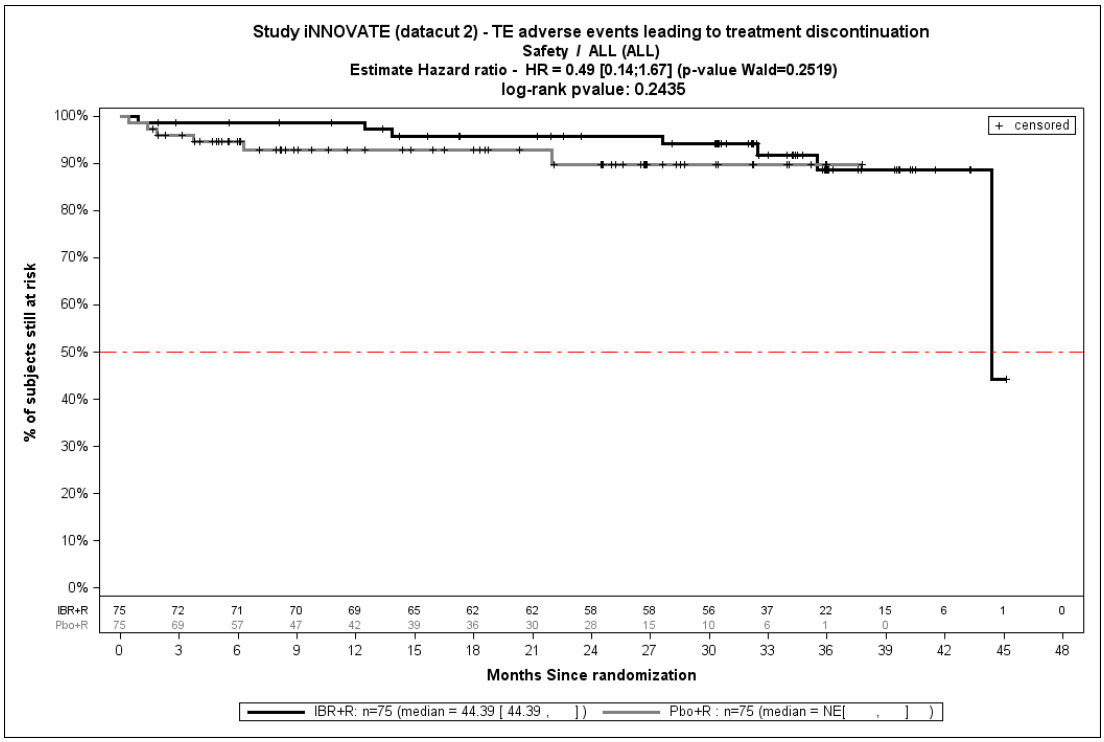



Abbildung 4-18: Kaplan-Meier Kurve für *unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen*, Ibrutinib + Rituximab vs. Placebo + Rituximab, 2. Datenschnitt

***Jegliche unerwünschte Ereignisse*** werden zum 2. Datenschnitt von allen Studienteilnehmern sowohl im Ibrutinib + Rituximab-Arm als auch im Placebo + Rituximab-Arm berichtet. In der zeitadjustierten Analyse ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Die mediane Nachbeobachtungsdauer der *Safety*-Population lag im Ibrutinib + Rituximab-Arm bei 32,07 Monaten und im Placebo + Rituximab-Arm bei 16,49 Monaten (28). Die Abbildung 4-9 und Abbildung 4-10 zeigen die korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für jegliche un*erwünschte Ereignisse* für die *Safety*-Population für den 1. und 2. Datenschnitt.

***Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse*** treten zum 2. Datenschnitt nicht häufiger in einem der beiden Studienarme auf. In der zeitadjustierten Analyse ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Die Abbildung 4-11 und die Abbildung 4-12 zeigen die korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für *unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse* für die *Safety*-Population für den 1. und 2. Datenschnitt.

***Schwerwiegende unerwünschten Ereignisse*** treten zum 2. Datenschnitt nicht häufiger in einem der beiden Studienarme auf. In der zeitadjustierten Analyse ergibt sich kein signifikanter Unterschied. Die Abbildung 4-13 und die Abbildung 4-14 zeigen die korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für *schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse* für die *Safety*-Population für den 1. und 2. Datenschnitt.

***Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)*** treten zum 2. Datenschnitt nicht häufiger in einem der beiden Studienarme auf. In der zeitadjustierten Analyse ergibt sich kein signifikanter Unterschied. Die Abbildung 4-15 und die

Abbildung 4-16 zeigen die korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für *schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)* für die *Safety*-Population für den 1. und 2. Datenschnitt.

***Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen*** treten zum 2. Datenschnitt nicht häufiger in einem der beiden Studienarme auf. In der zeitadjustierten Analyse ergibt sich kein signifikanter Unterschied. Die Abbildung 4-17 und die Abbildung 4-18 zeigen die korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für *unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen* für die *Safety*-Population für den 1. und 2. Datenschnitt.

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 zum 2. Datenschnitt (26.06.2018)

| UE | Ibrutinib + Rituximab | | Placebo + Rituximab | | Ibrutinib + Rituximab vs. Placebo + Rituximab | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 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 | 55/75 (73,3 %) | 7,43 [5,32; 11,93] | 31/75 (41,3 %) | 16,56 [10,91; NA] | 4,13 [2,05; 8,34] p < 0,0001 | 1,81 [1,33; 2,45] p < 0,0001 | 33,00 % [18,10 %; 47,80 %] p < 0,0001 | 1,79 [1,15; 2,81] p = 0,0106 |
| Nasopharyngitis | 11/75 (14,7 %) | NA [NA; NA] | 6/75 (8,0 %) | NA [NA; NA] | 1,88 [0,69; 5,08] p = 0,2897 | 1,88 [0,69; 5,10] p = 0,1902 | 6,90 % [-3,80 %; 17,60 %] p = 0,2051 | 1,39 [0,51; 3,77] p = 0,5213 |
| Harnwegsinfektion | 11/75 (14,7 %) | NA [NA; NA] | 0/75 (0,0 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 15,20 % [7,10 %; 23,30 %] p = 0,0002 | NA [NA; NA] NA |
| Bronchitis | 10/75 (13,3 %) | NA [NA; NA] | 5/75 (6,7 %) | NA [NA; NA] | 2,37 [0,73; 7,68] p = 0,2413 | 2,05 [0,76; 5,49] p = 0,1484 | 6,90 % [-2,30 %; 16,10 %] p = 0,1418 | 1,28 [0,42; 3,88] p = 0,6623 |
| Grippe | 10/75 (13,3 %) | NA [NA; NA] | 5/75 (6,7 %) | NA [NA; NA] | 2,18 [0,73; 6,55] p = 0,2449 | 2,08 [0,73; 5,90] p = 0,1533 | 7,10 % [-2,70 %; 16,90 %] p = 0,1552 | 1,47 [0,49; 4,39] p = 0,4941 |
| Infektion der oberen Atemwege | 9/75 (12,0 %) | NA [NA; NA] | 3/75 (4,0 %) | NA [NA; NA] | 3,28 [0,86; 12,56] p = 0,1251 | 3,01 [0,87; 10,42] p = 0,0694 | 8,20 % [-0,50 %; 16,90 %] p = 0,0648 | 2,09 [0,55; 7,94] p = 0,2767 |

| UE | Ibrutinib + Rituximab | | Placebo + Rituximab | | Ibrutinib + Rituximab vs. Placebo + Rituximab | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 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] |
| Pneumonie | 8/75 (10,7 %) | NA [NA; NA] | 4/75 (5,3 %) | NA [NA; NA] | 2,44 [0,66; 9,00] p = 0,2888 | 2,16 [0,69; 6,76] p = 0,1721 | 5,90 % [-2,50 %; 14,30 %] p = 0,1687 | 1,51 [0,45; 5,09] p = 0,5077 |
| Atemwegsinfektion | 8/75 (10,7 %) | NA [NA; NA] | 2/75 (2,7 %) | NA [NA; NA] | 4,24 [0,89; 20,15] p = 0,0960 | 3,93 [0,88; 17,49] p = 0,0494 | 8,00 % [0,10 %; 16,00 %] p = 0,0480 | 1,99 [0,41; 9,79] p = 0,3954 |
| Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen | | | | | | | | |
| Gesamte SOC | 45/75 (60,0 %) | 6,97 [0,76; 36,01] | 51/75 (68,0 %) | 0,26 [0,03; 4,14] | 0,75 [0,38; 1,46] p = 0,4888 | 0,90 [0,70; 1,15] p = 0,3879 | -6,70 % [-22,10 %; 8,70 %] p = 0,3962 | 0,76 [0,50; 1,14] p = 0,1838 |
| Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion | 32/75 (42,7 %) | NA [3,61; NA] | 44/75 (58,7 %) | 0,26 [0,03; NA] | 0,53 [0,27; 1,03] p = 0,0861 | 0,74 [0,54; 1,02] p = 0,0608 | -15,20 % [-30,80 %; 0,50 %] p = 0,0573 | 0,71 [0,45; 1,11] p = 0,1350 |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | | | | | | | | |
| Gesamte SOC | 44/75 (58,7 %) | 7,46 [2,46; NA] | 32/75 (42,7 %) | NA [7,52; NA] | 1,96 [1,02; 3,78] p = 0,0656 | 1,39 [1,00; 1,92] p = 0,0461 | 16,50 % [0,80 %; 32,20 %] p = 0,0397 | 1,46 [0,92; 2,30] p = 0,1103 |
| Diarrhoe | 22/75 (29,3 %) | NA [NA; NA] | 11/75 (14,7 %) | NA [NA; NA] | 2,43 [1,08; 5,47] p = 0,0497 | 2,01 [1,05; 3,85] p = 0,0321 | 14,70 % [1,60 %; 27,80 %] p = 0,0274 | 1,95 [0,94; 4,06] p = 0,0725 |

| UE | Ibrutinib + Rituximab | | Placebo + Rituximab | | Ibrutinib + Rituximab vs. Placebo + Rituximab | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **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]** |
| Übelkeit | 17/75 (22,7 %) | NA [NA; NA] | 9/75 (12,0 %) | NA [NA; NA] | 2,22 [0,92; 5,35] p = 0,1105 | 1,94 [0,93; 4,06] p = 0,0720 | 11,30 % [-0,80 %; 23,40 %] p = 0,0671 | 1,76 [0,78; 3,97] p = 0,1724 |
| Dyspepsie | 13/75 (17,3 %) | NA [NA; NA] | 1/75 (1,3 %) | NA [NA; NA] | 16,22 [1,97; 133,41] p = 0,0012 | 12,96 [1,75; 95,78] p = 0,0009 | 16,00 % [7,10 %; 25,00 %] p = 0,0004 | 11,24 [1,46; 86,80] **p = 0,0204** |
| Obstipation | 10/75 (13,3 %) | NA [NA; NA] | 9/75 (12,0 %) | NA [NA; NA] | 1,18 [0,45; 3,14] p = 0,9306 | 1,16 [0,50; 2,69] p = 0,7412 | 1,80 % [-8,80 %; 12,40 %] p = 0,7363 | 0,86 [0,34; 2,13] p = 0,7382 |
| Erbrechen | 4/75 (5,3 %) | NA [NA; NA] | 8/75 (10,7 %) | NA [NA; NA] | 0,50 [0,14; 1,77] p = 0,4222 | 0,54 [0,18; 1,64] p = 0,2686 | -4,90 % [-13,50 %; 3,80 %] p = 0,2691 | 0,39 [0,12; 1,35] p = 0,1378 |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | | | | | | | | |
| Gesamte SOC | 44/75 (58,7 %) | 7,98 [4,14; 31,31] | 47/75 (62,7 %) | 6,18 [1,87; 18,66] | 0,90 [0,46; 1,79] p = 0,9078 | 0,96 [0,75; 1,23] p = 0,7735 | -2,20 % [-17,40 %; 12,90 %] p = 0,7728 | 0,78 [0,51; 1,19] p = 0,2539 |
| Ödem peripher | 14/75 (18,7 %) | NA [NA; NA] | 9/75 (12,0 %) | NA [NA; NA] | 1,75 [0,70; 4,38] p = 0,3297 | 1,60 [0,74; 3,48] p = 0,2308 | 7,10 % [-4,30 %; 18,50 %] p = 0,2241 | 1,41 [0,60; 3,30] p = 0,4276 |

| UE | Ibrutinib + Rituximab | | Placebo + Rituximab | | Ibrutinib + Rituximab vs. Placebo + Rituximab | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **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]** |
| Asthenie | 12/75 (16,0 %) | NA [NA; NA] | 19/75 (25,3 %) | NA [31,28; NA] | 0,56 [0,24; 1,29] p = 0,2462 | 0,65 [0,35; 1,21] p = 0,1732 | -8,80 % [-21,30 %; 3,70 %] p = 0,1670 | 0,49 [0,23; 1,04] p = 0,0632 |
| Fieber | 12/75 (16,0 %) | NA [43,04; NA] | 12/75 (16,0 %) | NA [NA; NA] | 1,09 [0,45; 2,67] p = 1,0000 | 1,07 [0,53; 2,18] p = 0,8441 | 1,20 % [-10,40 %; 12,70 %] p = 0,8443 | 0,64 [0,28; 1,51] p = 0,3125 |
| Ermüdung | 11/75 (14,7 %) | NA [NA; NA] | 18/75 (24,0 %) | NA [NA; NA] | 0,56 [0,24; 1,27] p = 0,2312 | 0,62 [0,32; 1,21] p = 0,1619 | -9,10 % [-21,70 %; 3,50 %] p = 0,1585 | 0,42 [0,19; 0,92] **p = 0,0292** |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen | | | | | | | | |
| Gesamte SOC | 43/75 (57,3 %) | 18,37 [6,08; 31,44] | 30/75 (40,0 %) | NA [8,54; NA] | 2,24 [1,13; 4,43] p = 0,0295 | 1,47 [1,06; 2,03] p = 0,0198 | 18,60 % [3,40 %; 33,80 %] p = 0,0163 | 1,29 [0,80; 2,07] p = 0,3000 |
| Arthralgie | 20/75 (26,7 %) | NA [NA; NA] | 9/75 (12,0 %) | NA [NA; NA] | 2,97 [1,22; 7,25] p = 0,0255 | 2,33 [1,15; 4,72] p = 0,0156 | 15,60 % [3,40 %; 27,80 %] p = 0,0121 | 1,96 [0,88; 4,34] p = 0,0993 |
| Muskelspasmen | 14/75 (18,7 %) | NA [NA; NA] | 9/75 (12,0 %) | NA [NA; NA] | 1,70 [0,70; 4,15] p = 0,3355 | 1,58 [0,74; 3,41] p = 0,2358 | 7,10 % [-4,60 %; 18,80 %] p = 0,2370 | 1,33 [0,57; 3,10] p = 0,5031 |

| UE | Ibrutinib + Rituximab | | Placebo + Rituximab | | Ibrutinib + Rituximab vs. Placebo + Rituximab | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **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]** |
| Schmerz in einer Extremität | 10/75 (13,3 %) | NA [NA; NA] | 6/75 (8,0 %) | NA [NA; NA] | 1,74 [0,60; 5,08] p = 0,4512 | 1,65 [0,61; 4,46] p = 0,3089 | 5,10 % [-4,70 %; 15,00 %] p = 0,3055 | 1,33 [0,47; 3,75] p = 0,5839 |
| Rückenschmerzen | 9/75 (12,0 %) | NA [NA; NA] | 7/75 (9,3 %) | NA [NA; NA] | 1,37 [0,48; 3,95] p = 0,7510 | 1,31 [0,53; 3,25] p = 0,5595 | 2,90 % [-6,90 %; 12,70 %] p = 0,5569 | 1,12 [0,41; 3,05] p = 0,8257 |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes | | | | | | | | |
| Gesamte SOC | 42/75 (56,0 %) | 16,59 [8,08; NA] | 16/75 (21,3 %) | NA [28,78; NA] | 4,59 [2,24; 9,41] p < 0,0001 | 2,59 [1,61; 4,15] p < 0,0001 | 34,50 % [19,80 %; 49,20 %] p < 0,0001 | 2,58 [1,44; 4,62] **p = 0,0014** |
| Ekchymose | 8/75 (10,7 %) | NA [NA; NA] | 0/75 (0,0 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 10,90 % [3,80 %; 17,90 %] p = 0,0025 | NA [NA; NA] NA |
| Erkrankungen des Nervensystems | | | | | | | | |
| Gesamte SOC | 35/75 (46,7 %) | NA [14,32; NA] | 30/75 (40,0 %) | NA [12,58; NA] | 1,36 [0,70; 2,66] p = 0,4592 | 1,18 [0,83; 1,67] p = 0,3640 | 7,20 % [-8,20 %; 22,60 %] p = 0,3608 | 1,02 [0,62; 1,68] p = 0,9280 |
| Kopfschmerz | 12/75 (16,0 %) | NA [NA; NA] | 17/75 (22,7 %) | NA [NA; NA] | 0,66 [0,29; 1,51] p = 0,4300 | 0,72 [0,38; 1,37] p = 0,3197 | -6,40 % [-19,10 %; 6,30 %] p = 0,3232 | 0,53 [0,25; 1,13] p = 0,1006 |

| UE | Ibrutinib + Rituximab | | Placebo + Rituximab | | Ibrutinib + Rituximab vs. Placebo + Rituximab | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 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] |
| Schwindelgefühl | 8/75 (10,7 %) | NA [NA; NA] | 5/75 (6,7 %) | NA [NA; NA] | 1,75 [0,54; 5,70] p = 0,5244 | 1,67 [0,56; 4,95] p = 0,3547 | 4,30 % [-4,70 %; 13,20 %] p = 0,3473 | 1,49 [0,48; 4,62] p = 0,4852 |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | | | | | | | | |
| Gesamte SOC | 33/75 (44,0 %) | NA [18,66; NA] | 32/75 (42,7 %) | NA [9,69; NA] | 1,09 [0,56; 2,12] p = 0,9313 | 1,05 [0,74; 1,48] p = 0,7966 | 2,00 % [-13,50 %; 17,50 %] p = 0,7991 | 0,91 [0,55; 1,49] p = 0,7052 |
| Anämie | 14/75 (18,7 %) | NA [NA; NA] | 21/75 (28,0 %) | NA [NA; NA] | 0,61 [0,28; 1,30] p = 0,2660 | 0,68 [0,38; 1,22] p = 0,1930 | -9,00 % [-22,60 %; 4,60 %] p = 0,1936 | 0,52 [0,26; 1,05] p = 0,0675 |
| Neutropenie | 10/75 (13,3 %) | NA [NA; NA] | 7/75 (9,3 %) | NA [NA; NA] | 1,52 [0,53; 4,31] p = 0,6051 | 1,43 [0,59; 3,47] p = 0,4370 | 4,00 % [-6,00 %; 14,00 %] p = 0,4322 | 1,20 [0,45; 3,18] p = 0,7101 |
| Thrombozytopenie | 3/75 (4,0 %) | NA [NA; NA] | 8/75 (10,7 %) | NA [31,28; NA] | 0,36 [0,09; 1,42] p = 0,2358 | 0,39 [0,11; 1,41] p = 0,1353 | -6,30 % [-14,50 %; 1,80 %] p = 0,1278 | 0,29 [0,07; 1,14] p = 0,0763 |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | | | | | | | | |
| Gesamte SOC | 31/75 (41,3 %) | NA [16,59; NA] | 34/75 (45,3 %) | 19,98 [7,66; NA] | 0,90 [0,46; 1,77] p = 0,8992 | 0,95 [0,66; 1,35] p = 0,7677 | -2,30 % [-17,70 %; 13,00 %] p = 0,7661 | 0,77 [0,47; 1,27] p = 0,3016 |

| UE | Ibrutinib + Rituximab | | Placebo + Rituximab | | Ibrutinib + Rituximab vs. Placebo + Rituximab | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 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] |
| Husten | 14/75 (18,7 %) | NA [NA; NA] | 8/75 (10,7 %) | NA [NA; NA] | 2,06 [0,80; 5,34] p = 0,2024 | 1,85 [0,82; 4,17] p = 0,1340 | 8,70 % [-2,50 %; 19,90 %] p = 0,1261 | 1,45 [0,60; 3,50] p = 0,4031 |
| Epistaxis | 8/75 (10,7 %) | NA [NA; NA] | 7/75 (9,3 %) | NA [NA; NA] | 1,17 [0,40; 3,46] p = 0,9933 | 1,15 [0,45; 2,93] p = 0,7782 | 1,40 % [-8,10 %; 10,90 %] p = 0,7760 | 0,98 [0,35; 2,77] p = 0,9704 |
| Dyspnoe | 7/75 (9,3 %) | NA [NA; NA] | 10/75 (13,3 %) | NA [NA; NA] | 0,66 [0,23; 1,86] p = 0,5976 | 0,69 [0,28; 1,71] p = 0,4321 | -4,10 % [-14,10 %; 5,90 %] p = 0,4236 | 0,54 [0,20; 1,45] p = 0,2224 |
| Augenerkrankungen | | | | | | | | |
| Gesamte SOC | 29/75 (38,7 %) | NA [22,11; NA] | 19/75 (25,3 %) | NA [NA; NA] | 1,92 [0,95; 3,88] p = 0,0982 | 1,55 [0,96; 2,51] p = 0,0687 | 13,90 % [-0,80 %; 28,70 %] p = 0,0637 | 1,19 [0,66; 2,15] p = 0,5580 |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | | | | | | | | |
| Gesamte SOC | 26/75 (34,7 %) | NA [36,80; NA] | 18/75 (24,0 %) | NA [32,99; NA] | 1,74 [0,83; 3,66] p = 0,1928 | 1,45 [0,88; 2,40] p = 0,1384 | 10,70 % [-3,30 %; 24,80 %] p = 0,1348 | 1,25 [0,68; 2,31] p = 0,4745 |
| Hypokaliämie | 8/75 (10,7 %) | NA [NA; NA] | 1/75 (1,3 %) | NA [NA; NA] | 11,76 [1,24; 111,15] p = 0,0251 | 9,07 [1,08; 76,49] p = 0,0120 | 9,60 % [2,30 %; 16,90 %] p = 0,0102 | 7,96 [0,99; 63,93] p = 0,0510 |

| UE | Ibrutinib + Rituximab | | Placebo + Rituximab | | Ibrutinib + Rituximab vs. Placebo + Rituximab | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **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 | 23/75 (30,7 %) | NA [NA; NA] | 12/75 (16,0 %) | NA [NA; NA] | 2,26 [1,02; 4,99] p = 0,0611 | 1,88 [1,01; 3,51] p = 0,0400 | 14,20 % [0,80 %; 27,60 %] p = 0,0375 | 1,50 [0,73; 3,06] p = 0,2693 |
| Vorhofflimmern | 12/75 (16,0 %) | NA [NA; NA] | 2/75 (2,7 %) | NA [NA; NA] | 7,55 [1,58; 35,99] p = 0,0077 | 6,27 [1,40; 28,18] p = 0,0042 | 13,30 % [4,40 %; 22,30 %] p = 0,0035 | 4,82 [1,06; 21,86] **p = 0,0417** |
| Untersuchungen | | | | | | | | |
| Gesamte SOC | 21/75 (28,0 %) | NA [37,45; NA] | 9/75 (12,0 %) | NA [NA; NA] | 2,92 [1,23; 6,92] p = 0,0209 | 2,40 [1,17; 4,93] p = 0,0129 | 16,50 % [3,90 %; 29,10 %] p = 0,0104 | 1,81 [0,82; 4,01] p = 0,1439 |
| Gefäßerkrankungen | | | | | | | | |
| Gesamte SOC | 21/75 (28,0 %) | NA [NA; NA] | 12/75 (16,0 %) | NA [NA; NA] | 1,98 [0,89; 4,39] p = 0,1387 | 1,71 [0,90; 3,26] p = 0,0947 | 11,30 % [-1,80 %; 24,40 %] p = 0,0902 | 1,26 [0,61; 2,60] p = 0,5386 |
| Hypertonie | 16/75 (21,3 %) | NA [NA; NA] | 4/75 (5,3 %) | NA [NA; NA] | 4,92 [1,52; 15,87] p = 0,0088 | 3,90 [1,36; 11,19] p = 0,0051 | 15,50 % [5,10 %; 25,90 %] p = 0,0036 | 2,59 [0,85; 7,90] p = 0,0939 |

| UE | Ibrutinib + Rituximab | | Placebo + Rituximab | | Ibrutinib + Rituximab vs. Placebo + Rituximab | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **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]** |
| Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) | | | | | | | | |
| Gesamte SOC | 15/75 (20,0 %) | NA [NA; NA] | 37/75 (49,3 %) | 27,63 [0,95; NA] | 0,26 [0,13; 0,53] p = 0,0003 | 0,40 [0,24; 0,67] p = 0,0002 | -29,80 % [-44,40 %; -15,20 %] p < 0,0001 | 0,27 [0,15; 0,51] **p < 0,0001** |
| Aufflackern der Tumorerkrankung [d] | 6/75 (8,0 %) | NA [NA; NA] | 35/75 (46,7 %) | NA [1,02; NA] | 0,10 [0,04; 0,27] p < 0,0001 | 0,17 [0,08; 0,38] p < 0,0001 | -39,10 % [-52,10 %; -26,10 %] p < 0,0001 | 0,15 [0,06; 0,35] **p < 0,0001** |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | | | | | | | | |
| Gesamte SOC | 14/75 (18,7 %) | NA [NA; NA] | 4/75 (5,3 %) | NA [NA; NA] | 4,01 [1,27; 12,62] p = 0,0214 | 3,62 [1,20; 10,96] p = 0,0122 | 13,50 % [3,20 %; 23,70 %] p = 0,0104 | 2,89 [0,94; 8,89] p = 0,0635 |
| Psychiatrische Erkrankungen | | | | | | | | |
| Gesamte SOC | 12/75 (16,0 %) | NA [NA; NA] | 6/75 (8,0 %) | NA [NA; NA] | 2,29 [0,80; 6,59] p = 0,1959 | 2,03 [0,81; 5,07] p = 0,1239 | 8,20 % [-2,00 %; 18,30 %] p = 0,1163 | 1,63 [0,61; 4,41] p = 0,3324 |
| Schlaflosigkeit | 9/75 (12,0 %) | NA [NA; NA] | 3/75 (4,0 %) | NA [NA; NA] | 3,22 [0,84; 12,35] p = 0,1391 | 2,97 [0,83; 10,69] p = 0,0778 | 7,90 % [-0,70 %; 16,50 %] p = 0,0728 | 2,18 [0,58; 8,20] p = 0,2473 |

| UE | Ibrutinib + Rituximab | | Placebo + Rituximab | | Ibrutinib + Rituximab vs. Placebo + Rituximab | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 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: 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 WM IPSS (Gering, Intermediär, Hoch) und Vorbehandlung (0, ≥ 1). Ein OR/RR/RD > 1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Rituximab 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 WM IPSS (Gering, Intermediär, Hoch) und Vorbehandlung (0, ≥ 1). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Rituximab an.
d: Definiert als vorübergehender Anstieg des IgM Wertes.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; 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); RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SOC: System Organ Class; UE: unerwünschtes Ereignis; WM IPSS: *International Prognostic Scoring System for Morbus Waldenstrom*.

Quellen: (43)

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 zum 2. Datenschnitt (26.06.2018)

| UE | Ibrutinib + Rituximab | | Placebo + Rituximab | | Ibrutinib + Rituximab vs. Placebo + Rituximab | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 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 | 16 (21,3 %) | NA [NA; NA] | 4 (5,3 %) | NA [NA; NA] | 5,43 [1,62; 18,15] p = 0,0057 | 4,23 [1,46; 12,28] p = 0,0033 | 16,30 % [6,00 %; 26,70 %] p = 0,0021 | 3,14 [1,03; 9,60] **p = 0,0443** |
| Pneumonie | 6 (8,0 %) | NA [NA; NA] | 2 (2,7 %) | NA [NA; NA] | 3,03 [0,62; 14,74] p = 0,2595 | 3,03 [0,62; 14,80] p = 0,1368 | 5,40 % [-1,90 %; 12,80 %] p = 0,1468 | 2,33 [0,47; 11,59] p = 0,3009 |

| UE | Ibrutinib + Rituximab | | Placebo + Rituximab | | Ibrutinib + Rituximab vs. Placebo + Rituximab | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 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] |
| Atemwegsinfektion | 4 (5,3 %) | NA [NA; NA] | 0 (0,0 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 5,30 % [0,20 %; 10,40 %] p = 0,0405 | NA [NA; NA] NA |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | | | | | | | | |
| Gesamte SOC | 2 (2,7 %) | NA [NA; NA] | 4 (5,3 %) | NA [NA; NA] | 0,55 [0,11; 2,90] p = 0,7491 | 0,55 [0,11; 2,75] p = 0,4578 | -2,40 % [-8,90 %; 4,10 %] p = 0,4724 | 0,31 [0,05; 1,77] p = 0,1876 |
| Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen | | | | | | | | |
| Gesamte SOC | 4 (5,3 %) | NA [NA; NA] | 6 (8,0 %) | NA [NA; NA] | 0,63 [0,16; 2,43] p = 0,7342 | 0,67 [0,21; 2,16] p = 0,5009 | -2,70 % [-10,50 %; 5,10 %] p = 0,4978 | 0,49 [0,13; 1,79] p = 0,2819 |
| Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion | 0 (0,0 %) | NA [NA; NA] | 5 (6,7 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | -6,80% [-12,50%; -1,10%] p = 0,0198 | NA [NA; NA] NA |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen | | | | | | | | |
| Gesamte SOC | 5 (6,7 %) | NA [NA; NA] | 2 (2,7 %) | NA [NA; NA] | 2,72 [0,49; 15,23] p = 0,4442 | 2,52 [0,50; 12,59] p = 0,2480 | 4,00 % [-2,60 %; 10,60 %] p = 0,2356 | 1,85 [0,35; 9,66] p = 0,4668 |
| Herzerkrankungen | | | | | | | | |
| Gesamte SOC | 12 (16,0 %) | NA [NA; NA] | 5 (6,7 %) | NA [NA; NA] | 2,74 [0,90; 8,30] p = 0,1160 | 2,44 [0,90; 6,63] p = 0,0695 | 9,50 % [-0,50 %; 19,50 %] p = 0,0637 | 1,90 [0,66; 5,48] p = 0,2322 |

| UE | Ibrutinib + Rituximab | | Placebo + Rituximab | | Ibrutinib + Rituximab vs. Placebo + Rituximab | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 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] |
| Vorhofflimmern | 6 (8,0 %) | NA [NA; NA] | 1 (1,3 %) | NA [NA; NA] | 7,83 [0,81; 75,84] p = 0,1048 | 6,69 [0,74; 60,19] p = 0,0476 | 6,80 % [0,20 %; 13,30 %] p = 0,0420 | 4,09 [0,48; 35,08] p = 0,1987 |

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 WM IPSS (Gering, Intermediär, Hoch) und Vorbehandlung (0, ≥ 1). Ein OR/RR/RD > 1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Rituximab 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 WM IPSS (Gering, Intermediär, Hoch) und Vorbehandlung (0, ≥ 1). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Rituximab an.

Abkürzungen: CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; 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)*; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SOC: *System Organ Class*; UE: unerwünschtes Ereignis; WM IPSS: *International Prognostic Scoring System for Morbus Waldenstrom*.

Quellen: (43)

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 zum 2. Datenschnitt (26.06.2018)

| UE | Ibrutinib + Rituximab | | Placebo + Rituximab | | Ibrutinib + Rituximab vs. Placebo + Rituximab | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 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 | 19/75 (25,3 %) | NA [NA; NA] | 6/75 (8,0 %) | NA [NA; NA] | 4,68 [1,63; 13,42] p = 0,0045 | 3,37 [1,43; 7,96] p = 0,0027 | 18,00 % [6,80 %; 29,20 %] p = 0,0016 | 2,45 [0,96; 6,25] p = 0,0613 |

| UE | Ibrutinib + Rituximab | | Placebo + Rituximab | | Ibrutinib + Rituximab vs. Placebo + Rituximab | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **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]** |
| Pneumonie | 7/75 (9,3 %) | NA [NA; NA] | 2/75 (2,7 %) | NA [NA; NA] | 3,59 [0,77; 16,64] p = 0,1404 | 3,59 [0,76; 16,83] p = 0,0711 | 6,90 % [-0,90 %; 14,70 %] p = 0,0812 | 2,60 [0,54; 12,60] p = 0,2340 |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | | | | | | | | |
| Gesamte SOC | 13/75 (17,3 %) | NA [NA; NA] | 16/75 (21,3 %) | NA [31,28; NA] | 0,77 [0,34; 1,75] p = 0,6788 | 0,82 [0,43; 1,54] p = 0,5336 | -4,00 % [-16,60 %; 8,60 %] p = 0,5354 | 0,68 [0,32; 1,42] p = 0,3042 |
| Anämie | 8/75 (10,7 %) | NA [NA; NA] | 12/75 (16,0 %) | NA [31,28; NA] | 0,62 [0,24; 1,64] p = 0,4765 | 0,67 [0,29; 1,53] p = 0,3418 | -5,30 % [-16,10 %; 5,50 %] p = 0,3342 | 0,55 [0,22; 1,37] p = 0,1978 |
| Neutropenie | 7/75 (9,3 %) | NA [NA; NA] | 2/75 (2,7 %) | NA [NA; NA] | 3,80 [0,77; 18,74] p = 0,1541 | 3,43 [0,79; 14,88] p = 0,0792 | 6,80 % [-0,80 %; 14,40 %] p = 0,0789 | 3,02 [0,62; 14,56] p = 0,1693 |
| Thrombozytopenie | 0/75 (0,0 %) | NA [NA; NA] | 4/75 (5,3 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | -5,5 % [-10,6 %; -0,3 %] p = 0,0374 | NA [NA; NA] NA |
| Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen | | | | | | | | |
| Gesamte SOC | 5/75 (6,7 %) | NA [NA; NA] | 13/75 (17,3 %) | NA [NA; NA] | 0,33 [0,11; 1,01] p = 0,0774 | 0,39 [0,15; 1,01] p = 0,0457 | -10,60 % [-20,80 %; -0,50 %] p = 0,0397 | 0,31 [0,11; 0,87] **p = 0,0266** |
| Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion | 1/75 (1,3 %) | NA [NA; NA] | 12/75 (16,0 %) | NA [NA; NA] | 0,07 [0,01; 0,60] p = 0,0027 | 0,08 [0,01; 0,63] p = 0,0017 | -14,70 % [-23,50 %; -6,00 %] p = 0,0010 | 0,08 [0,01; 0,60] **p = 0,0143** |

| UE | Ibrutinib + Rituximab | | Placebo + Rituximab | | Ibrutinib + Rituximab vs. Placebo + Rituximab | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 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] |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | | | | | | | | |
| Gesamte SOC | 4/75 (5,3 %) | NA [43,04; NA] | 4/75 (5,3 %) | NA [NA; NA] | 1,14 [0,26; 4,92] p = 1,0000 | 1,12 [0,32; 3,94] p = 0,8615 | 0,60 % [-6,40 %; 7,60 %] p = 0,8622 | 0,72 [0,16; 3,23] p = 0,6673 |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen | | | | | | | | |
| Gesamte SOC | 7/75 (9,3 %) | NA [NA; NA] | 4/75 (5,3 %) | NA [NA; NA] | 1,76 [0,49; 6,26] p = 0,5727 | 1,71 [0,51; 5,77] p = 0,3805 | 3,80 % [-4,60 %; 12,10 %] p = 0,3756 | 1,40 [0,40; 4,83] p = 0,5976 |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | | | | | | | | |
| Gesamte SOC | 10/75 (13,3 %) | NA [NA; NA] | 6/75 (8,0 %) | NA [NA; NA] | 1,94 [0,64; 5,88] p = 0,3616 | 1,78 [0,67; 4,74] p = 0,2382 | 5,80 % [-3,80 %; 15,50 %] p = 0,2325 | 1,33 [0,46; 3,85] p = 0,5999 |
| Hyponatriämie | 4/75 (5,3 %) | NA [NA; NA] | 2/75 (2,7 %) | NA [NA; NA] | 1,87 [0,34; 10,21] p = 0,7475 | 1,87 [0,34; 10,33] p = 0,4561 | 2,40 % [-3,90 %; 8,70 %] p = 0,4589 | 1,91 [0,35; 10,42] p = 0,4559 |
| Herzerkrankungen | | | | | | | | |
| Gesamte SOC | 13/75 (17,3 %) | NA [NA; NA] | 4/75 (5,3 %) | NA [NA; NA] | 3,94 [1,20; 12,89] p = 0,0326 | 3,32 [1,14; 9,63] p = 0,0183 | 12,20 % [2,30 %; 22,10 %] p = 0,0154 | 2,63 [0,85; 8,20] p = 0,0947 |
| Vorhofflimmern | 10/75 (13,3 %) | NA [NA; NA] | 1/75 (1,3 %) | NA [NA; NA] | 16,43 [1,67; 161,45] p = 0,0063 | 11,29 [1,37; 92,86] p = 0,0034 | 12,20 % [4,30 %; 20,20 %] p = 0,0025 | 7,45 [0,94; 59,26] p = 0,0577 |

| UE | Ibrutinib + Rituximab | | Placebo + Rituximab | | Ibrutinib + Rituximab vs. Placebo + Rituximab | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 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] |
| Untersuchungen | | | | | | | | |
| Gesamte SOC | 8/75 (10,7 %) | NA [NA; NA] | 3/75 (4,0 %) | NA [NA; NA] | 3,27 [0,79; 13,55] p = 0,1704 | 2,92 [0,79; 10,84] p = 0,0940 | 7,20 % [-1,00 %; 15,30 %] p = 0,0856 | 1,61 [0,40; 6,50] p = 0,5039 |
| Gefäßerkrankungen | | | | | | | | |
| Gesamte SOC | 11/75 (14,7 %) | NA [NA; NA] | 6/75 (8,0 %) | NA [NA; NA] | 1,96 [0,67; 5,71] p = 0,3264 | 1,81 [0,69; 4,74] p = 0,2156 | 6,40 % [-3,60 %; 16,30 %] p = 0,2089 | 1,20 [0,43; 3,35] p = 0,7287 |
| Hypertonie | 11/75 (14,7 %) | NA [NA; NA] | 3/75 (4,0 %) | NA [NA; NA] | 4,04 [1,08; 15,16] p = 0,0526 | 3,68 [1,02; 13,31] p = 0,0289 | 10,40 % [1,30 %; 19,50 %] p = 0,0257 | 2,33 [0,63; 8,60] p = 0,2052 |
| Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) | | | | | | | | |
| Gesamte SOC | 0/75 (0,0 %) | NA [NA; NA] | 5/75 (6,7 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | -6,40 % [-12,00 %; -0,90 %] p = 0,0236 | NA [NA; NA] NA |

| UE | Ibrutinib + Rituximab | | Placebo + Rituximab | | Ibrutinib + Rituximab vs. Placebo + Rituximab | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **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]** |
| Erkrankungen des Nervensystems | | | | | | | | |
| Gesamte SOC | 2/75 (2,7 %) | NA [NA; NA] | 4/75 (5,3 %) | NA [NA; NA] | 0,44 [0,08; 2,60] p = 0,6278 | 0,47 [0,09; 2,47] p = 0,3654 | -2,90 [-9,10 %; 3,30 %] p = 0,3578 | 0,45 [0,08; 2,45] p = 0,3524 |

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 WM IPSS (Gering, Intermediär, Hoch) und Vorbehandlung (0, ≥ 1). Ein OR/RR/RD > 1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Rituximab 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 WM IPSS (Gering, Intermediär, Hoch) und Vorbehandlung (0, ≥ 1). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Rituximab an.

Abkürzungen: CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; 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)*; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SOC:*System Organ Class*; UE: unerwünschtes Ereignis; WM IPSS: *International Prognostic Scoring System for Morbus Waldenstrom*.

Quelle: (43)

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 zum 2. Datenschnitt (26.06.2018)

| UE | Ibrutinib + Rituximab | | Placebo + Rituximab | | Ibrutinib + Rituximab vs. Placebo + Rituximab | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 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 | 4/75 (5,3 %) | NA [NA; NA] | 1/75 (1,3 %) | NA [NA; NA] | 4,08 [0,47; 35,49] p = 0,3476 | 4,08 [0,47; 35,45] p = 0,1631 | 4,10 % [-1,70 %; 10,00 %] p = 0,1658 | 2,26 [0,24; 21,25] p = 0,4746 |
| Vorhofflimmern | 4/75 (5,3%) | NA [NA; NA] | 0/75 (0,0 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 5,50 % [0,30 %; 10,60 %] p = 0,0375 | NA [NA; NA] NA |
| Brugada-Syndrom | 0/75 (0,0 %) | NA [NA; NA] | 1/75 (1,3 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | -1,30 % [-3,90 %; 1,30 %] p = 0,3141 | NA [NA; NA] NA |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | | | | | | | | |
| Pulmonale Sepsis | 1/75 (1,3 %) | NA [44,39; NA] | 0/75 (0,0 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 1,50 % [-1,30 %; 4,20 %] p = 0,2878 | NA [NA; NA] NA |
| Erkrankungen des Nervensystems | | | | | | | | |
| Gesamte SOC | 1/75 (1,3 %) | NA [NA; NA] | 0/75 (0,0 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 1,30 % [-1,30 %; 3,90 %] p = 0,3140 | NA [NA; NA] NA |

| UE | Ibrutinib + Rituximab | | Placebo + Rituximab | | Ibrutinib + Rituximab vs. Placebo + Rituximab | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 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] |
| Leukenzephalopathie | 1/75 (1,3 %) | NA [NA; NA] | 0/75 (0,0 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 1,30 % [-1,30 %; 3,90 %] p = 0,3140 | NA [NA; NA] NA |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | | | | | | | | |
| Gesamte SOC | 1/75 (1,3 %) | NA [NA; NA] | 0/75 (0,0 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 1,30 % [-1,30 %; 3,90 %] p = 0,3140 | NA [NA; NA] NA |
| Interstitielle Lungenerkrankung | 1/75 (1,3 %) | NA [NA; NA] | 0/75 (0,0 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 1,30 % [-1,30 %; 3,80 %] p = 0,3261 | NA [NA; NA] NA |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes | | | | | | | | |
| Gesamte SOC | 1/75 (1,3 %) | NA [NA; NA] | 1/75 (1,3 %) | NA [NA; NA] | 0,87 [0,05; 14,28] p = 1,0000 | 0,87 [0,05; 14,75] p = 0,9218 | -0,20 % [-3,90 %; 3,50 %] p = 0,9211 | 0,75 [0,05; 12,09] p = 0,8388 |
| Makulöser Ausschlag | 1/75 (1,3 %) | NA [NA; NA] | 0/75 (0,0 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 1,20 % [-1,30 %; 3,70 %] p = 0,3376 | NA [NA; NA] NA |
| Nächtliche Schweißausbrüche | 0/75 (0,0 %) | NA [NA; NA] | 1/75 (1,3 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | -1,40 % [-4,10 %; 1,30 %] p = 0,3025 | NA [NA; NA] NA |

| UE | Ibrutinib + Rituximab | | Placebo + Rituximab | | Ibrutinib + Rituximab vs. Placebo + Rituximab | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 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] |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | | | | | | | | |
| Gesamte SOC | 0/75 (0,0 %) | NA [NA; NA] | 1/75 (1,3 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | -1,50 % [-4,20 %; 1,30 %] p = 0,2924 | NA [NA; NA] NA |
| Immunthrombozytopenische Purpura | 0/75 (0,0 %) | NA [NA; NA] | 1/75 (1,3 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | -1,50 % [-4,20 %; 1,30 %] p = 0,2924 | NA [NA; NA] NA |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | | | | | | | | |
| Gesamte SOC | 0/75 (0,0 %) | NA [NA; NA] | 2/75 (2,7 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | -2,70 % [-6,30 %; 1,00 %] p = 0,1539 | NA [NA; NA] NA |
| Asthenie | 0/75 (0,0 %) | NA [NA; NA] | 2/75 (2,7 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | -2,70 % [-6,30 %; 1,00 %] p = 0,1539 | NA [NA; NA] NA |
| Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) | | | | | | | | |
| Gesamte SOC | 0/75 (0,0 %) | NA [NA; NA] | 1/75 (1,3 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | -1,30 % [-3,90 %; 1,30 %] p = 0,3141 | NA [NA; NA] NA |

| UE | Ibrutinib + Rituximab | | Placebo + Rituximab | | Ibrutinib + Rituximab vs. Placebo + Rituximab | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **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]** |
| Brustkrebs | 0/75 (0,0 %) | NA [NA; NA] | 1/75 (1,3 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | -1,30 % [-3,90 %; 1,30 %] p = 0,3141 | NA [NA; NA] NA |

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 WM IPSS (Gering, Intermediär, Hoch) und Vorbehandlung (0, ≥ 1). Ein OR/RR/RD > 1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Rituximab 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 WM IPSS (Gering, Intermediär, Hoch) und Vorbehandlung (0, ≥ 1). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Rituximab an.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; 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); RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SOC:System Organ Class; UE: unerwünschtes Ereignis; WM IPSS: *International Prognostic Scoring System for Morbus Waldenstrom*.

Quellen: (43)

Tabelle 4-53: Detaildarstellung unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse nach der Klassifikation *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum 2. Datenschnitt (26.06.2018)

| UE | Ibrutinib + Rituximab | | Placebo + Rituximab | | Ibrutinib + Rituximab vs. Placebo + Rituximab | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 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] |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | | | | | | | | |
| Gesamte SOC | 2/75 (2,7 %) | NA [NA; NA] | 1/75 (1,3 %) | NA [NA; NA] | 2,15 [0,18; 26,07] p = 0,9899 | 2,15 [0,16; 28,83] p = 0,5545 | 1,40 % [-3,00 %; 5,70 %] p = 0,5409 | 0,60 [0,03; 10,48] p = 0,7246 |
| Epistaxis | 1/75 (1,3 %) | NA [NA; NA] | 1/75 (1,3 %) | NA [NA; NA] | 1,13 [0,07; 19,45] p = 1,0000 | 1,13 [0,06; 21,09] p = 0,9372 | 0,10 % [-3,50 %; 3,80 %] p = 0,9356 | NA [NA; NA] p = 0,9975 |
| Hämoptoe | 1/75 (1,3 %) | NA [NA; NA] | 0/75 (0,0 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 1,20 % [-1,30 %; 3,70 %] p = 0,3376 | NA [NA; NA] NA |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | | | | | | | | |
| Gesamte SOC | 1/75 (1,3 %) | NA [NA; NA] | 1/75 (1,3 %) | NA [NA; NA] | 1,02 [0,07; 14,29] p = 1,0000 | 1,02 [0,08; 12,47] p = 0,9885 | 0,00 % [-3,90 %; 3,90 %] p = 0,9891 | 0,57 [0,03; 9,70] p = 0,6949 |
| Meläna | 1/75 (1,3 %) | NA [NA; NA] | 0/75 (0,0 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 1,50 % [-1,30 %; 4,20 %] p = 0,2878 | NA [NA; NA] NA |

| UE | Ibrutinib + Rituximab | | Placebo + Rituximab | | Ibrutinib + Rituximab vs. Placebo + Rituximab | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 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] |
| Gastrointestinalblutung | 0/75 (0,0 %) | NA [NA; NA] | 1/75 (1,3 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | -1,50 % [-4,20 %; 1,30 %] p = 0,2924 | NA [NA; NA] NA |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes | | | | | | | | |
| Gesamte SOC | 1/75 (1,3 %) | NA [NA; NA] | 0/75 (0,0 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 1,20 % [-1,30 %; 3,70 %] p = 0,3376 | NA [NA; NA] NA |
| Purpura | 1/75 (1,3 %) | NA [NA; NA] | 0/75 (0,0 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | 1,20 % [-1,30 %; 3,70 %] p = 0,3376 | NA [NA; NA] NA |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | | | | | | | | |
| Gesamte SOC | 0/75 (0,0 %) | NA [NA; NA] | 1/75 (1,3 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | -1,50 % [-4,20 %; 1,30 %] p = 0,2924 | NA [NA; NA] NA |
| Immunthrombozytopenische Purpura | 0/75 (0,0 %) | NA [NA; NA] | 1/75 (1,3 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | -1,50 % [-4,20 %; 1,30 %] p = 0,2924 | NA [NA; NA] NA |
| Erkrankungen des Nervensystems | | | | | | | | |
| Gesamte SOC | 0/75 (0,0 %) | NA [NA; NA] | 1/75 (1,3 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | -1,50 % [-4,20 %; 1,30 %] p = 0,2924 | NA [NA; NA] NA |

| UE | Ibrutinib + Rituximab | | Placebo + Rituximab | | Ibrutinib + Rituximab vs. Placebo + Rituximab | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 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] |
| Intrakranielle Blutung | 0/75 (0,0 %) | NA [NA; NA] | 1/75 (1,3 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | -1,50 % [-4,20 %; 1,30 %] p = 0,2924 | NA [NA; NA] NA |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | | | | | | | | |
| Gesamte SOC | 0/75 (0,0 %) | NA [NA; NA] | 1/75 (1,3 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | -1,20 % [-3,70 %; 1,30 %] p = 0,3432 | NA [NA; NA] NA |
| Hämaturie | 0/75 (0,0 %) | NA [NA; NA] | 1/75 (1,3 %) | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] NA | NA [NA; NA] NA | -1,20 % [-3,70 %; 1,30 %] p = 0,3432 | NA [NA; NA] NA |

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 WM IPSS (Gering, Intermediär, Hoch) und Vorbehandlung (0, ≥ 1). Ein OR/RR/RD > 1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Rituximab 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 WM IPSS (Gering, Intermediär, Hoch) und Vorbehandlung (0, ≥ 1). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Rituximab an.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; 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); RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SOC:System Organ Class; UE: unerwünschtes Ereignis; WM IPSS: *International Prognostic Scoring System for Morbus Waldenstrom.*

Quellen: (43)

***Jegliche unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT***

*Jegliche unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT* treten häufiger für folgende SOC und PT im Interventionsarm mit Ibrutinib + Rituximab auf: SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen*, SOC *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts*, SOC *Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen*, SOC *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes*, SOC *Herzerkrankungen*, SOC *Untersuchungen*, SOC *Erkrankungen der Nieren und Harnwege*, PT *Atemwegsinfektion*, PT *Diarrhoe*, PT *Dyspepsie*, PT *Arthralgie*, PT *Hypokaliämie*, PT *Vorhofflimmern*, PT *Hypertonie*. In der zeitadjustierten Analyse bleibt dieses Ergebnis nur für die SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen*, SOC *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes*, PT *Dyspepsie*, PT *Vorhofflimmern* bestehen.

*Jegliche unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT* treten seltener für folgende SOC und PT im Interventionsarm mit Ibrutinib + Rituximab auf: SOC *Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)*, PT *Aufflackern der Tumorerkrankung*. In der zeitadjustierten Analyse bleibt dieses Ergebnis sowohl für die SOC *Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)* als auch die PT *Aufflackern der Tumorerkrankung* bestehen. Zusätzlich zeigt sich in dieser Analyse ein signifikanter Unterschied zugunsten des Ibrutinib + Rituximab-Arms für den PT *Ermüdung*.

***Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse nach SOC und PT***

Keine *unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse nach SOC und PT* treten häufiger oder seltener im Interventionsarm mit Ibrutinib + Rituximab auf. Auch in der zeitadjustierten Analyse ergeben sich zum 2. Datenschnitt keine signifikanten Unterschiede zwischen dem Ibrutinib + Rituximab-Arm und dem Placebo + Rituximab-Arm.

***Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT***

*Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT* treten häufiger für folgende SOC und PT im Interventionsarm mit Ibrutinib + Rituximab auf: SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* und PT *Vorhofflimmern*. In der zeitadjustierten Analyse bleibt dieses Ergebnis nur für die SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* bestehen.

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

*Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC und PT* treten häufiger für folgende SOC und PT im Interventionsarm mit Ibrutinib + Rituximab auf: SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen*, SOC *Herzerkrankungen*, PT *Vorhofflimmern*, PT *Hypertonie*. In der zeitadjustierten Analyse bleibt für keine SOC oder PT dieses Ergebnis bestehen.

*Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC und PT* treten seltener für folgende SOC und PT im Interventionsarm mit Ibrutinib + Rituximab auf: SOC *Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe* und PT *Infusionsreaktionen*. In der zeitadjustierten Analyse

bleibt dieses Ergebnis sowohl für die SOC *Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe* als auch die PT *Infusionsreaktionen* bestehen.

***Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten nach SOC und PT***

Keine *unerwünschten Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten nach SOC und PT* treten häufiger oder seltener im Interventionsarm mit Ibrutinib + Rituximab auf. Auch in der zeitadjustierten Analyse ergeben sich zum 2. Datenschnitt keine signifikanten Unterschiede zwischen dem Ibrutinib + Rituximab-Arm und dem Placebo + Rituximab-Arm.

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

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

#### 4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.

*Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.*

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.*

*Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.*

In iNNOVATE Studie wurden für alle Endpunkte Analysen der folgenden Subgruppen durchgeführt: Die oben genannten Endpunkte wurden getrennt nach Alter, Geschlecht, Ethnizität, geographische Region, Vorbehandlung, ECOG PS, *Baseline* IgM-Konzentration,

*Baseline* Hämoglobinwert, WM IPSS, MYD88 L265P Mutationsstatus, Begleitbehandlung mit moderaten oder starken CYP3A-Inhibitoren, *Baseline* $\beta_2$-Mikroglobulin, *Baseline* Kreatinin-*Clearance*, *Baseline* Leberfunktion basierend auf NCI Kriterien. Als Interaktionstests wurden abhängig vom jeweiligen Endpunkt Interaktionsterme zwischen der Therapievariablen und der entsprechenden Subgruppenvariable im statistischen Modell berücksichtigt und entsprechende p-Werte basierend auf einem *type III sum of squares* Test berechnet. In den folgenden Tabellen werden die p-Werte der Interaktionsterme berichtet.

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

Die Subgruppenanalysen der Studie iNNOVATE beruhen auf Nachberechnungen.

Tabelle 4-54: Ergebnisse der Interaktionstests der Mortalitäts- und Morbiditätsendpunkte zum 2. Datenschnitt (26.06.2018)

| Endpunkt / Subgruppe | Mortalität | Morbidität | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Gesamtüberleben** | **Progressionsfreies Überleben** | **Zeit bis zur nachfolgenden Therapie** | **Hämatologische Verbesserung** | **Gesamt-ansprechen** | **EQ-5D VAS** |
| **Alter** (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre) | 0,4883 | 0,4168 | 0,1332 | 0,3528 | 0,8820 | 0,6447 |
| **Geschlecht** (männlich vs. weiblich) | 0,4078 | 0,7397 | 0,9756 | 0,2980 | 0,6853 | 0,9593 |
| **Ethnizität** (weiß vs. nicht weiß) | 0,6693 | 0,8649 | 0,5608 | 0,1181 | **0,0352** | 0,4935 |
| **Geographische Region** (USA vs. nicht USA) | 0,3756 | 0,7927 | 0,3939 | 0,9564 | 0,6815 | 0,9709 |
| **Vorbehandlungen** (unbehandelt vs. vorbehandelt) | 0,2549 | 0,2559 | 0,5849 | 0,8535 | 0,0505 | 0,9675 |
| **ECOG PS bei Randomisierung** (0 vs. 1-2) | 0,9940 | 0,3258 | 0,6513 | 0,4656 | 0,4393 | 0,6435 |
| **ECOG PS bei Randomisierung** (0-1 vs. 2) | 0,9932 | 0,3287 | 0,9885 | | 0,1695 | 0,1375 |
| **Baseline IgM-Konzentration** (< 40 g/L vs. ≥ 40 g/L) | 0,8236 | **0,0183** | 0,1503 | 0,2256 | 0,9490 | **0,0227** |

| Endpunkt / Subgruppe | Mortalität | Morbidität | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Gesamtüberleben** | **Progressionsfreies Überleben** | **Zeit bis zur nachfolgenden Therapie** | **Hämatologische Verbesserung** | **Gesamt-ansprechen** | **EQ-5D VAS** |
| **Baseline Hgb** (≤ 11 g/dl vs. > 11 g/dl) | 0,3158 | 0,4858 | 0,2774 | 0,7706 | 0,1762 | 0,8171 |
| **$\beta_2$-Mikroglobulin zur *Baseline*** (≤ 3 mg/L vs. > 3 mg/L) | 0,7536 | 0,2381 | 0,9308 | 0,5143 | **0,0420** | 0,9813 |
| **WM IPSS** (niedrig vs. moderat vs. hoch) | 0,1933 | 0,0775 | 0,3789 | 0,8545 | 0,1188 | 0,2266 |
| **MYD88 L256P Mutationsstatus** (mutiert vs. nicht mutiert) | 0,7469 | 0,7252 | 0,9388 | 0,3391 | 0,9266 | 0,5602 |
| **Begleitbehandlung mit moderaten oder starken CYP3A-Inhibitoren** (ja vs. nein) | 0,6579 | 0,4875 | 0,9912 | 0,5504 | 0,5030 | 0,4584 |
| **Baseline Kreatinin-*Clearance*** (< 60 ml/min vs. ≥ 60 ml/min)) | 0,9950 | 0,4797 | 0,9877 | 0,4275 | 0,9519 | 0,4428 |

| Endpunkt / Subgruppe | Mortalität | Morbidität | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Gesamtüberleben** | **Progressionsfreies Überleben** | **Zeit bis zur nachfolgenden Therapie** | **Hämatologische Verbesserung** | **Gesamt-ansprechen** | **EQ-5D VAS** |
| **Baseline Leberfunktion basierend auf NCI Kriterien** (normal vs. abnormal mild vs. abnormal moderat vs. abnormal schwer) | 0,9934 | 0,4297 | 0,6243 | 0,7238 | 0,3747 | 0,1748 |

Abkürzungen: CYP: Cytochrom P; dl: Deziliter; ECOG PS: *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status;* EQ-5D VAS: visuelle Analogskala des *EuroQoL 5 Dimensions 5 Levels Questionnaire;* g: Gramm; Hbg: Hämoglobin; IgM: Imunglobulin M; L. Liter; mg: Milligramm; min: Minute; ml: Milliliter; NCI: *National Cancer Institute*; USA: Vereinigte Staaten von Amerika *(United States of America);* vs: *versus*; WM IPSS: *International Prognostic Scoring System for Waldenstrom Macroglobulinemia.*

Quelle: (43)

Tabelle 4-55: Ergebnisse der Interaktionstests des *FACT-An* Verbesserung zum 2. Datenschnitt (26.06.2018)

| Endpunkt / Subgruppe | Gesundheitsbezogene Lebensqualität | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **FACT-An (7 Punkte)** | **Anämie (6 Punkte)** | **Physisches Wohlbefinden (3 Punkte)** | **Soziales Wohlbefinden (3 Punkte)** | **Emotionales Wohlbefinden (3 Punkte)** | **Funktionelles Wohlbefinden (3 Punkte)** | **FACT-G (4 Punkte)** | ***Total outcome index* (3 Punkte)** |
| **Alter** (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre) | 0,2327 | 0,4963 | 0,4730 | 0,8162 | 0,2684 | 0,5984 | 0,3705 | 0,1205 |
| **Geschlecht** (männlich vs. weiblich) | 0,6145 | 0,2227 | 0,2342 | 0,6010 | 0,2300 | 0,4721 | 0,8044 | 0,2534 |
| **Ethnizität** (weiß vs. nicht weiß) | 0,3988 | **0,0104** | **0,0465** | 0,1764 | 0,4801 | 0,8952 | 0,7458 | 0,3590 |
| **Geographische Region** (USA vs. nicht USA) | 0,1212 | 0,1189 | 0,1857 | 0,1899 | 0,3719 | 0,4522 | 0,3137 | **0,0178** |
| **Vorbehandlungen** (unbehandelt vs. vorbehandelt) | 0,8385 | 0,1874 | 0,5534 | 0,2090 | 0,9967 | 0,6413 | 0,4346 | 0,6625 |
| **ECOG PS bei Randomisierung** (0 vs. 1-2) | 0,4979 | 0,3226 | 0,5309 | 0,0608 | 0,4744 | 0,6034 | 0,3477 | 0,2808 |
| **ECOG PS bei Randomisierung** (0-1 vs. 2) | 0,8250 | 0,5440 | 0,9586 | 0,9895 | 0,4790 | 0,5585 | 0,9624 | 0,5664 |
| **Baseline IgM-Konzentration** (< 40 g/L vs. ≥ 40 g/L) | 0,2021 | 0,5617 | **0,0483** | 0,7634 | 0,2319 | 0,4405 | 0,5968 | 0,4836 |

| Endpunkt / Subgruppe | Gesundheitsbezogene Lebensqualität | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **FACT-An (7 Punkte)** | **Anämie (6 Punkte)** | **Physisches Wohlbefinden (3 Punkte)** | **Soziales Wohlbefinden (3 Punkte)** | **Emotionales Wohlbefinden (3 Punkte)** | **Funktionelles Wohlbefinden (3 Punkte)** | **FACT-G (4 Punkte)** | ***Total outcome index* (3 Punkte)** |
| **Baseline Hgb** (≤ 11 g/dl vs. > 11 g/dl) | 0,0597 | 0,0506 | **0,0074** | 0,1070 | 0,8173 | 0,2900 | 0,7649 | **0,0115** |
| **$\beta_2$-Mikroglobulin zur *Baseline*** (≤ 3 mg/L vs. > 3 mg/L) | 0,8310 | 0,6954 | 0,9034 | 0,0830 | 0,8876 | 0,2843 | 0,0803 | 0,5294 |
| **WM IPSS** (niedrig vs. moderat vs. hoch) | 0,2770 | 0,2136 | 0,3714 | 0,9134 | 0,4202 | 0,9640 | 0,7013 | 0,2431 |
| **MYD88 L256P Mutationsstatus** (mutiert vs. nicht mutiert) | 0,1409 | 0,7612 | 0,1375 | 0,5512 | 0,0832 | 0,4362 | 0,5199 | 0,2590 |
| **Begleitbehandlung mit moderaten oder starken CYP3A-Inhibitoren** (ja vs. nein) | 0,5522 | **0,0064** | 0,3283 | 0,6407 | 0,5327 | 0,2683 | 0,9862 | 0,0865 |
| **Baseline Kreatinin-*Clearance*** (< 60 ml/min vs. ≥ 60 ml/min) | 0,9984 | 0,4717 | 0,1539 | 0,4758 | 0,5663 | 0,4265 | 0,3494 | 0,6147 |

| Endpunkt / Subgruppe | Gesundheitsbezogene Lebensqualität | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **FACT-An (7 Punkte)** | **Anämie (6 Punkte)** | **Physisches Wohlbefinden (3 Punkte)** | **Soziales Wohlbefinden (3 Punkte)** | **Emotionales Wohlbefinden (3 Punkte)** | **Funktionelles Wohlbefinden (3 Punkte)** | **FACT-G (4 Punkte)** | ***Total outcome index* (3 Punkte)** |
| **Baseline Leberfunktion basierend auf NCI Kriterien** (normal vs. abnormal mild vs. abnormal moderat vs. abnormal schwer) | 0,6300 | 0,7008 | 0,7793 | 0,2845 | 0,1608 | 0,8101 | 0,2211 | 0,4851 |

Abkürzungen: CYP: Cytochrom P; dl: Deziliter; ECOG PS: *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status;* FACT-An: *Functional Assessment of Cancer Therapy-Anemia;* FACT-G: *Functional Assessment of Cancer Therapy-General;* g: Gramm; Hbg: Hämoglobin; IgM: Imunglobulin M; L. Liter; mg: Milligramm; min: Minute; ml: Milliliter; NCI: *National Cancer Institute*; USA: Vereinigte Staaten von Amerika *(United States of America);* vs: *versus*; WM IPSS: *International Prognostic Scoring System for Waldenstrom Macroglobulinemia.*

Quelle: (43)

Tabelle 4-56: Ergebnisse der Interaktionstests des *FACT-An* Verschlechterung zum 2. Datenschnitt (26.06.2018)

| Endpunkt / Subgruppe | Gesundheitsbezogene Lebensqualität | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **FACT-An (7 Punkte)** | **Anämie (6 Punkte)** | **Physisches Wohlbefinden (3 Punkte)** | **Soziales Wohlbefinden (3 Punkte)** | **Emotionales Wohlbefinden (3 Punkte)** | **Funktionelles Wohlbefinden (3 Punkte)** | **FACT-G (4 Punkte)** | ***Total outcome index* (3 Punkte)** |
| **Alter** (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre) | 0,0607 | **0,0407** | **0,0153** | 0,2553 | 0,2389 | 0,7099 | 0,1797 | **0,0485** |
| **Geschlecht** (männlich vs. weiblich) | 0,5487 | 0,9520 | 0,7101 | 0,7486 | 0,9417 | 0,8025 | 0,5924 | 0,7273 |
| **Ethnizität** (weiß vs. nicht weiß) | 0,3767 | 0,6202 | 0,4021 | 0,4962 | 0,4907 | 0,1557 | 0,3390 | 0,5443 |
| **Geographische Region** (USA vs. nicht USA) | 0,3345 | 0,3266 | 0,1292 | 0,5895 | 0,6070 | 0,7417 | 0,2533 | 0,1595 |
| **Vorbehandlungen** (unbehandelt vs. vorbehandelt) | 0,2410 | 0,1032 | 0,4655 | 0,6431 | 0,2897 | **0,0121** | **0,0492** | 0,1819 |
| **ECOG PS bei Randomisierung** (0 vs. 1-2) | 0,8415 | 0,9362 | 0,7981 | 0,2813 | 0,6977 | 0,2959 | 0,8096 | 0,9639 |
| **ECOG PS bei Randomisierung** (0-1 vs. 2) | 0,3303 | 0,2077 | 0,1009 | 0,3122 | 0,6054 | 0,7561 | 0,3485 | 0,3911 |
| **Baseline IgM-Konzentration** (< 40 g/L vs. ≥ 40 g/L) | 0,7052 | 0,7800 | **0,0424** | 0,8952 | 0,5773 | 0,4610 | 0,5485 | 0,3000 |

| Endpunkt / Subgruppe | Gesundheitsbezogene Lebensqualität | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **FACT-An (7 Punkte)** | **Anämie (6 Punkte)** | **Physisches Wohlbefinden (3 Punkte)** | **Soziales Wohlbefinden (3 Punkte)** | **Emotionales Wohlbefinden (3 Punkte)** | **Funktionelles Wohlbefinden (3 Punkte)** | **FACT-G (4 Punkte)** | ***Total outcome index* (3 Punkte)** |
| **Baseline Hgb** (≤ 11 g/dl vs. > 11 g/dl) | 0,8535 | 0,0769 | 0,5537 | 0,1046 | 0,3904 | 0,6582 | 0,3251 | 0,3401 |
| **$\beta_2$-Mikroglobulin zur *Baseline*** (≤ 3 mg/L vs. > 3 mg/L) | 0,2422 | 0,9802 | 0,5426 | 0,7494 | 0,1001 | 0,8274 | 0,7380 | 0,5989 |
| **WM IPSS** (niedrig vs. moderat vs. hoch) | 0,7062 | 0,4112 | 0,1220 | 0,2107 | 0,2512 | 0,3854 | 0,6701 | 0,4938 |
| **MYD88 L256P Mutationsstatus** (mutiert vs. nicht mutiert) | 0,9783 | 0,7607 | 0,1032 | 0,6255 | 0,9605 | 0,8890 | 0,3869 | 0,8528 |
| **Begleitbehandlung mit moderaten oder starken CYP3A-Inhibitoren** (ja vs. nein) | 0,6165 | 0,3675 | 0,1132 | 0,9143 | 0,3327 | 0,2952 | 0,3078 | 0,4802 |
| **Baseline Kreatinin-*Clearance*** (< 60 ml/min vs. ≥ 60 ml/min) | 0,3973 | 0,8570 | 0,5967 | 0,7182 | 0,2688 | 0,7502 | 0,7582 | 0,3503 |

| Endpunkt / Subgruppe | Gesundheitsbezogene Lebensqualität | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **FACT-An (7 Punkte)** | **Anämie (6 Punkte)** | **Physisches Wohlbefinden (3 Punkte)** | **Soziales Wohlbefinden (3 Punkte)** | **Emotionales Wohlbefinden (3 Punkte)** | **Funktionelles Wohlbefinden (3 Punkte)** | **FACT-G (4 Punkte)** | ***Total outcome index* (3 Punkte)** |
| **Baseline Leberfunktion basierend auf NCI Kriterien** (normal vs. abnormal mild vs. abnormal moderat vs. abnormal schwer) | 0,1830 | 0,8190 | 0,9467 | 0,6110 | 0,7564 | 0,8656 | 0,7595 | 0,9568 |

Abkürzungen: CYP: Cytochrom P; dl: Deziliter; ECOG PS: *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status;* FACT-An: *Functional Assessment of Cancer Therapy-Anemia;* FACT-G: *Functional Assessment of Cancer Therapy-General;* g: Gramm; Hbg: Hämoglobin; IgM: Imunglobulin M; L. Liter; mg: Milligramm; min: Minute; ml: Milliliter; NCI: *National Cancer Institute*; USA: Vereinigte Staaten von Amerika *(United States of America);* vs: *versus*; WM IPSS: *International Prognostic Scoring System for Waldenstrom Macroglobulinemia.*

Quelle: (43)

Im Folgenden werden für alle Subgruppen, für die ein Beleg auf eine Effektmodifikation vorliegt (p-Wert des Interaktionstests ≤ 0,05), die detaillierten Ergebnisse berichtet.

#### 4.3.1.3.2.1 Subgruppenanalyse zu Morbidität – Gesamtansprechen

Tabelle 4-57: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p < 0,05; Endpunkt *Gesamtansprechen* zum 2. Datenschnitt (26.06.2018)

| Subgruppe | Ibrutinib + Rituximab | Placebo + Rituximab | Ibrutinib + Rituximab vs. Placebo + Rituximab | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | 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] |
| **Ethnizität** | | | | | |
| weiß | 40/58 (69,0 %) | 22/60 (36,7 %) | 4,06 [1,84; 8,96] p = 0,0005 | 1,93 [1,32; 2,82] p = 0,0003 | 33,50 % [16,60 %; 50,50 %] p = 0,0001 |
| nicht weiß | 14/17 (82,4 %) | 2/15 (13,3 %) | 11,39 [1,36; 95,00] p = 0,0011 | 6,77 [1,47; 31,13] p = 0,0005 | 68,60 % [39,30 %; 98,00 %] p < 0,0001 |
| **$\beta_2$-Mikroglobulin zur *Baseline*** | | | | | |
| ≤ 3 mg/L | 10/22 (45,5 %) | 6/20 (30,0 %) | 1,83 [0,57; 5,92] p = 0,4494 | 1,61 [0,61; 4,23] p = 0,2906 | 17,20 % [-15,50 %; 49,80 %] p = 0,3029 |
| > 3 mg/L | 44/53 (83,0 %) | 18/55 (32,7 %) | 11,28 [4,21; 30,26] p < 0,0001 | 2,57 [1,73; 3,82] p < 0,0001 | 51,20 % [35,40 %; 67,10 %] p < 0,0001 |

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 WM IPSS (Gering, Intermediär, Hoch) und Vorbehandlung (0, ≥ 1). Ein OR/RR/RD > 1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Rituximab an.

Abkürzungen: ITT: *Intention to treat*; KI: Konfidenzintervall; L. Liter; mg: Milligramm; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; OR: *Odds Ratio*; ORR: Gesamtansprechen *(Overall Response Rate)*; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; WM IPSS: *International Prognostic Scoring System for Morbus Waldenstrom*.

Quelle: (43)

#### 4.3.1.3.2.2 Subgruppenanalyse zu Morbidität – Progressionsfreies Überleben

Tabelle 4-58: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p < 0,05; Endpunkt *progressionsfreies Überleben* zum 2. Datenschnitt (26.06.2018)

| Subgruppe | Ibrutinib + Rituximab | | Placebo + Rituximab | | Ibrutinib + Rituximab vs. Placebo + Rituximab |
|---|---|---|---|---|---|
| | Patienten mit Ereignis n/N [a] (%) | Median [95 %-KI] | Patienten mit Ereignis n/N a (%) | Median [95 %-KI] | HR [95 %-KI] p-Wert [b] |
| **Baseline IgM-Konzentration** | | | | | |
| < 40 g/L | 4/44 (9,1 %) | NA [NA; NA] | 29/50 (58,0 %) | 20,27 [13,04; 27,60] | 0,08 [0,02; 0,27] p < 0,0001 |
| ≥ 40 g/L | 11/31 (35,5 %) | 34,99 [20,50; NA] | 13/25 (52,0 %) | 15,11 [6,80; NA] | 0,40 [0,16; 1,03] p = 0,0567 |

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 WM IPSS (Gering, Intermediär, Hoch) und Vorbehandlung (0, ≥ 1). Ein HR < 1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Rituximab an.

Abkürzungen: ITT: *Intention to treat;* KI: Konfidenzintervall; L. Liter; Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; OR: *Odds Ratio*; ORR: Gesamtansprechen *(Overall Response Rate)*; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; WM IPSS: *International Prognostic Scoring System for Morbus Waldenstrom*.

Quelle: (43).

#### 4.3.1.3.2.3 Subgruppenanalyse zu Morbidität – EQ-5D VAS

Tabelle 4-59: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p < 0,05; Endpunkt *EQ-5D VAS* zum 2. Datenschnitt (26.06.2018)

| Subgruppe | Ibrutinib + Rituximab | | | | Placebo + Rituximab | | | | Ibrutinib + Rituximab vs. Placebo + Rituximab | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | MW (SD) zum Studienbeginn | MW (SD) zum Auswertezeitpunkt | LS-MW (SE) | N | MW (SD) zum Studienbeginn | MW (SD) zum Auswertezeitpunkt | LS-MW (SE) | LS-MW Differenz [95%-KI] p-Wert [a] | SMD [95%-KI] [b] |
| **Baseline IgM-Konzentration** | | | | | | | | | | |
| < 40 g/L | 42 | 78,21 (14,81) | 78,02 (1,38) | -0,36 (1,53) | 45 | 76,44 (16,67) | 81,84 (1,36) | 3,92 (1,53) | -4,28 [-8,57; 0,01] p = 0,0507 | -0,42 [-0,84; 0,01] |
| ≥ 40 g/L | 28 | 75,62 (14,30) | 78,64 (2,35) | 2,80 (2,66) | 22 | 75,17 (18,40) | 75,45 (2,33) | -0,79 (2,65) | 3,59 [-3,51; 10,69] p = 0,3133 | 0,26 [-0,30; 0,83] |

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.

Abkürzungen: EQ-5D VAS: visuelle Analogskala des *EuroQoL 5 Dimensions 5 Levels Questionnaire*, g: Gramm; KI: Konfidenzintervall; L: Liter; LS-MW: *Least-Square*-Mittelwert *(Least Square Mean);* MW: Mittelwert; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung *(Standard Deviation);* SE: Standardfehler *(Standard Error)*; SMD: standardisierte mittlere Differenz.

Quelle: (43)

#### 4.3.1.3.2.4 Subgruppenanalyse zu Gesundheitsbezogene Lebensqualität – FACT-An

Tabelle 4-60: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p < 0,05; Endpunkt *FACT-An Verbesserung* der *Anämie* Subskala (MCID ≥ 6) zum 2. Datenschnitt (26.06.2018)

| Subgruppe | Ibrutinib + Rituximab | | Placebo + Rituximab | | Ibrutinib + Rituximab vs. Placebo + Rituximab | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 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] |
| **Ethnizität** | | | | | | | | |
| weiß | 42/58 (72,4 %) | 1,87 [1,12; 3,19] | 25/60 (41,7 %) | 25,79 [2,89; NA] | 3,44 [1,62; 7,29] p = 0,0015 | 1,75 [1,23; 2,50] p = 0,0009 | 30,90 % [13,40 %; 48,30 %] p = 0,0005 | 1,97 [1,18; 3,28] p = 0,0093 |
| nicht weiß | 8/17 (47,1 %) | 3,75 [1,12; NA] | 11/15 (73,3 %) | 2,48 [1,05; 3,84] | 0,37 [0,09; 1,62] p = 0,3600 | 0,67 [0,37; 1,21] p = 0,2125 | -24,40 % [-59,00 %; 10,30 %] p = 0,1677 | 0,68 [0,26; 1,77] p = 0,4270 |
| **Begleitbehandlung mit moderaten oder starken CYP3A-Inhibitoren** | | | | | | | | |
| ja | 12/19 (63,2 %) | 2,83 [1,05; NA] | 11/13 (84,6 %) | 1,74 [0,99; 2,66] | 0,32 [0,05; 2,12] p = 0,4263 | 0,76 [0,51; 1,14] p = 0,2252 | -20,70 % [-51,50 %; 10,10 %] p = 0,1884 | 0,68 [0,27; 1,74] p = 0,4254 |
| nein | 38/56 (67,9 %) | 2,00 [1,12; 4,67] | 25/62 (40,3 %) | 25,79 [3,71; NA] | 3,03 [1,42; 6,45] p = 0,0061 | 1,66 [1,17; 2,36] p = 0,0037 | 27,00 % [9,50 %; 44,50 %] p = 0,0025 | 1,93 [1,15; 3,24] p = 0,0122 |

| Subgruppe | Ibrutinib + Rituximab | | Placebo + Rituximab | | Ibrutinib + Rituximab vs. Placebo + Rituximab | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 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: 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 WM IPSS (Gering, Intermediär, Hoch) und Vorbehandlung (0, ≥ 1). Ein OR/RR/RD > 1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Rituximab 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 WM IPSS (Gering, Intermediär, Hoch) und Vorbehandlung (0, ≥ 1). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Rituximab an.

Abkürzungen: CYP: Cytochrom P; FACT-An: *Functional Assessment of Cancer Therapy-Anemia*; HR: *Hazard Ratio*; ITT: *Intention to treat*; KI: Konfidenzintervall; MCID: minimaler klinisch bedeutsamer Unterschied *(Minimal Clinically Important Differences*); n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: *Odds Ratio;* RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; WM IPSS: *International Prognostic Scoring System for Morbus Waldenstrom*.

Quellen: (43)

Tabelle 4-61: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p < 0,05; Endpunkt *FACT-An Verbesserung* der Subskala *Physisches Wohlbefinden* (MCID ≥ 3) zum 2. Datenschnitt (26.06.2018)

| Subgruppe | Ibrutinib + Rituximab | | Placebo + Rituximab | | Ibrutinib + Rituximab vs. Placebo + Rituximab | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 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] |
| **Ethnizität** | | | | | | | | |
| weiß | 22/58 (37,9 %) | 42,91 [18,53; 42,91] | 15/60 (25,0 %) | NA [NA; NA] | 1,92 [0,86; 4,29] p = 0,1469 | 1,59 [0,90; 2,81] p = 0,1006 | 14,10% [-2,60%; 30,70%] p = 0,0986 | 1,07 [0,54; 2,09] p = 0,8540 |
| nicht weiß | 3/17 (17,6 %) | NA [NA; NA] | 8/15 (53,3 %) | 4,63 [1,84; NA] | 0,13 [0,02; 0,80] p = 0,0566 | 0,25 [0,07; 0,97] p = 0,0264 | -40,70 % [-70,60 %; -10,80 %] p = 0,0077 | 0,16 [0,03; 0,78] p = 0,0231 |

| Subgruppe | Ibrutinib + Rituximab | | Placebo + Rituximab | | Ibrutinib + Rituximab vs. Placebo + Rituximab | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 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] |
| **Baseline IgM-Konzentration** | | | | | | | | |
| < 40 g/L | 15/44 (34,1 %) | 42,91 [NA; NA] | 19/50 (38,0 %) | NA [1,97; NA] | 0,84 [0,36; 1,94] p = 0,8390 | 0,89 [0,50; 1,56] p = 0,6737 | -4,20 % [-24,20 %; 15,70 %] p = 0,6764 | 0,53 [0,26; 1,07] p = 0,0773 |
| ≥ 40 g/L | 10/30 (32,3 %) | NA [11,40; NA] | 4/25 (16,0 %) | NA [NA; NA] | 2,29 [0,66; 8,01] p = 0,2957 | 1,97 [0,72; 5,42] p = 0,1787 | 17,00 % [-7,20 %; 41,20 %] p = 0,1683 | 1,95 [0,59; 6,46] p = 0,2741 |
| **Baseline Hgb** | | | | | | | | |
| ≤ 11 g/dl | 15/44 (34,1 %) | 42,91 [22,11; 42,91] | 21/50 (42,0 %) | 5,68 [1,94; NA] | 0,69 [0,30; 1,59] p = 0,5062 | 0,79 [0,47; 1,34] p = 0,3827 | -9,10 % [-29,10 %; 11,00 %] p = 0,3747 | 0,46 [0,23; 0,93] p = 0,0314 |
| > 11 g/dl | 10/30 (33,3 %) | NA [7,49; NA] | 2/24 (8,3 %) | NA [NA; NA] | 10,63 [1,18; 95,88] p = 0,0463 | 4,21 [1,01; 17,49] p = 0,0242 | 25,20 % [6,90 %; 43,50 %] p = 0,0071 | 4,44 [0,94; 20,92] p = 0,0597 |

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 WM IPSS (Gering, Intermediär, Hoch) und Vorbehandlung (0, ≥ 1). Ein OR/RR/RD > 1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Rituximab 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 WM IPSS (Gering, Intermediär, Hoch) und Vorbehandlung (0, ≥ 1). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Rituximab an.

Abkürzungen: dl: Deziliter; FACT-An: *Functional Assessment of Cancer Therapy-Anemia*; g: Gramm; Hbg: Hämoglobin; HR: *Hazard Ratio*; IgM: Immunglobulin M; ITT: *Intention to treat*; KI: Konfidenzintervall; L: Liter; MCID: minimaler klinisch bedeutsamer Unterschied *(Minimal Clinically Important Differences*); n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: *Odds Ratio*; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; WM IPSS: *International Prognostic Scoring System for Morbus Waldenstrom*.

Quellen: (43)

Tabelle 4-62: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p < 0,05; Endpunkt *FACT-An Verbesserung des Total outcome index* (MCID ≥ 3) zum 2. Datenschnitt (26.06.2018)

| **Subgruppe** | **Ibrutinib + Rituximab** | | **Placebo + Rituximab** | | **Ibrutinib + Rituximab vs. Placebo + Rituximab** | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **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]** |
| **Geographische Region** | | | | | | | | |
| USA | 8//9 (88,9 %) | 0,99 [0,89; 1,84] | 2/10 (20,0 %) | NA [0,89; NA] | 8,33 [0,77; 90,44] p = 0,2444 | 2,00 [0,88; 4,56] p = 0,0829 | 46,80 % [-6,50 %; 100,00 %] p = 0,0853 | 1,26 [0,21; 7,57] p = 0,8014 |
| nicht USA | 52/66 (78,8 %) | 1,45 [1,05; 1,91] | 49/65 (75,4 %) | 1,87 [1,08; 2,00] | 1,19 [0,52; 2,70] p = 0,8418 | 1,04 [0,86; 1,25] p = 0,6856 | 3,00 % [-11,40 %; 17,40 %] p = 0,6807 | 0,99 [0,66; 1,48] p = 0,9681 |

| Subgruppe | Ibrutinib + Rituximab | | Placebo + Rituximab | | Ibrutinib + Rituximab vs. Placebo + Rituximab | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 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] |
| **Baseline Hgb** | | | | | | | | |
| ≤ 11 g/dl | 34/44 (77,3 %) | 1,28 [1,05; 1,97] | 37/50 (74,0 %) | 1,08 [1,05; 1,87] | 1,18 [0,46; 3,07] p = 0,9203 | 1,04 [0,83; 1,30] p = 0,7323 | 3,10 % [-14,50 %; 20,80 %] p = 0,7281 | 0,77 [0,47; 1,25] p = 0,2868 |
| > 11 g/dl | 25/30 (83,3 %) | 1,18 [0,99; 1,91] | 13/24 (54,2 %) | 2,89 [1,91; NA] | 4,62 [1,29; 16,58] p = 0,0358 | 1,60 [1,04; 2,44] p = 0,0179 | 31,40 % [7,00 %; 55,80 %] p = 0,0118 | 2,24 [1,12; 4,50] p = 0,0230 |

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 WM IPSS (Gering, Intermediär, Hoch) und Vorbehandlung (0, ≥ 1). Ein OR/RR/RD > 1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Rituximab 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 WM IPSS (Gering, Intermediär, Hoch) und Vorbehandlung (0, ≥ 1). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Rituximab an.

Abkürzungen: dl: Deziliter; FACT-An: *Functional Assessment of Cancer Therapy-Anemia*; g: Gramm; Hbg: Hämoglobin; HR: *Hazard Ratio*; ITT: *Intention to treat*; KI: Konfidenzintervall; MCID: minimaler klinisch bedeutsamer Unterschied *(Minimal Clinically Important Differences*); n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: *Odds Ratio*; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko, USA: Vereinigte Staaten von Amerika *(United States of America)*; WM IPSS: *International Prognostic Scoring System for Morbus Waldenstrom.*

Quellen: (43)

Tabelle 4-63: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p < 0,05; Endpunkt *FACT-An Verschlechterung der Anämie Subskala* (MCID ≥ 6) zum 2. Datenschnitt (26.06.2018)

| **Subgruppe** | **Ibrutinib + Rituximab** | | **Placebo + Rituximab** | | **Ibrutinib + Rituximab vs. Placebo + Rituximab** | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **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 | 12/28 (42,9 %) | NA [11,04; NA] | 16/30 (53,3 %) | 11,14 [1,91; NA] | 0,76 [0,26; 2,23] p = 0,8242 | 0,88 [0,52; 1,47] p = 0,6279 | -6,60 % [-32,30 %; 19,10 %] p = 0,6160 | 0,51 [0,23; 1,15] p = 0,1039 |
| ≥ 65 Jahre | 30/47 (63,8 %) | 7,33 [3,75; 25,79] | 17/45 (37,8 %) | 14,98 [4,76; NA] | 3,10 [1,29; 7,46] p = 0,0172 | 1,74 [1,12; 2,70] p = 0,0103 | 27,60 % [7,70 %; 47,60 %] p = 0,0066 | 1,64 [0,89; 3,03] p = 0,1138 |

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 WM IPSS (Gering, Intermediär, Hoch) und Vorbehandlung (0, ≥ 1). Ein OR/RR/RD > 1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Rituximab 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 WM IPSS (Gering, Intermediär, Hoch) und Vorbehandlung (0, ≥ 1). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Rituximab an.

Abkürzungen: FACT-An: *Functional Assessment of Cancer Therapy-Anemia*; HR: *Hazard Ratio*; ITT: *Intention to treat*; KI: Konfidenzintervall; MCID: minimaler klinisch bedeutsamer Unterschied *(Minimal Clinically Important Differences*); n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: *Odds Ratio*; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; WM IPSS: *International Prognostic Scoring System for Morbus Waldenstrom*.

Quellen: (43)

Tabelle 4-64: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p < 0,05; Endpunkt *FACT-An Verschlechterung der Subskala Physisches Wohlbefinden* (MCID ≥ 3) zum 2. Datenschnitt (26.06.2018)

| **Subgruppe** | **Ibrutinib + Rituximab** | | **Placebo + Rituximab** | | **Ibrutinib + Rituximab vs. Placebo + Rituximab** | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **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 | 13/28 (46,4 %) | NA [7,56; NA] | 16/30 (53,3 %) | 14,75 [2,83; 21,98] | 0,76 [0,27; 2,16] p = 0,8066 | 0,87 [0,51; 1,49] p = 0,6160 | -7,00 % [-33,50 %; 19,50 %] p = 0,6061 | 0,58 [0,26; 1,27] p = 0,1706 |
| ≥ 65 Jahre | 33/47 (70,2 %) | 5,52 [3,68; 11,17] | 18/45 (40,0 %) | 18,37 [4,83; NA] | 3,94 [1,61; 9,66] p = 0,0042 | 1,85 [1,22; 2,81] p = 0,0024 | 32,80 % [13,40 %; 52,20 %] p = 0,0009 | 1,71 [0,95; 3,08] p = 0,0732 |
| **Baseline IgM-Konzentration** | | | | | | | | |
| < 40 g/L | 30/44 (68,2 %) | 5,65 [3,68; 25,76] | 20/50 (40,0 %) | 18,43 [7,42; NA] | 2,90 [1,26; 6,67] p = 0,0152 | 1,68 [1,13; 2,49] p = 0,0090 | 27,90 % [7,60 %; 48,30 %] p = 0,0071 | 1,56 [0,86; 2,82] p = 0,1412 |
| ≥ 40 g/L | 16/31 (51,6 %) | 25,79 [5,52; NA] | 14/25 (56,0 %) | 14,98 [1,22; NA] | 0,80 [0,27; 2,40] p = 0,9118 | 0,90 [0,55; 1,49] p = 0,7033 | -5,50 % [-32,80 %; 21,90 %] p = 0,6954 | 0,60 [0,28; 1,29] p = 0,1901 |

| Subgruppe | Ibrutinib + Rituximab | | Placebo + Rituximab | | Ibrutinib + Rituximab vs. Placebo + Rituximab | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 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: 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 WM IPSS (Gering, Intermediär, Hoch) und Vorbehandlung (0, ≥ 1). Ein OR/RR/RD > 1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Rituximab 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 WM IPSS (Gering, Intermediär, Hoch) und Vorbehandlung (0, ≥ 1). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Rituximab an.

Abkürzungen: FACT-An: *Functional Assessment of Cancer Therapy-Anemia*; HR: *Hazard Ratio*; g: Gramm; IgM: Immunglobulin M; ITT: *Intention to treat;* KI: Konfidenzintervall; MCID: minimaler klinisch bedeutsamer Unterschied *(Minimal Clinically Important Differences*); L: Liter; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: *Odds Ratio*; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; WM IPSS: *International Prognostic Scoring System for Morbus Waldenstrom*.

Quellen: (43)

Tabelle 4-65: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p < 0,05; Endpunkt *FACT-An Verschlechterung der Subskala Funktionelles Wohlbefinden* (MCID ≥ 3) zum 2. Datenschnitt (26.06.2018)

| **Subgruppe** | **Ibrutinib + Rituximab** | | **Placebo + Rituximab** | | **Ibrutinib + Rituximab vs. Placebo + Rituximab** | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **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]** |
| **Vorbehandlungen** | | | | | | | | |
| unbehandelt | 25/34 (73,5 %) | 5,78 [2,92; 11,17] | 13/34 (38,2 %) | NA [3,94; NA] | 4,61 [1,62; 13,10] p = 0,0070 | 1,92 [1,20; 3,07] p = 0,0038 | 35,40 % [13,40 %; 57,30 %] p = 0,0016 | 1,83 [0,93; 3,59] p = 0,0803 |
| vorbehandelt | 23/41 (56,1 %) | 18,76 [3,75; NA] | 25/41 (61,0 %) | 5,58 [1,87; 14,98] | 0,86 [0,35; 2,08] p = 0,9076 | 0,94 [0,65; 1,36] p = 0,7358 | -3,80 % [-25,30 %; 17,80 %] p = 0,7307 | 0,58 [0,33; 1,05] p = 0,0707 |

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 WM IPSS (Gering, Intermediär, Hoch) und Vorbehandlung (0, ≥ 1). Ein OR/RR/RD > 1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Rituximab 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 WM IPSS (Gering, Intermediär, Hoch) und Vorbehandlung (0, ≥ 1). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Rituximab an.

Abkürzungen: FACT-An: *Functional Assessment of Cancer Therapy-Anemia*; HR: *Hazard Ratio*; ITT: *Intention to treat;* KI: Konfidenzintervall; MCID: minimaler klinisch bedeutsamer Unterschied *(Minimal Clinically Important Differences*); n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: *Odds Ratio*; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; WM IPSS: *International Prognostic Scoring System for Morbus Waldenstrom*.

Quellen: (43)

Tabelle 4-66: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p < 0,05; Endpunkt *FACT-An Verschlechterung des FACT-G* (MCID ≥ 4) zum 2. Datenschnitt (26.06.2018)

| **Subgruppe** | **Ibrutinib + Rituximab** | | **Placebo + Rituximab** | | **Ibrutinib + Rituximab vs. Placebo + Rituximab** | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **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]** |
| **Vorbehandlungen** | | | | | | | | |
| unbehandelt | 26/34 (76,5 %) | 5,67 [2,83; 11,07] | 19/34 (55,9 %) | 11,04 [3,71; NA] | 2,55 [0,90; 7,24] p = 0,1303 | 1,37 [0,96; 1,95] p = 0,0801 | 20,50 % [-1,50 %; 42,50 %] p = 0,0672 | 1,43 [0,79; 2,59] p = 0,2433 |
| vorbehandelt | 31/41 (75,6 %) | 3,68 [1,97; 18,43] | 30/41 (73,2 %) | 3,65 [1,91; 7,59] | 1,17 [0,43; 3,18] p = 0,9665 | 1,04 [0,81; 1,34] p = 0,7684 | 2,90 % [-16,10 %; 21,90 %] p = 0,7657 | 0,64 [0,38; 1,10] p = 0,1050 |

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 WM IPSS (Gering, Intermediär, Hoch) und Vorbehandlung (0, ≥ 1). Ein OR/RR/RD > 1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Rituximab 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 WM IPSS (Gering, Intermediär, Hoch) und Vorbehandlung (0, ≥ 1). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Rituximab an.

Abkürzungen: FACT-An: *Functional Assessment of Cancer Therapy-Anemia*; FACT-G: *Functional Assessment of Cancer Therapy-General;* HR: *Hazard Ratio*; ITT: *Intention to treat;* KI: Konfidenzintervall; MCID: minimaler klinisch bedeutsamer Unterschied *(Minimal Clinically Important Differences*); n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: *Odds Ratio*; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; WM IPSS: *International Prognostic Scoring System for Morbus Waldenstrom.*

Quellen: (43)

Tabelle 4-67: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p < 0,05; Endpunkt *FACT-An Verbesserung des Total outcome index* (MCID ≥ 3) zum 2. Datenschnitt (26.06.2018)

| **Subgruppe** | **Ibrutinib + Rituximab** | | **Placebo + Rituximab** | | **Ibrutinib + Rituximab vs. Placebo + Rituximab** | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **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 | 16/28 (57,1 %) | 11,04 [2,07; NA] | 20/30 (66,7 %) | 2,83 [1,12; 11,14] | 0,57 [0,18; 1,82] p = 0,5131 | 0,82 [0,54; 1,24] p = 0,3492 | -11,80 % [-35,80 %; 12,20 %] p = 0,3368 | 0,65 [0,32; 1,33] p = 0,2351 |
| ≥ 65 Jahre | 38/47 (80,9 %) | 3,78 [2,83; 5,65] | 26/45 (57,8 %) | 3,94 [1,94; 11,24] | 3,07 [1,18; 7,94] p = 0,0352 | 1,40 [1,04; 1,88] p = 0,0209 | 23,00 % [4,40 %; 41,70 %] p = 0,0153 | 1,27 [0,76; 2,14] p = 0,3599 |

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 WM IPSS (Gering, Intermediär, Hoch) und Vorbehandlung (0, ≥ 1). Ein OR/RR/RD > 1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Rituximab 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 WM IPSS (Gering, Intermediär, Hoch) und Vorbehandlung (0, ≥ 1). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Rituximab an.

Abkürzungen: FACT-An: *Functional Assessment of Cancer Therapy-Anemia*; HR: *Hazard Ratio*; ITT: *Intention to treat;* KI: Konfidenzintervall; MCID: minimaler klinisch bedeutsamer Unterschied *(Minimal Clinically Important Differences*); n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: *Odds Ratio*; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; WM IPSS: *International Prognostic Scoring System for Morbus Waldenstrom*.

Quellen: (43)

#### 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.*

Der Bewertung liegt nur eine randomisierte kontrollierte klinische Studie zugrunde. Die Ergebnisse der Studie iNNOVATE werden im Folgenden zusammengefasst.

Neben den Ergebnissen der präspezifizierten Interimsanalyse zum 17. Oktober 2017 wurden auch die Daten eines zusätzlichen Datenschnittes, welcher am 26. Juni 2018 zu Publikationszwecken durchgeführt wurde, präsentiert. Aufgrund der Konsistenz der Ergebnisse und der Vollständigkeit der Daten werden im Folgenden nur die Ergebnisse des aktuellsten Datenschnittes dargestellt. Vor dem Hintergrund des Vergleiches einer Dauertherapie im Interventionsarm und einer zeitlich begrenzten Therapie im Kontrollarm erlauben die reiferen Daten eine bessere Bewertung des Sicherheitsprofils.

**Mortalität**

*Gesamtüberleben*

Für den Endpunkt *Gesamtüberleben* sind zum 2. Datenschnitt, nach einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 34,07 Monaten im Ibrutinib + Rituximab-Arm und 32,95 Monaten im Placebo + Rituximab-Arm, insgesamt 5 Todesfälle (6,7 %) im Ibrutinib + Rituximab-Arm und 8 Todesfälle (10,7 %) im Placebo + Rituximab-Arm zu verzeichnen. Das mediane Überleben wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Die *Hazard Ratio* beträgt 0,57 (95 %-KI: [0,19; 1,76]; p = 0,3299). Dieser Unterschied ist nicht statistisch signifikant.

**Morbidität**

*Progressionsfreies Überleben*

Für den primären Endpunkt der Studie iNNOVATE *progressionsfreies Überleben* ergibt sich, nach einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 34,07 Monaten im Ibrutinib + Rituximab-Arm und 32,95 Monaten im Placebo + Rituximab-Arm, ein statistisch signifikanter **Unterschied zugunsten** des Behandlungsarms mit Ibrutinib + Rituximab. Die *Hazard Ratio* beträgt 0,20; (95 % KI [0,11;0,38], p ≤ 0,0001). Das Risiko, eine Krankheitsprogression zu erleiden oder zu versterben, ist im Behandlungsarm mit Ibrutinib + Rituximab um 80 % reduziert. Das mediane *progressionsfreie Überleben* wird im Behandlungsarm mit Ibrutinib + Rituximab nicht erreicht und beträgt 20,27 Monate im Kontrollarm.

*Gesamtansprechen*

Im Endpunkt *Gesamtansprechen* ergibt sich, nach einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 34,07 Monaten im Ibrutinib + Rituximab-Arm und 32,95 Monaten im Placebo + Rituximab-Arm, ein statistisch signifikanter **Unterschied zugunsten** des Behandlungsarmes mit Ibrutinib + Rituximab. Die *Odds Ratio* beträgt 5,414 (95 % KI [2,62;11,19], p ≤ 0,0001).

*Zeit bis zur nachfolgenden Therapie*

Für den Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden Therapie* ergibt sich, nach einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 34,07 Monaten im Ibrutinib + Rituximab-Arm und 32,95 Monaten im Placebo + Rituximab-Arm, ein statistisch signifikanter **Unterschied zugunsten** des Behandlungsarms mit Ibrutinib + Rituximab. Die *Hazard Ratio* beträgt 0,11 (95 % KI [0,05;0,23], p ≤ 0,0001). Das Risiko eine nachfolgende Therapie zu beginnen wird um 89 % reduziert. Die mediane *Zeit bis zur nachfolgenden Therapie* wird im Behandlungsarm mit Ibrutinib + Rituximab nicht erreicht und beträgt 18,14 Monate im Kontrollarm.

*EQ5D-VAS*

Für den Endpunkt *EQ5D VAS* ergibt sich, bei einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 32,85 Monaten im Ibrutinib + Rituximab-Arm und 14,75 Monaten im Placebo + Rituximab-Arm, **kein** statistisch signifikanter **Unterschied** zwischen den Behandlungsarmen.

*FACIT-Fatigue*

Für eine *Verbesserung/Verschlechterung* des *FACIT-Fatigue* Scores um eine MCID von ≥ 3 ergibt sich, bei einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 32,85 Monaten im Ibrutinib + Rituximab-Arm und 14,75 Monaten im Placebo + Rituximab-Arm, **kein** statistisch signifikanter **Unterschied** zwischen den Behandlungsarmen.

**Lebensqualität**

*FACT-An*

Sowohl für den Endpunkt *Verbesserung/Verschlechterung* in der *FACT-An Gesamtskala* (MCID ≥ 7), als auch die einzelnen Subskalen mit den jeweiligen MCIDs ergeben sich, bei einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 31,44 Monaten im Ibrutinib + Rituximab-Arm und 14,75 Monaten im Placebo + Rituximab-Arm, **keine** statistisch signifikanten **Unterschiede** zwischen den Behandlungsarmen.

**Verträglichkeit**

Für die Bewertung der Nutzenkategorie Verträglichkeit werden *jegliche unerwünschten Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3)* und *unerwünschten Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen*, dargestellt. Aufgrund der unterschiedlichen Behandlungs- und Beobachtungsdauer in den

Studienarmen werden die Ergebnisse der zeitadjustierten Auswertungen der Endpunkte beschrieben. Die mediane Nachbeobachtungszeit für die Verträglichkeitsendpunkte beträgt zum 2. Datenschnitt 32,07 Monate im Ibrutinib + Rituximab und 16,49 Monate im Placebo Rituximab-Arm.

*Jegliche unerwünschten Ereignisse*

Für *jegliche unerwünschten Ereignisse* ergibt sich in der zeitadjustierten Analyse **kein** statistisch signifikanter **Unterschied** zwischen den Behandlungsarmen.

*Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse*

Für *schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* ergibt sich in der zeitadjustierten Analyse **kein** statistisch signifikanter **Unterschied** zwischen den Behandlungsarmen.

*Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)*

Für *schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)* ergibt sich in der zeitadjustierten Analyse **kein** statistisch signifikanter **Unterschied** zwischen den Behandlungsarmen.

*Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen*

Für *unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen* ergibt sich in der zeitadjustierten Analyse **kein** statistisch signifikanter **Unterschied** zwischen den Behandlungsarmen.

*Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (schwere Blutungen)*

Für die *unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse (schwere Blutungen)* ergibt sich in der zeitadjustierten Analyse **kein** statistisch signifikanter **Unterschied** zwischen den Behandlungsarmen.

*Weitere Betrachtung zu unerwünschten Ereignissen*

Anhand der Häufigkeit des Auftretens und der Größe des Unterschieds zwischen den Studienarmen werden weitere *unerwünschte Ereignisse* identifiziert und betrachtet. Hierbei handelt es sich die SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen*, die SOC *Erkrankungen der Haut und des Untergewebes*, die SOC *Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)* und die SOC *Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen.* Weiterhin werden die PTs *Dyspepsie, Ermüdung, Vorhofflimmern, Aufflackern der Tumorerkrankung* sowie *Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion* betrachtet.

In der SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* zeigt sich in der zeitadjustierten Analyse ein statistisch signifikanter **Unterschied zuungunsten** des Behandlungsarmes mit Ibrutinib + Rituximab für *jegliche unerwünschten Ereignisse*, die *Hazard Ratio* beträgt 1,79 (95 % KI [1,15; 2,81], p ≤ 0,0106) sowie für *schwerwiegende unerwünschte Ereignisse*, die

*Hazard Ratio* beträgt 3,14 (95 % KI [1,03; 9,60], p = 0,0443). **Keine** statistisch signifikanten **Unterschiede** zeigen sich für *schwere unerwünschte Ereignisse* (*CTCAE-Grad ≥ 3*) und *unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen.*

In der SOC *Erkrankungen der Haut und des Untergewebes* zeigt sich in der zeitadjustierten Analyse ein statistisch signifikanter **Unterschied zuungunsten** des Behandlungsarmes mit Ibrutinib + Rituximab für *jegliche unerwünschten Ereignisse.* Die *Hazard Ratio* beträgt 2,58 (95 % KI [1,44; 4,62], p = 0,0014). **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 *gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)* zeigt sich in der zeitadjustierten Analyse ein statistisch signifikanter **Unterschied zugunsten** des Behandlungsarmes mit Ibrutinib + Rituximab für *jegliche unerwünschten Ereignisse.* Die *Hazard Ratio* beträgt 0,27 (95 % KI [0,15;0,51], p < 0,0001). **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 *Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen* zeigt sich in der zeitadjustierten Analyse ein statistisch signifikanter **Unterschied zugunsten** des Behandlungsarmes mit Ibrutinib + Rituximab für *schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3).* Die *Hazard Ratio* beträgt 0,31 (95 % KI [0,11; 0,87], p < 0,0001). **Keine** statistisch signifikanten **Unterschiede** zeigen sich für *jegliche unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* und *unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen.*

In dem PT *Dyspepsie* zeigt sich in der zeitadjustierten Analyse ein statistisch signifikanter **Unterschied zuungunsten** des Behandlungsarmes mit Ibrutinib + Rituximab für *jegliche unerwünschten Ereignisse*. Die *Hazard Ratio* beträgt 11,24 (95 % KI [1,46; 86,80], p = 0,0204). **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 *Ermüdung* zeigt sich in der zeitadjustierten Analyse ein statistisch signifikanter **Unterschied zugunsten** des Behandlungsarmes mit Ibrutinib + Rituximab für *jegliche unerwünschten Ereignisse.* Die *Hazard Ratio* beträgt 0,42 (95 % KI [0,19; 0,92], p = 0,0292). **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 *Vorhofflimmern* zeigt sich in der zeitadjustierten Analyse ein statistisch signifikanter **Unterschied zuungunsten** des Behandlungsarmes mit Ibrutinib + Rituximab für *jegliche unerwünschten Ereignisse.* Die *Hazard Ratio* beträgt 4,82 (95 % KI [1,06; 21,86], p = 0,0417). **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 *Aufflackern der Tumorerkrankung* zeigt sich in der zeitadjustierten Analyse ein statistisch signifikanter **Unterschied zugunsten** des Behandlungsarmes mit Ibrutinib + Rituximab für *jegliche unerwünschten Ereignisse.* Die *Hazard Ratio* beträgt 0,15, (95 % KI [0,06; 0,35], p < 0,0001). **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 *Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion* zeigt sich in der zeitadjustierten Analyse ein statistisch signifikanter **Unterschied zugunsten** des Behandlungsarmes mit Ibrutinib + Rituximab für *schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3).* Die *Hazard Ratio* beträgt 0,08 (95 % KI [0,01; 0,60], p < 0,0143). **Keine** statistisch signifikanten **Unterschiede** zeigen sich für *jegliche unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* 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 Gesamtpopulation. Keine Patientengruppe profitiert daher stärker oder geringer von der Therapie mit Ibrutinib + Rituximab im Vergleich zur zweckmäßige Vergleichstherapie.

### 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*

##### 4.3.2.1.2 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 4-68: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT für indirekte Vergleiche

| **Studie** | **Zulassungsstudie (ja/nein)** | **Sponsor (ja/nein)** | **Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)** | **Studiendauer** | **Therapiearme** |
|---|---|---|---|---|---|
| iNNOVATE | ja | ja | laufend | ereignisgesteuert | Behandlungsarm A:<br>Ibrutinib + Rituximab<br>Behandlungsarm B:<br>Rituximab + Placebo<br>Behandlungsarm C (*Open Label* Substudie):<br>Ibrutinib |
| Abkürzungen: RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie *(Randomized Controlled Trial).* | | | | | |

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

Stand der Informationen: 13.08.2019

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

Tabelle 4-69: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT für indirekte Vergleiche

| **Studienbezeichnung** | **Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie** |
|---|---|
| iNNOVATE | Entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie |
| Abkürzungen: RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie *(Randomized Controlled Trial).* | |

#### 4.3.2.1.3 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

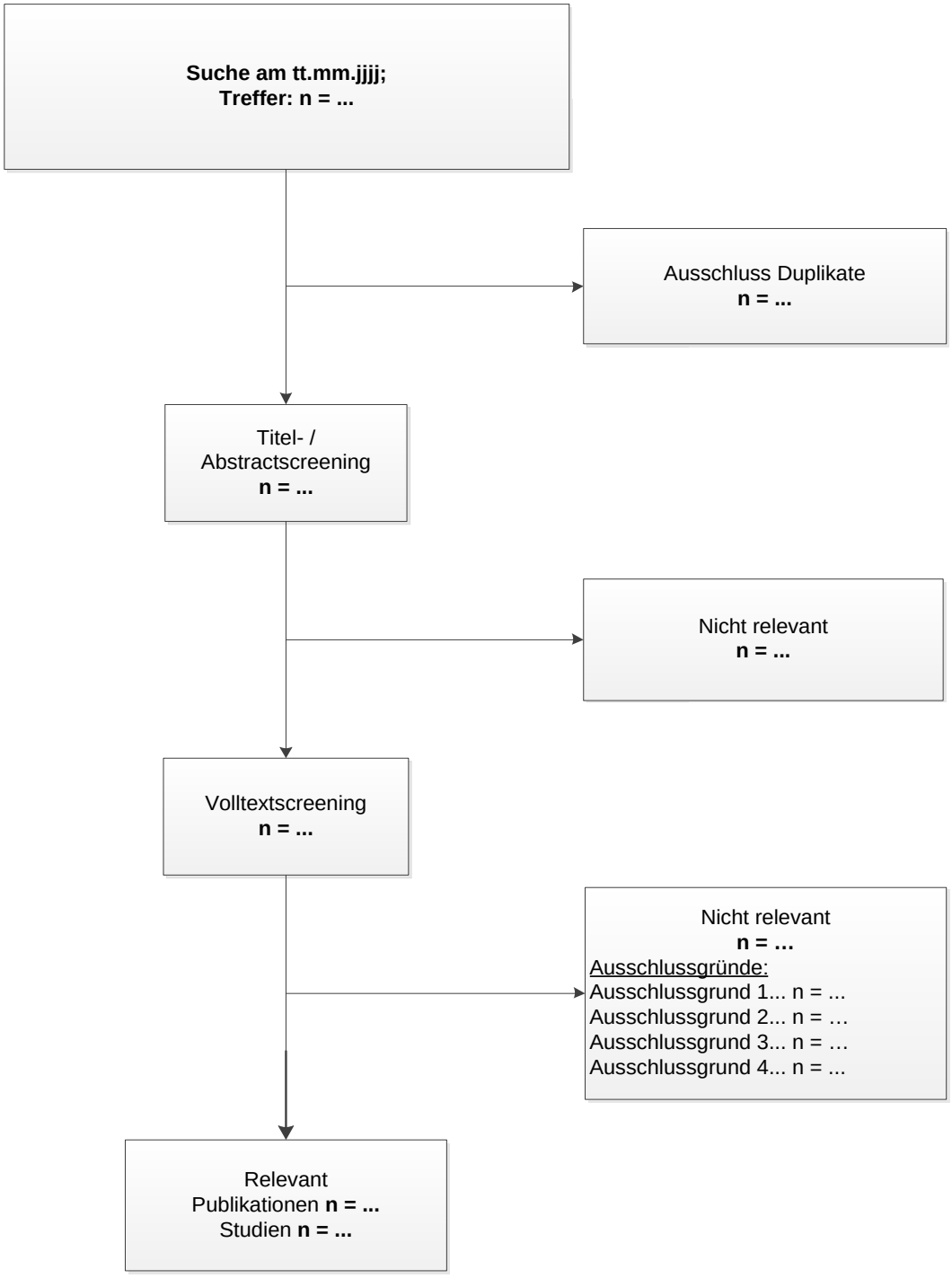



Abbildung 4-19: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien für indirekte Vergleiche

**Suche nach RCT mit dem Brückenkomparator Rituximab für einen möglichen indirekten Vergleich**

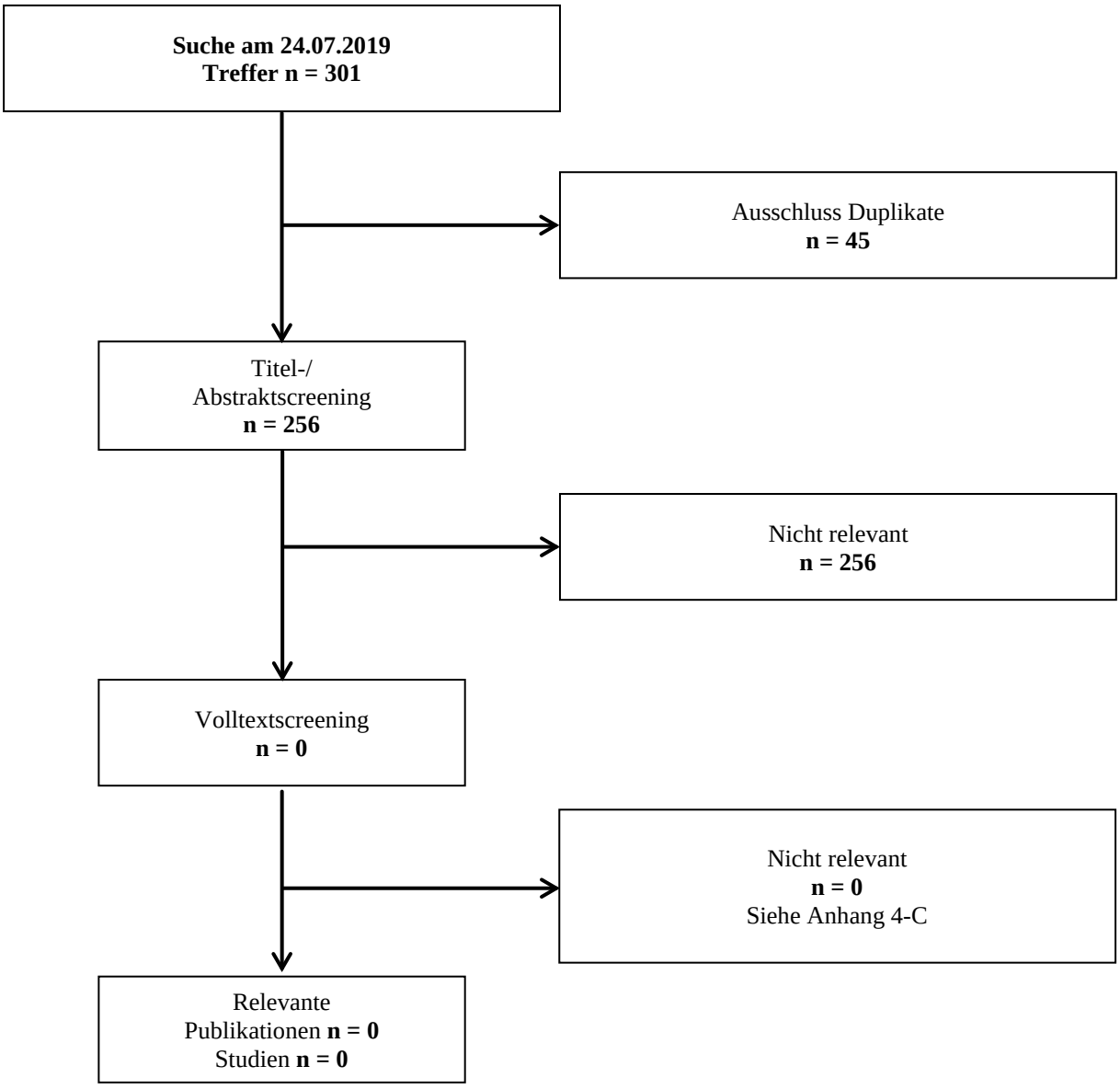



Abbildung 4-20: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien für indirekte Vergleiche

Die bibliografische Literaturrecherche fand am 24.07.2019 statt und erzielte insgesamt 301 Treffer. Nach Ausschluss der 45 Duplikate wurden Titel und Abstrakt der verbleibenden 256 Publikationen unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien (siehe Abschnitt 4.2.2) gesichtet.

Es werden keine identifizierten Studien als relevant eingestuft und in die Bewertung eingeschlossen.

#### 4.3.2.1.4 Studien aus der Suche in Studienregistern

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

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

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

Tabelle 4-70: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem Brückenkomparator Rituximab für einen möglichen indirekten Vergleich

| **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.<br>Abkürzungen: RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie *(Randomized Controlled Trial).* | | | | |

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

Die Angaben in der Tabelle 4-70 haben den Stand 19.07.2019.

Die Studienregistersuche nach RCT mit dem Brückenkomparator Rituximab für einen möglichen indirekten Vergleich 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: 19.07.2019). Die Dokumentation der ausgeschlossenen Studien erfolgt in Anhang 4-D.

Die Studienregistersuche nach RCT mit Rituximab für einen möglichen indirekten Vergleich ergibt zum Suchzeitpunkt keine relevanten Studien (Tabelle 4-70).

#### 4.3.2.1.5 Resultierender Studienpool: RCT für indirekte Vergleiche

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

*Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch 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 4-71: 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])** |
| **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).*

#### 4.3.2.1.6 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.

#### 4.3.2.1.7 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 4-72: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

| **Studie** | **<Mortalität>** | **<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>** | **<Endpunkt>** | **<Endpunkt>** | **<Endpunkt>** |
|---|---|---|---|---|---|
| Nicht zutreffend | | | | | |

##### 4.3.2.1.7.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

*Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:*

Tabelle 4-73: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

| **Anzahl Studien** | **Studie** | **Intervention** | **<Vergleichs-therapie 1>** | **<Vergleichs-therapie 2>** | **<Vergleichs-therapie 3>** |
|---|---|---|---|---|---|
| Nicht zutreffend | | | | | |

*Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.*

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-74: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| Nicht zutreffend | |

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

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

Tabelle 4-75: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

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

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-76: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

| Studie | Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1) |
|---|---|
| Nicht zutreffend | |

Nicht zutreffend.

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

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

*Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.2.1.7.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT.* ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

### 4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

#### 4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien.* ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*

- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-77: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

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

*Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

##### 4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-78: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| Nicht zutreffend | |

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

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

Tabelle 4-79: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

| **Studie** | **Verblindung Endpunkterheber** | **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** | **Ergebnisunabhängige Berichterstattung** | **Keine sonstigen Aspekte** |
|---|---|---|---|---|
| Nicht zutreffend | | | | |

*Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.*

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

#### 4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien.* ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

##### 4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind.* ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie*

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

##### 4.3.2.3.2 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 4-80: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen für einen möglichen historischen Vergleich

| **Studie** | **Zulassungsstudie (ja/nein)** | **Sponsor (ja/nein)** | **Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)** | **Studiendauer** | **Therapiearme** |
|---|---|---|---|---|---|
| iNNOVATE | ja | ja | laufend | ereignisgesteuert | Behandlungsarm A:<br>Ibrutinib + Rituximab<br>Behandlungsarm B:<br>Rituximab + Placebo<br>Behandlungsarm C (*Open Label* Substudie):<br>Ibrutinib |
| PCYC-1118 | nein | ja | abgeschlosssen | ereignisgesteuert | Ibrutinib |
| PHEDRA | nein | nein | laufend | nicht zutreffend | nicht zutreffend |

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

Stand der Informationen: 13.08.2019

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

Tabelle 4-81: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen für einen möglichen historischen Vergleich

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

#### 4.3.2.3.3 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

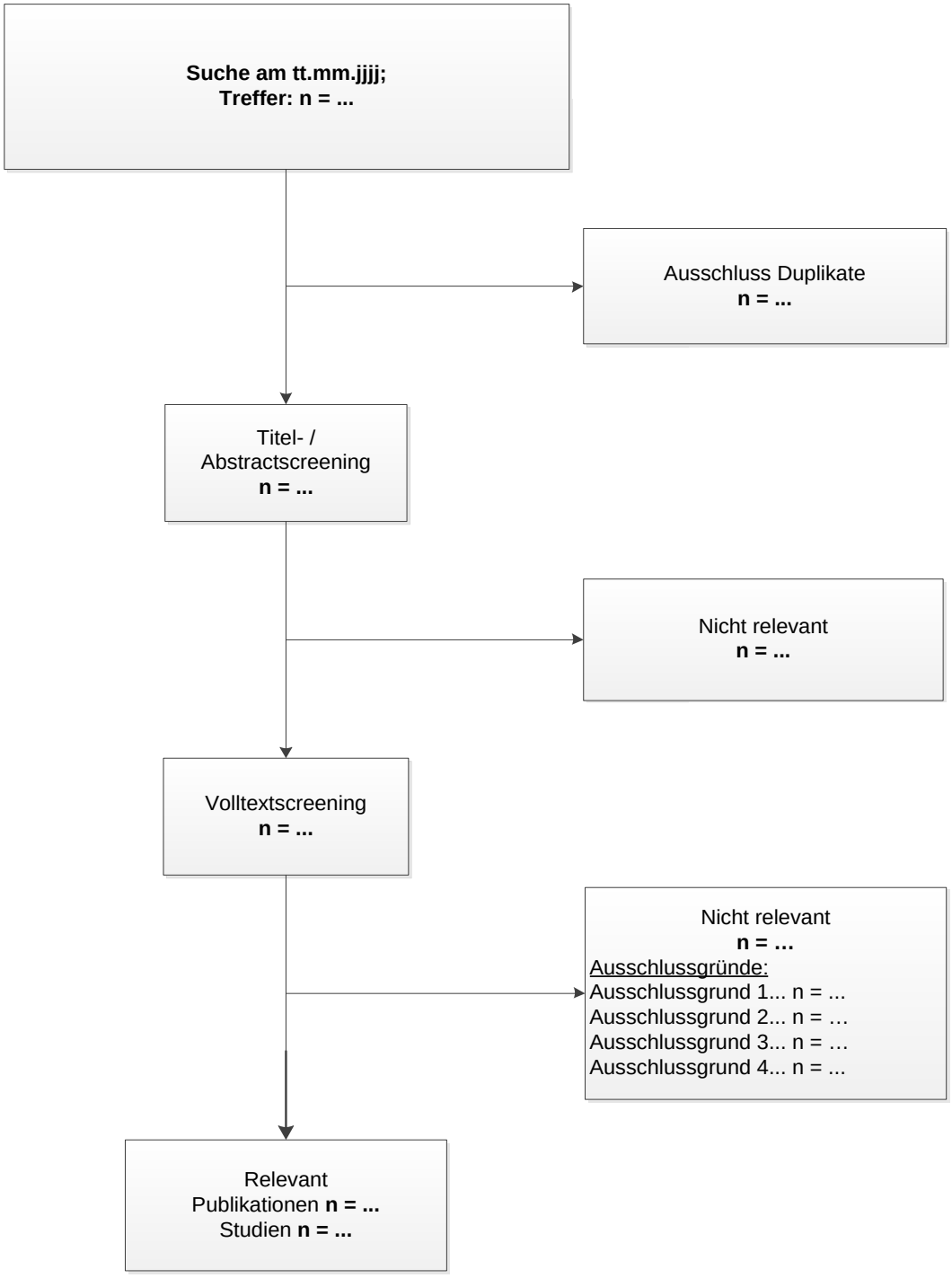



Abbildung 21: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

**Suche nach weiteren Untersuchungen mit der zVT für einen möglichen historischen Vergleich**

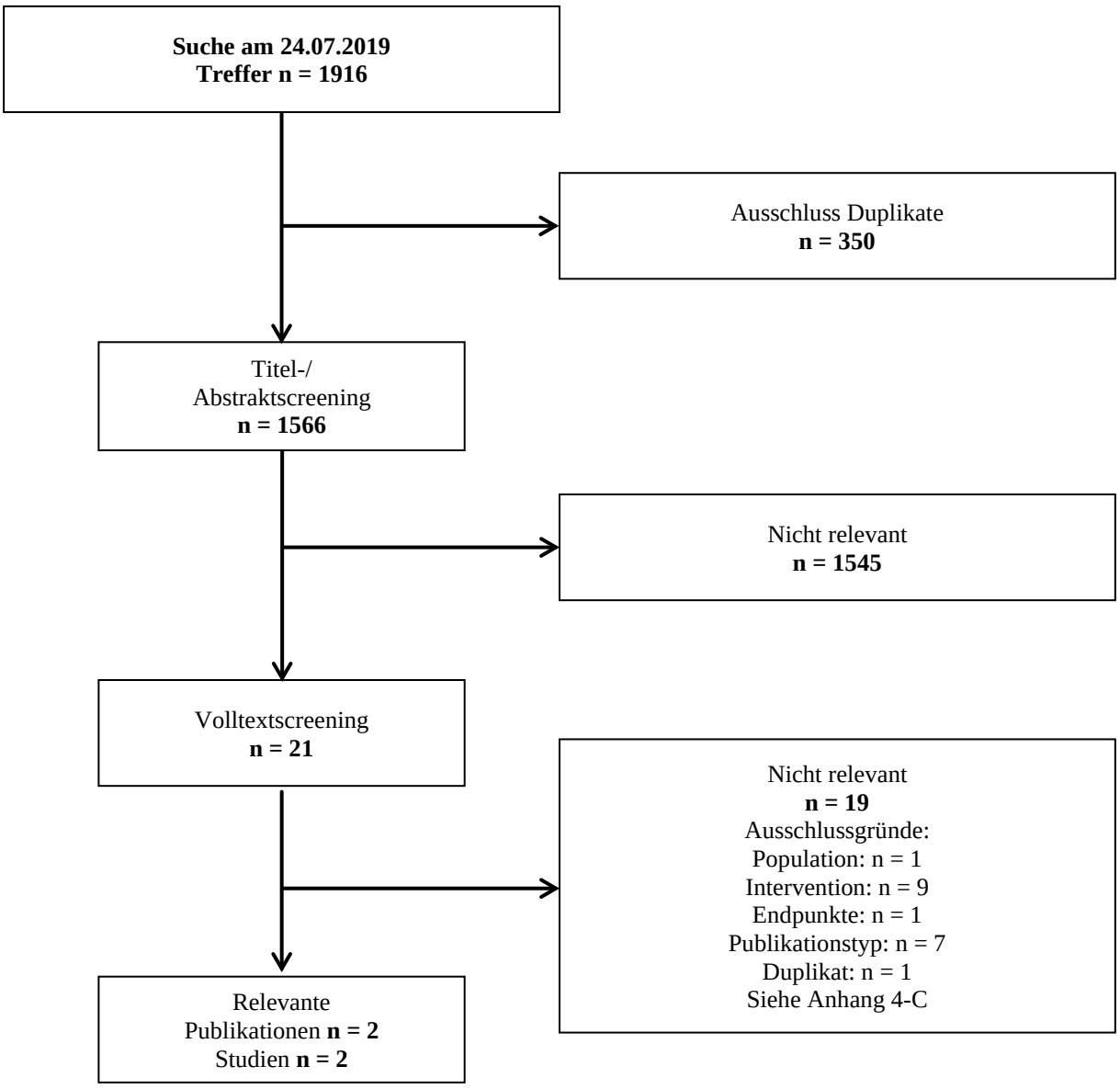



Abbildung 4-22: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die bibliografische Literaturrecherche fand am 24.07.2019 statt und erzielte insgesamt 1916 Treffer. Nach Ausschluss der 350 Duplikate wurden Titel und Abstrakt der verbleibenden 1566 Publikationen unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien (siehe Abschnitt 4.2.2) gesichtet.

Es werden zwei identifizierte Studie als relevant eingestuft und in die Bewertung eingeschlossen.

#### 4.3.2.3.4 Studien aus der Suche in Studienregistern

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

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

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

Tabelle 4-82: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie für einen möglichen historischen Vergleich

| **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. | | | | |

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

Die Angaben in der Tabelle 4-82 haben den Stand 19.07.2019.

Die Studienregistersuche nach weiteren Untersuchungen mit patientenindividueller Therapie für einen möglichen historischen Vergleich 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: 19.07.2019). Die Dokumentation der ausgeschlossenen Studien erfolgt in Anhang 4-D.

Die Studienregistersuche nach weiteren Untersuchungen mit patientenindividueller Therapie für einen möglichen historischen Vergleich ergibt zum Suchzeitpunkt keine relevanten Studien (Tabelle 4-82).

#### 4.3.2.3.5 Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit der zVT für einen möglichen historischen Vergleich

*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 4-83: Studienpool – weitere Untersuchungen mit der zVT für einen möglichen historischen Vergleich

| **Studie** | **Studienkategorie** | | | **verfügbare Quellen [a]** | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arznei-mittels (ja/nein)** | **gesponserte Studie [b] (ja/nein)** | **Studie Dritter (ja/nein)** | **Studien-bericht (ja/nein [Zitat])** | **Register-eintrag [c] (ja/nein [Zitat])** | **Publikation (ja/nein [Zitat])** |
| **Retrospektive Beobachtungsstudie** | | | | | | |
| PHEDRA | nein | ja [d] | ja | nein | nein | ja (44) |
| Castillo et al., 2018 | nein | ja [d] | ja | nein | nein | ja (30) |
| Castillo et al., 2019 | nein | ja [d] | ja | nein | nein | ja (31) |
| **Einarmige Studie** | | | | | | |
| PCYC-1118 | nein | ja | nein | ja (45) | ja (46, 47) | ja (48) |
| 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. | | | | | | |

| Studie | Studienkategorie | | | verfügbare Quellen [a] | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arznei-mittels (ja/nein)** | **gesponserte Studie [b] (ja/nein)** | **Studie Dritter (ja/nein)** | **Studien-bericht (ja/nein [Zitat])** | **Register-eintrag [c] (ja/nein [Zitat])** | **Publikation (ja/nein [Zitat])** |
| b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.<br>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.<br>d: Die Autoren der Publikation wurden von Janssen-Cilag finanziell unterstützt.<br>Abkürzungen: zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie. | | | | | | |

Die systematische Literaturrecherche identifizierte zwei retrospektiven Beobachtungsstudien von Castillo et al., 2018 (30) und Castillo et al., 2019 (31), welche in diesem Abschnitt dargestellt werden. Darüber hinaus ist in einer manuellen Suche das PHEDRA Register identifiziert worden (44). Es wird ein historischer Vergleich der Daten des Ibrutinib + Rituximab-Arms aus der iNNOVATE mit der patientenindividuellen Therapie durchgeführt.

Zusätzlich liegen patientenindividuelle Daten zur Wirksamkeit sowie Sicherheit und Verträglichkeit der Ibrutinib-Monotherapie aus den Studien PCYC-1118E sowie dem nicht-randomisiertem Arm C der iNNOVATE Studie vor. Die Ibrutinib-Monotherapie wird vom G-BA als ein möglicher Komparator im Rahmen der patientenindividuellen Therapie aufgeführt und ist darüber hinaus in Deutschland für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit Morbus Waldenström, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinien-Therapie bei Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind, zugelassen. Diese Daten werden genutzt, um einen indirekten Vergleich der Ibrutinib + Rituximab Kombinationstherapie gegen die Ibrutinib-Monotherapie durchzuführen.

#### 4.3.2.3.6 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 4-84: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie für einen historischen Vergleich

| **Studie** | **Studiendesign**<br>**<RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>** | **Population**<br>**<relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>** | **Interventionen** | **Studiendauer**<br>**<ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>** | **Ort und Zeitraum der Durchführung** | **Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| PHEDRA | Retrospektive Kohortenstudie | Patienten mit Morbus Waldenström, die in der Region Lyon-Sud behandelt wurden | Rituximab + Chlorambucil (n = 14), Bendamustin + Rituximab (n = 10), Rituximab-Monotherapie (n = 56),<br>Rituximab + Cyclophosphamid + Doxorubicin + Vincistrin + Prednison/Predisolon (n = 15),<br>Rituximab + Bortezomib (n = 1),<br>Rituximab + Cyclophosphamid + Dexamethason (n = 42),<br>Ibrutinib-Monotherapie (n = 5)<br>Rituximab + Cladribin (n = 0)<br>Rituximab + Fludarabin + Cyclophosphamid + Mitoxantron (n = 0) | 1990 – 2017 | | Progressionsfreies Überleben, Gesamtüberleben |

| **Studie** | **Studiendesign** **<RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>** | **Population** **<relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>** | **Interventionen** | **Studiendauer** **<ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>** | **Ort und Zeitraum der Durchführung** | **Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Castillo et al., 2018 | Retrospektive Kohortenstudie | Patienten mit Morbus Waldenström, die Cyclophosphamid + Dexamethason + Rituximab, Bortezomib + Dexamethason + Rituximab oder Bendamustin + Rituximab als Primär-therapie erhielten | 182 Patienten | Mediane Nachbeobachtung: 3,5 Jahre | Bing Center for Waldenström Macroglobulinemia, Dana-Farber Cancer Institute, USA<br>Januar 2005 bis Dezember 2016 | Ansprechen, progressionsfreies Überleben, Gesamtüberleben |
| Castillo et al., 2019 | Retrospektive Kohortenstudie | Nicht vorbehandelte und rezidivierte/refraktäre Patienten mit Morbus Waldenström | 180 Patienten | Mediane Nachbeobachtung: 25 Monate | Bing Center for Waldenström Macroglobulinemia, Dana-Farber Cancer Institute, USA<br>Mai 2012 bis Dezember 2017 | Ansprechen, progressionsfreies Überleben, Gesamtüberleben |
| PCYC-1118E | Phase II, einarmige, nicht randomisierte Studie, keine Verblindung | Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit rezidiviertem/ refraktärem Morbus Waldenström, die eine bis vier Vortherapien erhalten hatten, ECOG PS ≤ 2, klinisch-pathologische Morbus Waldenström-Diagnose und Behandlungs-bedürftigkeit nach den | Ibrutinib 420 mg einmal täglich oral<br>(n = 63) | Ereignisgesteuert, Dauer der Behandlung bis zur Krankheits-progression, dem Auftreten nicht akzeptabler Toxizitäten oder bis max. 40 Behandlungs-zyklen<br>Follow up: bis zum Ende der Therapie, bei Studienabbruch | USA<br>05/2012 – 02/2014<br>(klinisches Cut-off Datum für Analyse: 28.02.2014)<br>Aktualisierte Analyse für Wirksamkeits-Endpunkte: 19.12.2014 | Primärer Endpunkt: Gesamtansprechrate<br>Sekundäre Endpunkte: Gesamtüberleben, objektive Ansprechrate, Ansprechdauer (Gesamtansprechen), Ansprechdauer (objektives Ansprechen), Zeit bis zum Gesamt-ansprechen, Zeit bis |

| Studie | Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.> | Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad> | Interventionen | Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung> | Ort und Zeitraum der Durchführung | Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Kriterien des IWWM, adäquate hämatologische, renale und hepatische Funktion. | | eine Sicherheits-untersuchung<br>Teilnehmer mit Krankheitsprogres-sion konnten weiterhin an der Studie teilnehmen, wenn sie nach Einschätzung des Studienarztes trotzdem von einer Ibrutinib-Therapie profitierten. | | zum objektiven Ansprechen, progressionsfreies Überleben, Nebenwirkungen<br>Explorative Endpunkte:<br>Veränderung der Milzgröße (Spleno-megalie) |

Abkürzungen: ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; IWMM: International Workshop for Waldenstrom's Macroglobulinemia; mg: Milligramm; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (Randomized Controlled Trial); USA: Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America).

Quellen: (30, 31, 44, 45, 49, 50)

Tabelle 4-85: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie für einen historischen Vergleich

| Studie | Intervention A | Intervention B | Intervention C |
|---|---|---|---|
| PHEDRA | Patientenindividuelle Behandlung (Rituximab + Chlorambucil, Bendamustin + Rituximab, Rituximab, RCHOP, Rituximab + Bortezomib, RCD, Ibrutinib) | k. A. | |
| Castillo et al., 2018 | Bendamustin 70 – 90 mg/m² i. v. an Tag 1 und 2<br>+<br>Rituximab 375 mg/m² i. v. an Tag 2 nach Bendamustingabe über 4 – 6 Zyklen, alle 28 Tage<br>Rituximab-Erhaltungstherapie nach Induktionstherapie 375 mg/m² i. v. alle 2-3 Monate bis zu 2 Jahre | Bortezomib 1,6 mg/m² i. v. oder s. c.<br>+<br>Dexamethason 20 mg i. v. oder p. o.an Tag 1, 4, 8 und 11 oder Tag 1, 8, 15 und 22, alle 3 Wochen bzw. 4 Wochen<br>+ Rituximab 375 mg/m² i. v.an Tag 11 und 22 über 4 Zyklen<br>Rituximab-Erhaltungstherapie nach Induktionstherapie 375 mg/m² i. v. alle 2-3 Monate bis zu 2 Jahre | Cyclophosphamid 1.000 mg/m² i. v.<br>+<br>Dexamethason 20 mg i. v.<br>+<br>Rituximab 375 mg/m² an Tag 1, über 6 Zyklen<br>Rituximab-Erhaltungstherapie nach Induktionstherapie 375 mg/m² i. v. alle 2-3 Monate bis zu 2 Jahre |
| Castillo et al., 2019 | Behandlung mit Ibrutinib, keine näheren Angaben | | |
| PCYC-1118E | Ibrutinib (p. o.): 420 mg/qd eines 4 Wo. Zyklus, max. 40 Zyklen | - | |

Abkürzungen: $m^2$: Quadratmeter; mg: Milligramm, p. o.: p*er os* (oral), qd: *Quaque Die* (jeden Tag); RCD: Rituximab + Cyclophosphamid + Dexamethason; RCHOP: Rituximab + Cyclophosphamid + Hydroxydaunorubicin + Oncovin + Prednison/Prednisolon; Wo.: Woche.

Quellen: (30, 31, 44, 45)

Tabelle 4-86: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie für einen historischen Vergleich

| | **iNNOVATE (I + R-Arm, vorbehandelt)** | **iNNOVATE (Arm C)** | **PCYC-1118E** | **PHEDRA** | **Castillo et al., 2019** | **Castillo et al., 2018** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| N | 41 | 31 | 63 | 143 | 180 | 182 |
| Alter (Jahre) [n (%)] [a] | | | | | | |
| < 65 | 14 (34,1 %) | 14 (45,2 %) | 32 (50,8 %) | 43 (30,1 %) | k. A. | k. A. |
| ≥ 65 | 27 (65,9 %) | 17 (54,8 %) | 31 (49,2 %) | 100 (69,9 %) | 102 (57,0 %) | 87 (48,0 %) |
| Median | k. A. | k. A. | 63 | k. A. | k. A. | k. A. |
| Spanne | k. A. | k. A. | 44; 86 | k. A. | k. A. | k. A. |
| Geschlecht [n (%)] [a] | | | | | | |
| m | 27 (65,9 %) | 20 (64,5 %) | 48 (76,2 %) | 83 (58,0 %) | 61 (34,0 %) | 74 (41,0 %) |
| w | 14 (34,1 %) | 11 (35,5 %) | 15 (23,8 %) | 60 (42,0 %) | 119 (66,0 %) | 108 (59,0 %) |
| Ethnizität [n (%)] [a] | | | | | | |
| weiß | k. A. | k. A. | 60 (95,2 %) | k. A. | k. A. | k. A. |
| andere | k. A. | k. A. | 3 (4,8 %) | k. A. | k. A. | |
| Herkunkft [n (%)] [a] | | | | | | |
| nicht latein-amerikanisch oder hispanisch | 2 (4,9 %) | 1 (3,2 %) | 1 (1,6 %) | k. A. | k. A. | k. A. |
| latein-amerikanisch oder hispanisch | 39 (95,1 %) | 30 (96,8 %) | 59 (93,7 %) | k. A. | k. A. | k. A. |
| unbekannt | NE | NE | 3 (4,8 %) | k. A. | k. A. | k. A. |
| ECOG PS [n (%)] [a] | | | | | | |
| 0 | 23 (56,1 %) | 13 (41,9 %) | 47 (74,6 %) | 22 (15,4 %) | k. A. | k. A. |
| 1 | 15 (36,6 %) | 12 (38,7 %) | 16 (25,4 %) | 27 (18,9 %) | k. A. | k. A. |
| 2 | 3 (7,3 %) | 6 (19,4 %) | NE | 8 (5,6 %) | k. A. | k. A. |

| | **iNNOVATE (I + R-Arm, vorbehandelt)** | **iNNOVATE (Arm C)** | **PCYC-1118E** | **PHEDRA** | **Castillo et al., 2019** | **Castillo et al., 2018** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 3 | k. A. | k. A. | k. A. | k. A. | k. A. | k. A. |
| 4 | k. A. | k. A. | k. A. | 2 (1,4 %) | k. A. | k. A. |
| Anzahl an Vorbehandlungen [n (%)] [a] | | | | | | |
| Median | k. A. | k. A. | 2,0 | k. A. | k. A. | k. A. |
| Spanne | k. A. | k. A. | 1,0-11,0 | k. A. | k. A. | k. A. |
| 0 | NE | NE | NE | 79 (55,2 %) | 180 (100 %). | 182 (100 %) |
| 1-2 | 34 (82,9 %) | 9 (29,0 %) | 32 (50,8 %) | 44 (30,8 %) | k. A. | k. A. |
| ≥ 3 | 7 (17,1 %) | 22 (71,0 %) | 31 (49,2 %) | 20 (14,0 %) | k. A. | k. A. |
| Monate seit Erstdiagnose [b] | | | | | | |
| Mittelwert (SD) | 101,1 (55,5) | 82,1 (55,6) | 90,3 (71,4) | 60,3 (63,9) | k. A. | k. A. |
| Median | 93,6 | 91,0 | 73,8 | k. A. | k. A. | k. A. |
| Spanne | 20,2; 257,2 | 5,6; 197,7 | 6,4; 334,1 | k. A. | k. A. | k. A. |
| *IPSSWM* Risiko bei Baseline [n (%)] [c] | | | | | | |
| niedrig | 8 (19,5 %) | 7 (22,6 %) | 15 (23,8 %) | k. A. | 36 (23,0 %) | 89 (49,0 %) |
| mittel | 20 (48,8 %) | 11 (35,5 %) | 27 (42,9 %) | k. A. | 49 (31,0 %) | 54 (30,0) |
| hoch | 13 (31,7 %) | 13 (41,9 %) | 21 (33,3 %) | k. A. | 71 (46,0 %) | 38 (21,0) |
| Serum-IgM [n (%)] [a] | | | | | | |
| Median | k. A. | k. A. | 34,9 | k. A. | k. A. | k. A. |
| Spanne | k. A. | k. A. | 7,2; 3,9 | k. A. | k. A. | k. A. |
| > 70 g/L | NE | 3(9,7 %) | 3(4,8 %) | k. A. | k. A. | k. A. |
| ≤ 70 g/L | 41 (100,0 %) | 28(90,3 %) | 60 95,2 %) | k. A. | k. A. | k. A. |
| $\beta_2$-Mikroglobulin [n (%)] [a] | | | | | | |

| | **iNNOVATE (I + R-Arm, vorbehandelt)** | **iNNOVATE (Arm C)** | **PCYC-1118E** | **PHEDRA** | **Castillo et al., 2019** | **Castillo et al., 2018** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| > 3 mg/L | 29 (70,7 %) | 23(74,2 %) | 43(68,3 %) | k. A. | k. A. | k. A. |
| ≤ 3 mg/L | 12 (29,3 %) | 8(25,8 % | 17(27,0 %) | k. A. | k. A. | k. A. |
| unbekannt | NE | NE | 3(4,8 %) | k. A. | k. A. | k. A. |
| Zytopenie [n (%)] [a] | | | | | | |
| gesamt | 23 (56,1 %) | 23(74,2 %) | 40(63,5 %) | k. A. | k. A. | k. A. |
| Hbg ≤ 110 g/L | 22 (53,7 %) | 21 (67,7 %) | 38 (60,3 %) | k. A. | k. A. | k. A. |
| Thrombozytenzahl ≤ 100 × $10^9$ | 2 (4,9 %) | 4 (12,9 %) | 7 (11,1 %) | k. A. | k. A. | k. A. |
| ANC ≤ 1,5 × $10^9$/L | 1 (2,4 %) | 6 (19,4 %) | 3 (4,8 %) | k. A. | k. A. | k. A. |

a: Anteile ergeben durch Runden ggf. nicht 100 %.
b: Monate seit Erstdiagnose = (Erster Zeitpunkt der Studienmedikation – Zeitpunkt Diagnose) / 30,4375.
c: IPSSWM benennt die folgenden fünf .Risikofaktoren: Alter > 65 Jahre; Hämoglobin ≤ 11,5 g/dl; Plättchen ≤ 100 × $10^9$/L; $\beta_2$-Mikroglobulin > 3 mg/L und Serum-IgM Monoklonale Proteinkonzentration > 70 g/L. *Risk-at-baseline*-Kategorien sind wie folgt definiert – *low risk*: ≤ 1 Risikofaktor, ausgenommen Alter; *Intermediate risk*: 2 Risikofaktoren oder Alter >65 Jahre; *High risk*: > 2 Risikofaktoren.

Abkürzungen: ANC: absolute Anzahl neutrophiler Granulozyten *(Absolute Neutrophil Count);* ECOG PS: *Eastern Cooperative Oncology GroupPerformance Status*; g: Gramm; Hbg: Hämoglobin; IgM: Immunglobulin M; IPSSWM: *International Prognostic Scoring System for Waldenstrom's Macroglobulinemia*; *;* I + R: Ibrutinib + Rituximab; k. A.: keine Angabe; L: Liter; m: männlich; mg: Milligramm; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NE: nicht erreicht*;* SD: Standardabweichung *(Standard Deviation);* w: weiblich

Quellen: (30, 31, 44, 45, 49, 50)

***Studie Castillo et al., 2018***

*Studiendesign*

Bei der Studie Castillo et al., 2018 handelt es sich um eine nicht randomisierte, retrospektive Registerstudie. Es wurden Daten aus Patientenakten erhoben, welche zwischen Januar 2005 und Dezember 2016 am Dana-Faber Cancer Institute in Boston behandelt wurden. Die erhobenen Endpunkte sind *Gesamtüberleben* und *progressionsfreies Überleben.*

*Studienpopulation*

In der Studie werden Patienten betrachtet, die im oben genannten Zeitraum eine gemäß den Empfehlungen des *2nd International Workshop for WM* (IWWM) diagnostizierte und behandlungsbedürftige Erkrankung hatten (11). Darüber hinaus wurden ausschließlich unvorbehandelte Patienten eingeschlossen, die im Rahmen ihrer Erstlinientherapie mit den unten genannten Wirkstoffen behandelt wurden.

*Intervention*

Die Studienteilnehmer erhielten als Erstlinientherapie Bendamustin + Rituximab, Bortezomib + Dexamethason + Rituximab oder Cyclophosphamid + Dexamethason + Rituximab.

Bendamustin wurde mit 70-90 mg/m² (i. v.) an Tag 1 und 2 und Rituximab mit 375 mg/m² (i. v.) an Tag 2 nach der Gabe von Bendamustin über insgesamt 4-6 Zyklen alle 28 Tage verabreicht.

Bortezomib wurde mit 1,6 mg/m² (i. v. oder subkutan) mit 20 mg Dexamethason (i. v. oder oral) an Tagen 1, 4, 8 und 11 oder 1, 8, 15 und 22 jeweils alle 3 und 4 Wochen in Verbindung mit Rituximab jeweils an Tagen 11 oder 22 über 4 Zyklen verabreicht.

Cyclophosphamid wurde zu 1000 mg/m² (i. v.) mit Dexamethason 20 mg (i. v.) plus Rituximab mit 375 mg/m² am Tag 1 für die Dauer von 6 Zyklen verabreicht. Rituximab wurde bei Patienten mit einem Serum IgM > 40 g/L in den Zyklen 1 und 2 der Induktionstherapie nicht appliziert. Zusätzlich wurde eine Rituximab-Erhaltungstherapie mit 375 mg/m² alle 2-3 Monate für die Dauer von bis zu 2 Jahren verabreicht.

***Studie Castillo et al., 2019***

*Studiendesign*

Bei der Studie Castillo et al., 2019 handelt es sich um eine nicht randomisierte, retrospektive Registerstudie. Es wurden Daten aus Patientenakten erhoben, welche zwischen Mai 2012 und Dezember 2017 am Dana-Faber Cancer Institute in Boston behandelt wurden. Die erhobenen Endpunkte sind *Gesamtüberleben*, *progressionsfreies Überleben* und *Ansprechen.*

*Studienpopulation*

In der Studie werden Patienten betrachtet, die im oben genannten Zeitraum eine gemäß den Empfehlungen des *2nd International Workshop for WM* (IWWM) diagnostizierte und behandlungsbedürftige Erkrankung hatten (11). Darüber hinaus wurden nur unvorbehandelte Patienten eingeschlossen, die bestimmte Erstlinientherapien erhalten hatten.

*Intervention*

Als Intervention wird lediglich Ibrutinib-Monotherapie, ohne weiterführende Informationen zu Dosierung und Häufigkeit, aufgeführt.

***PHEDRA***

*Studiendesign*

Bei PHEDRA handelt es sich um eine retrospektive, nicht-interventionelle Datenbank. Hierfür werden patientenindividuelle Sekundärdaten gesammelt, harmonisiert und in ein gemeinsames Datenmodell (*common data model*) überführt. Dies ermöglicht insbesondere, diese Beobachtungsdaten gemeinsam mit Daten aus klinischen Studien zu vergleichen. Die erhobenen Endpunkte sind *Gesamtüberleben*, sowie *progressionsfreies Überleben.*

*Studienpopulation*

In die PHEDRA Datenbank fließen anonymisierte patientenindividuelle Daten aus verschiedenen existierenden Datenbanken aus der Region Europa, Mittlerer Osten und Afrika (Europe, Middle East & Africa, EMEA) ein. Dabei leiden alle Patienten entweder an chronischer lymphatischer Leukämie, dem Mantellzell-Lymphom oder Morbus Waldenström.

Die in diesem Dossier präsentierte Analyse beschränkt sich auf die Region Lyon-Sud in Frankreich, da zum aktuellen Zeitpunkt Daten zu Patienten mit Morbus Waldenström (n = 143) aus anderen Regionen nicht vorliegen.

*Intervention*

Die Auswertung umfasst folgende Therapieregime, die vom G-BA als relevante Komparatoren im Rahmen einer Studie benannt wurden:

- Rituximab + Chlorambucil (n = 14)
- Bendamustin + Rituximab (n = 10)
- Rituximab-Monotherapie (n = 56)
- Ritxumab + Cyclophosphamid + Doxorubicin + Vincistrin + Prednison/Prednisolon (n = 15)
- Rituximab + Bortezomib (n = 1)
- Rituximab + Cyclophosphamid + Dexamethason (n = 42)
- Ibrutinib (n = 5)

In der PHEDRA Datenbank liegen keine Daten zu Patienten, die mit Cladribin + Rituximab oder Rituximab + Fludarabin + Cyclophosphamid + Mitoxantron behandelt wurden, vor. Weiterführende Informationen zu den verwendeten Dosierungen der eingesetzten Wirkstoffe liegen nicht vor.

***PCYC-1118E***

*Studiendesign*

Bei der PCYC-1118E handelt es sich um eine einarmige, nicht verblindete und nicht randomisierte Studie. Der primäre Endpunkt ist *Gesamtansprechen (ORR)*, des weiteren wurden auch *Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben, Ansprechdauer* sowie die Sicherheit und Verträglichkeit erhoben.

*Studienpopulation*

In der Studie PCYC-1118E wurden erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit behandlungsbedürftigem, rezidiviertem/refraktärem Morbus Waldenström, die zwischen einer und vier Vortherapien erhalten hatten, untersucht.

*Intervention*

In der Studie PCYC-1118E erhielten die Patienten 420 mg Ibrutinib (p. o.) täglich für die Dauer eines 4 Wochenzyklus und insgesamt für maximal 40 Zyklen.

***iNNOVATE (Arm C)***

*Studiendesign*

Bei der iNNOVATE-Studie handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte, doppelblinde Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Rituximab rezidivierte/refraktäre Patienten, die nicht für die randomisierte Studie in Frage kamen, wurden

anhand von weiteren Ein- und Ausschlusskriterien geprüft und ggf. in den nicht-randomisierte und nicht-verblindete Substudie (Arm C) der iNNOVATE Studie eingeschlossen.

*Studienpopulation*

Im Arm C der iNNOVATE Studie werden Patienten untersucht, welche die Einschlusskriterien der iNNOVATE Studie erfüllen, jedoch refraktär auf eine Rituximab-haltige Therapie waren.

*Intervention*

Im Arm C der iNNOVATE Studie erhielten Ibrutinib 420 mg täglich oral (Beginn an Tag 1 von Woche 1)

#### 4.3.2.3.6.1 Methodik

Da für die beiden Studien Castillo et at., 2018 und Castillo et al., 2019 lediglich die publizierten Daten zur Verfügung stehen, werden diese aus der Publikation extrahiert und naiv mit den entsprechenden Werten aus der iNNOVATE Studie verglichen.

Für den indirekten Vergleich gegen patientenindividuelle Therapie aus dem PHEDRA Register wurden zunächst Therapieregime, welche laut G-BA geeignete Komparatoren im Rahmen einer Studie darstellen würden, selektiert und anschließend *Hazard Ratios* berechnet. Hierfür wurde ein multivariates *Cox proportional hazard* Modell, mit Behandlungsarm (Ibrutinib + Rituximab vs. Physicians Choice) und Anzahl an Vortherapien (0 vs. 1+) durchgeführt.

Für den indirekten Vergleich der Ibrutinib + Rituximab Kombinationstherapie gegen die Ibrutinib-Monotherapie aus der PCYC-1118E Studie wurde zunächst ein *Matching Adjusted Indirect Comparison (MAIC)* durchgeführt (51). Dazu ist es wichtig anzumerken, dass in den randomisierten Teil der iNNOVATE Studie sowohl therapienaive als auch vorbehandelte Patienten eingeschlossen wurden, jedoch Rituximab-refraktäre Patienten ausgeschlossen wurden, während in der PCYC-1118E ausschließlich vorbehandelte Patienten jedoch ohne Berücksichtigung vorangegangener Rituximab-haltiger Therapie untersucht wurden. Um die beiden Gruppen möglichst vergleichbar zu machen, wurden aus dem Ibrutinib + Rituximab Arm der iNNOVATE Studie die vorbehandelten Patienten selektiert. Dennoch ergibt sich nach der Durchführung des MAIC sowohl eine Imbalance in den Baseline-Charakteristika als auch eine stark reduzierte Effective Sample Size (ESS) (51). Das Ergebnis ist unabhängig davon, ob das Matching ausschließlich anhand der Anzahl der Vortherapien oder allen zur Verfügung stehenden Baseline-Charakteristiken durchgeführt wird. Folglich wären die Ergebnisse basierend auf diesem Vergleich potentiell weiterhin verzerrt und nicht belastbar. Es werden im nachfolgenden Kapitel die Ergebnisse aus einem einfachen *Cox proportional hazard* Modell mit Behandlungsarm als einziger erklärender Variablen abgeleitet. Analog dazu werden die Daten aus dem nicht-randomisierten Arm C der iNNOVATE Studie ausgewertet Diese sollten stets vor dem Hintergrund von systematisch unterschiedlichen Patientenpopulationen betrachtet und interpretiert werden.

#### 4.3.2.3.7 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

##### 4.3.2.3.7.1 Mortalität – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-87: Operationalisierung von Mortalität – weitere Untersuchungen

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| Castillo et al., 2018 | Gesamtüberleben: Zeitspanne zwischen der Initiierung der Therapie bis zum Tod jeglicher Ursache. |
| Castillo et al., 2019 | Gesamtüberleben: Zeitspanne zwischen der Initiierung der Ibrutinib Therapie bis zum Tod jeglicher Ursache. |
| PHEDRA | Gesamtüberleben: Zeitspanne zwischen der Diagnose oder der Initiierung der Therapie bis zum Tod |
| PCYC-1118E | Gesamtüberleben: Zeitspanne zwischen dem Tag der Gabe der ersten Dosis bis zum Eintritt des Todes, unabhängig vom Grund des Versterbens. Zensiert wurde zum letzten Datum, an dem der Studienteilnehmer noch dokumentiert nicht verstorben war oder zum Zeitpunkt der Datenanalyse, je nachdem welches Ereignis als Erstes eintrat. |
| iNNOVATE | Gesamtüberleben: Zeitspanne von der Randomisierung bis zum Eintritt des Todes jeglicher Ursache. Wenn der Studienteilnehmer am Leben ist oder der Gesundheitszustand unbekannt ist, wird der Tag zensiert, an dem der Studienteilnehmer zuletzt bekannt am Leben war. |
| Quellen: (28, 30, 31, 44, 45) | |

*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 *Gesamtüberleben* in weiteren Untersuchungen

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunktherheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Castillo et al., 2018 | k. A. | unklar | unklar | ja | ja | k. A. |
| Castillo et al., 2019 | k. A. | unklar | unklar | ja | ja | k. A. |
| PHEDRA | k. A. | unklar | unklar | ja | ja | k. A. |
| PCYC-1118E | k. A. | nein | ja | ja | ja | k. A. |

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|---|---|---|---|---|---|---|
| iNNOVATE | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| Abkürzungen: k. A.: keine Angabe; ITT: *Intention to treat.* | | | | | | |

***Castillo et al., 2018***

Es handelt sich um eine retrospektive Analyse. Die genaue Auswahl der Teilnehmer ist unklar und der Einfluss möglicher Begleitmedikationen ist nicht beschrieben. Aufgrund der fehlenden Randomisierung sind die Gruppen nicht vergleichbar. Auch wenn es sich beim Endpunkt *Gesamtüberleben* um ein objektivierbares Ereignis handelt, kann ohne weitere Studienunterlagen keine Beurteilung der einheitlichen und eindeutigen Dokumentation des Therapiebeginns vorgenommen werden, sodass die Beurteilung einer möglichen ergebnisgesteuerten Berichterstattung nicht erfolgen kann. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *Gesamtüberleben* kann somit nicht abschließend beurteilt werden.

***Castillo et al., 2019***

Es handelt sich um eine retrospektive Analyse. Die genaue Auswahl der Teilnehmer ist unklar und der Einfluss möglicher Begleitmedikationen ist nicht beschrieben. Aufgrund der fehlenden Randomisierung sind die Gruppen nicht vergleichbar. Auch wenn es sich beim Endpunkt *Gesamtüberleben* um ein objektivierbares Ereignis handelt, kann ohne weitere Studienunterlagen keine Beurteilung der einheitlichen und eindeutigen Dokumentation des Therapiebeginns vorgenommen werden, sodass die Beurteilung einer möglichen ergebnisgesteuerten Berichterstattung nicht erfolgen kann. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *Gesamtüberleben* kann somit nicht abschließend beurteilt werden.

***PHEDRA***

Es handelt sich um eine retrospektive Analyse. Die genaue Auswahl der Teilnehmer für die Datenbank ist unklar. Darüber hinaus ist die Dosierung der Medikamente und der Einfluss von möglichen Begleitmedikationen nicht beurteilbar. Auch wenn es sich beim Endpunkt *Gesamtüberleben* um ein objektivierbares Ereignis handelt, kann bei einer Beurteilung nur auf Basis der Publikation eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *Gesamtüberleben* kann somit nicht abschließend beurteilt werden.

***PCYC-1118E***

Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *Gesamtüberleben* kann in der einarmigen, nicht-randomisierten Studie PCYC-1118E nicht abschließend beurteilt werden.

***iNNOVATE (Arm C)***

Bei der iNNOVATE-Studie handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte, doppelblinde Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Patienten, die nicht für die randomisierte Studie in Frage kamen, bekamen die Möglichkeit an der offenen Substudie (Arm C) teilzunehmen und eine Ibrutinib-Monotherapie zu erhalten. 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 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 Mortalität – *Gesamtüberleben* aus weiteren Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

| **Studie** | **Behandlungsarm** | **Geschätztes 3-Jahres-Gesamt-überleben [95 %-KI]** | **Geschätztes 5-Jahres-Gesamt-überleben [95 %-KI]** | **Geschätztes 10-Jahres-Gesamt-überleben [95 %-KI]** | **Median [95 %-KI]** |
|---|---|---|---|---|---|
| iNNOVATE | Ibrutinib + Rituximab | nicht berechenbar | nicht berechenbar | nicht berechenbar | n. e. |
| Castillo et al., 2018 | Patienten-individuelle Therapie [a] | k. A. | 92 % [84 %; 96 %] | 79 % [61 %; 89 %] | n. e. |
| Castillo et al., 2019 | Patienten-individuelle Therapie [b] | 89 % [82 %; 94 %] | k. A. | k. A. | n. e. |

a: Bestehend aus Cyclophosphamid + Dexamethason + Rituximab, Bortezomib + Dexamethason + Rituximab oder Bendamustin + Rituximab.
b: Bestehend aus Ibrutinib-Monotherapie.
Abkürzungen: k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht.
Quellen: (30, 31, 43)

Die Studie Castillo et al., 2018 berichtet für die entsprechende patientenindividuelle Therapie mit den ausgewählten Regimen ein geschätztes *5-Jahres Gesamtüberleben* von 92 % (95 %-KI [84 %;95 %]) und ein geschätztes *10-Jahres Gesamtüberleben* von 79 % (95 %-KI [61 %;89 %]). Die Studie Castillo et al., 2019 berichtet für die entsprechende patientenindividuelle Therapie mit Ibrutinib ein geschätztes *3-Jahres Gesamtüberleben* von 89 % (95 %-KI [82 %;94 %]). Aufgrund der, im Verhältnis dazu, kurzen medianen Follow-Up Zeit von ca. 33 Monaten in der iNNOVATE Studie, lassen sich keine belastbaren Aussagen bezüglich der entsprechenden Überlebenswahrscheinlichkeiten ableiten.

Tabelle 4-90: Ergebnisse für Mortalität – *Gesamtüberleben*, aus weiteren Untersuchungen für einen historischen Vergleich

| **Studie** | **Anzahl Studienteil-nehmer mit Ereignis (%)** | **Median [Monate] (95 %-KI** | **HR [95 %-KI] p-Wert [b]** |
|---|---|---|---|
| **Ibrutinib + Rituximab (iNNOVATE) vs. Ibrutinib (PCYC-1118E)** | | | |
| **iNNOVATE** (I + R-Arm, vorbehandelt) | 3/41 (7,3 %) | n. e. [n. e.; n. e.] | 0,385 [0,061; 2,416] p = 0,3082 |
| **PCYC-1118E** | 3/63 (4,8 %) | n. e. [n. e.; n. e.] | |
| **Ibrutinib + Rituximab (iNNOVATE) vs. Ibrutinib (iNNOVATE)** | | | |
| **iNNOVATE** (I + R-Arm, vorbehandelt) | 3/41 (7,3 %) | n. e. [n. e.; n. e.] | 0,455 [0,112; 1,843] p = 0,2701 |
| **iNNOVATE** (Arm C) | 6/31 (19,4 %) | n. e. [n. e.; n. e.] | |
| **Ibrutinib + Rituximab (iNNOVATE) vs. Patientenindividuelle Therapie (PHEDRA)** | | | |
| **iNNOVATE** (I + R-Arm, gesamt) | 5/75 (6,7 %) | n. e. [n. e.; n. e.] | 0,613 [0,231; 1,622] p = 0,3432[a] |
| **PHEDRA** | 26/143 (18,2 %) | n. e. [135,49; n. e.] | |

a: p-Wert log-rank-Test.

Abkürzungen: IRC: *Independent Review Committee*; I + R: Ibrutinib + Rituximab; HR: *Hazard Ratio*; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht.

Quellen: (43, 45, 49, 50, 52)

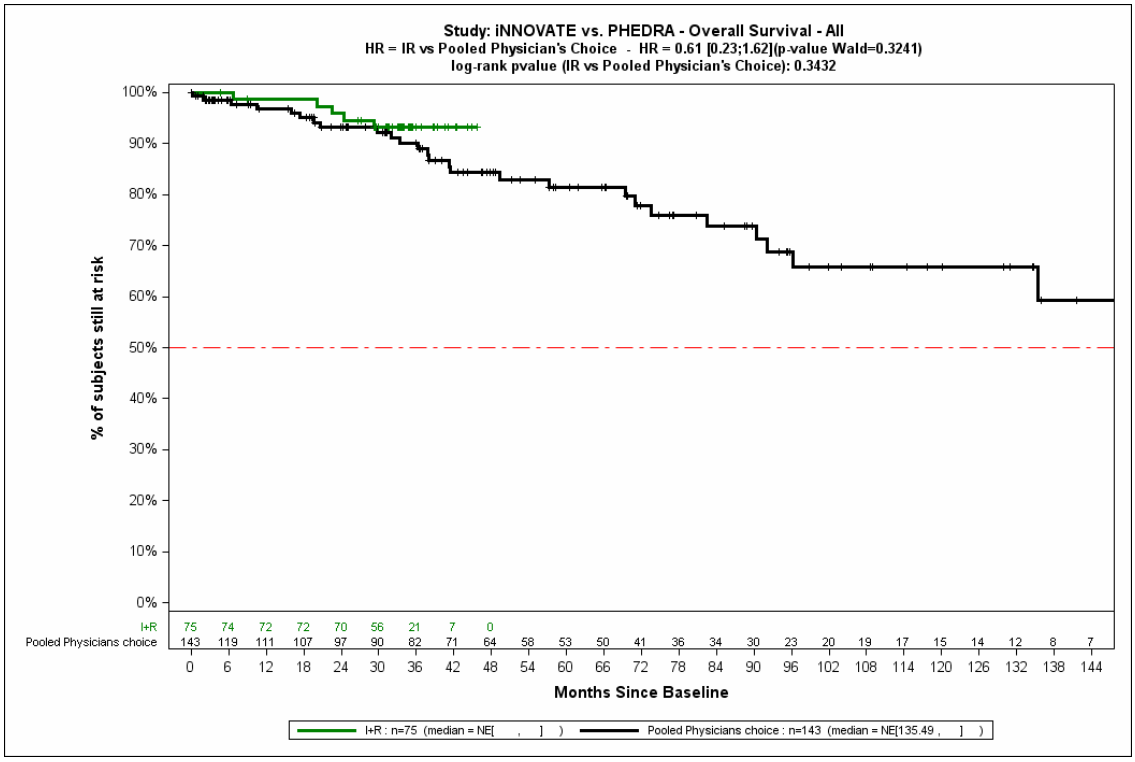



Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben im Vergleich Ibrutinib + Rituximab vs. patientenindividuelle Therapie aus PHEDRA

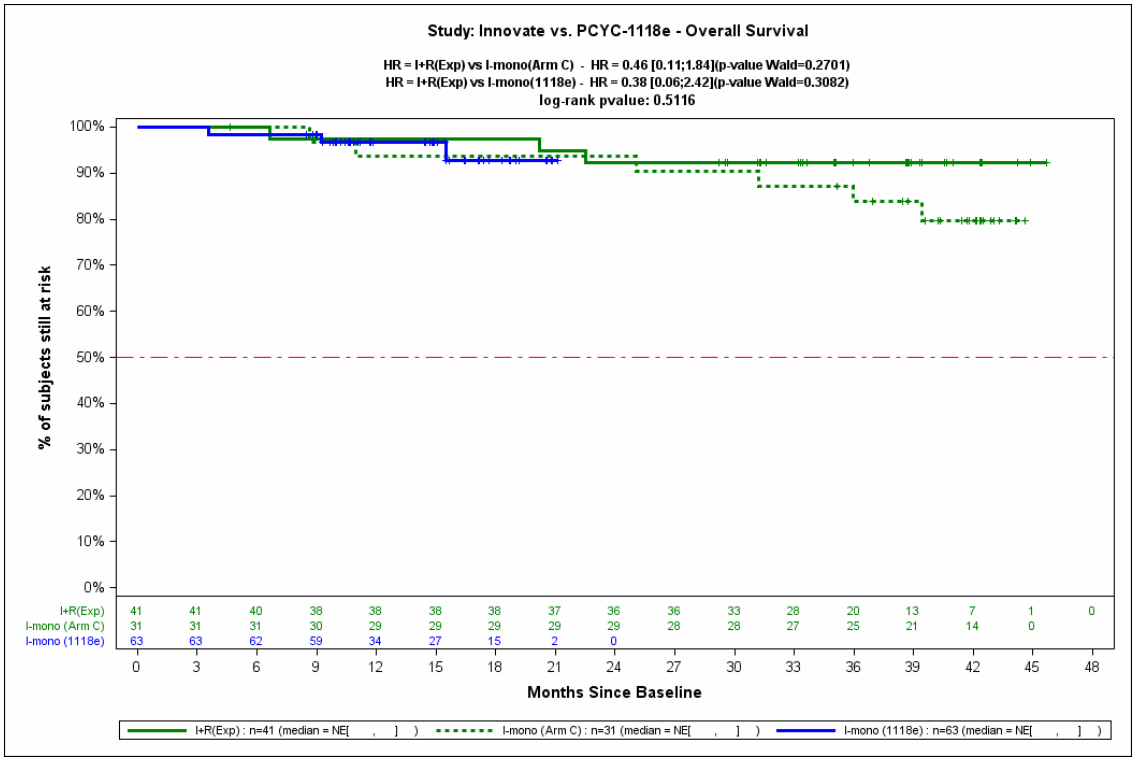



Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben im Vergleich Ibrutinib + Rituximab (vorbehandelte Patienten) vs. Ibrutinib-Monotherapie aus iNNOVATE (Arm C) vs. Ibrutinib-Monotherapie (PCYC-1118E)

Insgesamt kann bei 5 Studienteilnehmern (6,7 %) im Ibrutinib + Rituximab-Arm der iNNOVATE Studie ein Ereignis für den Endpunkt *Gesamtüberleben* beobachtet werden. In den PHEDRA Daten kann bei 26 Patienten (18,2 %) des Armes mit der patientenindividuellen Therapie ein Ereignis zum Endpunkt *Gesamtüberleben* beobachtet werden. In der zeitadjustierten Analyse ergibt sich eine *Hazard Ratio* von 0,613 (95 %-KI [0,231;1,622], p = 0,3432). Abbildung 4-23 zeigt die entsprechende Kaplan-Meier-Kurve.

Bei den vorbehandelten Patienten aus dem Ibrutinib + Rituximab-Arm aus der Studie iNNOVATE kann bei 3 Studienteilnehmern (7,3 %) ein Ereignis für den Endpunkt *Gesamtüberleben* beobachtet werden. Im Ibrutinib-Monotherapie-Arm aus der Studie iNNOVATE (Arm C) kann bei 6 Studienteilnehmern (19,4 %) ein Ereignis für den Endpunkt *Gesamtüberleben* beobachtet werden. In der zeitadjustierten Analyse ergibt sich eine *Hazard Ratio* von 0,455 (95 %-KI [0,112;1,843], p = 0,2701). Im Ibrutinib-Monotherapie-Arm aus der Studie PCYC-1118E kann bei 3 Studienteilnehmern (4,8 %) ein Ereignis zum Endpunkt *Gesamtüberleben* beobachtet werden. In der zeitadjustierten Analyse ergibt sich eine *Hazard Ratio* von 0,385 (95 %-KI [0,061;2,416], p = 0,3082). Abbildung 4-24 zeigt die entsprechende Kaplan-Meier-Kurve.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.2.3.7.2 Morbidität – weitere Untersuchungen

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

##### 4.3.2.3.7.2.1 Progressionsfreies Überleben

Tabelle 4-91: Operationalisierung Morbidität – *Progressionsfreies Überleben* – weitere Untersuchungen

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| Castillo et al., 2018 | Progressionsfreies Überleben: Zeitspanne zwischen Beginn der Behandlung bis zur Krankheitsprogression oder zum Eintritt des Todes jeglicher Ursache. |
| Castillo et al., 2019 | Progressionsfreies Überleben: Zeitspanne zwischen Beginn der Behandlung bis zur Krankheitsprogression oder zum Eintritt des Todes jeglicher Ursache. |
| PHEDRA | Progressionsfreies Überleben: Zeitspanne zwischen dem Tag der Gabe der ersten Dosis bis zur Krankheitsprogression (Ereignis) oder zum Eintritt des Todes jeglicher Ursache (Ereignis). |
| PCYC-1118E | Progressionsfreies Überleben: Zeitspanne zwischen dem Tag der Gabe der ersten Dosis bis zur Krankheitsprogression (Ereignis) oder zum Eintritt des Todes jeglicher Ursache (Ereignis). Studienteilnehmer ohne PD, die zum klinischen *Cut-off* nicht verstorben waren, wurden zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung zensiert. Teilnehmer ohne *Baseline-Assessment* oder ohne *post-Baseline* Assessment wurden am Tag 1 zensiert. Der Endpunkt wurde durch ein unabhängiges Review Commiteee (IRC) sowie durch den Prüfarzt erhoben (INV). |

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| iNNOVATE | Progressionsfreies Überleben: Zeitspanne von der Randomisierung bis zur Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache beurteilt durch ein IRC. Studienteilnehmer, die zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts keine IRC-bestätigte Krankheitsprogression haben und nicht verstorben sind, werden zum Zeitpunkt zensiert, an dem sie zuletzt ohne IRC-bestätigter Krankheitsprogression sind. Zudem wurde als Sensitivitätsanalyse der Endpunkt durch den Prüfarzt erhoben (INV). |
| Abkürzungen: INV: Prüfarzt *(Investigator)*; IRC: unabhängiges Bewertungsgremium *(Independent Review Comittee)*; PD: Progressive Erkrankung (*Progressive Disease*)<br>Quellen: (28, 30, 31, 44, 45) | |

*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 4-92: 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 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Castillo et al., 2018 | k. A. | unklar | unklar | ja | ja | k. A. |
| Castillo et al., 2019 | k. A. | unklar | unklar | ja | ja | k. A. |
| PHEDRA | k. A. | unklar | unklar | ja | ja | k. A. |
| PCYC-1118E | k. A. | nein | ja | ja | ja | k. A. |
| iNNOVATE | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| Abkürzungen: k. A.: keine Angabe; ITT: *Intention to treat.* | | | | | | |

### *Castillo et al., 2018*

Es handelt sich um eine retrospektive Analyse. Die genaue Auswahl der Teilnehmer ist unklar und der Einfluss möglicher Begleitmedikationen ist nicht beschrieben. Aufgrund der fehlenden Randomisierung sind die Gruppen nicht vergleichbar. Es liegen keine weiteren Studienunterlagen vor, sodass die Beurteilung einer möglichen ergebnisgesteuerten Berichterstattung nicht erfolgen kann. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *progressionsfreies Überleben* kann somit nicht abschließend beurteilt werden.

***Castillo et al., 2019***

Es handelt sich um eine retrospektive Analyse. Die genaue Auswahl der Teilnehmer ist unklar und eine detaillierte Beschreibung der Ibrutinib-Therapie ist nicht aufgeführt sowie der Einfluss von möglichen Begleitmedikationen nicht beurteilbar. Es liegen keine weiteren Studienunterlagen vor, sodass die Beurteilung einer möglichen ergebnisgesteuerten Berichterstattung nicht erfolgen kann. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *progressionsfreies Überleben* kann somit nicht abschließend beurteilt werden.

***PHEDRA***

Es handelt sich um eine retrospektive Analyse. Die genaue Auswahl der Teilnehmer für die Datenbank ist unklar. Darüber hinaus ist die Dosierung der Medikamente und der Einfluss von möglichen Begleitmedikationen nicht beurteilbar. Bei einer Beurteilung nur auf Basis der Publikation kann eine Verzerrung der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *progressionsfreies Überleben* kann somit nicht abschließend beurteilt werden.

***PCYC-1118E***

Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *progressionsfreies Überleben* kann in der einarmigen, nicht-randomisierten Studie PCYC-1118E nicht abschließend beurteilt werden.

***iNNOVATE (Arm C)***

Bei der iNNOVATE-Studie handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte, doppelblinde Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Patienten, die nicht für die randomisierte Studie in Frage kommen, bekamen die Möglichkeit an der offnen Substudie (Arm C) teilzunehmen und eine Ibrutinib-Monotherapie zu erhalten. Die Daten zum Endpunkt *progressionsfreies Überleben* werden zwar unverblindet erhoben, die Beurteilung des Endpunktes findet aber anhand objektiver Kriterien durch ein IRC statt. Um die Vergleichbarkeit der Daten aus einer klinischen Studie mit den Daten aus dem PHEDRA Register zu erhöhen, wird im Folgenden der Endpunkt *progressionsfreies Überleben*, wie dieser durch den Prüfarzt erhoben wurde, verwendet. In den Studiendokumenten der iNNOVATE Studie zeigt sich nur eine marginale Abweichung zwischen den beiden Methoden. Deshalb wurde das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *progressionsfreies Überleben* wurde als niedrig eingestuft.

*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 4-93: Ergebnisse für Morbidität – *Progressionsfreies Überleben* aus weiteren Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

| **Studie** | **Behandlungsarm** | **Geschätztes 3-Jahres-progressionsfreies Überleben [95 %-KI]** | **Median [95 %-KI]** |
|---|---|---|---|
| iNNOVATE | Ibrutinib + Rituximab | nicht berechenbar | NA [34,99; NA] [b] |
| Castillo et al., 2018 | Patientenindividuelle Therapie [a] | k. A. | 5,8 [4,9; 6,8] [d] |
| Castillo et al., 2019 | Patientenindividuelle Therapie [c] | 77 % [67 %; 84 %] | n. e. |

a: Bestehend aus Cyclophosphamid + Dexamethason + Rituximab, Bortezomib + Dexamethason + Rituximab oder Bendamustin + Rituximab.
b: Median in Monaten.
c: Bestehend aus Ibrutinib-Monotherapie.
d: Median in Jahren.
Abkürzungen: k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht.
Quellen: (28, 30, 31)

Die Studie Castillo et al., 2018 berichtet ein medianes *progressionsfreies Überleben* von 5,8 (95 %-KI [4,9;6,8]) Jahren. Das entsprechende mediane *progressionsfreie Überleben* ist im Ibrutinib + Rituximab-Arm der iNNOVATE Studie nicht erreicht. Die Studie Castillo et al., 2019 berichtet für die entsprechende patientenindividuelle Therapie mit Ibrutinib ein geschätztes *3-Jahres progressionsfreies Überleben* von 77 % (95 %-KI [67 %;84 %]). Aufgrund der, im Verhältnis dazu, kurzen medianen Follow-Up Zeit von ca. 33 Monaten in der iNNOVATE Studie, lassen sich keine belastbaren Aussagen bezüglich des entsprechenden progressionsfreien Überlebens ableiten.

Tabelle 4-94: Ergebnisse für *progressionsfreies Überleben*, aus weiteren Untersuchungen für einen historischen Vergleich

| Studie | **Prüfarzt** | | | **IRC** | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Anzahl Studienteil-nehmer mit Ereignis [a] (%)** | **Median [Monate] [95 %-KI]** | **HR (95 %-KI) p-Wert [b]** | **Anzahl Studienteil-nehmer mit Ereignis [a] (%)** | **Median [Monate] [95 %-KI]** | **HR [95 %-KI] p-Wert [b]** |
| **Ibrutinib + Rituximab (iNNOVATE) vs. Ibrutinib (PCYC-1118E)** | | | | | | |
| **iNNOVATE** (I + R-Arm, vorbehandelt) | 10/41 (24,4 %) | n. e. [n. e.; n. e.] | 0,713 [0,252; 2,015] p = 0,5232 | 9/41 (22,0 %) | n. e. [n. e.; n. e.] | 0,540 [0,210; 1,388] p = 0,2009 |
| **PCYC-1118E** | 7/63 (11,1 %) | n. e. [n. e.; n. e.] | | 11/63 (17,5 %) | n. e. [n. e.; n. e.] | |

| Studie | Prüfarzt | | | IRC | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Anzahl Studienteil-nehmer mit Ereignis [a] (%)** | **Median [Monate] [95 %-KI]** | **HR (95 %-KI) p-Wert [b]** | **Anzahl Studienteil-nehmer mit Ereignis [a] (%)** | **Median [Monate] [95 %-KI]** | **HR [95 %-KI] p-Wert [b]** |
| **Ibrutinib + Rituximab (iNNOVATE) vs. Ibrutinib (iNNOVATE)** | | | | | | |
| **iNNOVATE** (I + R-Arm, vorbehandelt) | 10/41 (24,4 %) | n. e. [n. e.; n. e.] | 0,555 [0,248; 1,240] p = 0,1511 | 9/41 (22,0 %) | n. e. [n. e.; n. e.] | 0,535 [0,231; 1,240] p = 0,1447 |
| **iNNOVATE** (Arm C) | 15/31 (48,4 %) | 40,903 [27,63; n. e.] | | 14/31 (45,2 %) | n. e. [27,433; n. e.] | |
| **Ibrutinib + Rituximab (iNNOVATE) vs. Patientenindividuelle Therapie (PHEDRA)** | | | | | | |
| **iNNOVATE** (I + R-Arm, gesamt) | 16/75 (21,3 %) | n. e. [n. e.; n. e.] | 0,617 [0,352; 1,084] p = 0,0989[b] | k. A. | k. A. | k. A. |
| **PHEDRA** | 55/143 (38,5 %) | 73,495 [48,821; n. e.] | | k. A. | k. A. | |

a: Progression oder Tod.
b: p-Wert log-rank-Test

Abkürzungen: IRC: unabhängiges Bewertungsgremium *(Independent Review Committee);* I + R: Ibrutinib + Rituximab; HR: *Hazard Ratio*; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht, vs.: *versus*.

Quellen: (43, 45, 49, 50, 52)

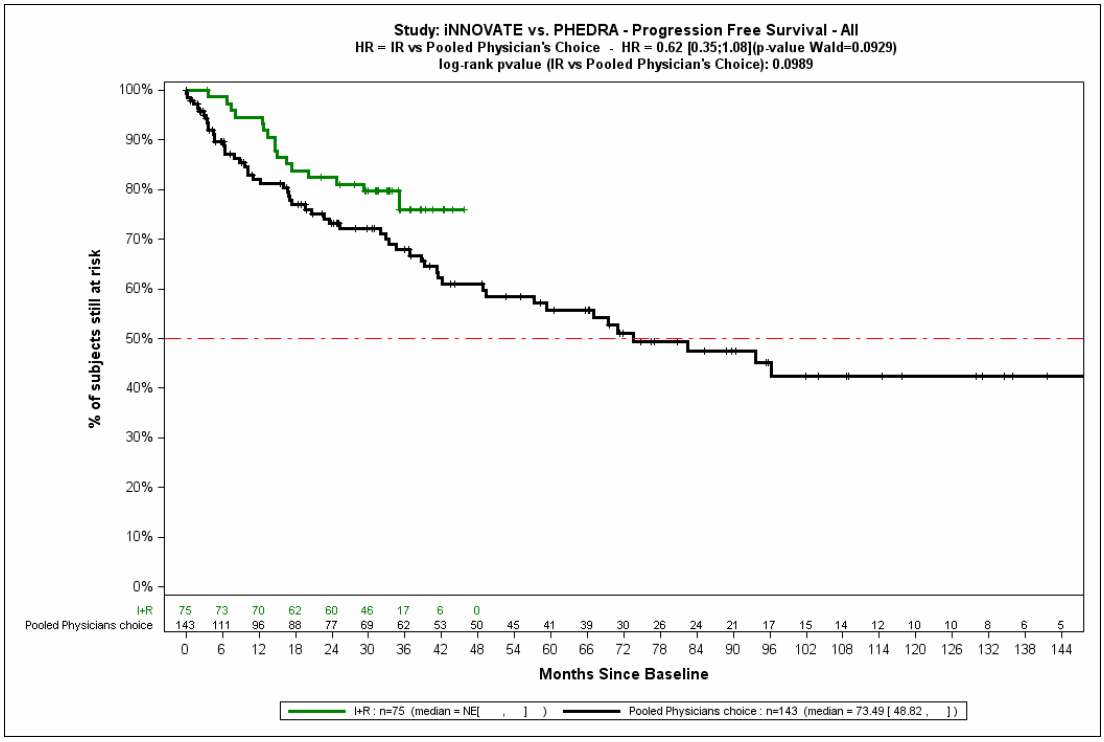



Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Kurve für *progressionsfreies Überleben* im Vergleich Ibrutinib + Rituximab (vorbehandelte Patienten) vs. Ibrutinib-Monotherapie aus iNNOVATE (Arm C) vs. Ibrutinib-Monotherapie (PCYC-1118E)

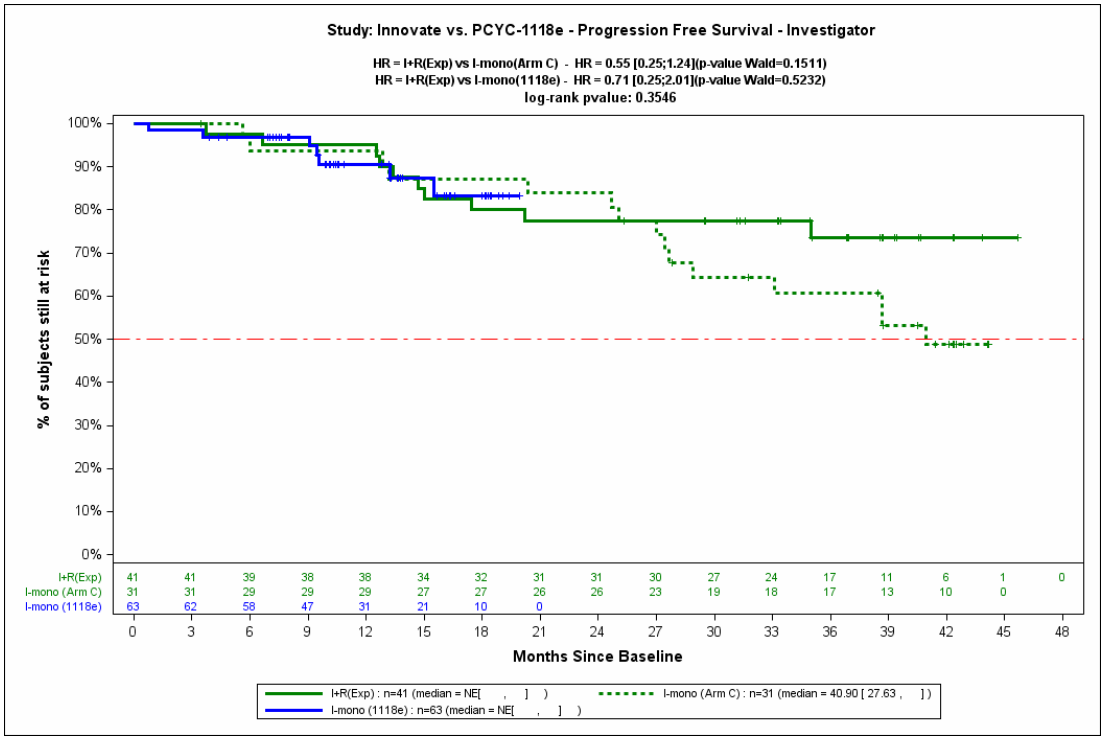



Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Kurve für *progressionsfreies Überleben* im Vergleich Ibrutinib + Rituximab vs. patientenindividuelle Therapie aus PHEDRA

Insgesamt kann bei 16 Studienteilnehmern (21,3 %) im Ibrutinib + Rituximab-Arm der iNNOVATE Studie ein Ereignis für den Endpunkt *progressionsfreies Überleben (Prüfarzt)* beobachtet werden. In den PHEDRA Daten kann bei 55 Patienten (38,5 %) des Armes mit der patientenindividuellen Therapie ein Ereignis zum Endpunkt *progressionsfreies Überleben* beobachtet werden. In der zeitadjustierten Analyse ergibt sich eine *Hazard Ratio* von 0,617 (95 %-KI [0,352;1,084], p = 0,0989). Abbildung 4-25 zeigt die entsprechende Kaplan-Meier-Kurve.

Bei den vorbehandelten Patienten aus dem Ibrutinib + Rituximab-Arm aus der Studie iNNOVATE kann bei 10 Studienteilnehmern (24,4 %) ein Ereignis für den Endpunkt *progressionsfreies Überleben (Prüfarzt)* beobachtet werden. Im Ibrutinib-Monotherapie-Arm aus der Studie iNNOVATE (Arm C) kann bei 15 Studienteilnehmern (48,4 %) ein Ereignis für den Endpunkt *progressionsfreies Überleben (Prüfarzt)* beobachtet werden. In der zeitadjustierten Analyse ergibt sich eine *Hazard Ratio* von 0,555 (95 %-KI [0,248;1,240], p = 0,1511). Im Ibrutinib-Monotherapie-Arm aus der Studie PCYC-1118E kann bei 7 Studienteilnehmern (11,1 %) ein Ereignis zum Endpunkt *progressionsfreies Überleben (Prüfarzt)* beobachtet werden. In der zeitadjustierten Analyse ergibt sich eine *Hazard Ratio* von 0,713 (95 %-KI [0,252;2,015], p = 0,5232). Abbildung 4-26 zeigt die entsprechende Kaplan-Meier-Kurve.

#### 4.3.2.3.7.2.2 Ansprechen

Tabelle 4-95: Operationalisierung Morbidität - *Gesamtansprechen* – weitere Untersuchungen

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| Castillo et al., 2018 | Gesamtansprechen [a]: Die Gesamtansprechrate ist definiert als Anteil der Studienteilnehmer mit mindestens partiellem Ansprechen, beurteilt gemäß Konsensus-Responsekriterien des VIth IWWM (11). |
| Castillo et al., 2019 | Gesamtansprechen [a]: Die Gesamtansprechrate ist definiert als Anteil der Studienteilnehmer mit mindestens partiellem Ansprechen, beurteilt gemäß Konsensus-Responsekriterien des VIth IWWM (11). |
| PHEDRA | Es werden keine Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtansprechen berichtet. |
| PCYC-1118E | Gesamtansprechrate: Geringfügiges Ansprechen (MR) oder besser (PR, VGPR, CR);<br>Objektive Ansprechrate: Partielles Ansprechen (PR) oder besser (VGPR, CR)<br>Beurteilung des Ansprechens gemäß den Kriterien für Therapieansprechen des IWWM |
| iNNOVATE | Gesamtansprechen: Die Gesamtansprechrate ist definiert als Anteil der Studienteilnehmer mit mindestens partiellem Ansprechen, beurteilt durch ein IRC gemäß modifizierten Konsensus-Responsekriterien des VIth IWWM (11) |

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| a: In der Publikation entspricht die Operationalisierung von *major response* der im Dossier und in der iNNOVATE-Studie verwendeten Operationalisierung des Gesamtansprechens (partielles Ansprechen oder besser).<br>Abkürzungen: CR: vollständiges Ansprechen *(Complete Response)*; IRC: unabhängiges Bewertungsgremium *(Independent Review Committee)*, IWWM: *International Workshop on Waldenström's Makroglobulinäma;* MR: geringfügiges Ansprechen *(Minor Repsonse*); PR: partielles Ansprechen *(Partial Response);* VGPR: sehr gutes partielles Ansprechen *(Very Good Partial Response).*<br>Quellen: (28, 30, 31, 44, 45, 49) | |

*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 4-96: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Gesamtansprechen* in weiteren Untersuchungen

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Castillo et al., 2018 | k. A. | unklar | unklar | ja | ja | k. A. |
| Castillo et al., 2019 | k. A. | unklar | unklar | ja | ja | k. A. |
| PHEDRA | Es werden keine Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtansprechen berichtet. | | | | | |
| PCYC-1118E | k. A. | nein | ja | ja | ja | k. A. |
| iNNOVATE | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| Abkürzungen: k. A.: keine Angabe; ITT: *Intention to treat.* | | | | | | |

### *Castillo et al., 2018*

Es handelt sich um eine retrospektive Analyse. Die genaue Auswahl der Teilnehmer ist unklar und der Einfluss möglicher Begleitmedikationen ist nicht beschrieben. Aufgrund der fehlenden Randomisierung sind die Gruppen nicht vergleichbar. Es liegen keine weiteren Studienunterlagen vor, sodass die Beurteilung einer möglichen ergebnisgesteuerten Berichterstattung nicht erfolgen kann. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *Gesamtansprechen* kann somit nicht abschließend beurteilt werden.

***Castillo et al., 2019***

Es handelt sich um eine retrospektive Analyse. Die genaue Auswahl der Teilnehmer ist unklar und eine detaillierte Beschreibung der Ibrutinib-Therapie ist nicht aufgeführt sowie der Einfluss von möglichen Begleitmedikationen nicht beurteilbar. Es liegen keine weiteren Studienunterlagen vor, sodass die Beurteilung einer möglichen ergebnisgesteuerten Berichterstattung nicht erfolgen kann. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *Gesamtansprechen* kann somit nicht abschließend beurteilt werden.

***PCYC-1118E***

Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *Gesamtansprechen* kann in der einarmigen, nicht-randomisierten Studie PCYC-1118E nicht abschließend beurteilt werden.

***iNNOVATE***

Bei der Studie iNNOVATE handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie. Die Daten zum *Gesamtansprechen* wurden verblindet durch ein IRC erhoben. Das Ansprechen auf die Therapie wurde durch das IRC anhand der modifizierten Konsensus-Responsekriterien des VI$^{th}$ IWWM 2014 ermittelt. 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. Auf Studienebene ergibt der Abgleich von Studienprotokoll, statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Damit kann der Endpunkt *Gesamtansprechen* als niedrig verzerrt angesehen werden.

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

Tabelle 4-97: Ergebnisse für Morbidität – *Gesamtansprechen* aus weiteren Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

| **Studie** | **Behandlungsarm** | **Patienten mit Ereignis n/N (%)** |
|---|---|---|
| iNNOVATE | Ibrutinib + Rituximab | 54/75 (72,0 %) |
| Castillo et al., 2018 | Patientenindividuelle Therapie [a] | 154/182 (86 %) |
| Castillo et al., 2019 | Patientenindividuelle Therapie [b] | 134/180 (76 %) |

a: Bestehend aus Cyclophosphamid + Dexamethason + Rituximab, Bortezomib + Dexamethason + Rituximab oder Bendamustin + Rituximab.
b: Bestehend aus Ibrutinib-Monotherapie.
Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population.
Quellen: (28, 30, 31)

Die Studie Castillo et al., 2018 berichtet für die entsprechende patientenindividuelle Therapie mit den ausgewählten Regimen ein *Gesamtansprechen* von 86 %. Die Studie Castillo et al., 2019 berichtet für die entsprechende patientenindividuelle Therapie mit Ibrutinib ein *Gesamtansprechen* von 76 %. In der iNNOVATE Studie erreichen insgesamt 72 % der Studienteilnehmer den Endpunkt *Gesamtansprechen.*

Tabelle 4-98: Ergebnisse für *Gesamtansprechen*, weitere Untersuchungen für einen historischen Vergleich

| Studie | **Prüfarzt** | | | | **IRC** | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Studienteil-nehmer mit Ereignis n/N (%)** | **OR [95 %-KI] p-Wert [a]** | **RR [95 %-KI] p-Wert [a]** | **RD [95 %-KI] p-Wert [a]** | **Studienteil-nehmer mit Ereignis n/N (%)** | **OR [95 %-KI] p-Wert [a]** | **RR [95 %-KI] p-Wert [a]** | **RD [95 %-KI] p-Wert [a]** |
| **Ibrutinib + Rituximab (iNNOVATE) vs. Ibrutinib (PCYC-1118E)** | | | | | | | | |
| **iNNOVATE** (I + R-Arm, vorbehandelt) | 33/41 (69,8 %) | 0,561 [0,219; 1,439] p = 0,2293 | 0,868 [0,695; 1,083] p = 0,2092 | -10,6 % [-27,2 %; 6,0 %] p = 0,2088 | 30/41 (73,2 %) | 0,596 [0,253; 1,405] p = 0,2368 | 0,846 [0,647; 1,106] p = 0,2216 | -11,3 % [-29,4 % ;6,8 %] p = 0,2226 |
| **PCYC-1118E** | 44/63 (80,5 %) | | | | 39/63 (61,9 %) | | | |
| **Ibrutinib + Rituximab (iNNOVATE) vs. Ibrutinib (iNNOVATE)** | | | | | | | | |
| **iNNOVATE** (Arm C) | 24/31 (77,4 %) | 0,831 [0,265; 2,606] p = 0,7511 | 0,962 [0,755; 1,226] p = 0,7535 | -3,1 % [-22,1 %; 16,0 %] p = 0,7525 | 22/31 (71,0 %) | 0,896 [0,317; 2,532] p = 0,8363 | 0,970 [0,725; 1,298] p = 0,8372 | -2,2 % [-23,2 %; 18,8 %] p = 0,8368 |
| **iNNOVATE** (I + R-Arm, vorbehandelt) | 33/41 (80,5 %) | | | | 30/41 (73,2 %) | | | |

a: *Odds Ratio*, relatives Risiko und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach den Faktoren WM IPSS (Gering, Intermediär, Hoch) und Vorbehandlung (0, ≥ 1). Ein OR/RR/RD > 1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Rituximab an.

Abkürzungen: I + R: Ibrutinib + Rituximab; IRC: unabhängiges Bewertungsgremium *(Independent Review Committee)*; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; OR: *Odds Ratio*; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko.

Quellen: (43, 45, 50, 52)

Bei den vorbehandelten Patienten aus dem Ibrutinib + Rituximab-Arm aus der Studie iNNOVATE erreichen 33 Studienteilnehmer (80,5 %) den Endpunkt *Gesamtansprechen* (Tabelle 4-98). Im Ibrutinib-Monotherapie-Arm aus der Studie iNNOVATE (Arm C) erreichen 24 Studienteilnehmer (77,4 %) den Endpunkt *Gesamtansprechen*. Daraus ergibt sich eine *Odds Ratio* von 0,831 (95 %-KI [0,265;2,606], p = 0,7511). Im Ibrutinib-Monotherapie-Arm aus der Studie PCYC-1118E erreichen 44 Studienteilnehmer (80,5 %) den Endpunkt *Gesamtansprechen*. Daraus ergibt sich eine *Odds Ratio* von 0,561 (95 %-KI [0,219;1,439], p = 0,2293).

#### 4.3.2.3.7.2.3 Sicherheit und Verträglichkeit

Tabelle 4-99: Operationalisierung von *Sicherheit und Verträglichkeit*

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| Castillo et al., 2018 | In der Publikation werden keine Ergebnisse zu Sicherheit und Verträglichkeit für die relevante Population berichtet. |
| Castillo et al., 2019 | In der Publikation werden keine Ergebnisse zu Sicherheit und Verträglichkeit für die relevante Population berichtet. |
| PHEDRA | In der Publikation werden keine Ergebnisse zu Sicherheit und Verträglichkeit für die relevante Population berichtet. |
| PCYC-1118E | Sicherheit und Verträglichkeit: Klassifizierung der unerwünschten Ereignisse wurden anhand des *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MeDRA) kodiert und die Schwere der unerwünschten Ereignisse (UE) nach *National Cancer Institute Common Terminology Criteria* (NCI CTC) (Version 4.0) klassifiziert |
| iNNOVATE (I +R-Arm) | Sicherheit und Verträglichkeit: Klassifizierung der unerwünschten Ereignisse durch den Prüfarzt nach den NCI CTCAE-Kriterien v4.03. Die Kodierung der unerwünschten Ereignisse erfolgt gemäß der *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA) in der Version 20.0 nach Systemorganklassen (*Sytem Organ Class*, SOC) und Bevorzugtem Begriff (*Preferred Term*, PT). |
| iNNOVATE (Arm C) | Sicherheit und Verträglichkeit: Klassifizierung der unerwünschten Ereignisse durch den Prüfarzt nach den NCI CTCAE-Kriterien v4.03. Die Kodierung der unerwünschten Ereignisse erfolgt gemäß der *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA) in der Version 20.0 nach Systemorganklassen (*Sytem Organ Class*, SOC) und Bevorzugtem Begriff (*Preferred Term*, PT). |
| Abkürzungen: I + R: Ibrutinib + Rituximab; IRC: unabhängiges Bewertungsgremium *(Independent Review Committee)*; IWWM: *International Workshop on Waldenström's Makroglobulinämia;* MedDRA: *Medical Dictionary for Regulatory Activities;* NCI CTCAE: *National Cancer Institute Common Terminology Criteria;* PT: *Preferred Term;* SOC: *System Organ Class;* UE: unerwünschtes Ereignis.<br>Quellen: (28, 30, 31, 44, 45) | |

Tabelle 4-100: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Sicherheit und Verträglichkeit* in weiteren Untersuchungen

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Castillo et al., 2018 | In der Publikation werden keine Ergebnisse zum Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit für die relevante Population berichtet. | | | | | |
| Castillo et al., 2019 | In der Publikation werden keine Ergebnisse zum Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit für die relevante Population berichtet. | | | | | |
| PHEDRA | In der Publikation werden keine Ergebnisse zum Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit für die relevante Population berichtet. | | | | | |
| PCYC-1118E | k. A. | nein | ja | ja | ja | k. A. |
| iNNOVATE (Ibrutinib + Rituximab) | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| iNNOVATE (Arm C) | k. A. | ja | ja | ja | ja | k. A. |
| Abkürzungen: k. A.: keine Angabe; ITT: *Intention to treat.* | | | | | | |

### *PCYC-1118E*

Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *Sicherheit und Verträglichkeit* kann in der einarmigen, nicht-randomisierten Studie PCYC-1118E nicht abschließend beurteilt werden.

### *iNNOVATE (Ibrutinib + Rituximab-Arm)*

Die Daten der unerwünschten Ereignisse wurden verblindet von den behandelnden Prüfärzten anhand der NCI CTCAE-Kriterien (v4.03) klassifiziert und gemäß der *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA) kodiert. Die Analyse der Daten erfolgte auf Grundlage der *Safety*-Population, die sich nicht von der ITT-Population unterscheidet. Ein Abgleich des Studienprotokolls, Studienberichts und Angaben auf clinicaltrials.gov ergab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Durch das verblindete Studiendesign kann ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit und eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse ausgeschlossen werden. Aus diesen Gründen ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit* als niedrig anzusehen.

### *iNNOVATE (Arm C)*

Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *Sicherheit und Verträglichkeit* kann in der nicht-randomisierten Studie iNNOVATE (Arm C) nicht abschließend beurteilt werden.

Tabelle 4-101: Ergebnisse für jegliche unerwünschten Ereignisse, aus weiteren Untersuchungen für einen historischen Vergleich

| **iNNOVATE (I + R-Arm, vorbehandelt)** | | **iNNOVATE (Arm C)** | | **PCYC-1118 E** | | **iNNOVATE (I + R-Arm, vorbehandelt) vs. iNNOVATE (Arm C) [a]** | **iNNOVATE (I + R-Arm, vorbehandelt) vs. PCYC-1118E [a]** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Anzahl Studien-teilnehmer mit Ereignis (%)** | **Median [Monate] [95 %-KI]** | **Anzahl Studien-teilnehmer mit Ereignis (%)** | **Median [Monate] [95 %-KI]** | **Anzahl Studien-teilnehmer mit Ereignis (%)** | **Median [Monate] [95 %-KI]** | **HR [95 %-KI] p-Wert** | **HR [95 %-KI] p-Wert** |
| **Jegliches UE** | | | | | | | |
| 41/41 (100,0 %) | 0,131 [0,033; 0,296] | 30/31 (96,8 %) | 0,427 [0,066; 1,314] | 63/63 (100,0 %) | 0,920 [0,624; 1,183] | 1,136 [ 0,706; 1,828] p = 0,5993 | 1,520 [1,023; 2,260] p = 0,0382 |
| **Schwerwiegende UE** | | | | | | | |
| 20/41 (48,8 %) | 37,618 [4,895; NA] | 14/31 (45,2 %) | 42,579 [11,663; NA] | 24/63 (38,1 %) | NA [13,503; NA] | 1,462 [0,732; 2,921] p = 0,2819 | 1,216 [0,663; 2,230] p = 0,5266 |
| **Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)** | | | | | | | |
| 29/41 (70,7 %) | 7,524 [3,220; 13,930] | 24/31 (77,4 %) | 5,914 [2,563; 25,922] | 31/63 (49,2 %) | 13,503 [7,491; NA] | 0,991 [0,574; 1,712] p = 0,9740 | 1,380 [0,827; 2,304]; p = 0,2178 |
| **UE, die zum Therapieabbruch führen** | | | | | | | |
| 6/41 (14,6 %) | 44,386 [44,386 NA] | 3/31 (9,7 %) | NA [NA; NA] | 6/63 (9,5 %) | NA [NA; NA] | 1,722 [0,428; 6,938] p = 0,4444 | 0,669 [0,183; 2,450] p = 0,5441 |

| **iNNOVATE (I + R-Arm, vorbehandelt)** | | **iNNOVATE (Arm C)** | | **PCYC-1118 E** | | **iNNOVATE (I + R-Arm, vorbehandelt) vs. iNNOVATE (Arm C) [a]** | **iNNOVATE (I + R-Arm, vorbehandelt) vs. PCYC-1118E [a]** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (schwere Blutungen)** | | | | | | | |
| 3/41 (7,3 %) | NA [NA ;NA ] | 0/31 (0,0 %) | NA [NA ;NA ] | 1/63 (1,6 %) | NA [NA ;NA ] | 2,63*e^-7 [ ; ]; p = 0,9959 | 2,133 [0,180; 25,256]; p = 0,5479 |

a: *Hazard Ratio* (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach den Faktoren WM IPSS (Gering, Intermediär, Hoch) und Vorbehandlung (0, ≥ 1). Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Rituximab an.

Abkürzungen: CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; HR: *Hazard Ratio*; IRC: unabhängiges Bewertungsgremium *(Independent Review Committee);* I + R: Ibrutinib + Rituximab; HR: *Hazard Ratio*; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; NA: nicht abschätzbar; UE: unerwünschtes Ereignis.

Quellen: (43, 45, 50, 52)

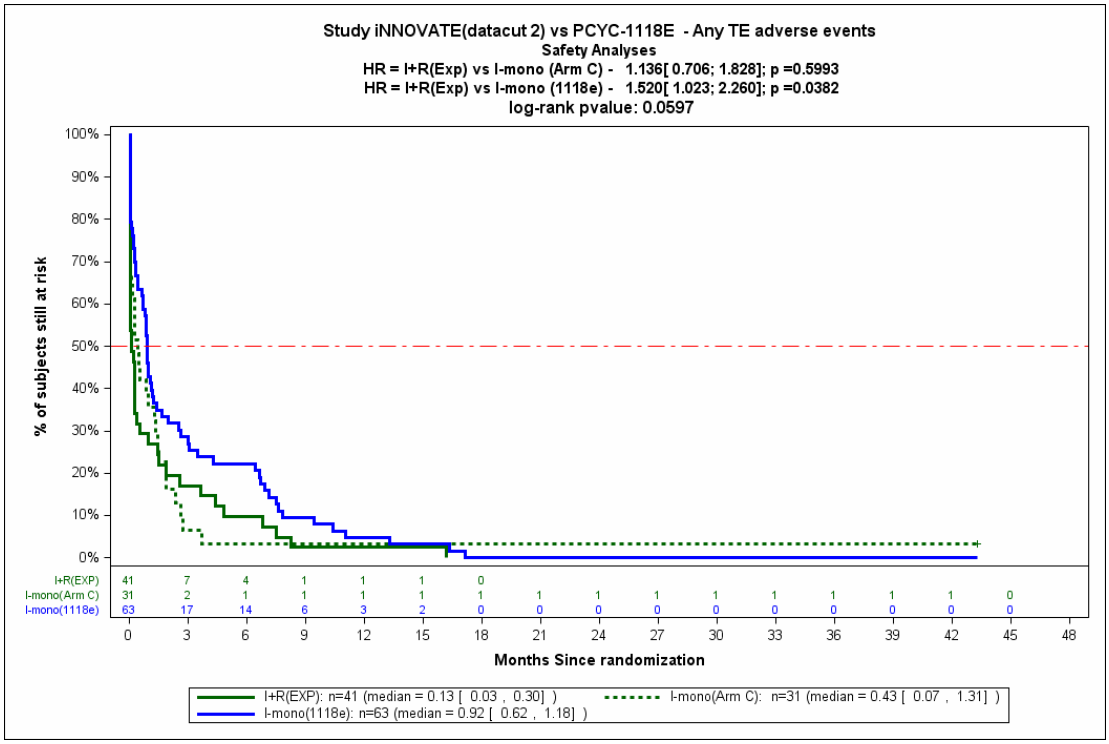



Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Kurve für *jegliche unerwünschte Ereignisse* im Vergleich Ibrutinib + Rituximab (vorbehandelte Patienten) vs. Ibrutinib-Monotherapie aus iNNOVATE (Arm C) vs. Ibrutinib-Monotherapie (PCYC-1118E)

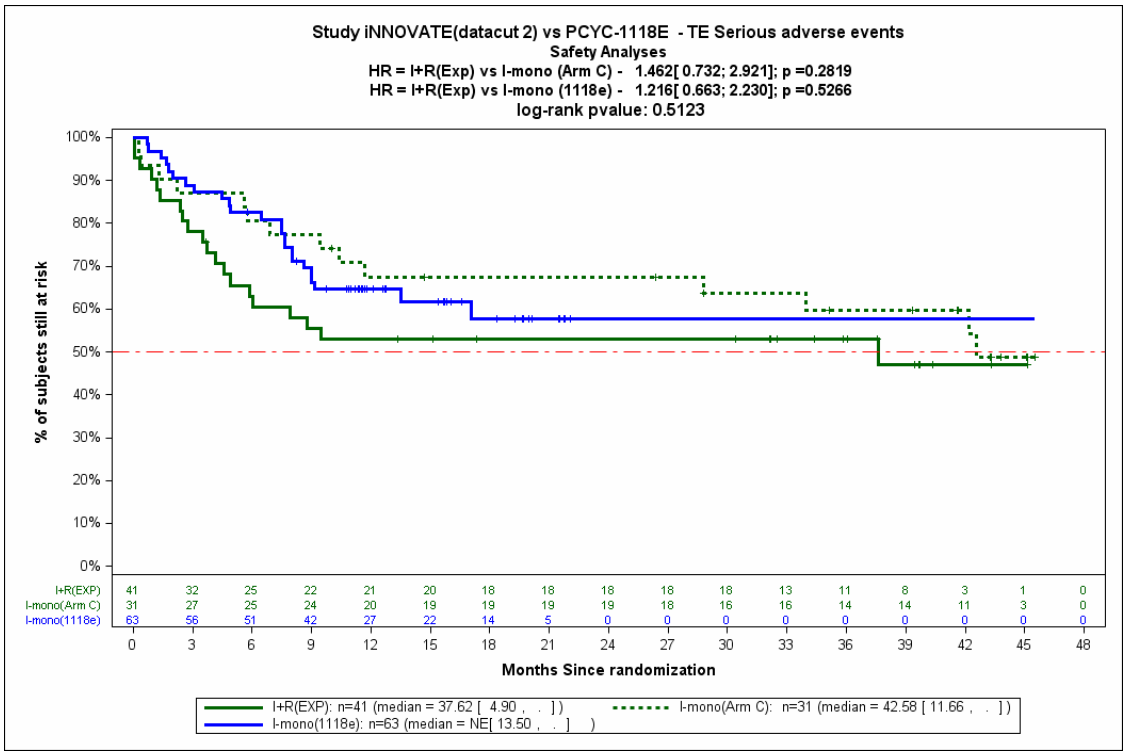



Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Kurve für *schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* im Vergleich Ibrutinib + Rituximab (vorbehandelte Patienten) vs. Ibrutinib-Monotherapie aus iNNOVATE (Arm C) vs. Ibrutinib-Monotherapie (PCYC-1118E)

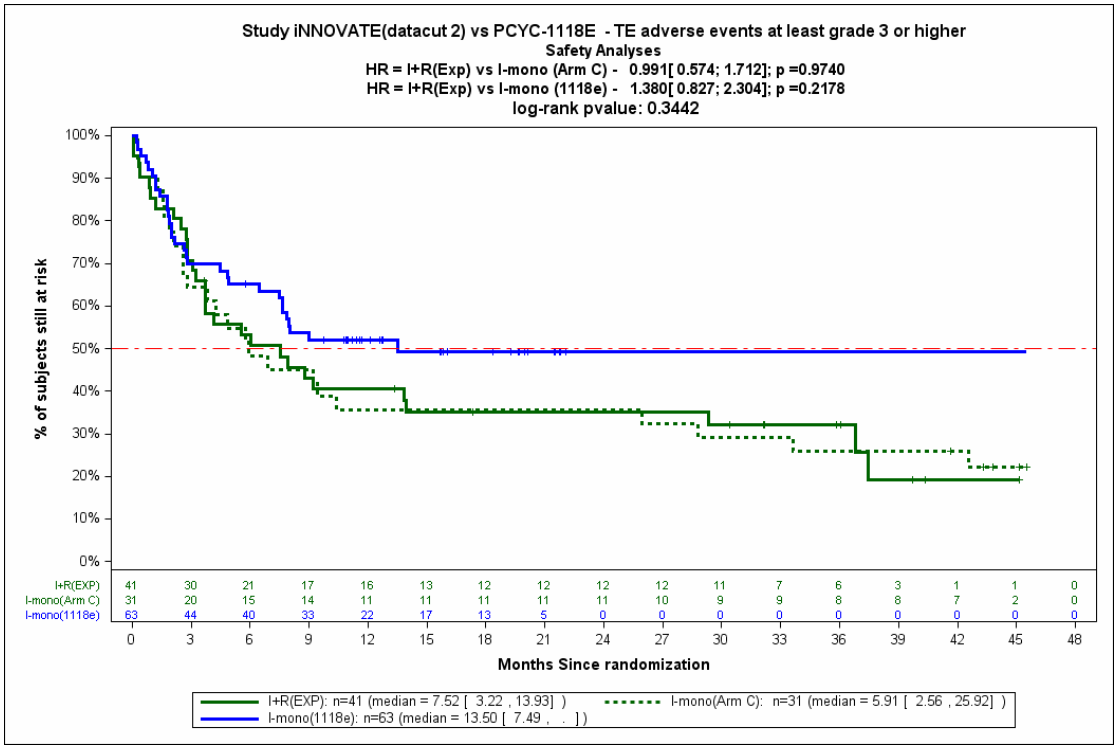



Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Kurve für *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)*im Vergleich Ibrutinib + Rituximab (vorbehandelte Patienten) vs. Ibrutinib-Monotherapie aus iNNOVATE (Arm C) vs. Ibrutinib-Monotherapie (PCYC-1118E)

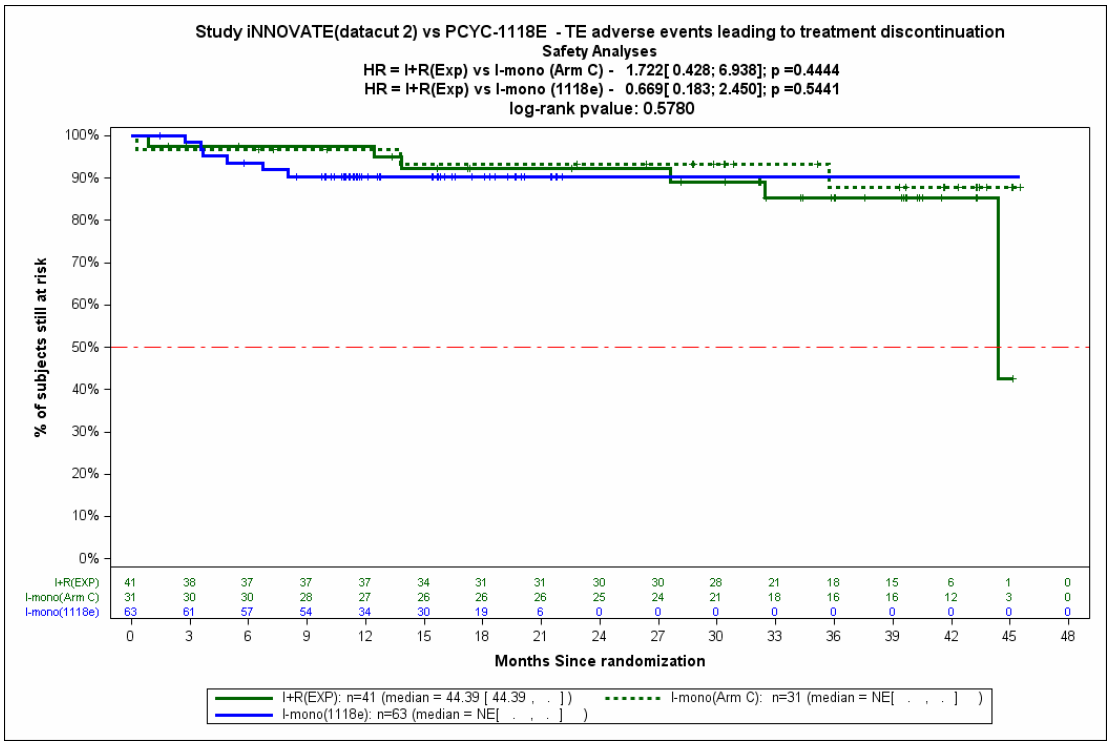



Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Kurve für *unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen* im Vergleich Ibrutinib + Rituximab (vorbehandelte Patienten) vs. Ibrutinib-Monotherapie aus iNNOVATE (Arm C) vs. Ibrutinib-Monotherapie (PCYC-1118E)

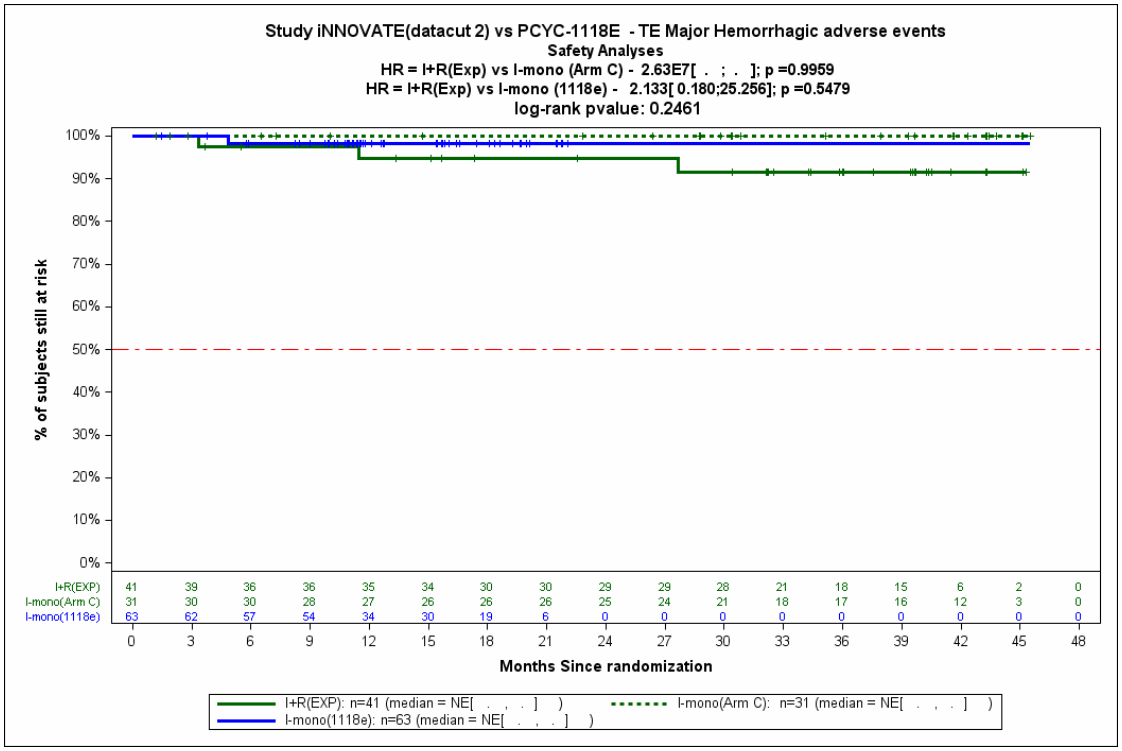



Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Kurve für *unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (schwere Blutungen)* im Vergleich Ibrutinib + Rituximab (vorbehandelte Patienten) vs. Ibrutinib-Monotherapie aus iNNOVATE (Arm C) vs. Ibrutinib-Monotherapie (PCYC-1118E)

Bei den vorbehandelten Patienten aus dem Ibrutinib + Rituximab-Arm aus der Studie iNNOVATE kann bei 41 Studienteilnehmern (100 %) ein Ereignis der Kategorie *jegliche unerwünschte Ereignisse* beobachtet werden. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt dabei 0,131 (95 %-KI [0,033; 0,296]) Monate. Im Ibrutinib-Monotherapie-Arm aus der Studie iNNOVATE (Arm C) kann bei 30 Studienteilnehmern (96,2 %) ein Ereignis der Kategorie *jegliche unerwünschte Ereignisse* beobachtet werden. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt dabei 0,427 (95 %-KI [0,066; 1,314]) Monate. In der zeitadjustierten Analyse zeigt sich **kein** statistisch signifikanter **Unterschied**. Im Ibrutinib-Monotherapie-Arm aus der Studie PCYC-1118E kann bei 63 Studienteilnehmern (100 %) ein Ereignis der Kategorie *jegliche unerwünschte Ereignisse* beobachtet werden. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt dabei 0,920 (95 %-KI [0,706; 1,828]) Monate. In der zeitadjustierten Analyse zeigt sich **ein** statistisch signifikanter **Unterschied zu Ungunsten** des Ibrutinib + Rituximab-Arms. Die Hazard Ratio beträgt 1,5250 (95 %-KI [1,023; 2,260], p = 0,0382). Abbildung 4-27 zeigt die entsprechende Kaplan-Meier-Kurve. Aus dieser Kaplan-Meier-Kurve wird auch ersichtlich, dass die Ereignisse im Arm C der iNNOVATE Studie einen ähnlichen Verlauf aufzeigen wie der Ibrutinib + Rituximab Arm der iNNOVATE Studie und einen abweichenden Verlauf im Vergleich zum Ibrutinib-Mono Arm der Studie PCYC-1118E. Aus diesem Grund kann nicht ausgeschlossen werden, dass dieses signifikante Ergebnis durch systematischen Unterschied in den Studien und den Populationen hervorgerufen wird.

Bei den vorbehandelten Patienten aus dem Ibrutinib + Rituximab-Arm aus der Studie iNNOVATE kann bei 20 Studienteilnehmern (48,8 %) ein Ereignis der Kategorie *schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* beobachtet werden. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt dabei 37,618 (95 %-KI [4,895; NA]) Monate. Im Ibrutinib-Monotherapie-Arm aus der Studie iNNOVATE (Arm C) kann bei 14 Studienteilnehmern (45,2 %) ein Ereignis der Kategorie *schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* beobachtet werden. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt dabei 42,579 (95 %-KI [11,663; NA]) Monate. In der zeitadjustierten Analyse zeigt sich **kein** statistisch signifikanter **Unterschied**. Im Ibrutinib-Monotherapie-Arm aus der Studie PCYC-1118E kann bei 24 Studienteilnehmern (38,1 %) ein Ereignis der Kategorie *schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* beobachtet werden. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde nicht erreicht. In der zeitadjustierten Analyse zeigt sich **kein** statistisch signifikanter **Unterschied**. Abbildung 4-28 zeigt die entsprechende Kaplan-Meier-Kurve.

Bei den vorbehandelten Patienten aus dem Ibrutinib + Rituximab-Arm aus der Studie iNNOVATE kann bei 29 Studienteilnehmern (70,7 %) ein Ereignis der Kategorie *schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)* beobachtet werden. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt dabei 7,524 (95 %-KI [3,220; 13,930]) Monate. Im Ibrutinib-Monotherapie-Arm aus der Studie iNNOVATE (Arm C) kann bei 24 Studienteilnehmern (77,4 %) ein Ereignis der Kategorie *schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)* beobachtet werden. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt dabei 5,941 (95 %-KI [2,563; 25,922]) Monate. In der zeitadjustierten Analyse zeigt sich **kein** statistisch signifikanter **Unterschied**. Im Ibrutinib-Monotherapie-Arm aus der Studie PCYC-1118E kann bei 31 Studienteilnehmern (49,2 %) ein Ereignis der Kategorie *schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)* beobachtet werden. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt dabei beträgt dabei 13,503 (95 %-KI [7,49; NA]) Monate. In der zeitadjustierten Analyse zeigt sich **kein** statistisch signifikanter **Unterschied**. Abbildung 4-29 zeigt die entsprechende Kaplan-Meier-Kurve.

Bei den vorbehandelten Patienten aus dem Ibrutinib + Rituximab-Arm aus der Studie iNNOVATE kann bei 6 Studienteilnehmern (14,6 %) ein Ereignis der Kategorie *unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen* beobachtet werden. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt dabei 44,386 (95 %-KI [44,386; NA]) Monate. Im Ibrutinib-Monotherapie-Arm aus der Studie iNNOVATE (Arm C) kann bei 3 Studienteilnehmern (9,7 %) ein Ereignis der Kategorie *unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen* beobachtet werden. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht. In der zeitadjustierten Analyse zeigt sich **kein** statistisch signifikanter **Unterschied**. Im Ibrutinib-Monotherapie-Arm aus der Studie PCYC-1118E kann bei 6 Studienteilnehmern (9,5 %) ein Ereignis der Kategorie *unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen* beobachtet werden. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde nicht erreicht. In der zeitadjustierten Analyse zeigt sich **kein** statistisch signifikanter **Unterschied**. Abbildung 4-30 zeigt die entsprechende Kaplan-Meier-Kurve.

Bei den vorbehandelten Patienten aus dem Ibrutinib + Rituximab-Arm aus der Studie iNNOVATE kann bei 3 Studienteilnehmern (7,3 %) ein Ereignis der Kategorie *unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse* beobachtet werden. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht. Im Ibrutinib-Monotherapie-Arm aus der Studie iNNOVATE (Arm C) kann

bei keinem Studienteilnehmer ein Ereignis der Kategorie *unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse* beobachtet werden. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht. In der zeitadjustierten Analyse zeigt sich **kein** statistisch signifikanter **Unterschied**. Im Ibrutinib-Monotherapie-Arm aus der Studie PCYC-1118E kann bei 1 Studienteilnehmer (1,6 %) ein Ereignis der Kategorie *unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse* beobachtet werden. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird nicht erreicht. In der zeitadjustierten Analyse zeigt sich **kein** statistisch signifikanter **Unterschied**. Abbildung 4-31 zeigt die entsprechende Kaplan-Meier-Kurve.

#### 4.3.2.3.7.3 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen.* ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

### 4.3.2.4 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.*

Im vorliegenden Anwendungsgebiet liegt keine randomisierte, kontrollierte Studie vor, die Ibrutinib + Rituximab gegenüber einer patientenindividuellen Therapie unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes und ggf. von Vortherapien vergleicht. Ein indirekter Vergleich über den Brückenkomparator Rituximab ist ebenfalls nicht möglich. Die hier im Dossier präsentierten Ergebnisse stellen die bestverfügbare Evidenz dar.

Für die beiden durch die systematische Literaturrecherche identifizierten Studien Castillo et al., 2018 und Castillo et al., 2019 wurde die Endpunkte in Form von *5-Jahres Gesamtüberleben* und *3-Jahres Gesamtüberleben* berichtet und lassen einen direkten Vergleich mit den Daten aus der iNNOVATE Studie nicht zu. Lediglich das *Gesamtansprechen* ist vergleichbar dargestellt worden und liegt in einer ähnlichen Größenordnung.

Der indirekte Vergleich des Ibrutinib + Rituximab-Arms aus der iNNOVATE Studie mit einer patientenindividuellen Therapie aus dem PHEDRA Register zeigt in der zeitadjustierten Analyse einen Vorteil der Ibrutinib + Rituximab Kombination, der jedoch nicht statistisch signifikant ist. Diese nummerischen Vorteile werden in den korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven deutlich.

Der indirekte Vergleich der vorbehandelten Patienten des Ibrutinib + Rituximab-Arms aus der iNNOVATE Studie mit dem Ibrutinib-Monotherapie-Arm aus der Studie PCYC-1118E und dem nicht randomisierten Arm C zeigt keine eindeutigen Nachteile im Sicherheitsprofil der Kombinationstherapie.

## 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 Rituximab in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet ergibt sich aus der multizentrischen, randomisierten, aktiv-kontrollierten, doppel-blinden Phase III-Studie iNNOVATE. Ihre Ergebnisse können aufgrund der vergleichbaren Patientencharakteristika mit dem deutschen Versorgungskontext auf diesen übertragen werden. Die Studie zeigt die Wirksamkeit und Sicherheit von Ibrutinib + Rituximab im direkten Vergleich zu Rituximab.

Das Verzerrungspotenzial sowie die methodische Qualität der Studie iNNOVATE wurde anhand der CONSORT-Tabelle und der Cochrane-Kriterien überprüft, im Dossier dargestellt (Anhang 4-E und Anhang 4-F) und entspricht der Evidenzstufe 1b. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde somit als niedrig eingestuft.

Die Endpunkte wurden in der Studie iNNOVATE verblindet erhoben. Es wurden Endpunkte der Nutzendimensionen Mortalität (*Gesamtüberleben*), Morbidität (*progressionsfreies Überleben, Gesamtansprechen. EQ-5D VAS, FACIT-Fatigue*), Lebensqualität (*FACT-An*) und Sicherheit und Verträglichkeit dargestellt. Die Endpunkte bzw. ihre Erhebungsinstrumente sind validiert (Abschnitt 4.2.5.2). Für alle Endpunkte wurden Subgruppenanalysen durchgeführt.

Aussagen zum Zusatznutzen lassen sich basierend auf der iNNOVATE nicht treffen, da, wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 *Studiendesign und Studienpopulationen* dargestellt, der Vergleichsarm der iNNOVATE weder der vom G-BA benannten zVT einer patientenindividuellen Therapie unter Berücksichtigung des Allgemeinzustands und ggf. von Vortherapien entspricht, noch ein Zuschnitt auf eine relevante Teilpopulation vorgenommen werden kann. Die iNNOVATE wird daher nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Die dargestellten indirekten und historischen Vergleiche lassen aufgrund methodischer Limitationen und dem Ausbleiben eines dramatischen Effektes ebenfalls keine Ableitung eines Zusatznutzens mit ausreichender Sicherheit zu.

Die iNNOVATE ist hingegen geeignet, um den medizinischen Nutzen basierend auf der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Ibrutinib in Kombination mit Rituximab für eine breite Patientenpopulation einschließlich Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie geeignet sind, zu beschreiben

### 4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

*Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.*

*Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.*

*Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):*

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

*Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.*

Die Ableitung des Zusatznutzens von Ibrutinib in Kombination mit Rituximab bei erwachsenen Patienten mit Morbus Waldenström im Vergleich zur zVT patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Allgemeinzustands und ggf. von Vortherapien, ist auf Basis der vorliegenden Daten, wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 *Studiendesign und Studienpopulation* beschrieben, nicht möglich.

Stattdessen wird für die Beschreibung des medizinischen Nutzens von Ibrutinib in Kombination mit Rituximab die Ergebnisse der iNNOVATE, die Ibrutinib + Rituximab mit Rituximab bei erwachsenen Patienten mit Morbus Waldenström vergleicht, herangezogen.

In der nachfolgende Tabelle 4-102 werden die Ergebnisse der Studie iNNOVATE zum 2. Datenschnitt zusammengefasst.

Tabelle 4-102: Zusammenfassung der Ergebnisse für die Studie iNNOVATE

| **Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten iNNOVATE (Ibrutinib + Rituximab vs. Placebo + Rituximab)** |
|---|
| **Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert zum 2. Datenschnitt** |
| **Mortalität** |
| **Gesamtüberleben** 2. Datenschnitt |
| NA vs. NA Monate<br>HR = 0,57 95 %-KI: [0.19; 1.76]; p = 0,3299 |
| **Morbidität** |
| **Progressionsfreies Überleben (PFS - IRC)** 2. Datenschnitt |
| NA vs.20,27 Monate<br>HR = 0,20; 95 %-KI: [0,11; 0,38]; p < 0,0001 |
| **Zeit bis zur nachfolgenden Therapie** 2. Datenschnitt |
| NA vs.18,14 Monate<br>HR = 0,11; 95 %-KI: [0,05; 0,23]; p < 0,0001 |
| **Gesamtansprechen** 2. Datenschnitt |
| 72,0 % + vs. 32,0 %<br>OR = 5,41; 95 %-KI: [2,62; 11,19]; p < 0,0001 |
| **Hämatologische Verbesserung** 2. Datenschnitt |
| 73,3 % vs. 41,3 %<br>OR = 5,26; 95 %-KI: [2,40; 11,56]; p < 0,0001 |
| **EQ-5D VAS** 2. Datenschnitt - Verbesserung/Verschlechterung, MMRM-Analyse |
| **Keine** patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Ibrutinib + Rituximab hinsichtlich Verbesserung und Verschlechterung |
| **FACIT-Fatigue** 2. Datenschnitt – Verbesserung/Verschlechterung, MCID ≥ 3 |
| **Keine** patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Ibrutinib + Rituximab hinsichtlich Verbesserung und Verschlechterung |
| **Gesundheitsbezogene Lebensqualität** 2. Datenschnitt |
| **FACT-An** 2. Datenschnitt – klinisch bedeutsame Verbesserung/Verschlechterung um ≥ 7 Punkte in der Gesamtskala, um ≥ 6 Punkte in der Anämie Subskala, um ≥ 3 Punkte in den Subskalen physisches Wohlbefinden, soziales Wohlbefinden, emotionales Wohlbefinden sowie funktionales Wohlbefinden, um ≥ 4 Punkte in der FACT-G Skala und um ≥ 3 Punkte im *Total Outcome Index* zu jeder post-Baseline Beurteilung vor Beginn der weiterführenden antineoplastischen Therapie oder *cross-over* zu einer *next-line* Ibrutinib-Monotherapie. |
| **Keine** patientenrelevanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Ibrutinib + Rituximab hinsichtlich Verbesserung und Verschlechterung |

| **Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten iNNOVATE (Ibrutinib + Rituximab vs. Placebo + Rituximab)** |
|---|
| **Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert zum 2. Datenschnitt** |
| **Sicherheit und Verträglichkeit** 2. Datenschnitt |
| Jegliche UE |
| 0,07 vs. 0,03 Monate<br>HR = 0,80; 95 %-KI: [0,57; 1,14]; p = 0,2133 |
| Schwerwiegende UE |
| 28,62 vs. NA Monate<br>HR = 1,20; 95 %-KI: [0,71; 2,04]; p = 0,4936 |
| Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) |
| 8,77 vs. 8,05 Monate<br>HR = 0,93; 95 %-KI: [0,61; 1,42]; p = 0,7391 |
| UE, die zum Therapieabbruch führen |
| 44,39 vs. NA Monate<br>HR = 0,51; 95 %-KI: [0,15; 1,74]; p = 0,2852 |
| UE von besonderem Interesse (schwere Blutungen) |
| NA vs. NA Monate<br>HR = 0,63; 95 %-KI: [0,12; 3,22]; p = 0,5808 |
| Weitere Betrachtungen zu unerwünschten Ereignissen |
| PT *Dyspepsie*<br>*Jegliche UE*<br>HR = 11,24; 95 %-KI: [1,46; 86,80]; p = 0,0204 |
| PT *Ermüdung*<br>*Jegliche UE*<br>HR = 0,42; 95 %-KI: [0,19; 0,92]; p = 0,0292 |
| SOC *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes*<br>*Jegliche UE*<br>HR = 2,58; 95 %-KI: [1,44; 4,62]; p = 0,0014 |
| PT *Vorhofflimmern*<br>*Jegliche UE*<br>HR = 4,82; 95 %-KI: [1,06; 21,86]; p = 0,0417 |
| SOC *Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)*<br>*Jegliche UE*<br>HR = 0,27; 95 %-KI: [0,15; 0,51]; p < 0,0001<br><br>PT *Aufflackern der Tumorerkrankung*<br>*Jegliche UE*<br>HR = 0,15; 95 %-KI: [0,06; 0,35]; p < 0,0001 |
| SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* |

| **Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten iNNOVATE (Ibrutinib + Rituximab vs. Placebo + Rituximab)** |
|---|
| **Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert zum 2. Datenschnitt** |
| *Schwerwiegende UE*<br>HR = 3,14; 95 %-KI: [1,03; 9,60]; p = 0,0443 |
| SOC *Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen*<br>*Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)*<br>HR = 0,31; 95 %-KI: [0,11; 0,87]; p = 0,0266<br><br>PT *Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion*<br>*Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3*<br>HR = 0,08; 95 %-KI: [0,01; 0,60]; p = 0,0143 |
| Abkürzungen: EQ-5D VAS: visuelle Analogskala des *EuroQoL 5 Dimensions 5 Levels Questionnaire*; FACIT: *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy*; FACT-An: *Functional Assessment of Cancer Therapy-Anemia*; FACT-G: *Functional Assessment of Cancer Therapy-General*; HR: *Hazard Ratio*; IRC: unabhängiges Bewertungsgremium *(Independent Review Committee)*; KI: Konfidenzintervall; NA: nicht abschätzbar; PFS: progressionsfreies Überleben *(Progression-free Survival)*; PT: *Preferred Term*; SOC: *System Organ Class*; UE: unerwünschtes Ereignis. |

Während die Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zVT patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Allgemeinzustands und gegebenenfalls von Vortherapien auf Basis der iNNOVATE nicht möglich ist, lassen die Ergebnisse der Zulassungsstudie es zu, die Sicherheit und Verträglichkeit von Ibrutinib in Kombination mit Rituximab gegenüber einer Rituximab-Monotherapie für eine breite Patientenpopulation darzustellen. Die iNNOVATE zeigt, dass Ibrutinib in Kombination mit Rituximab eine vergleichbare Verträglichkeit wie eine Rituximab-Monotherapie, die in der Vergangenheit aufgrund ihres guten Verträglichkeitsprofils insbesondere für ältere und/oder komorbide Patienten empfohlen wurde, aufweist. Das von der EMA bestätigte positive Nutzen-/Risikoverhältnis von Ibrutinib in Kombination mit Rituximab ergibt sich auch bei einer zeitadjustierten Analyse der unerwünschten Ereignisse, die in der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V bei unterschiedlichen Behandlungszeiten üblich ist.

Dabei treten auf der oberen Kategorieebene weder für *jegliche unerwünschte Ereignisse*, *schwerwiegende unerwünschte Ereignisse*, *schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)* noch für *unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen* statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen auf. Auf Ebene der *SOC* und *PT* sind sowohl Vor- als auch Nachteile zu beobachten. Bei der PT *Dyspepsie*, der PT *Vorhofflimmern*, der SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* und der SOC *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes*, bei der sich Nachteile für Ibrutinib + Rituximab zeigen, handelt es sich um bekannte Nebenwirkungen von Ibrutinib, die im *European Union Risk Management Plan* von Ibrutinib berücksichtigt sind. Gleichzeitig zeigen sich für Ibrutinib in Kombination mit Rituximab Vorteile in der PT *Ermüdung*, der SOC *Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)* mit der PT *Aufflackern der Tumorerkrankung*, der SOC *Verletzungen, Vergiftungen und*

*durch Eingriffe bedingte Komplikationen* mit der PT *Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion*. Insgesamt ergibt sich mit Blick auf die Vor- und Nachteile ein ausgewogenes Bild bei der Sicherheit und Verträglichkeit von Ibrutinib + Rituximab in Vergleich mit Placebo + Rituximab.

Darüber hinaus zeigt die iNNOVATE eine hohe Wirksamkeit von Ibrutinib in Kombination mit Rituximab. Nach einer medianen Beobachtungsdauer von 34,07 Monaten im Ibrutinib + Rituximab-Arm war das mediane *progressionsfreie Überleben* noch nicht erreicht. Über die mediane Beobachtungsdauer von 34,07 Monaten war bei 20 % der Studienteilnehmer, die Ibrutinib in Kombination mit Rituximab erhalten hatten, ein Ereignis im Endpunkt *progressionsfreies Überleben* aufgetreten. In dieser Gruppe waren 6,7 % der Patienten zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts verstorben.

Die zVT patientenindividuelle Therapie umfasst neben Rituximab überwiegend Chemo-Immuntherapien, die in der Regel eine schlechtere Verträglichkeit als eine Rituximab-Monotherapie aufweisen. Da Ibrutinib in Kombination mit Rituximab ein vergleichbar gutes Verträglichkeitsprofil wie eine Rituximab-Monotherapie aufweist, ergibt sich kein Hinweis darauf, dass sich bei einem Vergleich von Ibrutinib + Rituximab gegenüber einer patientenindividuellen Therapie ein Schaden in der Sicherheit und Verträglichkeit gegenüber der zVT ergeben hätte.

Insgesamt stellt Ibrutinib in Kombination mit Rituximab eine hoch effektive und relativ gut verträgliche Therapieoption für Patienten mit Morbus Waldenström dar.

### 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 4-103: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

| Bezeichnung der Patientengruppen | Ausmaß des Zusatznutzens |
|---|---|
| Patienten mit Morbus Waldenström | Zusatznutzen nicht belegt |

## 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.*

Es konnte keine direkt vergleichende Evidenz im Rahmen der systematischen Literaturrecherche für Patienten mit Morbus Waldenström im Vergleich zur zVT patientenindividuelle Therapie gefunden werden. Aus diesem Grund wurde in einer weiteren systematischen Literaturrecherche nach indirekten Vergleichen gesucht.

Auf der Ebene der adjustierten indirekten Vergleiche konnte ebenfalls keine passende Evidenz mit dem Brückenkomparator Rituximab identifiziert werden.

Die in der systematischen Literaturrecherche identifizierte Evidenz von Castillo et al., 2018 und Castillo et al., 2019 wird für einen naiven Vergleich mit dem Behandlungsarm Ibrutinib + Rituximab aus der iNNOVATE-Studie gegenüber der zVT patientenindividuelle Therapie herangezogen.

Im Rahmen einer erweiterten Literatursuche wurden zwei weitere Studie identifiziert (PHEDRA und PCYC-1118E), die für einen historischen Vergleichen herangezogen wurden und auf deren Basis ein Vergleich mit dem Behandlungsarm Ibrutinib + Rituximab aus der iNNOVATE-Studie durchgeführt wurde.

Bei PHEDRA handelt es sich um eine retrospektive Kohortenstudie. Für die PHEDRA-Datenbank liegen patientenindividuelle Daten vor, so dass ein Vergleich zur zVT patientenindividuelle Therapie prinzipiell möglich ist.

Bei der PYCY-1118E handelt es sich um eine einarmige Phase II Studie. Es liegen patientenindividuelle Daten zu Wirksamkeit sowie Sicherheit und Verträglichkeit der Ibrutinib-Monotherapie sowohl für PCYC-1118E Studie als auch dem nicht-randomisierten Arm C der iNNOVATE vor. Die Ibrutinib-Monotherapie wird vom G-BA als ein möglicher Komparator im Rahmen der patientenindividuellen Therapie aufgeführt und ist darüber hinaus in Deutschland für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit Morbus Waldenström, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinien-Therapie bei Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind, zugelassen. Diese Daten werden genutzt um einen indirekten Vergleich der Ibrutinib + Rituximab Kombinationstherapie gegen die Ibrutinib-Monotherapie durchzuführen.

### 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

[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.*

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

*Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.*

Nicht zutreffend.

## 4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

*Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).*

| **PCYC-1127-CA (NCT02165397, iNNOVATE)** |
|---|
| A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study of Ibrutinib or Placebo in Combination with Rituximab in Subjects with Waldenström's Macroglobulinemia |
| **Studiendokumente** |
| Studienprotokoll iNNOVATE (27) |
| Statistischer Analyseplan iNNOVATE (29) |
| Studienbericht iNNOVATE (28) |
| Janssen Zusatzanalysen (43) |
| **Publikationen** |
| Dimopoulos et al., 2018 (2) |
| **Studienregistereinträge** |
| clinicaltrials.gov NCT02165397 (32) |
| WHO ICTRP EUCTR2013-005478-22-IT (33) |
| EU CT EudraCT 2013-005478-22 (34) |
| PharmNet.Bund NCT02165397 (53) |

| **Castillo et al., 2018** |
|---|
| Response and survival for primary therapy combination regimens and maintenance rituximab in Waldenström macroglobulinaemia |
| **Studiendokumente** |
| Nicht vorhanden. |

| **Castillo et al., 2018** |
|---|
| **Publikationen** |
| Castillo et al., 2018 (30) |
| **Studienregistereinträge** |
| Nicht vorhanden. |

| **Castillo et al., 2019** |
|---|
| CXCR4 mutation subtypes impact response and survival outcomes in patients with Waldenström macroglobulinaemia treated with ibrutinib |
| **Studiendokumente** |
| Nicht vorhanden. |
| **Publikationen** |
| Castillo et al., 2019 (31) |
| **Studienregistereinträge** |
| Nicht vorhanden. |

| **PHEDRA** |
|---|
| PHEDRA: using real-world data to analyze treatment patterns and ibrutinib effectiveness in hematological malignancies |
| **Studiendokumente** |
| Janssen Zusatzanalysen (49) |
| **Publikationen** |
| Garside et al., 2017 (44) |
| **Studienregistereinträge** |
| Nicht vorhanden. |

| **PCYC-1118E** |
|---|
| **Studiendokumente** |
| Studienbericht PCYC-1118E (45) |
| Janssen Zusatzanalysen (50) |
| **Publikationen** |
| Nicht herangezogen. |
| **Studienregistereinträge** |
| Nicht herangezogen. |

## 4.7 Referenzliste

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-Nutzen V. Beratungsanforderung 2019-B-012. Ibrutinib in Kombination mit Rituximab zur Behandlung des Morbus Waldenström*. 2019.
2. Dimopoulos MA, Tedeschi A, Trotman J, García-Sanz R, Macdonald D, Leblond V, et al. *Phase 3 Trial of Ibrutinib plus Rituximab in Waldenström's Macroglobulinemia*. New England Journal of Medicine. 2018;378(25):2399-410.
3. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gotzsche PC, Vandenbroucke JP. *The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies*. J Clin Epidemiol. 2008;61(4):344-9.
4. Janssen-Cilag International NV. *Fachinformation IMBRUVICA® 140 mg/-280 mg/-420 mg/-560 mg. Stand: September 2019*. 2019.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Stand: 05. Juli 2018*. 2018.
6. 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.
7. 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.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). *Allgemeine Methoden Version 5.0 vom 10.07.2017*. 2017.
9. 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.
10. 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.
11. Owen RG, Kyle RA, Stone MJ, Rawstron AC, Leblond V, Merlini G, et al. *Response assessment in Waldenstrom macroglobulinaemia: update from the VIth International Workshop*. Br J Haematol. 2013;160(2):171-6.
12. 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.
13. 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.

14. 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?
15. 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.
16. 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.
17. Food and Drug Administration (FDA). *Guidance for Industry Clinical Trail Endpoints the Approval of Cancer Drugs and Biologics. Stand: Mai 2007*. 2007.
18. 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.
19. Rabin R, de Charro F. *EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group*. Ann Med. 2001;33(5):337-43.
20. 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.
21. EuroQoL. *EQ-5D-5L Value Sets*. 2015.
22. 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.
23. 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.
24. Cella D, Lai JS, Chang CH, Peterman A, Slavin M. *Fatigue in cancer patients compared with fatigue in the general United States population*. Cancer. 2002;94(2):528-38.
25. 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.
26. Victorson D, Soni M, Cella D. *Metaanalysis of the correlation between radiographic tumor response and patient-reported outcomes*. Cancer. 2006;106(3):494-504.
27. Pharmacyclics LLC. *Clinical Study Report PCYC-1127-CA Appendix 1-Protocol and Protocol Amendments. iNNOVATE Study: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlles, Phase 3 Study of Ibrutinib or Placebo in Combination with Rituximab in Subjects with Waldenstrom's Macroglobulinemia.* . 2017.

28. Pharmacyclics LLC. *Clinical Study Report PCYC-1127-CA. iNNOVATE Study: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlles, Phase 3 Study of Ibrutinib or Placebo in Combination with Rituximab in Subjects with Waldenstrom's Macroglobulinemia*. 2018.
29. Pharmacyclics LLC. *Clinical Study Report PCYC-1127-CA Appendix 9-Documentation of Statistical Methods. iNNOVATE Study: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlles, Phase 3 Study of Ibrutinib or Placebo in Combination with Rituximab in Subjects with Waldenstrom's Macroglobulinemia. Version 2.0*. 2017.
30. Castillo JJ, Gustine JN, Meid K, Dubeau TE, Severns P, Xu L, et al. *Response and survival for primary therapy combination regimens and maintenance rituximab in Waldenstrom macroglobulinaemia*. Br J Haematol. 2018;181(1):77-85.
31. Castillo JJ, Xu L, Gustine JN, Keezer A, Meid K, Dubeau TE, et al. *CXCR4 mutation subtypes impact response and survival outcomes in patients with Waldenstrom macroglobulinaemia treated with ibrutinib*. Br J Haematol. 2019.
32. Pharmacyclics LLC. *ClinicalTrials.gov. Ibrutinib With Rituximab in Adults With Waldenström's Macroglobulinemia. NCT02165397* 2019. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02165397?term=NCT02165397&rank=1.
33. Pharmacyclics Incorporated. *WHO ICTRP: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study of Ibrutinib or Placebo in Combination With Rituximab in Subjects with Previously Treated Waldenstrom's Macroglobulinemia. EUCTR2013-005478-22-IT* 2014. http://apps.who.int/trialsearch/Trial3.aspx?trialid=EUCTR2013-005478-22-IT.
34. Pharmacyclics Incorporated. *ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study of Ibrutinib or Placebo in Combination With Rituximab in Subjects with Previously Treated Waldenstrom's Macroglobulinemia. EUCTR2013-005478-22-IT* 2014. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=EUCTR2013-005478-22-IT.
35. Owen RG, Treon SP, Al-Katib A, Fonseca R, Greipp PR, McMaster ML, et al. *Clinicopathological definition of Waldenstrom's macroglobulinemia: consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia*. Semin Oncol. 2003;30(2):110-5.
36. Kyle RA, Treon SP, Alexanian R, Barlogie B, Bjorkholm M, Dhodapkar M, et al. *Prognostic markers and criteria to initiate therapy in Waldenstrom's macroglobulinemia: consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia*. Semin Oncol. 2003;30(2):116-20.
37. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). *Morbus Waldenström (Lymphoplasmozytisches Lymphom)*. 2018. https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/morbus-waldenstroem-lymphoplasmozytisches-lymphom/@@guideline/html/index.html.
38. Kastritis E, Leblond V, Dimopoulos MA, Kimby E, Staber P, Kersten MJ, et al. *Waldenstrom's macroglobulinaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Ann Oncol. 2018;29(Suppl 4):iv41-iv50.
39. D'Sa S, Kersten MJ, Castillo JJ, Dimopoulos M, Kastritis E, Laane E, et al. *Investigation and management of IgM and Waldenstrom-associated peripheral neuropathies: recommendations from the IWWM-8 consensus panel*. Br J Haematol. 2017;176(5):728-42.

40. Olszewski AJ, Treon SP, Castillo JJ. *Evolution of Management and Outcomes in Waldenstrom Macroglobulinemia: A Population-Based Analysis*. Oncologist. 2016;21(11):1377-86.
41. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). *Morbus Waldenström (Lymphoplasmozytisches Lymphom)*. 2010. https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/archive/guidelines/morbus-waldenstroem/version-17052017T143636/@@guideline/html/index.html.
42. Janssen-Cilag GmbH. *Minutes of the EMA/HTA Parallel Scientific Advice Meeting on Ibrutinib*. 2014.
43. Janssen-Cilag GmbH. *Janssen Zusatzanalysen der Studie iNNOVATE (PCYC-1127-CA)*. 2019.
44. Garside J, Healy N, Besson H, Hermans R, MacDougall F, Lestelle D, et al. *PHEDRA: using real-world data to analyze treatment patterns and ibrutinib effectiveness in hematological malignancies*. J Comp Eff Res. 2018;7(1):29-38.
45. Pharmacyclics Inc. *Clinical Study Report PCYC-1118E. Phase 2 Study of Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, Ibrutinib (PCI-32765), in Waldenstrom's Macroglobulinemia*. 2014.
46. Dana-Faber Cancer Institute. *ClinicalTrials.gov. Ibrutinib (PCI-32765) in Waldenstrom's Macroglobulinemia. NCT01614821* 2018. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01614821.
47. Dana-Faber Cancer Institute. *WHO ICTRP. Phase 2 Study of Bruton's Tyrosine Kinase (Btk) Inhibitor, Ibrutinib (PCI-32765), in Waldenstrom's Macroglobulinemia. NCT01614821* 2018. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01614821.
48. Treon SP, Tripsas CK, Meid K, Warren D, Varma G, Green R, et al. *Ibrutinib in previously treated Waldenstrom's macroglobulinemia*. N Engl J Med. 2015;372(15):1430-40.
49. Janssen-Cilag GmbH. *Janssen Zusatzanalysen ITC iNNOVATE vs. PHEDRA* 2019.
50. Janssen-Cilag GmbH. *Janssen Zusatzanalysen ITC iNNOVATE vs. PCYC-1118E*. 2019.
51. Janssen-Cilag GmbH. *Matching-adjusted Indirect Comparison of Ibrutinib + Rituximab (iNNOVATE) vs. Ibrutinib monotherapy (1118e) for Waldenstrom' Macroglobulinemia*. 2018.
52. Janssen Research & Development LLC. *Response to the European Medicines Agency - Response to Request for Supplementary Information Relating to Type II Variation Application (EMEA/H/C/3791/II/0001) for Ibrutinib for the Treatment of Adult Patients with Waldenström's Macroglobulinemia.* 2015.
53. Pharmacyclics Switzerland. *PharmNet.Bund. iNNOVATE Study: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study of Ibrutinib or Placebo in Combination with Rituximab in Subjects with Waldenström's Macroglobulinemia. NCT02165397* 2019. https://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/DisplayDocuments#__DEFANCHOR__.

## 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 (7) |
| | Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong (6) |

| # | 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 (6) |

| # | 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 Rituximab für einen möglichen indirekten Vergleich

| | |
|---|---|
| **Datenbankname** | Cochrane Central Register of Controlled Trials |
| **Suchoberfläche** | Ovid |
| **Datum der Suche** | 24.07.2019 |
| **Zeitsegment** | 1991 bis Datum der Suche |
| **Suchfilter** | - |

| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
|---|---|---|
| 1 | exp Waldenstrom Macroglobulinemia/ | 32 |
| 2 | ((Waldenstro?m* or primary) adj1 (macroglobulin* or macro-globulin*)).mp. | 160 |
| 3 | (Waldenstro?m* adj1 (disease* or morbus*)).mp. | 11 |
| 4 | (lymphoplasmacyt* adj1 lymphom*).mp. | 54 |
| 5 | 1 or 2 or 3 or 4 | 186 |
| 6 | exp Rituximab/ | 0 |
| 7 | Rituximab.mp. | 4.432 |
| 8 | (Mabthera or Rituxan).mp. | 363 |
| 9 | (IDEC-C2B8 or IDECC2B8 or GP2013 or GP 2013).mp. | 48 |
| 10 | (blitzima or reditux or ritemvia or rituxan or rituxin or rituzena or rixathon or riximyo or truxima or tuxella).mp. | 87 |
| 11 | (ct p10 or ctp10 or idec 102 or idec102 or r 105 or r105 or rg 105 or rg105 or ro 452294 or ro452294).mp. | 52 |
| 12 | 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 | 4.461 |
| 13 | 5 and 12 | 95 |
| 14 | remove duplicates from 13 | **71** |

| | |
|---|---|
| **Datenbankname** | MEDLINE |
| **Suchoberfläche** | Ovid |
| **Datum der Suche** | 24.07.2019 |
| **Zeitsegment** | 1946 bis Datum der Suche |
| **Suchfilter** | Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Cochrane (7) |
| | Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong (6) |

| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
|---|---|---|
| 1 | exp Waldenstrom Macroglobulinemia/ | 5.272 |
| 2 | ((Waldenstro?m* or primary) adj1 (macroglobulin* or macro-globulin*)).mp. | 6.078 |
| 3 | (Waldenstro?m* adj1 (disease* or morbus*)).mp. | 471 |
| 4 | (lymphoplasmacyt* adj1 lymphom*).mp. | 787 |
| 5 | 1 or 2 or 3 or 4 | 6.634 |
| 6 | exp Rituximab/ | 12.837 |
| 7 | Rituximab.mp. | 21.420 |
| 8 | (Mabthera or Rituxan).mp. | 423 |
| 9 | (IDEC-C2B8 or IDECC2B8 or GP2013 or GP 2013).mp. | 64 |
| 10 | (blitzima or reditux or ritemvia or rituxan or rituxin or rituzena or rixathon or riximyo or truxima or tuxella).mp. | 306 |
| 11 | (ct p10 or ctp10 or idec 102 or idec102 or r 105 or r105 or rg 105 or rg105 or ro 452294 or ro452294).mp. | 105 |
| 12 | 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 | 21.566 |
| 13 | 5 and 12 | 414 |
| 14 | randomized controlled trial.pt. | 485.993 |
| 15 | controlled clinical trial.pt. | 93.178 |
| 16 | randomized.ab. | 449.893 |
| 17 | placebo.ab. | 199.505 |
| 18 | clinical trials as topic.sh. | 187.740 |
| 19 | randomly.ab. | 315.172 |
| 20 | trial.ti. | 202.206 |
| 21 | 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 | 1.228.880 |
| 22 | exp animals/ not humans.sh. | 4.601.725 |
| 23 | 21 not 22 | 1.130.230 |
| 24 | randomized controlled trial.pt. | 485.993 |
| 25 | randomized.mp. | 796.034 |
| 26 | placebo*.mp. | 220.214 |
| 27 | 24 or 25 or 26 | 867.929 |
| 28 | 13 and 23 | 62 |
| 29 | 13 and 27 | 24 |

| | | |
|---|---|---|
| 30 | 28 or 29 | 62 |
| 31 | limit 30 to (english or german) | 62 |
| 32 | remove duplicates from 31 | **61** |

| | | |
|---|---|---|
| **Datenbankname** | EMBASE | |
| **Suchoberfläche** | Ovid | |
| **Datum der Suche** | 24.07.2019 | |
| **Zeitsegment** | 1974 bis Datum der Suche | |
| **Suchfilter** | Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong (6) | |
| **#** | **Suchbegriffe** | **Ergebnis** |
| 1 | exp Waldenstroem macroglobulinemia/ | 6.017 |
| 2 | ((Waldenstro?m* or primary) adj1 (macroglobulin* or macro-globulin*)).mp. | 6.869 |
| 3 | (Waldenstro?m* adj1 (disease* or morbus*)).mp. | 412 |
| 4 | (lymphoplasmacyt* adj1 lymphom*).mp. | 1.432 |
| 5 | 1 or 2 or 3 or 4 | 7.558 |
| 6 | exp rituximab/ | 72.613 |
| 7 | Rituximab.mp. | 75.712 |
| 8 | (Mabthera or Rituxan).mp. | 4.644 |
| 9 | (IDEC-C2B8 or IDECC2B8 or GP2013 or GP 2013).mp. | 162 |
| 10 | (blitzima or reditux or ritemvia or rituxan or rituxin or rituzena or rixathon or riximyo or truxima or tuxella).mp. | 3.206 |
| 11 | (ct p10 or ctp10 or idec 102 or idec102 or r 105 or r105 or rg 105 or rg105 or ro 452294 or ro452294).mp. | 266 |
| 12 | 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 | 75.958 |
| 13 | 5 and 12 | 1.647 |
| 14 | random*.tw. | 1.435.722 |
| 15 | placebo*.mp. | 437.119 |
| 16 | double-blind*.tw. | 200.309 |
| 17 | 14 or 15 or 16 | 1.684.747 |
| 18 | 13 and 17 | 147 |
| 19 | 18 not Medline.cr. | 144 |
| 20 | limit 19 to (english or german) | 144 |
| 21 | remove duplicates from 20 | **124** |

## Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

## Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Suche nach weiteren Untersuchungen mit der zVT für einen möglichen historischen Vergleich

| | |
|---|---|
| **Datenbankname** | Cochrane Central Register of Controlled Trials |
| **Suchoberfläche** | Ovid |
| **Datum der Suche** | 24.07.2019 |
| **Zeitsegment** | 1991 bis Datum der Suche |
| **Suchfilter** | - |

| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
|---|---|---|
| 1 | exp Waldenstrom Macroglobulinemia/ | 32 |
| 2 | ((Waldenstro?m* or primary) adj1 (macroglobulin* or macro-globulin*)).mp. | 160 |
| 3 | (Waldenstro?m* adj1 (disease* or morbus*)).mp. | 11 |
| 4 | (lymphoplasmacyt* adj1 lymphom*).mp. | 54 |
| 5 | 1 or 2 or 3 or 4 | 186 |
| 6 | exp Bortezomib/ or (Bortezomib or Velcade or LDP-341 or LDP341 or PS-341 or PS341 or mg 341 or mg341 or mln 341 or mln341).mp. | 1.857 |
| 7 | exp Rituximab/ or (Rituximab or Mabthera or Rituxan or IDEC-C2B8 or IDECC2B8 or GP2013 or GP 2013 or blitzima or ct p10 or ctp10 or idec 102 or idec102 or reditux or ritemvia or rituxan or rituxin or rituzena or rixathon or riximyo or truxima or tuxella or r 105 or r105 or rg 105 or rg105 or ro 452294 or ro452294).mp. | 4.461 |
| 8 | (Ibrutinib or Imbruvica or PCI32765 or PCI-32765 or CRA032765 or CRA-032765).mp. | 462 |
| 9 | exp Bendamustine/ or (Bendamustin? or Ribomustin? or Treanda or IMET 3393 or IMET3393 or Zimet 3393 or Zimet3393).mp. | 643 |
| 10 | exp Chlorambucil/ or (Chlorambucil or Chloraminophene or Chlorbutin or Leukeran or Lympholysin or Amboclorin CB-1348 or CB1348 or NSC-3088 or NSC3088).mp. | 688 |
| 11 | exp Cladribine/ or (Cladribin? or "2-Chlorodeoxyadenosine" or "2-Chloro-2'-deoxyadenosine" or "2'-Deoxy-2-chloroadenosine" or Leustatin? or biodribin or intocel or leustat or litax or mavenclad or movectro or mylinax or rwj 26251 or rwj26251).mp. | 351 |
| 12 | exp Cyclophosphamide/ or (Cyclophosphamid? or Cytophosphan? or Cytoxan or Cyclophosphan? or Endoxan or Neosar or Procytox or Sendoxan or B-518 or B518 or NSC-26271 or NSC26271).mp. | 12.155 |
| 13 | exp Doxorubicin/ or (Doxorubicin? or Farmiblastina or Ribodoxo or Rubex or Adriamycin or Adriblastin? or Adrimedac or DOXO-cell or DOXOcell or Doxolem or Doxotec or Myocet or Onkodox).mp. | 9.243 |
| 14 | (Fludarabin? or F-ara-A or 2 fluoroara a or 2-fluorovidarabine or 2-fluoroadenine arabinoside or 2-fluoroadenine arabinofuranoside or "9-beta-D-arabinofuranosyl-2-fluoroadenine").mp. | 1.403 |
| 15 | exp Mitoxantrone/ or (Mitoxantron? or Mitozantron? or Mitroxon? or Pralifan or Novantron? or Ralenova or Onkotron? or NSC-279836 or NSC279836 or NSC-287836 or NSC287836 or NSC-299195 or NSC299195 or NSC-301739? or NSC301739? or CL-232325 or CL232325).mp. | 1.406 |
| 16 | exp Vincristine/ or (Vincristin? or Leurocristine or cellcristin or Citomid or Oncovin? or Onkocristin or Vincasar or Farmistin or Vintec or Vincrisul).mp. | 4.281 |

| | | |
|---|---|---|
| 17 | exp Prednisone/ or (Prednison? or Dehydrocortisone or delta-Cortisone or Rectodelt or Sterapred or Ultracorten or Winpred or Cortan or Cortancyl or Panafcort or Cutason or Decortin or Dacortin or Decortisyl or Deltasone or Encorton? or Enkortolon or Kortancyl or Liquid Pred or Meticorten or Orasone or Panasol or Predni Tablinen or Prednidib or Predniment or Pronisone or Sone).mp. | 9.172 |
| 18 | exp Prednisolone/ or (Prednisolon? or Predate or Predonine or Di-Adreson-F or DiAdresonF).mp. | 8.406 |
| 19 | exp Dexamethasone/ or (Dexamethason? or Methylfluorprednisolone or Hexadecadrol or Decameth or Decaspray or Dexasone or Dexpak or Maxidex or Millicorten or Oradexon or Decaject or Hexadrol).mp. | 10.604 |
| 20 | 7 and 10 | 161 |
| 21 | 7 and 9 | 442 |
| 22 | 7 and 12 and 13 and 16 and (17 or 18) | 571 |
| 23 | 7 and 11 | 34 |
| 24 | 6 and 7 and 19 | 30 |
| 25 | 6 and 7 | 175 |
| 26 | 7 and 12 and 14 and 15 | 43 |
| 27 | 7 and 12 and 19 | 100 |
| 28 | 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 | 1.254 |
| 29 | 5 and 28 | 54 |
| 30 | exp "Standard of Care"/ | 209 |
| 31 | ((patient-individual* or individual*) adj2 (therap* or care or treatment*)).mp. | 9.558 |
| 32 | (standard adj2 care).mp. | 23.699 |
| 33 | ((best supportive adj2 care) or BSC).mp. | 1.312 |
| 34 | ((physician* or investigator* or treatment*) adj2 choice).mp. | 5.262 |
| 35 | exp Bortezomib/ | 0 |
| 36 | (Bortezomib or Velcade or LDP-341 or LDP341 or PS-341 or PS341 or mg 341 or mg341 or mln 341 or mln341).mp. | 1.857 |
| 37 | exp Rituximab/ | 0 |
| 38 | (Rituximab or Mabthera or Rituxan or IDEC-C2B8 or IDECC2B8 or GP2013 or GP 2013 or blitzima or ct p10 or ctp10 or idec 102 or idec102 or reditux or ritemvia or rituxan or rituxin or rituzena or rixathon or riximyo or truxima or tuxella or r 105 or r105 or rg 105 or rg105 or ro 452294 or ro452294).mp. | 4.461 |
| 39 | (Ibrutinib or Imbruvica or PCI32765 or PCI-32765 or CRA032765 or CRA-032765).mp. | 462 |
| 40 | 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 | 44.822 |
| 41 | 5 and 40 | 115 |
| 42 | 5 and (28 or 40) | 115 |
| 43 | remove duplicates from 42 | **67** |

| | |
|---|---|
| **Datenbankname** | MEDLINE |
| **Suchoberfläche** | Ovid |
| **Datum der Suche** | 24.07.2019 |
| **Zeitsegment** | 1946 bis Datum der Suche |
| **Suchfilter** | - |

| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
|---|---|---|
| 1 | exp Waldenstrom Macroglobulinemia/ | 5.272 |
| 2 | ((Waldenstro?m* or primary) adj1 (macroglobulin* or macro-globulin*)).mp. | 6.078 |
| 3 | (Waldenstro?m* adj1 (disease* or morbus*)).mp. | 471 |
| 4 | (lymphoplasmacyt* adj1 lymphom*).mp. | 787 |
| 5 | 1 or 2 or 3 or 4 | 6.634 |
| 6 | exp Bortezomib/ or (Bortezomib or Velcade or LDP-341 or LDP341 or PS-341 or PS341 or mg 341 or mg341 or mln 341 or mln341).mp. | 8.405 |
| 7 | exp Rituximab/ or (Rituximab or Mabthera or Rituxan or IDEC-C2B8 or IDECC2B8 or GP2013 or GP 2013 or blitzima or ct p10 or ctp10 or idec 102 or idec102 or reditux or ritemvia or rituxan or rituxin or rituzena or rixathon or riximyo or truxima or tuxella or r 105 or r105 or rg 105 or rg105 or ro 452294 or ro452294).mp. | 21.566 |
| 8 | (Ibrutinib or Imbruvica or PCI32765 or PCI-32765 or CRA032765 or CRA-032765).mp. | 1.724 |
| 9 | exp Bendamustine/ or (Bendamustin? or Ribomustin? or Treanda or IMET 3393 or IMET3393 or Zimet 3393 or Zimet3393).mp. | 1.204 |
| 10 | exp Chlorambucil/ or (Chlorambucil or Chloraminophene or Chlorbutin or Leukeran or Lympholysin or Amboclorin CB-1348 or CB1348 or NSC-3088 or NSC3088).mp. | 5.069 |
| 11 | exp Cladribine/ or (Cladribin? or "2-Chlorodeoxyadenosine" or "2-Chloro-2'-deoxyadenosine" or "2'-Deoxy-2-chloroadenosine" or Leustatin? or biodribin or intocel or leustat or litax or mavenclad or movectro or mylinax or rwj 26251 or rwj26251).mp. | 2.129 |
| 12 | exp Cyclophosphamide/ or (Cyclophosphamid? or Cytophosphan? or Cytoxan or Cyclophosphan? or Endoxan or Neosar or Procytox or Sendoxan or B-518 or B518 or NSC-26271 or NSC26271).mp. | 72.224 |
| 13 | exp Doxorubicin/ or (Doxorubicin? or Farmiblastina or Ribodoxo or Rubex or Adriamycin or Adriblastin? or Adrimedac or DOXO-cell or DOXOcell or Doxolem or Doxotec or Myocet or Onkodox).mp. | 73.762 |
| 14 | (Fludarabin? or F-ara-A or 2 fluoroara a or 2-fluorovidarabine or 2-fluoroadenine arabinoside or 2-fluoroadenine arabinofuranoside or "9-beta-D-arabinofuranosyl-2-fluoroadenine").mp. | 5.701 |
| 15 | exp Mitoxantrone/ or (Mitoxantron? or Mitozantron? or Mitroxon? or Pralifan or Novantron? or Ralenova or Onkotron? or NSC-279836 or NSC279836 or NSC-287836 or NSC287836 or NSC-299195 or NSC299195 or NSC-301739? or NSC301739? or CL-232325 or CL232325).mp. | 6.161 |
| 16 | exp Vincristine/ or (Vincristin? or Leurocristine or cellcristin or Citomid or Oncovin? or Onkocristin or Vincasar or Farmistin or Vintec or Vincrisul).mp. | 30.917 |

| | | |
|---|---|---|
| 17 | exp Prednisone/ or (Prednison? or Dehydrocortisone or delta-Cortisone or Rectodelt or Sterapred or Ultracorten or Winpred or Cortan or Cortancyl or Panafcort or Cutason or Decortin or Dacortin or Decortisyl or Deltasone or Encorton? or Enkortolon or Kortancyl or Liquid Pred or Meticorten or Orasone or Panasol or Predni Tablinen or Prednidib or Predniment or Pronisone or Sone).mp. | 52.113 |
| 18 | exp Prednisolone/ or (Prednisolon? or Predate or Predonine or Di-Adreson-F or DiAdresonF).mp. | 62.906 |
| 19 | exp Dexamethasone/ or (Dexamethason? or Methylfluorprednisolone or Hexadecadrol or Decameth or Decaspray or Dexasone or Dexpak or Maxidex or Millicorten or Oradexon or Decaject or Hexadrol).mp. | 69.384 |
| 20 | 7 and 10 | 313 |
| 21 | 7 and 9 | 632 |
| 22 | 7 and 12 and 13 and 16 and (17 or 18) | 2.565 |
| 23 | 7 and 11 | 237 |
| 24 | 6 and 7 and 19 | 82 |
| 25 | 6 and 7 | 515 |
| 26 | 7 and 12 and 14 and 15 | 65 |
| 27 | 7 and 12 and 19 | 317 |
| 28 | 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 | 4.079 |
| 29 | 5 and 28 | 187 |
| 30 | exp "Standard of Care"/ | 3.200 |
| 31 | ((patient-individual* or individual*) adj2 (therap* or care or treatment*)).mp. | 37.298 |
| 32 | (standard adj2 care).mp. | 38.625 |
| 33 | ((best supportive adj2 care) or BSC).mp. | 3.742 |
| 34 | ((physician* or investigator* or treatment*) adj2 choice).mp. | 39.426 |
| 35 | exp Bortezomib/ | 5.254 |
| 36 | (Bortezomib or Velcade or LDP-341 or LDP341 or PS-341 or PS341 or mg 341 or mg341 or mln 341 or mln341).mp. | 8.405 |
| 37 | exp Rituximab/ | 12.837 |
| 38 | (Rituximab or Mabthera or Rituxan or IDEC-C2B8 or IDECC2B8 or GP2013 or GP 2013 or blitzima or ct p10 or ctp10 or idec 102 or idec102 or reditux or ritemvia or rituxan or rituxin or rituzena or rixathon or riximyo or truxima or tuxella or r 105 or r105 or rg 105 or rg105 or ro 452294 or ro452294).mp. | 21.566 |
| 39 | (Ibrutinib or Imbruvica or PCI32765 or PCI-32765 or CRA032765 or CRA-032765).mp. | 1.724 |
| 40 | 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 | 148.791 |
| 41 | 5 and 40 | 614 |
| 42 | 5 and (28 or 40) | 614 |
| 43 | 42 not ((exp Animals/ or (animal? or non-human? or nonhuman?).mp.) not (exp Humans/ or human?.mp.)) | 614 |
| 44 | randomized controlled trial.pt. or randomized.mp. or placebo*.mp. | 867.929 |

| | | |
|---|---|---|
| 45 | (Clinical Trial or Randomized Controlled Trial or Controlled Clinical Trial or Multicenter Study or Comparative Study).pt. | 2.567.004 |
| 46 | exp Clinical Trial/ or exp Clinical Trials as Topic/ or exp Randomized Controlled Trial/ | 1.080.671 |
| 47 | (trial? or stud???).mp. | 12.239.211 |
| 48 | 44 or 45 or 46 or 47 | 12.260.105 |
| 49 | 43 and 48 | 350 |
| 50 | limit 49 to (english or german) | 338 |
| 51 | remove duplicates from 50 | **335** |

| | |
|---|---|
| **Datenbankname** | EMBASE |
| **Suchoberfläche** | Ovid |
| **Datum der Suche** | 24.07.2019 |
| **Zeitsegment** | 1974 bis Datum der Suche |
| **Suchfilter** | - |

| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
|---|---|---|
| 1 | exp Waldenstroem macroglobulinemia/ | 6.017 |
| 2 | ((Waldenstro?m* or primary) adj1 (macroglobulin* or macro-globulin*)).mp. | 6.869 |
| 3 | (Waldenstro?m* adj1 (disease* or morbus*)).mp. | 412 |
| 4 | (lymphoplasmacyt* adj1 lymphom*).mp. | 1.432 |
| 5 | 1 or 2 or 3 or 4 | 7.558 |
| 6 | exp bortezomib/ or (Bortezomib or Velcade or LDP-341 or LDP341 or PS-341 or PS341 or mg 341 or mg341 or mln 341 or mln341).mp. | 29.137 |
| 7 | exp rituximab/ or (Rituximab or Mabthera or Rituxan or IDEC-C2B8 or IDECC2B8 or GP2013 or GP 2013 or blitzima or ct p10 or ctp10 or idec 102 or idec102 or reditux or ritemvia or rituxan or rituxin or rituzena or rixathon or riximyo or truxima or tuxella or r 105 or r105 or rg 105 or rg105 or ro 452294 or ro452294).mp. | 75.958 |
| 8 | exp ibrutinib/ or (Ibrutinib or Imbruvica or PCI32765 or PCI-32765 or CRA032765 or CRA-032765).mp. | 5.452 |
| 9 | exp bendamustine/ or (Bendamustin? or Ribomustin? or Treanda or IMET 3393 or IMET3393 or Zimet 3393 or Zimet3393).mp. | 6.100 |
| 10 | exp chlorambucil/ or (Chlorambucil or Chloraminophene or Chlorbutin or Leukeran or Lympholysin or Amboclorin CB-1348 or CB1348 or NSC-3088 or NSC3088).mp. | 17.995 |
| 11 | exp cladribine/ or (Cladribin? or "2-Chlorodeoxyadenosine" or "2-Chloro-2'-deoxyadenosine" or "2'-Deoxy-2-chloroadenosine" or Leustatin? or biodribin or intocel or leustat or litax or mavenclad or movectro or mylinax or rwj 26251 or rwj26251).mp. | 6.754 |
| 12 | exp cyclophosphamide/ or (Cyclophosphamid? or Cytophosphan? or Cytoxan or Cyclophosphan? or Endoxan or Neosar or Procytox or Sendoxan or B-518 or B518 or NSC-26271 or NSC26271).mp. | 215.334 |
| 13 | exp doxorubicin/ or (Doxorubicin? or Farmiblastina or Ribodoxo or Rubex or Adriamycin or Adriblastin? or Adrimedac or DOXO-cell or DOXOcell or Doxolem or Doxotec or Myocet or Onkodox).mp. | 188.742 |
| 14 | exp fludarabine/ or (Fludarabin? or F-ara-A or 2 fluoroara a or 2-fluorovidarabine or 2-fluoroadenine arabinoside or 2-fluoroadenine arabinofuranoside or "9-beta-D-arabinofuranosyl-2-fluoroadenine").mp. | 27.513 |
| 15 | exp mitoxantrone/ or (Mitoxantron? or Mitozantron? or Mitroxon? or Pralifan or Novantron? or Ralenova or Onkotron? or NSC-279836 or NSC279836 or NSC-287836 or NSC287836 or NSC-299195 or NSC299195 or NSC-301739? or NSC301739? or CL-232325 or CL232325).mp. | 23.361 |
| 16 | exp vincristine/ or (Vincristin? or Leurocristine or cellcristin or Citomid or Oncovin? or Onkocristin or Vincasar or Farmistin or Vintec or Vincrisul).mp. | 105.217 |

| | | |
|---|---|---|
| 17 | exp prednisone/ or (Prednison? or Dehydrocortisone or delta-Cortisone or Rectodelt or Sterapred or Ultracorten or Winpred or Cortan or Cortancyl or Panafcort or Cutason or Decortin or Dacortin or Decortisyl or Deltasone or Encorton? or Enkortolon or Kortancyl or Liquid Pred or Meticorten or Orasone or Panasol or Predni Tablinen or Prednidib or Predniment or Pronisone or Sone).mp. | 169.077 |
| 18 | exp prednisolone/ or (Prednisolon? or Predate or Predonine or Di-Adreson-F or DiAdresonF).mp. | 132.621 |
| 19 | exp dexamethasone/ or (Dexamethason? or Methylfluorprednisolone or Hexadecadrol or Decameth or Decaspray or Dexasone or Dexpak or Maxidex or Millicorten or Oradexon or Decaject or Hexadrol).mp. | 155.966 |
| 20 | 7 and 10 | 3.647 |
| 21 | 7 and 9 | 3.999 |
| 22 | 7 and 12 and 13 and 16 and (17 or 18) | 13.278 |
| 23 | 7 and 11 | 1.590 |
| 24 | 6 and 7 and 19 | 1.137 |
| 25 | 6 and 7 | 3.863 |
| 26 | 7 and 12 and 14 and 15 | 1.216 |
| 27 | 7 and 12 and 19 | 4.307 |
| 28 | 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 | 22.374 |
| 29 | 5 and 28 | 1.021 |
| 30 | ((patient-individual* or individual*) adj2 (therap* or care or treatment*)).mp. | 55.383 |
| 31 | (standard adj2 care).mp. | 67.991 |
| 32 | ((best supportive adj2 care) or BSC).mp. | 7.138 |
| 33 | ((physician* or investigator* or treatment*) adj2 choice).mp. | 58.407 |
| 34 | exp bortezomib/ | 28.096 |
| 35 | (Bortezomib or Velcade or LDP-341 or LDP341 or PS-341 or PS341 or mg 341 or mg341 or mln 341 or mln341).mp. | 29.137 |
| 36 | exp rituximab/ | 72.613 |
| 37 | (Rituximab or Mabthera or Rituxan or IDEC-C2B8 or IDECC2B8 or GP2013 or GP 2013 or blitzima or ct p10 or ctp10 or idec 102 or idec102 or reditux or ritemvia or rituxan or rituxin or rituzena or rixathon or riximyo or truxima or tuxella or r 105 or r105 or rg 105 or rg105 or ro 452294 or ro452294).mp. | 75.958 |
| 38 | exp ibrutinib/ | 5.138 |
| 39 | (Ibrutinib or Imbruvica or PCI32765 or PCI-32765 or CRA032765 or CRA-032765).mp. | 5.452 |
| 40 | 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 | 287.646 |
| 41 | 5 and 40 | 2.164 |
| 42 | 5 and (28 or 40) | 2.164 |
| 43 | 42 not ((exp animal/ or (animal? or non-human? or nonhuman?).mp.) not (exp human/ or human?.mp.)) | 2.150 |
| 44 | random*.tw. or placebo*.mp. or double-blind*.tw. | 1.684.747 |

| | | |
|---|---|---|
| 45 | exp clinical trial/ or exp "clinical trial (topic)"/ or exp "multicenter study (topic)"/ | 1.698.779 |
| 46 | (trial? or stud???).mp. | 18.070.829 |
| 47 | 44 or 45 or 46 | 18.212.886 |
| 48 | 43 and 47 | 1.517 |
| 49 | 48 not Medline.cr. | 1.486 |
| 50 | limit 49 to (english or german) | 1.463 |
| 51 | remove duplicates from 50 | **1.164** |

## 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]<br><br>IBRUTINIB OR IMBRUVICA OR PCI32765 OR PCI-32765 OR CRA032765 OR CRA-032765 [Title]<br><br>IBRUTINIB OR IMBRUVICA OR PCI32765 OR PCI-32765 OR CRA032765 OR CRA-032765 [Active substance]<br><br>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 Rituximab für einen möglichen indirekten Vergleich

| | |
|---|---|
| **Studienregister** | clinicaltrials.gov |
| **Internetadresse** | http://www.clinicaltrials.gov |
| **Datum der Suche** | 22.07.2019 |
| **Suchstrategie** | ((WALDENSTROM MACROGLOBULINEMIA) OR (LYMPHOPLASMACYTIC LYMPHOMA) OR (MACROGLOBULINEMIA WALDENSTROM) OR (PRIMARY MACROGLOBULINEMIA) OR (MACROGLOBULINEMIA WALDENSTROEM)) AND (RITUXIMAB OR (GP 2013) OR (CT P10) OR CTP10 OR (R 105) OR (RG 105)) [Other Terms] |
| **Treffer** | 116 |

| | |
|---|---|
| **Studienregister** | EU clinical trials register |
| **Internetadresse** | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search |
| **Datum der Suche** | 22.07.2019 |
| **Suchstrategie** | ((WALDENSTROM MACROGLOBULINEMIA) OR (LYMPHOPLASMACYTIC LYMPHOMA) OR (MACROGLOBULINEMIA WALDENSTROM) OR (PRIMARY MACROGLOBULINEMIA) OR (MACROGLOBULINEMIA WALDENSTROEM)) AND (RITUXIMAB OR (GP 2013) OR (CT P10) OR CTP10 OR (R 105) OR (RG 105)) [Search Term] |
| **Treffer** | 30 |

| | |
|---|---|
| **Studienregister** | ICTRP Search Portal |
| **Internetadresse** | http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx |
| **Datum der Suche** | 22.07.2019 |
| **Suchstrategie** | WALDENSTROM AND MACROGLOBULINEMIA AND RITUXIMAB OR MORBUS AND WALDENSTROM AND RITUXIMAB OR LYMPHOPLASMACYTIC AND LYMPHOMA AND RITUXIMAB OR PRIMARY AND MACROGLOBULINEMIA AND RITUXIMAB OR WALDENSTROM AND MACROGLOBULINEMIA AND MABTHERA OR MORBUS AND WALDENSTROM AND MABTHERA OR LYMPHOPLASMACYTIC AND LYMPHOMA AND MABTHERA OR PRIMARY AND MACROGLOBULINEMIA AND MABTHERA OR WALDENSTROM AND MACROGLOBULINEMIA AND RITUXAN OR MORBUS AND WALDENSTROM AND RITUXAN OR LYMPHOPLASMACYTIC AND LYMPHOMA AND RITUXAN OR PRIMARY AND MACROGLOBULINEMIA AND RITUXAN OR WALDENSTROM AND MACROGLOBULINEMIA AND IDEC-C2B8 OR MORBUS AND WALDENSTROM AND IDEC-C2B8 OR LYMPHOPLASMACYTIC AND LYMPHOMA AND IDEC-C2B8 OR PRIMARY AND MACROGLOBULINEMIA AND IDEC-C2B8 OR WALDENSTROM AND MACROGLOBULINEMIA AND GP2013 OR MORBUS AND WALDENSTROM AND GP2013 OR LYMPHOPLASMACYTIC AND LYMPHOMA AND GP2013 OR PRIMARY AND MACROGLOBULINEMIA AND GP2013 OR WALDENSTROM AND MACROGLOBULINEMIA AND GP AND 2013 OR MORBUS AND WALDENSTROM AND GP AND 2013 OR LYMPHOPLASMACYTIC AND LYMPHOMA AND GP AND 2013 OR PRIMARY AND MACROGLOBULINEMIA AND GP AND 2013 OR WALDENSTROM AND MACROGLOBULINEMIA AND REDITUX OR MORBUS AND WALDENSTROM AND REDITUX OR LYMPHOPLASMACYTIC AND LYMPHOMA AND REDITUX OR PRIMARY AND MACROGLOBULINEMIA AND REDITUX OR WALDENSTROM AND MACROGLOBULINEMIA AND RITUXIN OR MORBUS AND WALDENSTROM AND RITUXIN OR LYMPHOPLASMACYTIC AND LYMPHOMA AND RITUXIN OR PRIMARY AND MACROGLOBULINEMIA AND RITUXIN OR WALDENSTROM AND MACROGLOBULINEMIA AND RIXATHON OR MORBUS AND WALDENSTROM AND RIXATHON OR LYMPHOPLASMACYTIC AND LYMPHOMA AND RIXATHON OR PRIMARY AND MACROGLOBULINEMIA AND RIXATHON OR WALDENSTROM AND MACROGLOBULINEMIA AND TRUXIMA OR MORBUS AND WALDENSTROM AND TRUXIMA OR LYMPHOPLASMACYTIC AND LYMPHOMA AND TRUXIMA OR PRIMARY AND MACROGLOBULINEMIA AND TRUXIMA OR WALDENSTROM AND MACROGLOBULINEMIA AND CT AND P10 OR MORBUS AND WALDENSTROM AND CT AND P10 OR LYMPHOPLASMACYTIC AND LYMPHOMA AND CT AND P10 OR PRIMARY AND MACROGLOBULINEMIA AND CT AND P10 OR WALDENSTROM AND MACROGLOBULINEMIA AND IDEC AND 102 OR MORBUS AND WALDENSTROM AND IDEC AND 102 OR LYMPHOPLASMACYTIC AND LYMPHOMA AND IDEC AND 102 OR PRIMARY AND MACROGLOBULINEMIA AND IDEC AND 102 OR WALDENSTROM AND MACROGLOBULINEMIA AND RO AND 452294 OR MORBUS AND WALDENSTROM AND RO AND 452294 OR LYMPHOPLASMACYTIC AND LYMPHOMA AND RO AND 452294 OR PRIMARY AND MACROGLOBULINEMIA AND RO AND 452294 [Search Term] |
| **Treffer** | 57 |

| | |
|---|---|
| **Studienregister** | Klinische Prüfungen PharmNet.Bund |
| **Internetadresse** | www.pharmnet-bund.de |
| **Datum der Suche** | 22.07.2019 |
| **Suchstrategie** | RITUXIMAB OR MABTHERA OR RITUXAN OR GP2013 OR CT P10 OR IDEC 102 AND WALDENSTROEM MACROGLOBULINEMIA [Textfelder]<br><br>RITUXIMAB OR MABTHERA OR RITUXAN OR GP2013 OR CT P10 OR IDEC 102 AND LYMPHOPLASMACYTIC LYMPHOMA [Textfelder]<br><br>RITUXIMAB OR MABTHERA OR RITUXAN OR GP2013 OR CT P10 OR IDEC 102 AND WALDENSTROEM MACROGLOBULINEMIA [Title]<br><br>RITUXIMAB OR MABTHERA OR RITUXAN OR GP2013 OR CT P10 OR IDEC 102 AND LYMPHOPLASMACYTIC LYMPHOMA [Title]<br><br>RITUXIMAB OR MABTHERA OR RITUXAN OR GP2013 OR CT P10 OR IDEC 102 AND WALDENSTROEM MACROGLOBULINEMIA [Active substance/Textfelder]<br><br>RITUXIMAB OR MABTHERA OR RITUXAN OR GP2013 OR CT P10 OR IDEC 102 AND LYMPHOPLASMACYTIC LYMPHOMA [Active substance/Textfelder]<br><br>RITUXIMAB OR MABTHERA OR RITUXAN OR GP2013 OR CT P10 OR IDEC 102 AND WALDENSTROEM MACROGLOBULINEMIA [Product name/code/Textfelder]<br><br>RITUXIMAB OR MABTHERA OR RITUXAN OR GP2013 OR CT P10 OR IDEC 102 AND LYMPHOPLASMACYTIC LYMPHOMA [Product name/code/Textfelder] |
| **Treffer** | 10 |

## Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

## Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Suche nach weiteren Untersuchungen mit der zVT für einen möglichen historischen Vergleich

| | |
|---|---|
| **Studienregister** | clinicaltrials.gov |
| **Internetadresse** | http://www.clinicaltrials.gov |
| **Datum der Suche** | 19.07.2019 |
| **Suchstrategie** | (WALDENSTROM MACROGLOBULINEMIA) OR (WALDENSTROEM MACROGLOBULINEMIA) OR (MORBUS WALDENSTROM) OR (MORBUS WALDENSTROEM) OR (LYMPHOPLASMACYTIC LYMPHOMA) OR (MACROGLOBULINEMIA WALDENSTROM) OR (MACROGLOBULINEMIA WALDENSTROEM) OR (PRIMARY MACROGLOBULINEMIA) [Other Terms] |
| **Treffer** | 494 |

| | |
|---|---|
| **Studienregister** | EU clinical trials register |
| **Internetadresse** | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search |
| **Datum der Suche** | 19.07.2019 |
| **Suchstrategie** | (WALDENSTROM MACROGLOBULINEMIA) OR (WALDENSTROEM MACROGLOBULINEMIA) OR (MORBUS WALDENSTROM) OR (MORBUS WALDENSTROEM) OR (LYMPHOPLASMACYTIC LYMPHOMA) OR (MACROGLOBULINEMIA WALDENSTROM) OR (MACROGLOBULINEMIA WALDENSTROEM) OR (PRIMARY MACROGLOBULINEMIA) [Search Term] |
| **Treffer** | 48 |

| | |
|---|---|
| **Studienregister** | ICTRP Search Portal |
| **Internetadresse** | http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx |
| **Datum der Suche** | 19.07.2019 |
| **Suchstrategie** | WALDENSTROM MACROGLOBULINEMIA OR WALDENSTROEM MACROGLOBULINEMIA OR MORBUS WALDENSTROM OR MORBUS WALDENSTROEM OR LYMPHOPLASMACYTIC LYMPHOMA OR MACROGLOBULINEMIA WALDENSTROM OR MACROGLOBULINEMIA WALDENSTROEM OR PRIMARY MACROGLOBULINEMIA [Search Term] |
| **Treffer** | 306 |

| | |
|---|---|
| **Studienregister** | Klinische Prüfungen PharmNet.Bund |
| **Internetadresse** | www.pharmnet-bund.de |
| **Datum der Suche** | 19.07.2019 |
| **Suchstrategie** | WALDENSTROM MACROGLOBULINEMIA OR WALDENSTROEM MACROGLOBULINEMIA OR MORBUS WALDENSTROM OR MORBUS WALDENSTROEM OR LYMPHOPLASMACYTIC LYMPHOMA OR MACROGLOBULINEMIA WALDENSTROM OR MACROGLOBULINEMIA WALDENSTROEM OR PRIMARY MACROGLOBULINEMIA [Textfelder]<br><br>WALDENSTROM MACROGLOBULINEMIA OR WALDENSTROEM MACROGLOBULINEMIA OR MORBUS WALDENSTROM OR MORBUS WALDENSTROEM OR LYMPHOPLASMACYTIC LYMPHOMA OR MACROGLOBULINEMIA WALDENSTROM OR MACROGLOBULINEMIA WALDENSTROEM OR PRIMARY MACROGLOBULINEMIA [Title] |
| **Treffer** | 11 |

## 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. | Dimopoulos M, Tedeschi A, Trotman J, Garcia-Sanz R, Mac-Donald D, Leblond V, et al. *Multinational, randomized phase 3 trial of ibrutinib-rituximab vs placebo-rituximab in patients with Waldenstrom's macroglobulinemia.* HemaSphere. 2018;2(Supplement 2):375. | Publikationstyp |
| 2. | Dimopoulos MA, Leleu X, Matous J, MacDonald D, Trotman J, Oriol A, et al. *A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study of rituximab with or without ibrutinib for Waldenstrom's macroglobulinemia (PCYC-1127-CA).* 2015;33(15 SUPPL. 1). | Publikationstyp |
| 3. | Dimopoulos MA, Tedeschi A, Trotman J, Garcia-Sanz R, MacDonald D, Leblond V, et al. *Randomized phase 3 trial of ibrutinib/rituximab vs placebo/rituximab in Waldenstrom's macroglobulinemia.* 2018;36(15). | Publikationstyp |
| 4. | Isaac D. *Combination of ibrutinib and rituximab prolongs progression-free survival in Waldenstrom macroglobulinemia.* Journal of Clinical Outcomes Management. 2018;25(9):400. | Publikationstyp |
| 5. | Karlin L, Besson H, Tapprich C, Garside J, Salles G. *Efficacy of ibrutinib-rituximab versus real-world (RW) treatments for patients with Waldenstrom's macroglobulinemia (WM): Adjusted comparison of innovate and the Lyon-Sud RW database.* Blood. 2018;132(Suppl. 1). | Publikationstyp |
| 6. | Trotman J, Dimopoulos MA, Tedeschi A, Matous JV, Heffner LT, Shustik C, et al. *Patient-reported outcomes (PROS) with ibrutinib: Substudy of innovatetm for waldenstrom macroglobulinemia (WM).* Haematologica. 2017;102(Supplement 2):510. | 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 zVT für einen möglichen historischen Vergleich

| Nr. | Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente | Ausschlussgrund |
|---|---|---|
| 1. | Bhatwadekar SS, Koranne A, Khadse S, Shah B, Desai D, Kachchhi U, et al. *Efficacy and safety of rituximab biosimilar in B-cell lymphoma patients treated with chemo immunotherapy: Single-centre retrospective analysis.* Hematological Oncology. 2015;33(SUPPL. 1):288. | Publikationstyp |
| 2. | Brandefors L, Melin B, Lindh J, Lundqvist K, Kimby E. *Prognostic factors and primary treatment for Waldenstrom macroglobulinemia - a Swedish Lymphoma Registry study.* British Journal of Haematology. 2018;183(4):564. | Intervention |
| 3. | Buske C, Sadullah S, Kastritis E, Tedeschi A, Garcia-Sanz R, Bolkun L, et al. *Treatment and outcome patterns in European patients with Waldenstrom's macroglobulinaemia: a large, observational, retrospective chart review.* The Lancet Haematology. 2018;5(7):e299. | Intervention |
| 4. | Buske C, Sadullah S, Kastritis E, Tedeschi A, Garcia-Sanz R, Bolkun L, et al. *Treatment and outcome patterns in patients with relapsed Waldenstrom Macroglobulinemia from a large observational Pan-European data platform.* Oncology Research and Treatment. 2016;39(Supplement 3):119. | Publikationstyp |
| 5. | Castillo JJ, Kanan S, Meid K, Hunter ZR, Treon SP. *Histological transformation in patients with waldenstrom macroglobulinemia.* Hematological Oncology. 2015;33(SUPPL. 1):204. | Publikationstyp |
| 6. | Hensel M, Brust J, Ploger C, Schuster D, Memmer M, Hensel L, et al. *Treatment and outcome of patients with Waldenstrom's Macroglobulinemia (WM) in private oncology practices and a university hospital.* Onkologie. 2011;34(SUPPL. 6):268. | Publikationstyp |
| 7. | Hensel M, Brust J, Ploger C, Schuster D, Memmer ML, Franz-Werner J, et al. *Excellent long-term survival of 170 patients with Waldenstrom's macroglobulinemia treated in private oncology practices and a university hospital.* Annals of hematology. 2012;91(12):1923. | Intervention |
| 8. | Ioakimidis L, Patterson CJ, Hunter ZR, Soumerai JD, Manning RJ, Turnbull B, et al. *Comparative outcomes following CP-R, CVP-R, and CHOP-R in Waldenstrom's macroglobulinemia.* Clinical lymphoma & myeloma. 2009;9(1):62. | Intervention |
| 9. | Kastritis E, Kyrtsonis MC, Hatjiharissi E, Symeonidis AS, Vassou A, Repousis P, et al. *Competing risk survival analysis in patients with symptomatic waldenstrom's macroglobulinemia (WM): Disease unrelated mortality accounts for differences in survival in patients >75 years.* Blood. 2013;122(21). | Publikationstyp |
| 10. | Kastritis E, Kyrtsonis M-C, Hatjiharissi E, Symeonidis A, Michalis E, Repoussis P, et al. *No significant improvement in the outcome of patients with Waldenstrom's macroglobulinemia treated over the last 25 years.* American journal of hematology. 2011;86(6):479. | Intervention |
| 11. | Kristinsson SY, Eloranta S, Dickman PW, Andersson TML, Turesson I, Landgren O, et al. *Patterns of survival in lymphoplasmacytic lymphoma/Waldenstrom macroglobulinemia: a population-based study of 1,555 patients diagnosed in Sweden from 1980 to 2005.* American journal of hematology. 2013;88(1):60. | Intervention |

| | | |
|---|---|---|
| 12. | Olszewski AJ, Chen C, Gutman R, Treon SP, Castillo JJ. *Comparative outcomes of immunochemotherapy regimens in Waldenstrom macroglobulinaemia.* British Journal of Haematology. 2017;179(1):106. | Intervention |
| 13. | Paludo J, Abeykoon JP, Shreders A, Ansell SM, Kumar S, Ailawadhi S, et al. *Bendamustine and rituximab (BR) versus dexamethasone, rituximab, and cyclophosphamide (DRC) in patients with Waldenstrom macroglobulinemia.* Annals of hematology. 2018;97(8):1417. | Intervention |
| 14. | Saito A, Isoda A, Kojima M, Yokohama A, Tsukune Y, Sasaki M, et al. *Retrospective analysis of prognostic factors for Waldenström macroglobulinemia: a multicenter cooperative study in Japan. International Journal of Hematology.* 2017;106(5):681. | Population |
| 15. | Saito A, Isoda A, Kojima M, Yokohama A, Tsukune Y, Sasaki M, et al. *Retrospective analysis of prognostic factors for Waldenström macroglobulinemia: a multicenter cooperative study in Japan.* International Journal of Hematology. 2017;106(5):681. | Duplikat |
| 16. | Sajid R, Siddiqui SH, Shaikh U, Adil S. *Clinicopathologic spectrum of Waldenström's macroglobulinemia: A single center experience.* Indian Journal of Pathology and Microbiology. 2010;53(3):496. | Endpunkte |
| 17. | Solorzano S, Martinez-Chamorro C, Panizo C, Quero C, Deben G, Paz J, et al. *Bendamustine in combination with rituximab as first-line treatment for indolent non-hodgkin lymphoma: Retrospective analysis of An Spanish registry.* Blood. 2013;122(21). | Publikationstyp |
| 18. | Weide R, Feiten S, Friesenhahn V, Heymanns J, Kleboth K, Thomalla J, et al. *Bendamustine and rituximab achieve a major survival improvement of patients with morbus waldenström in routine care.* Blood. 2013;122(21). | Publikationstyp |
| 19. | Zheng Y-H, Xu L, Cao C, Feng J, Tang H-L, Shu M-M, et al. *Rituximab-based combination therapy in patients with Waldenstrom macroglobulinemia: a systematic review and meta-analysis.* OncoTargets and therapy. 2019;12:2751. | Intervention |

## 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 | Intervention |
| 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 |
| 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 |

| Nr. | Studienbe-zeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschluss-grund |
|---|---|---|---|
| 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 |
| 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 |

| Nr. | Studienbe-zeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschluss-grund |
|---|---|---|---|
| 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 |
| 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 | Population |

| Nr. | Studienbe-zeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschluss-grund |
|---|---|---|---|
| 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 |
| 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 | Population |
| 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 |

| Nr. | Studienbe-zeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschluss-grund |
|---|---|---|---|
| 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 | 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 Hemopatias 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 Ósea 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 |

| Nr. | Studienbe-zeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschluss-grund |
|---|---|---|---|
| 63 | NCT02692248 | Grupo Español de Linfomas y Transplante Autólogo de Médula Ósea 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 |
| 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 |

| Nr. | Studienbe-zeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschluss-grund |
|---|---|---|---|
| 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 |
| 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 |

| Nr. | Studienbe-zeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschluss-grund |
|---|---|---|---|
| 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 |
| 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 |

| Nr. | Studienbe-zeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschluss-grund |
|---|---|---|---|
| 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 |
| 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 |

| Nr. | Studienbe-zeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschluss-grund |
|---|---|---|---|
| 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 |
| 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 |

| Nr. | Studienbe-zeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschluss-grund |
|---|---|---|---|
| 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 |
| 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 | Population |
| 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 |

| Nr. | Studienbe-zeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschluss-grund |
|---|---|---|---|
| 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 |
| 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 | Population |
| 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 |
| 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 |

| Nr. | Studienbe-zeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschluss-grund |
|---|---|---|---|
| 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 |
| 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 |

| Nr. | Studienbe-zeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschluss-grund |
|---|---|---|---|
| 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 |
| 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 |

| Nr. | Studienbe-zeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschluss-grund |
|---|---|---|---|
| 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 |
| 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 |

| Nr. | Studienbe-zeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschluss-grund |
|---|---|---|---|
| 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 |
| 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 |

| Nr. | Studienbe-zeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschluss-grund |
|---|---|---|---|
| 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 |
| 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 |

| Nr. | Studienbe-zeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschluss-grund |
|---|---|---|---|
| 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 | Population |
| 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 |
| 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 | Population |
| 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 | Population |
| 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 | Population |

| Nr. | Studienbe-zeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschluss-grund |
|---|---|---|---|
| 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 |
| 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 |

| Nr. | Studienbe-zeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschluss-grund |
|---|---|---|---|
| 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 |
| 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 |

| Nr. | Studienbe-zeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschluss-grund |
|---|---|---|---|
| 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 | Population |
| 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 |

| Nr. | Studienbe-zeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschluss-grund |
|---|---|---|---|
| 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 | 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 | Population |
| 238 | 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 |
| 239 | 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 |
| 240 | 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 |
| 241 | 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 |
| 242 | 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 |

| Nr. | Studienbe-zeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschluss-grund |
|---|---|---|---|
| 243 | 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 |
| 244 | 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 |
| 245 | 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 |
| 246 | 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 |
| 247 | 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 |
| 248 | 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 |
| 249 | 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 |
| 250 | 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 |
| 251 | 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 |
| 252 | 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 |

| Nr. | Studienbe-zeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschluss-grund |
|---|---|---|---|
| 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 |
| 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 |

| Nr. | Studienbe-zeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschluss-grund |
|---|---|---|---|
| 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 |
| 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 |

| Nr. | Studienbe-zeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschluss-grund |
|---|---|---|---|
| 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 |
| 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 | Population |

| Nr. | Studienbe-zeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschluss-grund |
|---|---|---|---|
| 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 | Intervention |
| 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 |
| 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 |

| Nr. | Studienbe-zeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschluss-grund |
|---|---|---|---|
| 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 | Population |
| 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 |

| Nr. | Studienbe-zeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschluss-grund |
|---|---|---|---|
| 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 |
| 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 |

| Nr. | Studienbe-zeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschluss-grund |
|---|---|---|---|
| 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 |
| 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 |

| Nr. | Studienbe-zeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschluss-grund |
|---|---|---|---|
| 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 |
| 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 España y que actúa 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 | Universität zu Köln. 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 | Population |

| Nr. | Studienbe-zeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschluss-grund |
|---|---|---|---|
| 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 |
| 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 | Population |
| *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 | Ausschlussgrund |
|---|---|---|---|
| *Clinical Trials.GOV** | | | |
| 1 | NCT00783367 | Abramson Cancer Center of the University of Pennsylvania. 2019 Apr 17. ClinicalTrials.gov: Combination Therapy Using Lenalidomide (Revlimid)- Low Dose Dexamethasone and Rituximab for Treatment of Rituximab-Resistant, Non-Aggressive B-Cell Lymphomas. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00783367 | Intervention |
| 2 | NCT02257242 | Adam Olszewski Spectrum Pharmaceuticals IRIHTMHBU. 2019 Jul 9. ClinicalTrials.gov: Vincristine Sulfate Liposome Injection (Marqibo┬«), Bendamustine and RituximabÔÇöPhase I Trial in Indolent B-cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02257242 | Intervention |
| 3 | NCT01429025 | Alliance for Clinical Trials in Oncology National Cancer Institute (NCI) Celgene Corporation. 2019 Jan 24. ClinicalTrials.gov: Rituximab, Bendamustine Hydrochloride, and Lenalidomide in Treating Patients With Refractory or Relapsed Indolent Non-Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01429025 | Intervention |
| 4 | NCT02384954 | Altor BioScience. 2019 Apr 25. ClinicalTrials.gov: QUILT-3.002: ALT-803 in Patients With Relapse/Refractory iNHL in Conjunction With Rituximab. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02384954 | Intervention |
| 5 | NCT00521261 | Barbara Ann Karmanos Cancer Institute National Cancer Institute (NCI). 2014 Mrz 5. ClinicalTrials.gov: Donor T Cells, Low-Dose Aldesleukin, and Low-Dose GM-CSF After Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00521261 | Studientyp |

| Nr. | Studienbe-zeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|---|---|---|---|
| 6 | NCT01116232 | Barbara Ann Karmanos Cancer Institute National Cancer Institute (NCI). 2019 Mrz 26. ClinicalTrials.gov: Sirolimus, Tacrolimus, Thymoglobulin and Rituximab as Graft-versus-Host-Disease Prophylaxis in Patients Undergoing Haploidentical and HLA Partially Matched Donor Hematopoietic Cell Transplantation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01116232 | Intervention |
| 7 | NCT02626455 | Bayer. 2019 Jul 4. ClinicalTrials.gov: Study of Copanlisib in Combination With Standard Immunochemotherapy in Relapsed Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma (iNHL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02626455 | Intervention |
| 8 | NCT00989586 | Beth Christian Immunomedics IOSUCCC. 2017 Feb 6. ClinicalTrials.gov: Veltuzumab and Milatuzumab in Treating Patients With Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00989586 | Intervention |
| 9 | NCT02898259 | Brian Hill MPTCCCCCC. 2019 Mai 23. ClinicalTrials.gov: Lenalidomide, Ixazomib, and Rituximab as Front-Line Therapy for High Risk Indolent B-Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02898259 | Intervention |
| 10 | NCT01119794 | Brown University Rhode Island Hospital The Miriam Hospital Memorial Hospital of Rhode Island Dartmouth-Hitchcock Medical Center. 2015 Aug 26. ClinicalTrials.gov: Ofatumumab and Bortezomib for Patients With Low-grade B-cell Non-hodgkin Lymphoma That Relapse After Rituximab. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01119794 | Intervention |
| 11 | NCT02933320 | Cancer Research UK. 2018 Feb 2. ClinicalTrials.gov: BI-1206 and an Anti-CD20 Antibody in Patients With CD32b Positive B-cell Lymphoma or Leukaemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02933320 | Intervention |
| 12 | NCT01045928 | Case Comprehensive Cancer Center. 2015 Nov 26. ClinicalTrials.gov: Lenalidomide And Rituximab as Maintenance Therapy in Treating Patients With B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01045928 | Intervention |
| 13 | 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 | Intervention |
| 14 | NCT00720135 | City of Hope Medical Center National Cancer Institute (NCI). 2015 Jun 8. ClinicalTrials.gov: Fusion Protein Cytokine Therapy After Rituximab in Treating Patients With B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00720135 | Intervention |
| 15 | NCT00577278 | City of Hope Medical Center National Cancer Institute (NCI). 2019 Mai 3. ClinicalTrials.gov: Yttrium Y 90 Ibritumomab Tiuxetan, Rituximab, Indium In-111 Ibritumomab Tiuxetan, Fludarabine, Melphalan, and Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00577278 | Intervention |

| Nr. | Studienbe-zeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|---|---|---|---|
| 16 | NCT00142155 | Dana-Farber Cancer Institute. 2011 Jun 27. ClinicalTrials.gov: Correlation of FC Gamma RIIIA Receptor Response in Patients With Waldenstrom's Macroglobulinemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00142155 | Vergleichstherapie |
| 17 | NCT01470196 | Dana-Farber Cancer Institute Amgen. 2018 Nov 20. ClinicalTrials.gov: Carfilzomib, Rituximab and Dexamethasone in Waldenstrom's Macroglobulinemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01470196 | Intervention |
| 18 | NCT00142168 | Dana-Farber Cancer Institute Beth Israel Deaconess Medical Center Brigham and Women's Hospital Celgene Corporation Genentech I. 2016 Apr 21. ClinicalTrials.gov: CC-5013 (Lenalidomide) and Rituximab in Waldenstrom's Macroglobulinemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00142168 | Intervention |
| 19 | NCT00250926 | Dana-Farber Cancer Institute Beth Israel Deaconess Medical Center Millennium Pharmaceuticals I. 2016 Apr 8. ClinicalTrials.gov: Study of the Combination of Bortezomib, Dexamethasone, and Rituximab in Patients With Waldenstroms Macroglobulinemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00250926 | Intervention |
| 20 | NCT00422799 | Dana-Farber Cancer Institute Millennium Pharmaceuticals I. 2018 Jan 26. ClinicalTrials.gov: Combination Bortezomib and Rituximab in Patients With Waldenstrom's Macroglobulinemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00422799 | Intervention |
| 21 | NCT02400437 | Dana-Farber Cancer Institute Millennium Pharmaceuticals I. 2019 Mai 2. ClinicalTrials.gov: Trial of Ixazomib, Dexamethasone and Rituximab in Patients With Untreated Waldenstrom's Macroglobulinemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02400437 | Intervention |
| 22 | NCT01125293 | Dana-Farber Cancer Institute Novartis Millennium Pharmaceuticals I. 2018 Nov 5. ClinicalTrials.gov: Everolimus, Bortezomib and/or Rituximab in Patients With Relapsed/Refractory Waldenstrom's Macroglobulinemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01125293 | Intervention |
| 23 | NCT00060346 | Eastern Cooperative Oncology Group National Cancer Institute (NCI). 2013 Feb 13. ClinicalTrials.gov: Rituximab and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Newly Diagnosed Waldenstrom's Macroglobulinemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00060346 | Intervention |
| 24 | NCT00005609 | Eastern Cooperative Oncology Group National Cancer Institute (NCI). 2013 Aug 16. ClinicalTrials.gov: Rituximab in Treating Patients With Waldenstrom's Macroglobulinemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005609 | Vergleichstherapie |

| Nr. | Studienbe-zeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|---|---|---|---|
| 25 | NCT00832234 | European Myeloma Network University of Athens University of Roma La Sapienza Niguarda Hospital University of Turin IUoSHCoBHDHEMCUHTIP. 2015 Feb 18. ClinicalTrials.gov: Bortezomib, Dexamethasone, and Rituximab in Untreated Waldenstroms Macroglobulinemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00832234 | Intervention |
| 26 | NCT02371148 | Fondazione Italiana Linfomi ONLUS. 2019 Mai 1. ClinicalTrials.gov: Fase II Study With BRB for Non-Hodgkin Lymphoplasmacytic Lymphoma/Waldenstrom Macroglobulinemia's. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02371148 | Intervention |
| 27 | NCT00867529 | Fred Hutchinson Cancer Research Center American Cancer Society INCIN. 2018 Jan 2. ClinicalTrials.gov: Rituximab in Treating Patients Undergoing Donor Peripheral Blood Stem Cell Transplant for Relapsed or Refractory B-cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00867529 | Studientyp |
| 28 | NCT00110071 | Fred Hutchinson Cancer Research Center National Cancer Institute (NCI). 2014 Aug 6. ClinicalTrials.gov: Iodine I 131 Tositumomab and Fludarabine Phosphate in Treating Older Patients Who Are Undergoing an Autologous or Syngeneic Stem Cell Transplant for Relapsed or Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00110071 | Intervention |
| 29 | NCT00098566 | Fred Hutchinson Cancer Research Center National Cancer Institute (NCI). 2015 Okt 14. ClinicalTrials.gov: Long-Term Effects of Iodine I Tositumomab and Autologous Bone Marrow or Stem Cell Transplantation in Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00098566 | Intervention |
| 30 | NCT00244855 | Fred Hutchinson Cancer Research Center National Cancer Institute (NCI). 2017 Mai 22. ClinicalTrials.gov: Rituximab and Dexamethasone in Treating Patients With Low-Grade Non-Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00244855 | Intervention |
| 31 | NCT00072514 | Fred Hutchinson Cancer Research Center National Cancer Institute (NCI). 2017 Jun 29. ClinicalTrials.gov: Gemcitabine Hydrochloride, Carboplatin, Dexamethasone, and Rituximab in Treating Patients With Previously Treated Lymphoid Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00072514 | Intervention |
| 32 | NCT01419795 | Fred Hutchinson Cancer Research Center National Cancer Institute (NCI). 2017 Jul 27. ClinicalTrials.gov: Lenalidomide With or Without Rituximab in Treating Patients With Progressive or Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia, Small Lymphocytic Lymphoma, Prolymphocytic Leukemia, or Non-Hodgkin Lymphoma Previously Treated With Donor Stem Cell Transplant. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01419795 | Intervention |

| Nr. | Studienbe-zeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|---|---|---|---|
| 33 | NCT00073918 | Fred Hutchinson Cancer Research Center National Cancer Institute (NCI). 2017 Aug 18. ClinicalTrials.gov: Iodine I 131 Tositumomab, Etoposide and Cyclophosphamide Followed by Autologous Stem Cell Transplant in Treating Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00073918 | Intervention |
| 34 | NCT00119392 | Fred Hutchinson Cancer Research Center National Cancer Institute (NCI). 2018 Jun 29. ClinicalTrials.gov: Yttrium Y 90 Ibritumomab Tiuxetan, Fludarabine, Radiation Therapy, and Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00119392 | Intervention |
| 35 | NCT02378298 | G├Âteborg University Sahlgrenska University Hospital S. 2018 Aug 21. ClinicalTrials.gov: Rituximab (RTX) Therapy in Patients With Active TAO. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02378298 | Population |
| 36 | NCT00281983 | German CLL Study Group. 2017 Jul 24. ClinicalTrials.gov: Fludarabine and Cyclophosphamide in Treating Patients Who Are Undergoing Donor Stem Cell Transplant for Chronic Lymphocytic Leukemia or Waldenstrom's Macroglobulinemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00281983 | Intervention |
| 37 | NCT01732926 | Gilead Sciences. 2018 Nov 16. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Idelalisib (GS-1101) in Combination With Bendamustine and Rituximab for Previously Treated Indolent Non-Hodgkin Lymphomas. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01732926 | Intervention |
| 38 | NCT01732913 | Gilead Sciences. 2018 Nov 16. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Idelalisib (GS-1101) in Combination With Rituximab for Previously Treated Indolent Non-Hodgkin Lymphomas. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01732913 | Intervention |
| 39 | NCT01282424 | Gilead Sciences. 2019 Jul 11. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety Study of Idelalisib in Participants With Indolent B-Cell Non-Hodgkin Lymphomas. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01282424 | Intervention |
| 40 | NCT01813227 | Hackensack Meridian Health Onyx Therapeutics I. 2015 Aug 24. ClinicalTrials.gov: A Phase II Study of Carfilzomib in Relapsed Waldenstr├Âm's Macroglobulinemia (WM) IST-CAR-531. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01813227 | Intervention |
| 41 | NCT00927797 | Heidelberg University Diakonie Krankenhaus Schw├ñbisch Hall GLUoMKaPBFGDSGGP&KHG. 2009 Jun 25. ClinicalTrials.gov: Interventional Study on Pentostatin, Cyclophosphamide and Rituximab in Indolent B-Cell Non-Hodgkin-Lymphoma (B-NHL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00927797 | Intervention |
| 42 | NCT00004039 | Hoag Memorial Hospital Presbyterian Cancer Biotherapy Research Group. 2015 Aug 19. ClinicalTrials.gov: Combination Chemotherapy Plus Interferon Alfa or Rituximab in Treating Patients With Stage III or Stage IV Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004039 | Intervention |

| Nr. | Studienbe-zeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|---|---|---|---|
| 43 | NCT00003663 | Hoag Memorial Hospital Presbyterian Cancer Biotherapy Research Group. 2015 Aug 19. ClinicalTrials.gov: Rituximab and Dexamethasone in Treating Patients With Recurrent or Refractory Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003663 | Intervention |
| 44 | NCT00003605 | Hoag Memorial Hospital Presbyterian Cancer Biotherapy Research Group. 2015 Aug 19. ClinicalTrials.gov: Rituximab Plus Cyclophosphamide in Treating Patients With Indolent Stage III or Stage IV Non-Hodgkin's Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003605 | Intervention |
| 45 | NCT01461928 | Hoffmann-La Roche. 2018 Okt 24. ClinicalTrials.gov: A Study Comparing Maintenance Subcutaneous Rituximab With Observation Only in Participants With Relapsed or Refractory Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma Who Had Responded to Rituximab-based Immunochemotherapy Induction and 2-year Maintenance With Subcutaneous Rituximab. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01461928 | Intervention |
| 46 | NCT00546793 | Immunomedics I. 2013 Mrz 27. ClinicalTrials.gov: Ph I/II Study of Subcutaneously Administered Veltuzumab (hA20) in NHL and CLL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00546793 | Intervention |
| 47 | NCT02844322 | Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital. 2016 Jul 26. ClinicalTrials.gov: The Comparison of RCD Versus BCD in Newly Diagnosed Waldenstr├Âm Macroglobulinemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02844322 | Intervention |
| 48 | NCT00020800 | Jonsson Comprehensive Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2013 Jan 8. ClinicalTrials.gov: Rituximab Plus Fludarabine in Treating Patients With Waldenstrom's Macroglobulinemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00020800 | Intervention |
| 49 | NCT00060294 | Jonsson Comprehensive Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2013 Jan 8. ClinicalTrials.gov: Yttrium Y 90 Ibritumomab Tiuxetan in Treating Patients With Waldenstrom's Macroglobulinemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00060294 | Intervention |
| 50 | NCT00003963 | Jonsson Comprehensive Cancer Center National Cancer Institute (NCI) Genentech I. 2015 Okt 2. ClinicalTrials.gov: Chemotherapy and Monoclonal Antibody Therapy in Treating Patients With B-cell Non-Hodgkin's Lymphoma That Has Relapsed Following Peripheral Stem Cell Transplantation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003963 | Intervention |
| 51 | NCT00004889 | Jonsson Comprehensive Cancer Center National Cancer Institute (NCI) Genentech I. 2015 Okt 2. ClinicalTrials.gov: Rituximab in Treating Patients With Waldenstrom's Macroglobulinemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004889 | Studientyp |
| 52 | NCT00877214 | Jurgen Barth Sponsor GmbH University of Giessen. 2019 Apr 19. ClinicalTrials.gov: Significance of Duration of Maintenance Therapy With Rituximab in Non-Hodgkin Lymphomas. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00877214 | Intervention |

| Nr. | Studienbe-zeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|---|---|---|---|
| 53 | NCT02049541 | Kami Maddocks Novartis Ohio State University Comprehensive Cancer Center. 2018 Sep 12. ClinicalTrials.gov: Study of BKM120 & Rituximab in Patients With Relapsed or Refractory Indolent B-Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02049541 | Intervention |
| 54 | 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 | Intervention |
| 55 | NCT03697356 | Kosin University Gospel Hospital. 2018 Okt 9. ClinicalTrials.gov: R-VRD Followed by Lenalidomide Maintenance in Patients With Waldenstrom's Macroglobulinemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03697356 | Intervention |
| 56 | NCT00536978 | M.D.Anderson Cancer Center. 2012 Mai 22. ClinicalTrials.gov: Natural Killer (NK) Cell Adback After Allogeneic Stem Cell Transplant With Campath-IH Plus Chemorx for Patients With Lymphoid Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00536978 | Intervention |
| 57 | NCT00667329 | M.D.Anderson Cancer Center. 2019 Mai 14. ClinicalTrials.gov: Treatment of Macroglobulinemic Lymphoma With 2CdA, Cyclophosphamide and Rituximab. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00667329 | Intervention |
| 58 | NCT00496873 | M.D.Anderson Cancer Center Astex Pharmaceuticals Pharmatech. 2016 Aug 23. ClinicalTrials.gov: Evaluation of the Safety and Efficacy of Nipent, Cytoxan, and Rituxan. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00496873 | Intervention |
| 59 | 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 | Intervention |
| 60 | NCT00492050 | M.D.Anderson Cancer Center Millennium Pharmaceuticals I. 2019 Mai 24. ClinicalTrials.gov: Bortezomib and Rituximab for Patients With Waldenstrom's Macroglobulinemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00492050 | Intervention |
| 61 | NCT03019666 | Masonic Cancer Center UoM. 2019 Jun 12. ClinicalTrials.gov: Ph I Trial of NAM NK Cells and IL-2 for Adult Pts With MM and NHL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03019666 | Intervention |
| 62 | NCT00625729 | Masonic Cancer Center UoMNCIN. 2017 Dez 28. ClinicalTrials.gov: Donor Natural Killer Cell Infusion, Rituximab, Aldesleukin, and Chemotherapy in Treating Patients With Relapsed Non-Hodgkin Lymphoma or Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00625729 | Intervention |

| Nr. | Studienbe-zeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|---|---|---|---|
| 63 | NCT00438880 | Mayo Clinic National Cancer Institute (NCI). 2016 Feb 4. ClinicalTrials.gov: Agatolimod Sodium, Rituximab, and Yttrium Y 90 Ibritumomab Tiuxetan in Treating Patients With Recurrent or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00438880 | Intervention |
| 64 | NCT02281279 | Mayo Clinic National Cancer Institute (NCI). 2016 Aug 11. ClinicalTrials.gov: Rituximab, Romidepsin, and Lenalidomide in Treating Patients With Recurrent or Refractory B-cell Non-Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02281279 | Intervention |
| 65 | NCT00784927 | Mayo Clinic National Cancer Institute (NCI). 2016 Okt 7. ClinicalTrials.gov: Lenalidomide, Rituximab, Cyclophosphamide, and Dexamethasone in Treating Patients With Previously Untreated Low-Grade Non-Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00784927 | Intervention |
| 66 | NCT00711828 | Mayo Clinic National Cancer Institute (NCI). 2019 Apr 16. ClinicalTrials.gov: Rituximab, Cyclophosphamide, Bortezomib, and Dexamethasone in Treating Patients With Relapsed or Refractory Low-Grade Follicular Lymphoma, Waldenstrom Macroglobulinemia, or Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00711828 | Intervention |
| 67 | 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 | Intervention |
| 68 | NCT01046006 | Meletios A.Dimopoulos European Myeloma Network University of Athens. 2014 Jan 31. ClinicalTrials.gov: Bortezomib, Dexamethasone, and Rituximab in Previously Untreated Patients With Waldenstrom's Macroglobulinemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01046006 | Intervention |
| 69 | NCT00003658 | Memorial Sloan Kettering Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2013 Jun 25. ClinicalTrials.gov: Pentostatin, Cyclophosphamide, and Rituximab in Treating Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia or Other B-cell Cancers. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003658 | Intervention |
| 70 | NCT00546377 | Memorial Sloan Kettering Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2016 Mai 12. ClinicalTrials.gov: Pentostatin, Cyclophosphamide, Rituximab, and Mitoxantrone in Treating Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia or Other Low-Grade B-Cell Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00546377 | Intervention |
| 71 | NCT00295932 | Memorial Sloan Kettering Cancer Center National Cancer Institute (NCI) Rutgers Cancer Institute of New Jersey Columbia University Emory University. 2018 Nov 20. ClinicalTrials.gov: Bortezomib, Rituximab, Cyclophosphamide, and Prednisone in Treating Patients With Relapsed or Refractory Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00295932 | Intervention |

| Nr. | Studienbe-zeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|---|---|---|---|
| 72 | NCT00017381 | National Cancer Institute (NCI). 2013 Jan 9. ClinicalTrials.gov: Monoclonal Antibody Therapy and Peripheral Stem Cell Transplant in Treating Patients With Non-Hodgkin's Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00017381 | Intervention |
| 73 | NCT00064246 | National Cancer Institute (NCI). 2013 Jan 25. ClinicalTrials.gov: Yttrium Y 90 Ibritumomab Tiuxetan and Rituximab in Treating Patients With Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00064246 | Studientyp |
| 74 | NCT00058227 | National Cancer Institute (NCI). 2013 Jun 4. ClinicalTrials.gov: Alvocidib, Fludarabine Phosphate, and Rituximab in Treating Patients With Lymphoproliferative Disorders or Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00058227 | Intervention |
| 75 | NCT00068315 | National Cancer Institute (NCI). 2013 Sep 30. ClinicalTrials.gov: Bortezomib and Fludarabine With or Without Rituximab in Treating Patients With Relapsed or Refractory Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma or Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00068315 | Intervention |
| 76 | NCT00054639 | National Cancer Institute (NCI). 2014 Mai 28. ClinicalTrials.gov: Oblimersen Sodium and Rituximab in Treating Patients With Recurrent B-cell Non-Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00054639 | Intervention |
| 77 | NCT00288067 | National Cancer Institute (NCI). 2014 Okt 6. ClinicalTrials.gov: Fenretinide and Rituximab in Treating Patients With B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00288067 | Intervention |
| 78 | NCT01326702 | National Cancer Institute (NCI). 2015 Okt 15. ClinicalTrials.gov: Veliparib, Bendamustine Hydrochloride, and Rituximab in Treating Patients With Relapsed or Refractory Lymphoma, Multiple Myeloma, or Solid Tumors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01326702 | Intervention |
| 79 | NCT00088881 | National Cancer Institute (NCI). 2017 Mai 25. ClinicalTrials.gov: Rituximab, Combination Chemotherapy, and 90-Yttrium Ibritumomab Tiuxetan for Patients With Stage I or II Non-Hodgkin's Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00088881 | Intervention |
| 80 | NCT00012298 | National Cancer Institute (NCI). 2018 Aug 9. ClinicalTrials.gov: Radiolabeled Monoclonal Antibody Plus Rituximab With and Without Filgrastim and Interleukin-11 in Treating Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00012298 | Studientyp |

| Nr. | Studienbe-zeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|---|---|---|---|
| 81 | NCT01381692 | National Cancer Institute (NCI). 2019 Jun 10. ClinicalTrials.gov: Bortezomib, Rituximab, and Dexamethasone With or Without Temsirolimus in Treating Patients With Untreated or Relapsed Waldenstrom Macroglobulinemia or Relapsed or Refractory Mantle Cell or Follicular Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01381692 | Intervention |
| 82 | NCT00087425 | National Institute on Aging (NIA) National Cancer Institute (NCI). 2015 Apr 30. ClinicalTrials.gov: Bryostatin 1 and Rituximab in Treating Patients With B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma or Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00087425 | Intervention |
| 83 | NCT00818961 | Northside Hospital IBaMTGoG. 2013 Dez 18. ClinicalTrials.gov: Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With High-Risk Hematologic Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00818961 | Intervention |
| 84 | NCT01805037 | Northwestern University Seattle Genetics I. 2015 Apr 30. ClinicalTrials.gov: Brentuximab Vedotin + Rituximab as Frontline Therapy for Pts w/ CD30+ and/or EBV+ Lymphomas. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01805037 | Intervention |
| 85 | NCT01294579 | Novartis Pharmaceuticals Novartis. 2018 Aug 9. ClinicalTrials.gov: Ofatumumab and Bendamustine Followed by Maintenance Ofatumumab for Rituximab Relapsed Indolent B-cell Non-Hodgkin's Lymphoma (B-NHL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01294579 | Intervention |
| 86 | NCT01812005 | Ohio State University Comprehensive Cancer Center Millennium Pharmaceuticals I. 2018 Jun 5. ClinicalTrials.gov: Alisertib With and Without Rituximab in Treating Patients With Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01812005 | Intervention |
| 87 | NCT03010358 | OHSU Knight Cancer Institute National Cancer Institute (NCI). 2018 Okt 2. ClinicalTrials.gov: Entospletinib and Obinutuzumab in Treating Patients With Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia, Small Lymphocytic Lymphoma, or Non-Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03010358 | Intervention |
| 88 | 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 | Vergleichstherapie |
| 89 | NCT00801281 | Polish Lymphoma Research Group. 2017 Jul 17. ClinicalTrials.gov: First-line R-CVP vs R-CHOP Induction Immunochemotherapy for Indolent Lymphoma and R Maintenance. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00801281 | Population |
| 90 | NCT03679455 | Polish Myeloma Consortium Roche Pharma AG Bioscience SA. 2018 Nov 12. ClinicalTrials.gov: A Study of Obinutuzumab (RO5072759) Induction in Patients With Relapsed/ Refractory Waldenstr├Âm Macroglobulinemia, OBI-1. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03679455 | Intervention |

| Nr. | Studienbe-zeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|---|---|---|---|
| 91 | NCT00416312 | Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins National Cancer Institute (NCI). 2018 Aug 27. ClinicalTrials.gov: Iodine I 131 Tositumomab or Yttrium Y 90 Ibritumomab Tiuxetan in Treating Patients With Non-Hodgkin's Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00416312 | Studientyp |
| 92 | NCT00278161 | Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins National Cancer Institute (NCI). 2018 Nov 5. ClinicalTrials.gov: Rituximab, Cyclophosphamide, and Pegfilgrastim in Treating Patients With Leukemia or Non-Hodgkin's Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00278161 | Intervention |
| 93 | NCT00723658 | Southwest Oncology Group National Cancer Institute (NCI). 2015 Mrz 6. ClinicalTrials.gov: S0629, Observation or Combination Chemotherapy, Bortezomib, Thalidomide, and Rituximab Followed By Two Autologous Peripheral Blood Stem Cell Transplants in Treating Patients With Waldenstrom Macroglobulinemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00723658 | Studientyp |
| 94 | NCT01078974 | Steven P.Treon MPCCDCI. 2016 Jul 25. ClinicalTrials.gov: Pomalidomide, Dexamethasone and Rituximab in Waldenstrom's Macroglobulinemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01078974 | Intervention |
| 95 | NCT00142116 | Steven P.Treon MPDCIMGHBIDMCBaWHCCH. 2014 Jun 2. ClinicalTrials.gov: Thalidomide and Rituximab in Waldenstrom's Macroglobulinemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00142116 | Intervention |
| 96 | NCT00392691 | Swiss Group for Clinical Cancer Research. 2019 Mai 15. ClinicalTrials.gov: Melphalan, Yttrium Y 90 Ibritumomab Tiuxetan, and Rituximab Followed by Autologous Stem Cell Transplant in Treating Older Patients With Non-Hodgkin's Lymphoma That Has Relapsed or Not Responded to Previous Treatment. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00392691 | Intervention |
| 97 | NCT00397800 | Technische Universit├ñt M³nchen. 2012 Aug 28. ClinicalTrials.gov: Rituximab, Fludarabine, Cyclophosphamide, and Yttrium Y 90 Ibritumomab Tiuxetan in Treating Patients With Relapsed B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00397800 | Intervention |
| 98 | NCT01647971 | TG Therapeutics I. 2019 Feb 4. ClinicalTrials.gov: Study of the Efficacy and Safety of Ublituximab in Patients With Relapsed or Refractory B-cell Non-Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01647971 | Intervention |
| 99 | NCT02971982 | The First Affiliated Hospital of Soochow University. 2016 Nov 23. ClinicalTrials.gov: PCD Versus RCD for the Treatment of Patients With Waldenstrom's Macroglobulinemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02971982 | Intervention |

| Nr. | Studienbe-zeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|---|---|---|---|
| 100 | NCT01592981 | University College L. 2019 Mrz 25. ClinicalTrials.gov: Randomised Trial in Waldenstrom's Macroglobulinaemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01592981 | Intervention |
| 101 | NCT03630042 | University College LMS&DC. 2019 Jul 16. ClinicalTrials.gov: Investigating the Safety and Efficacy of Rituximab and Pembrolizumab in Relapsed/Refractory Waldenstr├Âm's Macroglobulinaemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03630042 | Intervention |
| 102 | NCT00980395 | University of Arizona National Cancer Institute (NCI). 2019 Feb 18. ClinicalTrials.gov: Bortezomib, Cladribine, and Rituximab in Treating Patients With Advanced Mantle Cell Lymphoma or Indolent Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00980395 | Intervention |
| 103 | NCT00107614 | University of Arkansas. 2011 Aug 26. ClinicalTrials.gov: DT PACE, Tandem Autologous Transplant, Maintenance Therapy for Waldenstrom's Macroglobulinemia Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00107614 | Studientyp |
| 104 | NCT00416923 | University of California SF. 2015 Feb 16. ClinicalTrials.gov: Intrathecal Rituximab in Treating Patients With Recurrent CNS Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00416923 | Intervention |
| 105 | NCT02213913 | University of Chicago National Cancer Institute (NCI). 2018 Okt 15. ClinicalTrials.gov: Lenalidomide and Combination Chemotherapy (DA-EPOCH-R) in Treating Patients With MYC-Associated B-Cell Lymphomas. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02213913 | Intervention |
| 106 | NCT00991211 | University of Giessen. 2012 Mrz 14. ClinicalTrials.gov: Bendamustine Plus Rituximab Versus CHOP Plus Rituximab. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00991211 | Population |
| 107 | NCT00176475 | University of Medicine and Dentistry of New Jersey National Cancer Institute (NCI) Rutgers TSUoNJ. 2013 Sep 17. ClinicalTrials.gov: Irradiated Donor Lymphocytes and Rituximab in Treating Patients With Relapsed or Refractory Lymphoproliferative Disease. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00176475 | Studientyp |
| 108 | NCT01035463 | University of Nebraska National Cancer Institute (NCI). 2018 Jan 17. ClinicalTrials.gov: Lenalidomide Maintenance Therapy After High Dose BEAM With or Without Rituximab. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01035463 | Intervention |
| 109 | NCT01044745 | University of Nebraska National Cancer Institute (NCI). 2019 Feb 26. ClinicalTrials.gov: Rituximab in Preventing Acute Graft-Versus-Host Disease in Patients Undergoing a Donor Stem Cell Transplant for Hematologic Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01044745 | Studientyp |
| 110 | NCT01788020 | University of Ulm. 2019 Apr 18. ClinicalTrials.gov: Efficacy of First Line DRC +/- Bortezomib for Patients With Waldenstr├Âm's Macroglobulinemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01788020 | Intervention |

| Nr. | Studienbe-zeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|---|---|---|---|
| 111 | NCT00265928 | University of Virginia National Cancer Institute (NCI). 2008 Jan 28. ClinicalTrials.gov: Bortezomib and Rituximab in Treating Patients With Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00265928 | Intervention |
| 112 | NCT00601718 | University of Washington National Cancer Institute (NCI). 2017 Mai 25. ClinicalTrials.gov: Vorinostat, Rituximab, Ifosfamide, Carboplatin, and Etoposide in Treating Patients With Relapsed or Refractory Lymphoma or Previously Untreated T-Cell Non-Hodgkin Lymphoma or Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00601718 | Intervention |
| 113 | NCT02339922 | University of Washington National Cancer Institute (NCI). 2019 Mai 20. ClinicalTrials.gov: Ixazomib Citrate and Rituximab in Treating Patients With Indolent B-cell Non-Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02339922 | Intervention |
| 114 | NCT03269552 | University of Washington National Cancer Institute (NCI). 2019 Jul 12. ClinicalTrials.gov: Carfilzomib With or Without Rituximab in the Treatment of Waldenstrom Macroglobulinemia or Marginal Zone Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03269552 | Intervention |
| 115 | NCT02168907 | Wake Forest University Health Sciences National Cancer Institute (NCI). 2018 Jul 2. ClinicalTrials.gov: CPI-613, Bendamustine Hydrochloride, and Rituximab in Treating Patients With Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02168907 | Intervention |
| 116 | NCT01779167 | Weill Medical College of Cornell University Celgene Corporation. 2018 Jul 11. ClinicalTrials.gov: Thalidomide, Lenalidomide, and Rituximab for Previously Treated Waldenstrom Macroglobulinemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01779167 | Intervention |
| *EU Clinical Trials Register** | | | |
| 117 | 2005-000174-52 | ASSOCIAZIONE MALATTIE SANGUE. 2005 Jan 11. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase II multicenter study of immuno-chemotherapy with fludarabine, cyclophosphamide and rituximab (FCR) for symptomatic Waldenstrom's macroglobulinemia. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000174-52 | Intervention |
| 118 | 2013-002388-25 | Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti Marche Nord. 2014 Apr 1. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase II study to evaluate the safety and the efficacy of rituximab, cyclophosphamide, non-pegylated liposomal doxorubicin, vincristine and prednisolone (R-COMP 14) as front-line therapy for patien.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002388-25 | Intervention |

| Nr. | Studienbe-zeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|---|---|---|---|
| 119 | 2012-002602-52 | Bayer AG. 2012 Okt 19. ClinicalTrialsRegister.eu: Open-label, uncontrolled Phase II trial of intravenous PI3K inhibitor BAY 80-6946 in patients with relapsed, indolent or aggressive Non-HodgkinÔÇÖs lymphomas. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002602-52 | Intervention |
| 120 | 2013-003893-29 | Bayer AG. 2015 Jun 25. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating the efficacy and safety of copanlisib in combination with rituximab in patients with relapsed indolent B-cell non-HodgkinÔÇÖ.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003893-29 | Intervention |
| 121 | 2014-000925-19 | Bayer Healthcare AG. 2015 Mrz 23. ClinicalTrialsRegister.eu: A randomized, double-blind Phase III study of copanlisib versus placebo in patients with rituximab-refractory indolent non-HodgkinÔÇÖs lymphoma (iNHL) - CHRONOS-2. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000925-19 | Population |
| 122 | 2016-001033-27 | FILO. 2016 Aug 25. ClinicalTrialsRegister.eu: REMODEL - WM3 An Open Label non-randomized Phase II Study exploring ┬½chemo-free ┬╗ treatment association with Idelalisib + Obinutuzumab in Patient with relapsed/refractory WaldenstromÔÇÖs Macroglobuli.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001033-27 | Intervention |
| 123 | 2013-005129-22 | Fondazione Italiana Linfomi. 2014 Jun 9. ClinicalTrialsRegister.eu: FASE II STUDY WITH BORTEZOMIB, RITUXIMAB AND BENDAMUSTIN - BRB- FOR NON-HODGKIN LYMPHOPLASMACYTIC LYMPHOMA/WALDENSTROM MACROGLOBULINEMIA'S PATIENTS AT FIRST RELAPSE. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005129-22 | Intervention |
| 124 | 2010-019248-37 | Fondazione Italiana Linfomi ONLUS. 2010 Dez 30. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase II study of Bendamustine in Combination With Rituximab as Initial Treatment for Patients With Indolent non-follicular Non-Hodgkin's Lymphoma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019248-37 | Intervention |
| 125 | 2011-000088-28 | Fred Hutchinson Cancer Research Center. 2011 Aug 16. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized Phase III Study to Determine the Most Promising Postgrafting Immunosuppression for Prevention of Acute GVHD after Unrelated Donor Hematopoietic Cell Transplantation using Nonmyeloablat.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000088-28 | Intervention |

| Nr. | Studienbe-zeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|---|---|---|---|
| 126 | 2008-001591-80 | G.I.S.L.- GRUPPO ITALIANO STUDIO LINFOMI. 2008 Mai 12. ClinicalTrialsRegister.eu: PHASE II STUDY OF LENALIDOMIDE IN COMBINATION WITH RITUXIMAB (R) FOR THE TREATMENT OF INDOLENT NON FOLLICULAR NON HODGKIN LYMPHOMA. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001591-80 | Intervention |
| 127 | 2008-004177-17 | GlaxoSmithKline Research and Development Limited. 2010 Jun 22. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Open Label Study of Ofatumumab and Bendamustine Combination Therapy Compared with Bendamustine Monotherapy in Indolent B-cell Non-HodgkinÔÇÖs Lymphoma Unresponsive to Rituximab or a Ri.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004177-17 | Intervention |
| 128 | 2013-002711-94 | HOVON Foundation. 2014 Sep 19. ClinicalTrialsRegister.eu: HOVON 124 WM study: A prospective phase I/II trial of the combination of ixazomib citrate, rituximab and dexamethasone in patients with relapsed or progressive Waldenstr├Âm's macroglobulinemia. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002711-94 | Intervention |
| 129 | 2012-005338-13 | Istituto Clinico Humanitas - Humanitas Cancer Center. 2013 Aug 17. ClinicalTrialsRegister.eu: OFATUMUMAB-BENDAMUSTINE FOR RELAPSED/REFRACTORY INDOLENT LYMPHOMA: A MULTICENTER PHASE 2 TRIAL. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005338-13 | Intervention |
| 130 | 2010-022102-41 | Mundipharma Research Ltd. 2011 Jan 26. ClinicalTrialsRegister.eu: A randomised, open label, multi-centre, Phase III study to investigate the efficacy of bendamustine compared to treatment of physician's choice in the treatment of subjects with indolent Non-Hodgki.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022102-41 | Intervention |
| 131 | 2011-000033-36 | Nordic Nanovector ASA. 2012 Okt 18. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase I/II study of lutetium (177Lu)-lilotomab satetraxetan (Betalutin┬«) antibody-radionuclide-conjugate for treatment of relapsed non-Hodgkin lymphoma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000033-36 | Intervention |
| 132 | 2010-018780-42 | Novartis Pharma Services AG. 2010 Okt 28. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase III Randomized, Open Label Study of Single Agent Ofatumumab Vs. Single Agent Rituximab in Indolent B-Cell Non Hodgkin Lymphoma Relapsed After Rituximab-Containing Therapy. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018780-42 | Vergleichstherapie |

| Nr. | Studienbe-zeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|---|---|---|---|
| 133 | 2016-003579-22 | Roche Farma S.A. (Soc.unipersonal)que realiza el ensayo en España y que actúa 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 |
| 134 | 2008-001353-17 | Santaris Pharma A/S. 2008 Nov 5. ClinicalTrialsRegister.eu: A PHASE I/II, OPEN LABEL STUDY OF SPC2996 IN COMBINATION WITH RITUXIMAB FOR THE TREATMENT OF RELAPSED FOLLICULAR OR LYMPHOPLASMACYTIC NON-HODGKINÔÇÖS LYMPHOMA. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001353-17 | Intervention |
| 135 | 2010-020868-38 | U.O.C.EMATOLOGIA - OSP.S.EUGENIO - ASL RM C. 2011 Jun 14. ClinicalTrialsRegister.eu: (A Phase 2) STUDY TO DETERMINE THE EFFICACY AND SAFETY OF LENALIDOMIDE AND LOW-DOSE DEXAMETHASONE (Rd) FOLLOWED BY RITUXIMAB, AUTOGRAFT AND LENALIDOMIDE MAINTENANCE IN NEWLY DIAGNOSED WALDESTROM MA.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020868-38 | Intervention |
| 136 | 2011-005156-34 | University College London. 2012 Aug 9. ClinicalTrialsRegister.eu: Subcutaneous Bortezomib, Cyclophosphamide and Rituximab (BCR) versus Fludarabine, Cyclophosphamide and Rituximab (FCR) for initial therapy of Waldenstr┼æm macroglobulinaemia: a randomised phase II s.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005156-34 | Intervention |
| 137 | 2017-000302-37 | University Hospital Southampton Foundation Trust. 2017 Sep 6. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase IIa study of Rituximab and Varlilumab in relapsed or refractory B-cell malignancies. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000302-37 | Intervention |
| 138 | 2014-003588-39 | University of Birmingham. 2015 Mai 22. ClinicalTrialsRegister.eu: Torch: A phase II study to determine the safety and efficacy of the dual mTORC inhibitor AZD2014 and to investigate additional toxicities in combination with rituximab in relapsed refractory DLBCL. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003588-39 | Population |

| Nr. | Studienbe-zeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschlussgrund |
|---|---|---|---|
| *International Clinical Trials Registry Platform (WHO)** | | | |
| 139 | ChiCTR-IIR-16008400 | Institute of Hematology Blood Disease Hospital CAoMSPUMC. 2017 Apr 18. WHO ICTRP: The efficientcy of cyclophosphamide plus dexamethasone combinated with rituximab or bortezomib for the newly diagnosed lymphoplasmacytic lymphoma / Waldenstr?m macroglobulinemia - a Prospective Multicentre Randomized control Trial from China. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-IIR-16008400 | Intervention |
| *Pharm Net Bund** | | | |
| - | | | |
| * Studien, die in mehr als einem Register identifiziert wurden, werden einmalig aufgeführt.<br>Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums:<br>*Clinical Trials.GOV: Last Update Posted*<br>*EU Clinical Trials Register: Start Date*<br>*International Clinical Trials Registry Platform WHO: Last refreshed on*<br>*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 | NCT00783367 | Abramson Cancer Center of the University of Pennsylvania. 2019 Apr 17. ClinicalTrials.gov: Combination Therapy Using Lenalidomide (Revlimid)- Low Dose Dexamethasone and Rituximab for Treatment of Rituximab-Resistant, Non-Aggressive B-Cell Lymphomas. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00783367 | Intervention |
| 2 | NCT02180724 | Acerta Pharma BV. 2019 Feb 1. ClinicalTrials.gov: An Open-label, Phase 2 Study of Acalabrutinib in Subjects With Waldenstr├Âm Macroglobulinemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02180724 | Intervention |
| 3 | NCT02362035 | Acerta Pharma BV Merck Sharp & Dohme Corp. 2019 Mai 15. ClinicalTrials.gov: ACP-196 (Acalabrutinib) in Combination With Pembrolizumab, for Treatment of Hematologic Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02362035 | Intervention |

| Nr. | Studienbe-zeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschluss-grund |
|---|---|---|---|
| 4 | NCT02257242 | Adam Olszewski Spectrum Pharmaceuticals IRIHTMHBU. 2019 Jul 9. ClinicalTrials.gov: Vincristine Sulfate Liposome Injection (Marqibo®), Bendamustine and Rituximab-Phase I Trial in Indolent B-cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02257242 | Intervention |
| 5 | NCT02669017 | ADC Therapeutics S.A. 2018 Dez 21. ClinicalTrials.gov: Study of ADCT-402 in Patients With Relapsed or Refractory B-cell Lineage Non Hodgkin Lymphoma (B-NHL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02669017 | Intervention |
| 6 | NCT02432235 | ADC Therapeutics S.A. 2019 Jul 9. ClinicalTrials.gov: Study of ADCT-301 in Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02432235 | Intervention |
| 7 | NCT00398710 | AEterna Zentaris Dana-Farber Cancer Institute. 2018 Mrz 15. ClinicalTrials.gov: A Phase II Study of Perifosine in Patients With Relapsed/Refractory Waldenstr├Âm's Macroglobulinemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00398710 | Intervention |
| 8 | NCT00081809 | Agenus Inc. 2012 Sep 7. ClinicalTrials.gov: A Safety and Effectiveness Study of Vaccine Therapy in Patients With Indolent Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00081809 | Intervention |
| 9 | NCT00002880 | Alliance for Clinical Trials in Oncology National Cancer Institute (NCI). 2016 Jun 28. ClinicalTrials.gov: Etoposide in Treating Patients With Relapsed Non-Hodgkin's Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002880 | Population |
| 10 | NCT00004239 | Alliance for Clinical Trials in Oncology National Cancer Institute (NCI). 2016 Jul 4. ClinicalTrials.gov: 506U78 in Treating Patients With Hematologic Cancer and Kidney or Liver Impairment. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004239 | Population |
| 11 | NCT00006348 | Alliance for Clinical Trials in Oncology National Cancer Institute (NCI). 2016 Jul 6. ClinicalTrials.gov: Ondansetron in Treating Patients With Advanced Cancer and Chronic Nausea and Vomiting Not Caused by Cancer Treatment. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006348 | Population |
| 12 | NCT00002779 | Alliance for Clinical Trials in Oncology National Cancer Institute (NCI). 2016 Dez 15. ClinicalTrials.gov: Fludarabine Plus Octreotide in Treating Patients With Relapsed Low-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002779 | Population |
| 13 | NCT00719563 | Alliance for Clinical Trials in Oncology National Cancer Institute (NCI). 2017 Feb 9. ClinicalTrials.gov: American Ginseng in Treating Patients With Fatigue Caused by Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00719563 | Population |

| Nr. | Studienbe-zeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschluss-grund |
|---|---|---|---|
| 14 | NCT01429025 | Alliance for Clinical Trials in Oncology National Cancer Institute (NCI) Celgene Corporation. 2019 Jan 24. ClinicalTrials.gov: Rituximab, Bendamustine Hydrochloride, and Lenalidomide in Treating Patients With Refractory or Relapsed Indolent Non-Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01429025 | Population |
| 15 | NCT02384954 | Altor BioScience. 2019 Apr 25. ClinicalTrials.gov: QUILT-3.002: ALT-803 in Patients With Relapse/Refractory iNHL in Conjunction With Rituximab. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02384954 | Population |
| 16 | NCT00150462 | Amgen. 2017 Mai 2. ClinicalTrials.gov: Safety Study of the Proteasome Inhibitor PR-171 (Carfilzomib for Injection) in Patients With Hematological Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00150462 | Intervention |
| 17 | NCT00531284 | Amgen. 2017 Aug 15. ClinicalTrials.gov: Phase 1b/2 Study of Carfilzomib in Relapsed Solid Tumors, Multiple Myeloma, or Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00531284 | Population |
| 18 | NCT01416428 | Amgen. 2019 Jul 12. ClinicalTrials.gov: Open-label Study of the Safety and Activity of Oprozomib in Patients With Hematologic Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01416428 | Intervention |
| 19 | NCT01129193 | Amir Mortazavi National Cancer Institute (NCI) Arno Therapeutics Ohio State University Comprehensive Cancer Center. 2018 Jun 4. ClinicalTrials.gov: AR-42 in Treating Patients With Advanced or Relapsed Multiple Myeloma, Chronic Lymphocytic Leukemia, or Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01129193 | Intervention |
| 20 | NCT01888952 | Anand B.Karnad The University of Texas Health Science Center at San Antonio. 2017 Feb 27. ClinicalTrials.gov: Phase 0/1 Biomarker and Pharmacodynamic Study of Roflumilast in Patients With Advanced B-Cell Hematologic Malignancies (CTRC# 13-0013). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01888952 | Intervention |
| 21 | NCT03162536 | ArQule. 2018 Mai 8. ClinicalTrials.gov: Safety, PK, PD, and Antitumor Activity of ARQ 531 in Hematologic Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03162536 | Intervention |
| 22 | NCT00823524 | Asan Medical Center Korea Research Institute of Bioscience & Biotechnology. 2013 Feb 20. ClinicalTrials.gov: Donor Natural Killer Cells After Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With Advanced Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00823524 | Intervention |
| 23 | NCT00521430 | Asan Medical Center National Cancer Institute (NCI). 2013 Mrz 26. ClinicalTrials.gov: Donor Stem Cell Transplant After Conditioning Therapy in Treating Patients With Hematologic Cancer, Recurrent or Metastatic Solid Tumor, or Other Disease. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00521430 | Population |

| Nr. | Studienbe-zeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschluss-grund |
|---|---|---|---|
| 24 | NCT00777738 | Assistance Publique - H├┤pitaux de Paris. 2013 Jan 18. ClinicalTrials.gov: Efficacy of Bortezomib (Velcade(R)) in Patients With Advanced Waldenstr├Âm Macroglobulinemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00777738 | Intervention |
| 25 | NCT00504205 | Astex Pharmaceuticals National Cancer Institute (NCI). 2013 Aug 2. ClinicalTrials.gov: MP470 in Treating Patients With Unresectable or Metastatic Solid Tumor or Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00504205 | Population |
| 26 | NCT01016990 | Auxilio Mutuo Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2014 Jan 10. ClinicalTrials.gov: Valproic Acid in Treating Patients With Previously Treated Non-Hodgkin Lymphoma, Hodgkin Lymphoma, or Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01016990 | Population |
| 27 | NCT00521261 | Barbara Ann Karmanos Cancer Institute National Cancer Institute (NCI). 2014 Mrz 5. ClinicalTrials.gov: Donor T Cells, Low-Dose Aldesleukin, and Low-Dose GM-CSF After Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00521261 | Intervention |
| 28 | NCT00423826 | Barbara Ann Karmanos Cancer Institute National Cancer Institute (NCI). 2016 Feb 29. ClinicalTrials.gov: Umbilical Cord Blood Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hematologic Cancer or Other Disease. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00423826 | Population |
| 29 | NCT02037256 | Barbara Ann Karmanos Cancer Institute National Cancer Institute (NCI). 2017 Mai 24. ClinicalTrials.gov: Bortezomib and Filgrastim in Promoting Stem Cell Mobilization in Patients With Non-Hodgkin Lymphoma or Multiple Myeloma Undergoing Stem Cell Transplant. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02037256 | Intervention |
| 30 | NCT01643603 | Barbara Ann Karmanos Cancer Institute National Cancer Institute (NCI). 2019 Jan 4. ClinicalTrials.gov: Dasatinib for Immune Modulation After Donor Stem Cell Transplant for Hematologic Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01643603 | Intervention |
| 31 | NCT01609816 | Barbara Ann Karmanos Cancer Institute National Cancer Institute (NCI). 2019 Jan 4. ClinicalTrials.gov: Dasatinib for Modulating Immune System After Autologous Stem Cell Transplants for Multiple Myeloma, Non-Hodgkin, or Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01609816 | Population |
| 32 | NCT00935090 | Barbara Ann Karmanos Cancer Institute National Cancer Institute (NCI). 2019 Feb 12. ClinicalTrials.gov: 3'-Deoxy-3'-[18F] Fluorothymidine PET Imaging in Patients With Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00935090 | Population |

| Nr. | Studienbe-zeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschluss-grund |
|---|---|---|---|
| 33 | NCT03147885 | Barbara Ann Karmanos Cancer Institute National Cancer Institute (NCI). 2019 Feb 15. ClinicalTrials.gov: Selinexor Plus Combination Chemotherapy in Treating Patients With Advanced B Cell Non-Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03147885 | Intervention |
| 34 | NCT01116232 | Barbara Ann Karmanos Cancer Institute National Cancer Institute (NCI). 2019 Mrz 26. ClinicalTrials.gov: Sirolimus, Tacrolimus, Thymoglobulin and Rituximab as Graft-versus-Host-Disease Prophylaxis in Patients Undergoing Haploidentical and HLA Partially Matched Donor Hematopoietic Cell Transplantation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01116232 | Population |
| 35 | NCT02626455 | Bayer. 2019 Jul 4. ClinicalTrials.gov: Study of Copanlisib in Combination With Standard Immunochemotherapy in Relapsed Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma (iNHL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02626455 | Intervention |
| 36 | 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 | Intervention |
| 37 | NCT03332173 | BeiGene. 2019 Mai 20. ClinicalTrials.gov: Study of BTK Inhibitor BGB-3111 in Chinese Subjects With Relapsed/Refractory Waldenstr├Âm's Macroglobulinemia (WM). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03332173 | Intervention |
| 38 | NCT00989586 | Beth Christian Immunomedics IOSUCCC. 2017 Feb 6. ClinicalTrials.gov: Veltuzumab and Milatuzumab in Treating Patients With Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00989586 | Intervention |
| 39 | NCT00052416 | Beth Israel Deaconess Medical Center National Cancer Institute (NCI). 2013 Jun 26. ClinicalTrials.gov: Thalidomide in Treating Patients With Asymptomatic, Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma or Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00052416 | Intervention |
| 40 | NCT00073944 | BioCryst Pharmaceuticals National Cancer Institute (NCI). 2013 Mai 30. ClinicalTrials.gov: BCX-1777 in Treating Patients With Refractory Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00073944 | Intervention |
| 41 | NCT04018248 | Boryung Pharmaceutical Co. L. 2019 Jul 16. ClinicalTrials.gov: BR101801 in Adult Patients With Advanced Hematologic Malignancies( Phase I). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04018248 | Intervention |
| 42 | NCT02041325 | Boston VA Research Institute IDCI. 2016 Mai 17. ClinicalTrials.gov: Investigation of the Enhancement of Response to Hepatitis B Vaccine by Lenalidomide in Plasma Cell Dyscrasias. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02041325 | Population |

| Nr. | Studienbe-zeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschluss-grund |
|---|---|---|---|
| 43 | NCT00671112 | Brian Hill MPNCINTLaLSCCCC. 2015 Okt 28. ClinicalTrials.gov: Everolimus and Bortezomib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00671112 | Intervention |
| 44 | NCT02898259 | Brian Hill MPTCCCCCC. 2019 Mai 23. ClinicalTrials.gov: Lenalidomide, Ixazomib, and Rituximab as Front-Line Therapy for High Risk Indolent B-Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02898259 | Intervention |
| 45 | NCT01119794 | Brown University Rhode Island Hospital The Miriam Hospital Memorial Hospital of Rhode Island Dartmouth-Hitchcock Medical Center. 2015 Aug 26. ClinicalTrials.gov: Ofatumumab and Bortezomib for Patients With Low-grade B-cell Non-hodgkin Lymphoma That Relapse After Rituximab. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01119794 | Intervention |
| 46 | NCT00003512 | Burzynski Research Institute. 2018 Feb 2. ClinicalTrials.gov: Antineoplaston Therapy in Treating Patients With Recurrent or Refractory Waldenstrom's Macroglobulinemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003512 | Intervention |
| 47 | NCT00002980 | California Cancer Consortium National Cancer Institute (NCI). 2013 Feb 15. ClinicalTrials.gov: Decitabine in Treating Patients With Melanoma or Other Advanced Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002980 | Intervention |
| 48 | NCT00104923 | California Cancer Consortium National Cancer Institute (NCI). 2017 Jul 19. ClinicalTrials.gov: Fenretinide in Treating Patients With Refractory or Relapsed Hematologic Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00104923 | Intervention |
| 49 | NCT02071888 | Calithera Biosciences I. 2018 Jul 18. ClinicalTrials.gov: Study of the Glutaminase Inhibitor CB-839 in Hematological Tumors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02071888 | Intervention |
| 50 | NCT01805375 | Cancer Research UK. 2018 Feb 2. ClinicalTrials.gov: A Phase I Trial of DI-B4 in Patients With Advanced CD19 Positive Indolent B-cell Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01805375 | Intervention |
| 51 | NCT02933320 | Cancer Research UK. 2018 Feb 2. ClinicalTrials.gov: BI-1206 and an Anti-CD20 Antibody in Patients With CD32b Positive B-cell Lymphoma or Leukaemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02933320 | Intervention |
| 52 | NCT00003406 | Cancer Treatment Centers of America National Cancer Institute (NCI). 2013 Mrz 26. ClinicalTrials.gov: Combination Chemotherapy Followed by Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Refractory Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003406 | Intervention |
| 53 | NCT01142011 | Cancer Trials Australia Human Genome Sciences Inc. 2012 Feb 10. ClinicalTrials.gov: A Study of Belimumab in Treating Symptomatic Waldenstroms Macroglobulinaemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01142011 | Intervention |

| Nr. | Studienbe-zeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschluss-grund |
|---|---|---|---|
| 54 | NCT01177371 | Case Comprehensive Cancer Center. 2010 Aug 9. ClinicalTrials.gov: High-Dose Busulfan and High-Dose Cyclophosphamide Followed By Donor Bone Marrow Transplant in Treating Patients With Leukemia, Myelodysplastic Syndrome, Multiple Myeloma, or Recurrent Hodgkin or Non-Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01177371 | Intervention |
| 55 | NCT01045928 | Case Comprehensive Cancer Center. 2015 Nov 26. ClinicalTrials.gov: Lenalidomide And Rituximab as Maintenance Therapy in Treating Patients With B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01045928 | Intervention |
| 56 | NCT01093586 | Case Comprehensive Cancer Center. 2019 Jan 23. ClinicalTrials.gov: Donor Umbilical Cord Blood Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hematologic Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01093586 | Intervention |
| 57 | NCT00956475 | Case Comprehensive Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2011 Aug 24. ClinicalTrials.gov: Quality of Life in Younger Leukemia and Lymphoma Survivors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00956475 | Population |
| 58 | NCT00006379 | Case Comprehensive Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2011 Dez 8. ClinicalTrials.gov: Non-Ablative Allo HSCT For Hematologic Malignancies or SAA. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006379 | Intervention |
| 59 | NCT00750009 | Case Comprehensive Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2013 Aug 21. ClinicalTrials.gov: Personalized Information or Basic Information in Helping Patients Make Decisions About Participating in a Clinical Trial. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00750009 | Intervention |
| 60 | NCT01959477 | Case Comprehensive Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2015 Aug 13. ClinicalTrials.gov: Dose Monitoring of Busulfan and Combination Chemotherapy in Hodgkin or Non-Hodgkin Lymphoma Undergoing Stem Cell Transplant. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01959477 | Intervention |
| 61 | NCT01658319 | Case Comprehensive Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2015 Aug 13. ClinicalTrials.gov: Methoxyamine and Fludarabine Phosphate in Treating Patients With Relapsed or Refractory Hematologic Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01658319 | Intervention |
| 62 | NCT01408043 | Case Comprehensive Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2019 Jun 14. ClinicalTrials.gov: Etoposide, Filgrastim, and Plerixafor in Improving Stem Cell Mobilization in Treating Patients With Non-Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01408043 | Intervention |
| 63 | NCT01351935 | Celgene Corporation The Leukemia and Lymphoma Society Celgene. 2015 Aug 27. ClinicalTrials.gov: Escalating Dose Study in Subjects With Relapsed or Refractory B Cell Non-Hodgkin Lymphoma, Chronic Lymphocytic Leukemia, and Waldenstrom's Macroglobulinemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01351935 | Intervention |

| Nr. | Studienbe-zeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschluss-grund |
|---|---|---|---|
| 64 | NCT02952508 | Cellectar Biosciences I. 2019 Jan 9. ClinicalTrials.gov: Study of CLR 131 in Relapsed or Refractory Select B-Cell Malignancies (CLOVER-1). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02952508 | Intervention |
| 65 | NCT00891137 | Cellerant Therapeutics Department of Health and Human Services. 2014 Okt 27. ClinicalTrials.gov: Safety Study of Human Myeloid Progenitor Cells (CLT-008) After Cord Blood Transplant for Hematologic Malignancy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00891137 | Intervention |
| 66 | NCT02981745 | Centaurus Biopharma Co. L. 2017 Jul 19. ClinicalTrials.gov: Study of Safety,Efficacy and Pharmacokinetics of CT-1530 in Patients With Relapsed or Refractory B Cell Non-Hodgkin Lymphoma, Chronic Lymphocytic Leukemia, and Waldenstrom's Macroglobulinemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02981745 | Intervention |
| 67 | NCT02640287 | Central Hospital NF. 2019 Feb 7. ClinicalTrials.gov: Expression of Ku70/XRCC6 in Waldenstr├Âm's Macroglobulinemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02640287 | Endpunkte |
| 68 | NCT01793233 | Children's Oncology Group National Cancer Institute (NCI). 2019 Jul 1. ClinicalTrials.gov: Blood Sample Markers of Reproductive Hormones in Assessing Ovarian Reserve in Younger Patients With Newly Diagnosed Lymphomas. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01793233 | Endpunkte |
| 69 | 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 | Intervention |
| 70 | NCT03611959 | CHU de Reims. 2018 Aug 2. ClinicalTrials.gov: Transformed Waldenstr├Âm Macroglobulineamia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03611959 | Population |
| 71 | NCT01116154 | City of Hope Medical Center. 2010 Dez 9. ClinicalTrials.gov: Vorinostat and Lenalidomide in Treating Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma or Non-Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01116154 | Intervention |
| 72 | NCT00962507 | City of Hope Medical Center National Cancer Institute (NCI). 2013 Feb 15. ClinicalTrials.gov: Panobinostat and Everolimus in Treating Patients With Relapsed or Refractory Lymphoma or Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00962507 | Intervention |
| 73 | NCT00720135 | City of Hope Medical Center National Cancer Institute (NCI). 2015 Jun 8. ClinicalTrials.gov: Fusion Protein Cytokine Therapy After Rituximab in Treating Patients With B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00720135 | Intervention |

| Nr. | Studienbe-zeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschluss-grund |
|---|---|---|---|
| 74 | NCT00952185 | City of Hope Medical Center National Cancer Institute (NCI). 2015 Jun 8. ClinicalTrials.gov: Influenza Vaccine in Preventing Flu in Patients Who Have Undergone Stem Cell Transplant and in Healthy Volunteers. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00952185 | Population |
| 75 | NCT00800150 | City of Hope Medical Center National Cancer Institute (NCI). 2015 Jun 8. ClinicalTrials.gov: Total Marrow and Total Lymph Node Irradiation, Fludarabine, and Melphalan Followed By Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With Advanced Hematological Cancer That Has Not Responded to Treatment. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00800150 | Intervention |
| 76 | NCT00544115 | City of Hope Medical Center National Cancer Institute (NCI). 2018 Okt 9. ClinicalTrials.gov: Donor Peripheral Stem Cell Transplant in Treating Patients With Advanced Hematologic Cancer or Other Disorders. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00544115 | Intervention |
| 77 | NCT01588015 | City of Hope Medical Center National Cancer Institute (NCI). 2018 Nov 19. ClinicalTrials.gov: Vaccine Therapy in Preventing Cytomegalovirus Infection in Patients With Hematological Malignancies Undergoing Donor Stem Cell Transplant. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01588015 | Intervention |
| 78 | NCT01815749 | City of Hope Medical Center National Cancer Institute (NCI). 2018 Dez 19. ClinicalTrials.gov: Genetically Modified T-cell Infusion Following Peripheral Blood Stem Cell Transplant in Treating Patients With Recurrent or High-Risk Non-Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01815749 | Intervention |
| 79 | NCT02153580 | City of Hope Medical Center National Cancer Institute (NCI). 2019 Mrz 13. ClinicalTrials.gov: Cellular Immunotherapy Following Chemotherapy in Treating Patients With Recurrent Non-Hodgkin Lymphomas, Chronic Lymphocytic Leukemia or B-Cell Prolymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02153580 | Intervention |
| 80 | NCT01199562 | City of Hope Medical Center National Cancer Institute (NCI). 2019 Apr 25. ClinicalTrials.gov: Infection Prophylaxis and Management in Treating Cytomegalovirus (CMV) Infection in Patients With Hematologic Malignancies Previously Treated With Donor Stem Cell Transplant. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01199562 | Population |
| 81 | NCT00577278 | City of Hope Medical Center National Cancer Institute (NCI). 2019 Mai 3. ClinicalTrials.gov: Yttrium Y 90 Ibritumomab Tiuxetan, Rituximab, Indium In-111 Ibritumomab Tiuxetan, Fludarabine, Melphalan, and Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00577278 | Intervention |

| Nr. | Studienbe-zeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschluss-grund |
|---|---|---|---|
| 82 | NCT00445497 | Clatterbridge Centre for Oncology National Cancer Institute (NCI). 2013 Aug 12. ClinicalTrials.gov: Early Hospital Discharge or Standard Inpatient Care in Cancer Patients Receiving Antibiotics for Febrile Neutropenia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00445497 | Intervention |
| 83 | NCT02223598 | Cleave Biosciences I. 2018 Feb 27. ClinicalTrials.gov: A Phase 1 Study Evaluating CB-5083 in Subjects With Lymphoid Hematological Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02223598 | Intervention |
| 84 | NCT00142155 | Dana-Farber Cancer Institute. 2011 Jun 27. ClinicalTrials.gov: Correlation of FC Gamma RIIIA Receptor Response in Patients With Waldenstrom's Macroglobulinemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00142155 | Endpunkte |
| 85 | NCT00575965 | Dana-Farber Cancer Institute. 2015 Dez 16. ClinicalTrials.gov: Simvastatin in Waldenstrom's Macroglobulinemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00575965 | Intervention |
| 86 | NCT00422656 | Dana-Farber Cancer Institute. 2017 Dez 26. ClinicalTrials.gov: Perifosine in Patients With Relapsed/Refractory Waldenstrom's Macroglobulinemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00422656 | Intervention |
| 87 | NCT01614821 | Dana-Farber Cancer Institute. 2018 Okt 29. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib (PCI-32765) in Waldenstrom's Macroglobulinemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01614821 | Intervention |
| 88 | NCT01177527 | Dana-Farber Cancer Institute. 2018 Nov 5. ClinicalTrials.gov: Questionnaire and Tissue Banking For Multiple Myeloma, Waldenstrom Macroglobulinemia and Related Disorders. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01177527 | Endpunkte |
| 89 | NCT02677324 | Dana-Farber Cancer Institute AbbVie. 2019 Mai 2. ClinicalTrials.gov: Study of ABT-199 (GDC-199) In Patients With Relapsed Or Refractory Waldenstr├Âm Macroglobulinemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02677324 | Intervention |
| 90 | NCT01470196 | Dana-Farber Cancer Institute Amgen. 2018 Nov 20. ClinicalTrials.gov: Carfilzomib, Rituximab and Dexamethasone in Waldenstrom's Macroglobulinemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01470196 | Intervention |
| 91 | NCT00165295 | Dana-Farber Cancer Institute Beth Israel Deaconess Medical Center. 2011 Jun 27. ClinicalTrials.gov: Sildenafil Citrate in Waldenstrom's Macroglobulinemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00165295 | Intervention |
| 92 | NCT00142168 | Dana-Farber Cancer Institute Beth Israel Deaconess Medical Center Brigham and Women's Hospital Celgene Corporation Genentech I. 2016 Apr 21. ClinicalTrials.gov: CC-5013 (Lenalidomide) and Rituximab in Waldenstrom's Macroglobulinemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00142168 | Intervention |

| Nr. | Studienbe-zeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschluss-grund |
|---|---|---|---|
| 93 | NCT00142129 | Dana-Farber Cancer Institute Beth Israel Deaconess Medical Center Brigham and Women's Hospital Millennium Pharmaceuticals I. 2011 Jun 27. ClinicalTrials.gov: Bortezomib (Velcade) in Waldenstrom's Macroglobulinemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00142129 | Intervention |
| 94 | NCT00250926 | Dana-Farber Cancer Institute Beth Israel Deaconess Medical Center Millennium Pharmaceuticals I. 2016 Apr 8. ClinicalTrials.gov: Study of the Combination of Bortezomib, Dexamethasone, and Rituximab in Patients With Waldenstroms Macroglobulinemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00250926 | Intervention |
| 95 | NCT00142181 | Dana-Farber Cancer Institute Brigham and Women's Hospital Beth Israel Deaconess Medical Center Massachusetts General Hospital Bayer University of California LANUAOA. 2012 Dez 21. ClinicalTrials.gov: Phase II Study of Campath-1H Antibody to Treat Waldenstrom's Macroglobulinemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00142181 | Intervention |
| 96 | NCT00976248 | Dana-Farber Cancer Institute Brigham and Women's Hospital Novartis. 2018 Okt 3. ClinicalTrials.gov: Everolimus (RAD001) in Primary Therapy of Waldenstrom's Macroglobulinemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00976248 | Intervention |
| 97 | NCT00936611 | Dana-Farber Cancer Institute Brigham and Women's Hospital Novartis. 2018 Nov 2. ClinicalTrials.gov: LBH589 in Relapsed or Relapsed and Refractory Waldenstrom's Macroglobulinemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00936611 | Intervention |
| 98 | 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 | Intervention |
| 99 | NCT02439138 | Dana-Farber Cancer Institute Gilead Sciences. 2017 Jan 11. ClinicalTrials.gov: Study of Phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K) Inhibitor Idelalisib (GS-1101) in Waldenstr├Âm Macroglobulinemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02439138 | Intervention |
| 100 | NCT03187262 | Dana-Farber Cancer Institute Janssen L. 2019 Mai 2. ClinicalTrials.gov: A Study of Daratumumab in Patients With Relapsed or Refractory Waldenstr├Âm Macroglobulinemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03187262 | Intervention |
| 101 | NCT00422799 | Dana-Farber Cancer Institute Millennium Pharmaceuticals I. 2018 Jan 26. ClinicalTrials.gov: Combination Bortezomib and Rituximab in Patients With Waldenstrom's Macroglobulinemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00422799 | Intervention |

| Nr. | Studienbe-zeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschluss-grund |
|---|---|---|---|
| 102 | NCT02400437 | Dana-Farber Cancer Institute Millennium Pharmaceuticals I. 2019 Mai 2. ClinicalTrials.gov: Trial of Ixazomib, Dexamethasone and Rituximab in Patients With Untreated Waldenstrom's Macroglobulinemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02400437 | Intervention |
| 103 | NCT01125293 | Dana-Farber Cancer Institute Novartis Millennium Pharmaceuticals I. 2018 Nov 5. ClinicalTrials.gov: Everolimus, Bortezomib and/or Rituximab in Patients With Relapsed/Refractory Waldenstrom's Macroglobulinemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01125293 | Intervention |
| 104 | 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 | Intervention |
| 105 | NCT02269592 | Dana-Farber Cancer Institute The Leukemia and Lymphoma Society. 2018 Nov 2. ClinicalTrials.gov: Study of MGUS, Smoldering Myeloma, Early MDS and CLL to Assess Molecular Events of Progression and Clinical Outcome. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02269592 | Endpunkte |
| 106 | NCT02916979 | Dartmouth-Hitchcock Medical Center. 2019 Mrz 6. ClinicalTrials.gov: Myeloid-Derived Suppressor Cells and Checkpoint Immune Regulators' Expression in Allogeneic SCT Using FluBuATG. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02916979 | Intervention |
| 107 | NCT02890758 | David Wald Case Comprehensive Cancer Center. 2018 Sep 3. ClinicalTrials.gov: Phase I Trial of Universal Donor NK Cell Therapy in Combination With ALT803. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02890758 | Intervention |
| 108 | NCT00002750 | Duke University. 2013 Feb 20. ClinicalTrials.gov: Melphalan in Patients With Neoplastic Meningitis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002750 | Population |
| 109 | NCT00003615 | Eastern Cooperative Oncology Group National Cancer Institute (NCI). 2010 Jan 28. ClinicalTrials.gov: Denileukin Diftitox in Treating Patients With Non-Hodgkin's Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003615 | Intervention |
| 110 | NCT00060346 | Eastern Cooperative Oncology Group National Cancer Institute (NCI). 2013 Feb 13. ClinicalTrials.gov: Rituximab and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Newly Diagnosed Waldenstrom's Macroglobulinemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00060346 | Intervention |
| 111 | NCT00005609 | Eastern Cooperative Oncology Group National Cancer Institute (NCI). 2013 Aug 16. ClinicalTrials.gov: Rituximab in Treating Patients With Waldenstrom's Macroglobulinemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005609 | Intervention |

| Nr. | Studienbe-zeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschluss-grund |
|---|---|---|---|
| 112 | NCT00093678 | Eastern Cooperative Oncology Group National Cancer Institute (NCI). 2015 Okt 8. ClinicalTrials.gov: Celecoxib in Managing Pain, Weight Loss, and Weakness in Patients With Advanced Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00093678 | Intervention |
| 113 | NCT00718419 | Eli Lilly and Company. 2012 Sep 11. ClinicalTrials.gov: A Study for Patients That Have Been Previously Been Treated in Waldenstrom's Macroglobulinemia or Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00718419 | Intervention |
| 114 | NCT03820817 | Emory University The Leukemia and Lymphoma Society. 2019 Mai 21. ClinicalTrials.gov: Rifaximin in Patients With Monoclonal Gammopathy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03820817 | Intervention |
| 115 | NCT00832234 | European Myeloma Network University of Athens University of Roma La Sapienza Niguarda Hospital University of Turin IUoSHCoBHDHEMCUHTIP. 2015 Feb 18. ClinicalTrials.gov: Bortezomib, Dexamethasone, and Rituximab in Untreated Waldenstroms Macroglobulinemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00832234 | Intervention |
| 116 | NCT00110045 | European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC. 2012 Sep 24. ClinicalTrials.gov: Caspofungin Acetate in Treating Aspergillosis in Patients With Hematologic Cancer or in Patients Who Have Undergone a Stem Cell Transplant. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00110045 | Intervention |
| 117 | NCT00003938 | European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC. 2012 Sep 24. ClinicalTrials.gov: Liposomal Amphotericin B in Treating Granulocytopenia and Persistent Unexplained Fever in Cancer Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003938 | Intervention |
| 118 | NCT00062231 | European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC. 2012 Sep 24. ClinicalTrials.gov: Moxifloxacin Compared With Ciprofloxacin/Amoxicillin in Treating Fever and Neutropenia in Patients With Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00062231 | Population |
| 119 | NCT00003805 | European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC. 2012 Sep 24. ClinicalTrials.gov: Prevention of Infection in Patients With Hematologic Cancer and Persistent Fever Caused by a Low White Blood Cell Count. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003805 | Intervention |
| 120 | NCT00445952 | European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC. 2018 Feb 1. ClinicalTrials.gov: Natural History Study of Fungal Infections of the Blood in Patients With Cancer or in Patients Who Have Undergone a Stem Cell Transplant. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00445952 | Intervention |
| 121 | NCT02371148 | FONDAZIONE ITALIANA LINFOMI ONLUS. 2019 Mai 1. ClinicalTrials.gov: Fase II Study With BRB for Non-Hodgkin Lymphoplasmacytic Lymphoma/Waldenstrom Macroglobulinemia's. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02371148 | Intervention |

| Nr. | Studienbe-zeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschluss-grund |
|---|---|---|---|
| 122 | NCT03521596 | FONDAZIONE ITALIANA LINFOMI ONLUS. 2019 Mai 2. ClinicalTrials.gov: Non-invasive Diagnostics and Monitoring of MRD and Clonal Evolution in Waldenstr├Âm's Macroglobulinemia and in IgM-MGUS. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03521596 | Intervention |
| 123 | NCT00867529 | Fred Hutchinson Cancer Research Center American Cancer Society INCIN. 2018 Jan 2. ClinicalTrials.gov: Rituximab in Treating Patients Undergoing Donor Peripheral Blood Stem Cell Transplant for Relapsed or Refractory B-cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00867529 | Intervention |
| 124 | NCT00005804 | Fred Hutchinson Cancer Research Center National Cancer Institute (NCI). 2010 Apr 2. ClinicalTrials.gov: Bone Marrow Transplantation in Treating Patients With Hematologic Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005804 | Intervention |
| 125 | NCT00357084 | Fred Hutchinson Cancer Research Center National Cancer Institute (NCI). 2010 Sep 14. ClinicalTrials.gov: Methotrexate and Glucocorticoids in Treating Patients With Newly Diagnosed Acute Graft-Versus-Host Disease After Donor Stem Cell Transplant. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00357084 | Population |
| 126 | NCT00003874 | Fred Hutchinson Cancer Research Center National Cancer Institute (NCI). 2011 Nov 29. ClinicalTrials.gov: Monoclonal Antibody Therapy in Treating Patients With Lymphoma or Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003874 | Endpunkte |
| 127 | NCT00002553 | Fred Hutchinson Cancer Research Center National Cancer Institute (NCI). 2011 Nov 30. ClinicalTrials.gov: Chemotherapy Plus Radiation Therapy and Biological Therapy in Treating Patients With Hematologic Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002553 | Intervention |
| 128 | NCT00621452 | Fred Hutchinson Cancer Research Center National Cancer Institute (NCI). 2014 Aug 6. ClinicalTrials.gov: Genetically Engineered Lymphocytes, Cyclophosphamide, and Aldesleukin in Treating Patients With Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma or Indolent B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00621452 | Intervention |
| 129 | NCT00110071 | Fred Hutchinson Cancer Research Center National Cancer Institute (NCI). 2014 Aug 6. ClinicalTrials.gov: Iodine I 131 Tositumomab and Fludarabine Phosphate in Treating Older Patients Who Are Undergoing an Autologous or Syngeneic Stem Cell Transplant for Relapsed or Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00110071 | Intervention |
| 130 | NCT01769911 | Fred Hutchinson Cancer Research Center National Cancer Institute (NCI). 2015 Mai 7. ClinicalTrials.gov: Genetically Modified Peripheral Blood Stem Cell Transplant in Treating Patients With HIV-Associated Non-Hodgkin or Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01769911 | Population |

| Nr. | Studienbe-zeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschluss-grund |
|---|---|---|---|
| 131 | NCT00098566 | Fred Hutchinson Cancer Research Center National Cancer Institute (NCI). 2015 Okt 14. ClinicalTrials.gov: Long-Term Effects of Iodine I Tositumomab and Autologous Bone Marrow or Stem Cell Transplantation in Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00098566 | Intervention |
| 132 | NCT00049504 | Fred Hutchinson Cancer Research Center National Cancer Institute (NCI). 2017 Mai 17. ClinicalTrials.gov: Haploidentical Donor Bone Marrow Transplant in Treating Patients With High-Risk Hematologic Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00049504 | Intervention |
| 133 | NCT01427881 | Fred Hutchinson Cancer Research Center National Cancer Institute (NCI). 2017 Mai 19. ClinicalTrials.gov: Cyclophosphamide for Prevention of Graft-Versus-Host Disease After Allogeneic Peripheral Blood Stem Cell Transplantation in Patients With Hematological Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01427881 | Intervention |
| 134 | NCT00244855 | Fred Hutchinson Cancer Research Center National Cancer Institute (NCI). 2017 Mai 22. ClinicalTrials.gov: Rituximab and Dexamethasone in Treating Patients With Low-Grade Non-Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00244855 | Intervention |
| 135 | NCT00112593 | Fred Hutchinson Cancer Research Center National Cancer Institute (NCI). 2017 Mai 24. ClinicalTrials.gov: Fludarabine and Total-Body Irradiation Followed By Donor Stem Cell Transplant and Cyclosporine and Mycophenolate Mofetil in Treating HIV-Positive Patients With or Without Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00112593 | Intervention |
| 136 | NCT00118352 | Fred Hutchinson Cancer Research Center National Cancer Institute (NCI). 2017 Mai 30. ClinicalTrials.gov: Alemtuzumab, Fludarabine Phosphate, and Total-Body Irradiation Followed by Cyclosporine and Mycophenolate Mofetil in Treating Patients Who Are Undergoing Donor Stem Cell Transplant for Hematologic Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00118352 | Intervention |
| 137 | NCT00719849 | Fred Hutchinson Cancer Research Center National Cancer Institute (NCI). 2017 Jun 14. ClinicalTrials.gov: Donor Umbilical Cord Blood Transplant in Treating Patients With Advanced Hematological Cancer or Other Disease. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00719849 | Intervention |
| 138 | NCT00072514 | Fred Hutchinson Cancer Research Center National Cancer Institute (NCI). 2017 Jun 29. ClinicalTrials.gov: Gemcitabine Hydrochloride, Carboplatin, Dexamethasone, and Rituximab in Treating Patients With Previously Treated Lymphoid Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00072514 | Intervention |

| Nr. | Studienbe-zeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschluss-grund |
|---|---|---|---|
| 139 | NCT01419795 | Fred Hutchinson Cancer Research Center National Cancer Institute (NCI). 2017 Jul 27. ClinicalTrials.gov: Lenalidomide With or Without Rituximab in Treating Patients With Progressive or Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia, Small Lymphocytic Lymphoma, Prolymphocytic Leukemia, or Non-Hodgkin Lymphoma Previously Treated With Donor Stem Cell Transplant. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01419795 | Intervention |
| 140 | NCT00073918 | Fred Hutchinson Cancer Research Center National Cancer Institute (NCI). 2017 Aug 18. ClinicalTrials.gov: Iodine I 131 Tositumomab, Etoposide and Cyclophosphamide Followed by Autologous Stem Cell Transplant in Treating Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00073918 | Intervention |
| 141 | NCT00105001 | Fred Hutchinson Cancer Research Center National Cancer Institute (NCI). 2018 Mrz 8. ClinicalTrials.gov: Tacrolimus and Mycophenolate Mofetil With or Without Sirolimus in Preventing Acute Graft-Versus-Host Disease in Patients Who Are Undergoing Donor Stem Cell Transplant for Hematologic Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00105001 | Intervention |
| 142 | NCT00119392 | Fred Hutchinson Cancer Research Center National Cancer Institute (NCI). 2018 Jun 29. ClinicalTrials.gov: Yttrium Y 90 Ibritumomab Tiuxetan, Fludarabine, Radiation Therapy, and Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00119392 | Intervention |
| 143 | NCT00006251 | Fred Hutchinson Cancer Research Center National Cancer Institute (NCI). 2018 Nov 12. ClinicalTrials.gov: Fludarabine Phosphate, Low-Dose Total-Body Irradiation, and Donor Stem Cell Transplant Followed by Cyclosporine, Mycophenolate Mofetil, Donor Lymphocyte Infusion in Treating Patients With Hematopoietic Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006251 | Intervention |
| 144 | NCT01678443 | Fred Hutchinson Cancer Research Center National Cancer Institute (NCI). 2018 Nov 20. ClinicalTrials.gov: Monoclonal Antibody Therapy Before Stem Cell Transplant in Treating Patients With Relapsed or Refractory Lymphoid Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01678443 | Intervention |
| 145 | NCT00089011 | Fred Hutchinson Cancer Research Center National Cancer Institute (NCI). 2019 Jan 14. ClinicalTrials.gov: Tacrolimus and Mycophenolate Mofetil in Preventing Graft-Versus-Host Disease in Patients Who Have Undergone Total-Body Irradiation With or Without Fludarabine Phosphate Followed by Donor Peripheral Blood Stem Cell Transplant for Hematologic Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00089011 | Intervention |

| Nr. | Studienbe-zeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschluss-grund |
|---|---|---|---|
| 146 | NCT03246906 | Fred Hutchinson Cancer Research Center National Cancer Institute (NCI). 2019 Mrz 8. ClinicalTrials.gov: Comparison of Triple GVHD Prophylaxis Regimens for Nonmyeloablative or Reduced Intensity Conditioning Unrelated Mobilized Blood Cell Transplantation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03246906 | Intervention |
| 147 | NCT03277729 | Fred Hutchinson Cancer Research Center National Cancer Institute (NCI). 2019 Mrz 29. ClinicalTrials.gov: A Phase I/II Study to Evaluate the Safety of Cellular Immunotherapy Using Autologous T Cells Engineered to Express a CD20-Specific Chimeric Antigen Receptor for Patients With Relapsed or Refractory B Cell Non-Hodgkin Lymphomas. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03277729 | Intervention |
| 148 | NCT01231412 | Fred Hutchinson Cancer Research Center National Cancer Institute (NCI). 2019 Mai 1. ClinicalTrials.gov: Graft-Versus-Host Disease Prophylaxis in Treating Patients With Hematologic Malignancies Undergoing Unrelated Donor Peripheral Blood Stem Cell Transplant. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01231412 | Intervention |
| 149 | NCT00723099 | Fred Hutchinson Cancer Research Center National Cancer Institute (NCI). 2019 Jun 3. ClinicalTrials.gov: Donor Umbilical Cord Blood Transplant in Treating Patients With Hematologic Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00723099 | Intervention |
| 150 | NCT00096161 | Fred Hutchinson Cancer Research Center National Cancer Institute (NCI). 2019 Jun 4. ClinicalTrials.gov: Pentostatin and Lymphocyte Infusion in Preventing Graft Rejection in Patients Who Have Undergone Donor Stem Cell Transplant. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00096161 | Intervention |
| 151 | NCT01008462 | Fred Hutchinson Cancer Research Center National Cancer Institute (NCI). 2019 Jun 11. ClinicalTrials.gov: Autologous Peripheral Blood Stem Cell Transplant Followed by Donor Bone Marrow Transplant in Treating Patients With High-Risk Hodgkin Lymphoma, Non-Hodgkin Lymphoma, Multiple Myeloma, or Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01008462 | Intervention |
| 152 | NCT01251575 | Fred Hutchinson Cancer Research Center National Cancer Institute (NCI). 2019 Jun 24. ClinicalTrials.gov: Sirolimus, Cyclosporine, and Mycophenolate Mofetil in Preventing Graft-versus-Host Disease in Treating Patients With Blood Cancer Undergoing Donor Peripheral Blood Stem Cell Transplant. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01251575 | Intervention |
| 153 | NCT00719888 | Fred Hutchinson Cancer Research Center National Cancer Institute (NCI). 2019 Jul 10. ClinicalTrials.gov: Umbilical Cord Blood Transplant, Cyclophosphamide, Fludarabine, and Total-Body Irradiation in Treating Patients With Hematologic Disease. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00719888 | Intervention |

| Nr. | Studienbe-zeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschluss-grund |
|---|---|---|---|
| 154 | NCT01527045 | Fred Hutchinson Cancer Research Center National Cancer Institute (NCI) National Heart LaBIN. 2019 Apr 30. ClinicalTrials.gov: Donor Atorvastatin Treatment in Preventing Severe Acute GVHD After Nonmyeloablative Peripheral Blood Stem Cell Transplant in Patients With Hematological Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01527045 | Intervention |
| 155 | NCT00789776 | Fred Hutchinson Cancer Research Center National Cancer Institute (NCI) The Wayne D.Kuni and Joan E.Kuni Foundation. 2019 Jun 26. ClinicalTrials.gov: Fludarabine Phosphate, Cyclophosphamide, Total-Body Irradiation, and Donor Bone Marrow Transplant Followed by Donor Natural Killer Cell Therapy, Mycophenolate Mofetil, and Tacrolimus in Treating Patients With Hematologic Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00789776 | Intervention |
| 156 | NCT00075478 | Fred Hutchinson Cancer Research Center National Heart LaBINNCIN. 2017 Mai 15. ClinicalTrials.gov: Total-Body Irradiation With or Without Fludarabine Phosphate Followed By Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hematologic Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00075478 | Intervention |
| 157 | NCT00005799 | Fred Hutchinson Cancer Research Center National Heart LaBINNCIN. 2018 Nov 12. ClinicalTrials.gov: Fludarabine Phosphate, Low-Dose Total Body Irradiation, and Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hematologic Malignancies or Kidney Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005799 | Intervention |
| 158 | NCT00003196 | Fred Hutchinson Cancer Research Center National Heart LaBINNCIN. 2018 Nov 12. ClinicalTrials.gov: Low-Dose Total Body Irradiation and Donor Peripheral Blood Stem Cell Transplant Followed by Donor Lymphocyte Infusion in Treating Patients With Non-Hodgkin Lymphoma, Chronic Lymphocytic Leukemia, or Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003196 | Intervention |
| 159 | NCT00014235 | Fred Hutchinson Cancer Research Center National Heart LaBINNCIN. 2018 Dez 7. ClinicalTrials.gov: Fludarabine Phosphate and Total-Body Radiation Followed by Donor Peripheral Blood Stem Cell Transplant and Immunosuppression in Treating Patients With Hematologic Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00014235 | Intervention |
| 160 | NCT00078858 | Fred Hutchinson Cancer Research Center National Heart LaBINNCIN. 2019 Feb 28. ClinicalTrials.gov: Mycophenolate Mofetil and Cyclosporine in Reducing Graft-Versus-Host Disease in Patients With Hematologic Malignancies or Metastatic Kidney Cancer Undergoing Donor Stem Cell Transplant. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00078858 | Intervention |

| Nr. | Studienbe-zeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschluss-grund |
|---|---|---|---|
| 161 | NCT00040846 | Fred Hutchinson Cancer Research Center National Heart LaBINNCIN. 2019 Jun 6. ClinicalTrials.gov: Alemtuzumab, Fludarabine Phosphate, and Low-Dose Total Body Irradiation Before Donor Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Hematological Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00040846 | Intervention |
| 162 | NCT02962401 | French Innovative Leukemia Organisation. 2019 Mai 1. ClinicalTrials.gov: Efficacity of Idelalisib and Obinutuzumab in Patient With Relapsed Refractory Waldenstrom's Macroglobulinemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02962401 | Intervention |
| 163 | NCT00566332 | French Study Group on Chronic Lymphoid Leukemia Lymphoma Study Association French Innovative Leukemia Organisation D├®partement de Biostatistiques et Informatique M├®dicale DBIM. 2015 Aug 19. ClinicalTrials.gov: Trial Comparing Chlorambucil to Fludarabine in Patients With Advanced Waldenstr├Âm Macroglobulinemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00566332 | Intervention |
| 164 | NCT02378298 | G├Âteborg University Sahlgrenska University Hospital S. 2018 Aug 21. ClinicalTrials.gov: Rituximab (RTX) Therapy in Patients With Active TAO. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02378298 | Population |
| 165 | NCT00004086 | Garden State Cancer Center at the Center for Molecular Medicine and Immunology National Cancer Institute (NCI). 2009 Jun 9. ClinicalTrials.gov: Radiolabeled Monoclonal Antibody, Combination Chemotherapy, and Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Recurrent or Refractory B-Cell Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004086 | Intervention |
| 166 | NCT00004107 | Garden State Cancer Center at the Center for Molecular Medicine and Immunology National Cancer Institute (NCI). 2011 Jun 22. ClinicalTrials.gov: Radiolabeled Monoclonal Antibody Therapy Plus Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Lymphoma or Waldenstrom's Macroglobulinemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004107 | Intervention |
| 167 | NCT00281983 | German CLL Study Group. 2017 Jul 24. ClinicalTrials.gov: Fludarabine and Cyclophosphamide in Treating Patients Who Are Undergoing Donor Stem Cell Transplant for Chronic Lymphocytic Leukemia or Waldenstrom's Macroglobulinemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00281983 | Intervention |
| 168 | NCT01796470 | Gilead Sciences. 2017 Jan 23. ClinicalTrials.gov: Entospletinib in Combination With Idelalisib in Adults With Relapsed or Refractory Hematologic Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01796470 | Intervention |

| Nr. | Studienbe-zeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschluss-grund |
|---|---|---|---|
| 169 | NCT01090414 | Gilead Sciences. 2018 Okt 23. ClinicalTrials.gov: An Extension Study for Subjects Who Are Deriving Benefit With Idelalisib (GS-1101; CAL-101) Following Completion of a Prior Idelalisib Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01090414 | Intervention |
| 170 | NCT02242045 | Gilead Sciences. 2018 Okt 23. ClinicalTrials.gov: Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Idelalisib in Japanese Adults With Relapsed or Refractory Indolent B-Cell Non-Hodgkin Lymphomas or Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02242045 | Intervention |
| 171 | NCT01732926 | Gilead Sciences. 2018 Nov 16. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Idelalisib (GS-1101) in Combination With Bendamustine and Rituximab for Previously Treated Indolent Non-Hodgkin Lymphomas. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01732926 | Intervention |
| 172 | NCT01732913 | Gilead Sciences. 2018 Nov 16. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Idelalisib (GS-1101) in Combination With Rituximab for Previously Treated Indolent Non-Hodgkin Lymphomas. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01732913 | Intervention |
| 173 | NCT01799889 | Gilead Sciences. 2019 Feb 11. ClinicalTrials.gov: Entospletinib in Adults With Relapsed or Refractory Hematologic Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01799889 | Intervention |
| 174 | NCT01282424 | Gilead Sciences. 2019 Jul 11. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety Study of Idelalisib in Participants With Indolent B-Cell Non-Hodgkin Lymphomas. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01282424 | Intervention |
| 175 | NCT00811733 | GlaxoSmithKline. 2017 Mai 30. ClinicalTrials.gov: A Phase II Trial of Ofatumumab in Subjects With Waldenstrom's Macroglobulinemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00811733 | Intervention |
| 176 | NCT01813227 | Hackensack Meridian Health Onyx Therapeutics I. 2015 Aug 24. ClinicalTrials.gov: A Phase II Study of Carfilzomib in Relapsed Waldenstr├Âm's Macroglobulinemia (WM) IST-CAR-531. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01813227 | Intervention |
| 177 | NCT00927797 | Heidelberg University Diakonie Krankenhaus Schw├ñbisch Hall GLUoMKaPBFGDSGGP&KHG. 2009 Jun 25. ClinicalTrials.gov: Interventional Study on Pentostatin, Cyclophosphamide and Rituximab in Indolent B-Cell Non-Hodgkin-Lymphoma (B-NHL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00927797 | Intervention |
| 178 | NCT00899119 | Herbert Irving Comprehensive Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2013 Dez 18. ClinicalTrials.gov: Collecting Stem Cells in Patients With Waldenstrom's Macroglobulinemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00899119 | Intervention |

| Nr. | Studienbe-zeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschluss-grund |
|---|---|---|---|
| 179 | NCT00002504 | Hoag Memorial Hospital Presbyterian Cancer Biotherapy Research Group. 2011 Mai 12. ClinicalTrials.gov: Interleukin-2 Plus Interferon Alfa in Treating Adults With Metastatic Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002504 | Intervention |
| 180 | NCT00004039 | Hoag Memorial Hospital Presbyterian Cancer Biotherapy Research Group. 2015 Aug 19. ClinicalTrials.gov: Combination Chemotherapy Plus Interferon Alfa or Rituximab in Treating Patients With Stage III or Stage IV Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004039 | Intervention |
| 181 | NCT00003663 | Hoag Memorial Hospital Presbyterian Cancer Biotherapy Research Group. 2015 Aug 19. ClinicalTrials.gov: Rituximab and Dexamethasone in Treating Patients With Recurrent or Refractory Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003663 | Intervention |
| 182 | NCT00003605 | Hoag Memorial Hospital Presbyterian Cancer Biotherapy Research Group. 2015 Aug 19. ClinicalTrials.gov: Rituximab Plus Cyclophosphamide in Treating Patients With Indolent Stage III or Stage IV Non-Hodgkin's Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003605 | Intervention |
| 183 | NCT01461928 | Hoffmann-La Roche. 2018 Okt 24. ClinicalTrials.gov: A Study Comparing Maintenance Subcutaneous Rituximab With Observation Only in Participants With Relapsed or Refractory Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma Who Had Responded to Rituximab-based Immunochemotherapy Induction and 2-year Maintenance With Subcutaneous Rituximab. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01461928 | Intervention |
| 184 | NCT03779113 | Hutchison Medipharma Limited. 2019 Apr 8. ClinicalTrials.gov: An Open-label, Dose Escalation Trial to Evaluate the Safety and Pharmacokinetics of HMPL-523 in Patients With Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03779113 | Intervention |
| 185 | NCT03786926 | Hutchison Medipharma Limited. 2019 Apr 8. ClinicalTrials.gov: Trial to Evaluate the Safety and Pharmacokinetics of HMPL-689 in Patients With Lymphomas. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03786926 | Intervention |
| 186 | NCT02092909 | Idera Pharmaceuticals I. 2017 Dez 6. ClinicalTrials.gov: Phase 1/2 Dose Escalation Study in Patients With Relapsed or Refractory Waldenstrom's Macroglobulinemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02092909 | Intervention |
| 187 | NCT02363439 | Idera Pharmaceuticals I. 2018 Jan 9. ClinicalTrials.gov: Extension Study of IMO-8400 in Patients With Waldenstr├Âm's Macroglobulinemia Who Completed Study 8400-401. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02363439 | Intervention |
| 188 | NCT00113802 | Immunomedics I. 2008 Feb 6. ClinicalTrials.gov: Study of Epratuzumab (hLL2) in Patients With Waldenstrom's Macroglobulinemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00113802 | Intervention |

| Nr. | Studienbe-zeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschluss-grund |
|---|---|---|---|
| 189 | NCT00546793 | Immunomedics I. 2013 Mrz 27. ClinicalTrials.gov: Ph I/II Study of Subcutaneously Administered Veltuzumab (hA20) in NHL and CLL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00546793 | Intervention |
| 190 | NCT00004258 | Indiana University School of Medicine National Cancer Institute (NCI) Indiana University. 2014 Sep 17. ClinicalTrials.gov: EMD 121974 in Treating Patients With Locally Advanced or Metastatic Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004258 | Intervention |
| 191 | NCT02844361 | Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital. 2016 Jul 26. ClinicalTrials.gov: Comparison of ASCT and Conventional Chemotherapy in High Risk Waldenstr├Âm Macroglobulinemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02844361 | Intervention |
| 192 | NCT02844322 | Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital. 2016 Jul 26. ClinicalTrials.gov: The Comparison of RCD Versus BCD in Newly Diagnosed Waldenstr├Âm Macroglobulinemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02844322 | Intervention |
| 193 | NCT02844309 | Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital. 2016 Jul 26. ClinicalTrials.gov: The Efficacy of TCD Following by TP Maintenance Therapy in Newly Diagnosed WM. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02844309 | Intervention |
| 194 | NCT00538850 | INSYS Therapeutics Inc National Cancer Institute (NCI). 2014 Mrz 5. ClinicalTrials.gov: Fentanyl Sublingual Spray in Treating Patients With Breakthrough Cancer Pain. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00538850 | Intervention |
| 195 | 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 | Intervention |
| 196 | NCT03900598 | Janssen Research & Development L. 2019 Jun 20. ClinicalTrials.gov: A Study of JNJ-67856633 in Participants With Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL) and Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03900598 | Intervention |
| 197 | NCT01947140 | Jennifer Amengual Columbia University. 2019 Mai 9. ClinicalTrials.gov: Pralatrexate + Romidepsin in Relapsed/Refractory Lymphoid Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01947140 | Intervention |
| 198 | NCT00003143 | Jonsson Comprehensive Cancer Center. 2012 Okt 4. ClinicalTrials.gov: Combination Chemotherapy With or Without Amifostine in Treating Patients With Recurrent or Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma or Hodgkin's Disease Undergoing Stem Cell Transplantation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003143 | Intervention |

| Nr. | Studienbe-zeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschluss-grund |
|---|---|---|---|
| 199 | NCT00255749 | Jonsson Comprehensive Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2012 Okt 4. ClinicalTrials.gov: Epoetin Alfa in Treating Patients With Anemia Who Are Undergoing Chemotherapy for Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00255749 | Intervention |
| 200 | NCT00081068 | Jonsson Comprehensive Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2013 Jan 8. ClinicalTrials.gov: Alemtuzumab in Treating Patients With Waldenstrom's Macroglobulinemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00081068 | Intervention |
| 201 | NCT00020800 | Jonsson Comprehensive Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2013 Jan 8. ClinicalTrials.gov: Rituximab Plus Fludarabine in Treating Patients With Waldenstrom's Macroglobulinemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00020800 | Intervention |
| 202 | NCT00060294 | Jonsson Comprehensive Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2013 Jan 8. ClinicalTrials.gov: Yttrium Y 90 Ibritumomab Tiuxetan in Treating Patients With Waldenstrom's Macroglobulinemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00060294 | Intervention |
| 203 | NCT00324597 | Jonsson Comprehensive Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2013 Sep 17. ClinicalTrials.gov: AMG 706 and Gemcitabine in Treating Patients With Advanced Solid Tumors or Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00324597 | Intervention |
| 204 | NCT00070382 | Jonsson Comprehensive Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2015 Okt 2. ClinicalTrials.gov: Darbepoetin Alfa Compared With Epoetin Alfa in Treating Anemia in Patients Receiving Chemotherapy for Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00070382 | Population |
| 205 | NCT00003963 | Jonsson Comprehensive Cancer Center National Cancer Institute (NCI) Genentech I. 2015 Okt 2. ClinicalTrials.gov: Chemotherapy and Monoclonal Antibody Therapy in Treating Patients With B-cell Non-Hodgkin's Lymphoma That Has Relapsed Following Peripheral Stem Cell Transplantation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003963 | Intervention |
| 206 | NCT00004889 | Jonsson Comprehensive Cancer Center National Cancer Institute (NCI) Genentech I. 2015 Okt 2. ClinicalTrials.gov: Rituximab in Treating Patients With Waldenstrom's Macroglobulinemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004889 | Intervention |
| 207 | NCT00877214 | Jurgen Barth Sponsor GmbH University of Giessen. 2019 Apr 19. ClinicalTrials.gov: Significance of Duration of Maintenance Therapy With Rituximab in Non-Hodgkin Lymphomas. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00877214 | Intervention |

| Nr. | Studienbe-zeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschluss-grund |
|---|---|---|---|
| 208 | NCT03015896 | Kami Maddocks Bristol-Myers Squibb Ohio State University Comprehensive Cancer Center. 2018 Sep 12. ClinicalTrials.gov: Nivolumab and Lenalidomide in Treating Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin or Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03015896 | Intervention |
| 209 | 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 | Intervention |
| 210 | NCT02049541 | Kami Maddocks Novartis Ohio State University Comprehensive Cancer Center. 2018 Sep 12. ClinicalTrials.gov: Study of BKM120 & Rituximab in Patients With Relapsed or Refractory Indolent B-Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02049541 | Intervention |
| 211 | 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 | Intervention |
| 212 | NCT03046381 | Karoline Krause Roche Pharma AG Charite University BG. 2019 Jan 31. ClinicalTrials.gov: Tocilizumab in Patients With Schnitzler's Syndrome. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03046381 | Intervention |
| 213 | NCT01607892 | Karyopharm Therapeutics Inc. 2018 Aug 29. ClinicalTrials.gov: Safety Study of the Selective Inhibitor of Nuclear Export (SINE) KPT-330 in Patients With Advanced Hematological Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01607892 | Intervention |
| 214 | NCT03697356 | Kosin University Gospel Hospital. 2018 Okt 9. ClinicalTrials.gov: R-VRD Followed by Lenalidomide Maintenance in Patients With Waldenstrom's Macroglobulinemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03697356 | Intervention |
| 215 | NCT00466895 | Leslie Andritsos Celgene Corporation Ohio State University Comprehensive Cancer Center. 2017 Nov 14. ClinicalTrials.gov: Lenalidomide in Acute Leukemias and Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00466895 | Intervention |
| 216 | NCT00041379 | LifeTime Pharmaceuticals National Cancer Institute (NCI). 2013 Dez 18. ClinicalTrials.gov: Beta Alethine in Treating Patients With Waldenstrom's Macroglobulinemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00041379 | Intervention |
| 217 | NCT00659568 | London Health Sciences Centre National Cancer Institute (NCI). 2013 Mai 30. ClinicalTrials.gov: Metformin and Temsirolimus in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Solid Tumor or Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00659568 | Intervention |

| Nr. | Studienbe-zeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschluss-grund |
|---|---|---|---|
| 218 | 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 | Intervention |
| 219 | NCT00003924 | Lymphoma Study Association National Cancer Institute (NCI). 2013 Aug 7. ClinicalTrials.gov: Interferon Alfa-2b Following Chemotherapy and Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Recurrent or Refractory Hodgkin's Disease or Non-Hodgkin's Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003924 | Intervention |
| 220 | NCT00536978 | M.D.Anderson Cancer Center. 2012 Mai 22. ClinicalTrials.gov: Natural Killer (NK) Cell Adback After Allogeneic Stem Cell Transplant With Campath-IH Plus Chemorx for Patients With Lymphoid Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00536978 | Intervention |
| 221 | NCT00667329 | M.D.Anderson Cancer Center. 2019 Mai 14. ClinicalTrials.gov: Treatment of Macroglobulinemic Lymphoma With 2CdA, Cyclophosphamide and Rituximab. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00667329 | Intervention |
| 222 | NCT00496873 | M.D.Anderson Cancer Center Astex Pharmaceuticals Pharmatech. 2016 Aug 23. ClinicalTrials.gov: Evaluation of the Safety and Efficacy of Nipent, Cytoxan, and Rituxan. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00496873 | Intervention |
| 223 | NCT01094860 | M.D.Anderson Cancer Center GlaxoSmithKline. 2018 Aug 17. ClinicalTrials.gov: Pharmacokinetic (PK) and Pharmacodynamic (PD) Study of Nelarabine in Patients With Relapsed/Refractory Lymphoid Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01094860 | Intervention |
| 224 | 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 | Intervention |
| 225 | NCT00492050 | M.D.Anderson Cancer Center Millennium Pharmaceuticals I. 2019 Mai 24. ClinicalTrials.gov: Bortezomib and Rituximab for Patients With Waldenstrom's Macroglobulinemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00492050 | Intervention |
| 226 | NCT00378781 | M.D.Anderson Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2012 Feb 24. ClinicalTrials.gov: Heparin or M-EDTA in Preventing Catheter-Related Infections and Blockages in Patients at High Risk for a Catheter-Related Infection. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00378781 | Population |
| 227 | NCT00002829 | M.D.Anderson Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2012 Jul 30. ClinicalTrials.gov: Bone Marrow Transplantation in Treating Patients With Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002829 | Intervention |

| Nr. | Studienbe-zeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschluss-grund |
|---|---|---|---|
| 228 | NCT00726830 | M.D.Anderson Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2012 Dez 6. ClinicalTrials.gov: Methadone, Morphine, or Oxycodone in Treating Pain in Patients With Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00726830 | Intervention |
| 229 | NCT01101412 | M.D.Anderson Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2013 Feb 15. ClinicalTrials.gov: Antimicrobial Solution or Saline Solution in Maintaining Catheter Patency and Preventing Catheter-Related Blood Infections in Patients With Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01101412 | Population |
| 230 | NCT01209871 | M.D.Anderson Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2018 Nov 14. ClinicalTrials.gov: Vaccine Therapy in Treating Patients With Lymphoplasmacytic Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01209871 | Intervention |
| 231 | NCT00003245 | M.D.Anderson Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2018 Nov 15. ClinicalTrials.gov: Irinotecan in Treating Patients With Recurrent or Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003245 | Intervention |
| 232 | NCT01198067 | M.D.Anderson Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2019 Mai 24. ClinicalTrials.gov: Pomalidomide in Treating Patients With Relapsed or Refractory Waldenstrom Macroglobulinemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01198067 | Intervention |
| 233 | NCT00937183 | Maria Sklodowska-Curie Institute - Oncology Center. 2016 Dez 7. ClinicalTrials.gov: Dendritic Cell Vaccine in Treating Patients With Indolent B-Cell Lymphoma or Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00937183 | Intervention |
| 234 | NCT01163201 | Masonic Cancer Center UoM. 2017 Dez 2. ClinicalTrials.gov: T-Regulatory Cell and CD3 Depleted Double Umbilical Cord Blood Transplantation in Hematologic Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01163201 | Intervention |
| 235 | NCT02991898 | Masonic Cancer Center UoM. 2018 Sep 6. ClinicalTrials.gov: Adoptive TReg Cell for Suppression of aGVHD After UCB HSCT for Heme Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02991898 | Intervention |
| 236 | NCT02661035 | Masonic Cancer Center UoM. 2018 Sep 25. ClinicalTrials.gov: Allo HSCT Using RIC for Hematological Diseases. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02661035 | Intervention |
| 237 | NCT02145039 | Masonic Cancer Center UoM. 2018 Sep 25. ClinicalTrials.gov: Reduced Intensity Conditioning and Haploidentical Related Bone Marrow for Patients With Hematologic Diseases. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02145039 | Intervention |

| Nr. | Studienbe-zeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschluss-grund |
|---|---|---|---|
| 238 | NCT02722668 | Masonic Cancer Center UoM. 2018 Sep 25. ClinicalTrials.gov: UCB Transplant for Hematological Diseases Using a Non Myeloablative Prep. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02722668 | Intervention |
| 239 | NCT01962636 | Masonic Cancer Center UoM. 2018 Sep 25. ClinicalTrials.gov: Umbilical Cord Blood Transplantation Using a Myeloablative Preparative Regimen for Hematological Diseases. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01962636 | Intervention |
| 240 | NCT00612716 | Masonic Cancer Center UoM. 2019 Jan 15. ClinicalTrials.gov: Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With Previously Treated Lymphoma, Multiple Myeloma, or Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00612716 | Intervention |
| 241 | NCT03314974 | Masonic Cancer Center UoM. 2019 Mrz 22. ClinicalTrials.gov: Myeloablative Allo HSCT With Related or Unrelated Donor for Heme Disorders. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03314974 | Intervention |
| 242 | NCT03674411 | Masonic Cancer Center UoM. 2019 Mai 15. ClinicalTrials.gov: Trial Evaluating MGTA-456 in Patients With High-Risk Malignancy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03674411 | Intervention |
| 243 | NCT03019666 | Masonic Cancer Center UoM. 2019 Jun 12. ClinicalTrials.gov: Ph I Trial of NAM NK Cells and IL-2 for Adult Pts With MM and NHL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03019666 | Intervention |
| 244 | NCT02988466 | Masonic Cancer Center UoM. 2019 Jun 18. ClinicalTrials.gov: Reduced Intensity (RIC) Conditioning And Transplantation of HLA-Haploidentical Related Hematopoietic. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02988466 | Intervention |
| 245 | NCT00889408 | Masonic Cancer Center UoMNCIN. 2017 Dez 2. ClinicalTrials.gov: DT2219ARL for Relapsed or Refractory CD19 (+), CD 22 (+) B-Lineage Leukemia Or Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00889408 | Intervention |
| 246 | NCT00625729 | Masonic Cancer Center UoMNCIN. 2017 Dez 28. ClinicalTrials.gov: Donor Natural Killer Cell Infusion, Rituximab, Aldesleukin, and Chemotherapy in Treating Patients With Relapsed Non-Hodgkin Lymphoma or Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00625729 | Intervention |
| 247 | NCT02118311 | Masonic Cancer Center UoMNIoHNNCIN. 2017 Dez 2. ClinicalTrials.gov: Treg Cells for AGVHD in Non-myeloablative UCB Transplant. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02118311 | Intervention |
| 248 | NCT00513474 | Massachusetts General Hospital. 2017 Mai 25. ClinicalTrials.gov: Rasburicase in Preventing Graft-Versus-Host Disease in Patients With Hematologic Cancer or Other Disease Undergoing Donor Stem Cell Transplant. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00513474 | Intervention |

| Nr. | Studienbe-zeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschluss-grund |
|---|---|---|---|
| 249 | NCT00644189 | Massachusetts General Hospital Dana-Farber Cancer Institute Brigham and Women's Hospital Genzyme aSC. 2019 Jul 16. ClinicalTrials.gov: Oral Clofarabine for Relapsed/Refractory Non-Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00644189 | Intervention |
| 250 | NCT02142530 | Massachusetts General Hospital National Comprehensive Cancer Network. 2018 Jan 25. ClinicalTrials.gov: Carfilzomib Plus Belinostat in Relapsed/Refractory NHL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02142530 | Intervention |
| 251 | NCT01075321 | Mayo Clinic. 2018 Feb 9. ClinicalTrials.gov: Everolimus and Lenalidomide in Treating Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin or Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01075321 | Intervention |
| 252 | NCT00661999 | Mayo Clinic National Cancer Institute (NCI). 2011 Mai 17. ClinicalTrials.gov: Darbepoetin Alfa With or Without Iron in Treating Anemia Caused By Chemotherapy in Patients With Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00661999 | Population |
| 253 | NCT00006362 | Mayo Clinic National Cancer Institute (NCI). 2011 Aug 3. ClinicalTrials.gov: PS-341 in Treating Patients With Advanced Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006362 | Intervention |
| 254 | NCT00438880 | Mayo Clinic National Cancer Institute (NCI). 2016 Feb 4. ClinicalTrials.gov: Agatolimod Sodium, Rituximab, and Yttrium Y 90 Ibritumomab Tiuxetan in Treating Patients With Recurrent or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00438880 | Intervention |
| 255 | NCT02281279 | Mayo Clinic National Cancer Institute (NCI). 2016 Aug 11. ClinicalTrials.gov: Rituximab, Romidepsin, and Lenalidomide in Treating Patients With Recurrent or Refractory B-cell Non-Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02281279 | Intervention |
| 256 | NCT00784927 | Mayo Clinic National Cancer Institute (NCI). 2016 Okt 7. ClinicalTrials.gov: Lenalidomide, Rituximab, Cyclophosphamide, and Dexamethasone in Treating Patients With Previously Untreated Low-Grade Non-Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00784927 | Intervention |
| 257 | NCT00416624 | Mayo Clinic National Cancer Institute (NCI). 2017 Feb 10. ClinicalTrials.gov: Epoetin Alfa or Darbepoetin Alfa in Treating Patients With Anemia Caused by Chemotherapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00416624 | Population |
| 258 | NCT00897923 | Mayo Clinic National Cancer Institute (NCI). 2017 Mrz 22. ClinicalTrials.gov: Imaging of Radiolabeled White Blood Cells in Patients With Non-Hodgkin's Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00897923 | Intervention |
| 259 | NCT01239875 | Mayo Clinic National Cancer Institute (NCI). 2017 Mrz 22. ClinicalTrials.gov: Vaccine Therapy With or Without Cryosurgery in Treating Patients With Residual, Relapsed, or Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01239875 | Intervention |

| Nr. | Studienbe-zeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschluss-grund |
|---|---|---|---|
| 260 | 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 | Intervention |
| 261 | NCT00436618 | Mayo Clinic National Cancer Institute (NCI). 2018 Nov 15. ClinicalTrials.gov: Everolimus in Treating Patients With Lymphoma That Has Relapsed or Not Responded to Previous Treatment. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00436618 | Intervention |
| 262 | NCT02652715 | Mayo Clinic National Cancer Institute (NCI). 2019 Jan 4. ClinicalTrials.gov: Salvia Hispanica Seed in Reducing Risk of Disease Recurrence in Patients With Non-Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02652715 | Intervention |
| 263 | NCT00918333 | Mayo Clinic National Cancer Institute (NCI). 2019 Mrz 1. ClinicalTrials.gov: Panobinostat and Everolimus in Treating Patients With Recurrent Multiple Myeloma, Non-Hodgkin Lymphoma, or Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00918333 | Intervention |
| 264 | NCT01261247 | Mayo Clinic National Cancer Institute (NCI). 2019 Mrz 1. ClinicalTrials.gov: Panobinostat in Treating Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01261247 | Intervention |
| 265 | 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 | Intervention |
| 266 | NCT00711828 | Mayo Clinic National Cancer Institute (NCI). 2019 Apr 16. ClinicalTrials.gov: Rituximab, Cyclophosphamide, Bortezomib, and Dexamethasone in Treating Patients With Relapsed or Refractory Low-Grade Follicular Lymphoma, Waldenstrom Macroglobulinemia, or Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00711828 | Intervention |
| 267 | NCT00474929 | Mayo Clinic University of Iowa. 2019 Mrz 1. ClinicalTrials.gov: Sorafenib and Everolimus in Treating Patients With Relapsed or Refractory Lymphoma or Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00474929 | Intervention |
| 268 | NCT00003163 | Medical College of Wisconsin National Cancer Institute (NCI). 2014 Jan 6. ClinicalTrials.gov: Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Multiple Myeloma or Other B-cell Cancers. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003163 | Intervention |
| 269 | NCT00126646 | MedImmune LLC. 2010 Jun 22. ClinicalTrials.gov: BL22 Immunotoxin in Treating Patients With Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia, Prolymphocytic Leukemia, or Non-Hodgkin's Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00126646 | Intervention |

| Nr. | Studienbe-zeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschluss-grund |
|---|---|---|---|
| 270 | 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 | Intervention |
| 271 | NCT01046006 | Meletios A.Dimopoulos European Myeloma Network University of Athens. 2014 Jan 31. ClinicalTrials.gov: Bortezomib, Dexamethasone, and Rituximab in Previously Untreated Patients With Waldenstrom's Macroglobulinemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01046006 | Intervention |
| 272 | NCT00027560 | Memorial Sloan Kettering Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2013 Jan 7. ClinicalTrials.gov: Melphalan, Fludarabine, and Alemtuzumab Followed by Peripheral Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hematologic Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00027560 | Intervention |
| 273 | NCT00008359 | Memorial Sloan Kettering Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2013 Jan 18. ClinicalTrials.gov: Caspofungin Acetate Compared With Amphotericin B Liposomal in Treating Patients With Persistent Fever and Neutropenia Following Cancer Treatment. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00008359 | Population |
| 274 | NCT00005805 | Memorial Sloan Kettering Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2013 Jan 18. ClinicalTrials.gov: St. John's Wort in Relieving Fatigue in Patients Undergoing Chemotherapy or Hormone Therapy for Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005805 | Intervention |
| 275 | NCT00042900 | Memorial Sloan Kettering Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2013 Jun 5. ClinicalTrials.gov: Pyroxamide in Treating Patients With Advanced Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00042900 | Intervention |
| 276 | NCT00052572 | Memorial Sloan Kettering Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2013 Jun 24. ClinicalTrials.gov: Ixabepilone in Treating Patients With Relapsed or Refractory Lymphoproliferative Disorders. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00052572 | Intervention |
| 277 | NCT00003395 | Memorial Sloan Kettering Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2013 Jun 25. ClinicalTrials.gov: Arsenic Trioxide in Treating Patients With Advanced Hematologic Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003395 | Intervention |
| 278 | NCT00003658 | Memorial Sloan Kettering Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2013 Jun 25. ClinicalTrials.gov: Pentostatin, Cyclophosphamide, and Rituximab in Treating Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia or Other B-cell Cancers. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003658 | Intervention |
| 279 | NCT00002502 | Memorial Sloan Kettering Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2013 Jun 27. ClinicalTrials.gov: Combination Chemotherapy and Bone Marrow Transplantation in Treating Patients With Leukemia or Myelodysplastic Syndrome. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002502 | Intervention |

| Nr. | Studienbe-zeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschluss-grund |
|---|---|---|---|
| 280 | NCT00003341 | Memorial Sloan Kettering Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2013 Jul 3. ClinicalTrials.gov: Epoetin Alfa in Treating Anemia in Patients With Lymphoma, Chronic Lymphocytic Leukemia, or Multiple Myeloma and Anemia Caused By Chemotherapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003341 | Population |
| 281 | NCT00546377 | Memorial Sloan Kettering Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2016 Mai 12. ClinicalTrials.gov: Pentostatin, Cyclophosphamide, Rituximab, and Mitoxantrone in Treating Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia or Other Low-Grade B-Cell Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00546377 | Intervention |
| 282 | NCT00466531 | Memorial Sloan Kettering Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2019 Mai 13. ClinicalTrials.gov: Treatment of Relapsed or Chemotherapy Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Indolent B Cell Lymphoma Using Autologous T Cells Genetically Targeted to the B Cell Specific Antigen CD19. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00466531 | Intervention |
| 283 | NCT00295932 | Memorial Sloan Kettering Cancer Center National Cancer Institute (NCI) Rutgers Cancer Institute of New Jersey Columbia University Emory University. 2018 Nov 20. ClinicalTrials.gov: Bortezomib, Rituximab, Cyclophosphamide, and Prednisone in Treating Patients With Relapsed or Refractory Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00295932 | Intervention |
| 284 | NCT02298816 | Michael A.Thompson MPVLCCAHC. 2019 Jan 15. ClinicalTrials.gov: B-Cell Hematologic Malignancy Vaccination Registry. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02298816 | Intervention |
| 285 | NCT00807677 | Millennium Pharmaceuticals I. 2013 Jul 2. ClinicalTrials.gov: A Phase 1 Dose Escalation Study of TAK-901 in Subjects With Advanced Hematologic Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00807677 | Intervention |
| 286 | NCT01118689 | Millennium Pharmaceuticals I. 2013 Aug 2. ClinicalTrials.gov: Dose Escalation Study of MLN0128 in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma or Waldenstrom Macroglobulinemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01118689 | Intervention |
| 287 | NCT00722488 | Millennium Pharmaceuticals I. 2013 Nov 18. ClinicalTrials.gov: Study of MLN4924, a Novel Inhibitor of Nedd8 Activating Enzyme, in Adult Patients With Lymphoma or Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00722488 | Intervention |
| 288 | NCT00697346 | Millennium Pharmaceuticals IT. 2019 Mai 31. ClinicalTrials.gov: Study of MLN8237 in Participants With Advanced Hematological Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00697346 | Intervention |

| Nr. | Studienbe-zeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschluss-grund |
|---|---|---|---|
| 289 | NCT01748721 | Morphotek National Cancer Institute (NCI) Children's Oncology Group. 2016 Jan 8. ClinicalTrials.gov: MORAb-004 in Treating Young Patients With Recurrent or Refractory Solid Tumors or Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01748721 | Intervention |
| 290 | NCT00118170 | National Cancer Institute (NCI). 2013 Jan 7. ClinicalTrials.gov: Sorafenib in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Solid Tumors, Multiple Myeloma, or Non-Hodgkin's Lymphoma With or Without Impaired Liver or Kidney Function. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00118170 | Intervention |
| 291 | NCT00017381 | National Cancer Institute (NCI). 2013 Jan 9. ClinicalTrials.gov: Monoclonal Antibody Therapy and Peripheral Stem Cell Transplant in Treating Patients With Non-Hodgkin's Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00017381 | Intervention |
| 292 | NCT00891072 | National Cancer Institute (NCI). 2013 Jan 10. ClinicalTrials.gov: Gossypol, Paclitaxel, and Carboplatin in Treating Patients With Solid Tumors That Are Metastatic or Cannot Be Removed by Surgery. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00891072 | Population |
| 293 | NCT00101244 | National Cancer Institute (NCI). 2013 Jan 14. ClinicalTrials.gov: SB-715992 in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Solid Tumors or Hodgkin's or Non-Hodgkin's Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00101244 | Intervention |
| 294 | NCT00005950 | National Cancer Institute (NCI). 2013 Jan 23. ClinicalTrials.gov: 506U78 in Treating Patients With Recurrent or Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma or T-cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005950 | Intervention |
| 295 | NCT00006473 | National Cancer Institute (NCI). 2013 Jan 23. ClinicalTrials.gov: Oxaliplatin in Treating Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006473 | Intervention |
| 296 | NCT00098891 | National Cancer Institute (NCI). 2013 Jan 24. ClinicalTrials.gov: MS-275 and Isotretinoin in Treating Patients With Metastatic or Advanced Solid Tumors or Lymphomas. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00098891 | Intervention |
| 297 | NCT00089271 | National Cancer Institute (NCI). 2013 Jan 25. ClinicalTrials.gov: 17-DMAG in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Solid Tumors or Lymphomas. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00089271 | Intervention |
| 298 | NCT00064246 | National Cancer Institute (NCI). 2013 Jan 25. ClinicalTrials.gov: Yttrium Y 90 Ibritumomab Tiuxetan and Rituximab in Treating Patients With Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00064246 | Intervention |

| Nr. | Studienbe-zeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschluss-grund |
|---|---|---|---|
| 299 | NCT00005786 | National Cancer Institute (NCI). 2013 Feb 1. ClinicalTrials.gov: Arsenic Trioxide in Treating Patients With Relapsed or Refractory Lymphoma or Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005786 | Intervention |
| 300 | NCT00003451 | National Cancer Institute (NCI). 2013 Feb 1. ClinicalTrials.gov: Interleukin-12 Followed by Interferon Alfa in Treating Patients With Advanced Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003451 | Intervention |
| 301 | NCT00025415 | National Cancer Institute (NCI). 2013 Feb 7. ClinicalTrials.gov: Imatinib Mesylate in Treating Patients With Advanced Cancer and Liver Dysfunction. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00025415 | Intervention |
| 302 | NCT00002745 | National Cancer Institute (NCI). 2013 Feb 11. ClinicalTrials.gov: Aminocamptothecin in Treating Patients With Refractory or Recurrent Hodgkin's Disease or Non-Hodgkin's Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002745 | Intervention |
| 303 | NCT00348985 | National Cancer Institute (NCI). 2013 Mai 3. ClinicalTrials.gov: PXD101 and Bortezomib in Treating Patients With Advanced Solid Tumors or Lymphomas. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00348985 | Intervention |
| 304 | NCT00054483 | National Cancer Institute (NCI). 2013 Mai 16. ClinicalTrials.gov: Bortezomib in Treating Patients With Advanced Cancer and Kidney Dysfunction. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00054483 | Population |
| 305 | NCT00354185 | National Cancer Institute (NCI). 2013 Mai 16. ClinicalTrials.gov: PXD101 and 17-N-Allylamino-17-Demethoxygeldanamycin in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Solid Tumors or Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00354185 | Intervention |
| 306 | NCT00103272 | National Cancer Institute (NCI). 2013 Jun 4. ClinicalTrials.gov: 17-N-Allylamino-17-Demethoxygeldanamycin and Bortezomib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Hematologic Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00103272 | Intervention |
| 307 | NCT00058227 | National Cancer Institute (NCI). 2013 Jun 4. ClinicalTrials.gov: Alvocidib, Fludarabine Phosphate, and Rituximab in Treating Patients With Lymphoproliferative Disorders or Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00058227 | Population |
| 308 | NCT00062244 | National Cancer Institute (NCI). 2013 Jun 4. ClinicalTrials.gov: Oblimersen in Treating Patients With Relapsed or Refractory Waldenstrom's Macroglobulinemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00062244 | Intervention |
| 309 | NCT00293345 | National Cancer Institute (NCI). 2013 Sep 30. ClinicalTrials.gov: 3-AP and Gemcitabine in Treating Patients With Advanced Solid Tumors or Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00293345 | Intervention |

| Nr. | Studienbe-zeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschluss-grund |
|---|---|---|---|
| 310 | NCT00068315 | National Cancer Institute (NCI). 2013 Sep 30. ClinicalTrials.gov: Bortezomib and Fludarabine With or Without Rituximab in Treating Patients With Relapsed or Refractory Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma or Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00068315 | Intervention |
| 311 | NCT00769288 | National Cancer Institute (NCI). 2014 Jan 7. ClinicalTrials.gov: FAU in Treating Patients With Advanced Solid Tumors or Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00769288 | Intervention |
| 312 | NCT00458731 | National Cancer Institute (NCI). 2014 Feb 19. ClinicalTrials.gov: Bevacizumab and Cediranib Maleate in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Solid Tumor, Lymphoma, Intracranial Glioblastoma, Gliosarcoma or Anaplastic Astrocytoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00458731 | Intervention |
| 313 | NCT00096005 | National Cancer Institute (NCI). 2014 Feb 24. ClinicalTrials.gov: Tanespimycin and Bortezomib in Treating Patients With Advanced Solid Tumors or Lymphomas. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00096005 | Intervention |
| 314 | NCT00499811 | National Cancer Institute (NCI). 2014 Feb 24. ClinicalTrials.gov: Vorinostat in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Solid Tumors or Lymphoma and Liver Dysfunction. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00499811 | Intervention |
| 315 | NCT00890747 | National Cancer Institute (NCI). 2014 Mrz 17. ClinicalTrials.gov: Sunitinib Malate in Treating HIV-Positive Patients With Cancer Receiving Antiretroviral Therapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00890747 | Population |
| 316 | NCT01231919 | National Cancer Institute (NCI). 2014 Apr 29. ClinicalTrials.gov: MK2206 in Treating Younger Patients With Recurrent or Refractory Solid Tumors or Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01231919 | Intervention |
| 317 | NCT00290472 | National Cancer Institute (NCI). 2014 Mai 23. ClinicalTrials.gov: CCI-779 in Treating Patients With Recurrent or Refractory B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma or Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00290472 | Intervention |
| 318 | NCT00054639 | National Cancer Institute (NCI). 2014 Mai 28. ClinicalTrials.gov: Oblimersen Sodium and Rituximab in Treating Patients With Recurrent B-cell Non-Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00054639 | Intervention |
| 319 | NCT00089076 | National Cancer Institute (NCI). 2014 Mai 30. ClinicalTrials.gov: MDX-010 in Treating Patients With Recurrent or Refractory Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00089076 | Intervention |
| 320 | NCT00288067 | National Cancer Institute (NCI). 2014 Okt 6. ClinicalTrials.gov: Fenretinide and Rituximab in Treating Patients With B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00288067 | Intervention |

| Nr. | Studienbe-zeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschluss-grund |
|---|---|---|---|
| 321 | NCT01158274 | National Cancer Institute (NCI). 2014 Nov 7. ClinicalTrials.gov: RO4929097 and Capecitabine in Treating Patients With Refractory Solid Tumors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01158274 | Intervention |
| 322 | NCT00082784 | National Cancer Institute (NCI). 2014 Dez 23. ClinicalTrials.gov: Bortezomib and Flavopiridol in Treating Patients With Recurrent or Refractory Indolent B-Cell Neoplasms. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00082784 | Intervention |
| 323 | NCT00003210 | National Cancer Institute (NCI). 2015 Apr 15. ClinicalTrials.gov: Interleukin-12 in Treating Patients With Previously Treated Non-Hodgkin's Lymphoma or Hodgkin's Disease. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003210 | Intervention |
| 324 | NCT00002765 | National Cancer Institute (NCI). 2015 Apr 29. ClinicalTrials.gov: Immunotoxin in Treating Patients With Leukemia or Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002765 | Intervention |
| 325 | NCT00019838 | National Cancer Institute (NCI). 2015 Apr 29. ClinicalTrials.gov: UCN-01 and Fludarabine in Treating Patients With Recurrent or Refractory Lymphoma or Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00019838 | Intervention |
| 326 | NCT00608361 | National Cancer Institute (NCI). 2015 Jul 2. ClinicalTrials.gov: Dasatinib in Treating Patients With Solid Tumors or Lymphomas That Are Metastatic or Cannot Be Removed By Surgery. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00608361 | Intervention |
| 327 | 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 |
| 328 | NCT01326702 | National Cancer Institute (NCI). 2015 Okt 15. ClinicalTrials.gov: Veliparib, Bendamustine Hydrochloride, and Rituximab in Treating Patients With Relapsed or Refractory Lymphoma, Multiple Myeloma, or Solid Tumors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01326702 | Intervention |
| 329 | NCT01258998 | National Cancer Institute (NCI). 2015 Nov 10. ClinicalTrials.gov: Study of Akt Inhibitor MK2206 in Patients With Relapsed Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01258998 | Intervention |
| 330 | NCT00112723 | National Cancer Institute (NCI). 2016 Aug 8. ClinicalTrials.gov: Flavopiridol in Treating Patients With Relapsed or Refractory Lymphoma or Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00112723 | Intervention |
| 331 | NCT00088881 | National Cancer Institute (NCI). 2017 Mai 25. ClinicalTrials.gov: Rituximab, Combination Chemotherapy, and 90-Yttrium Ibritumomab Tiuxetan for Patients With Stage I or II Non-Hodgkin's Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00088881 | Intervention |

| Nr. | Studienbe-zeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschluss-grund |
|---|---|---|---|
| 332 | NCT00058240 | National Cancer Institute (NCI). 2017 Jul 2. ClinicalTrials.gov: Flavopiridol in Treating Patients With Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia or Lymphocytic Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00058240 | Intervention |
| 333 | NCT01254578 | National Cancer Institute (NCI). 2017 Sep 25. ClinicalTrials.gov: Lenalidomide After Donor Bone Marrow Transplant in Treating Patients With High-Risk Hematologic Cancers. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01254578 | Intervention |
| 334 | NCT01567709 | National Cancer Institute (NCI). 2018 Apr 11. ClinicalTrials.gov: Alisertib in Combination With Vorinostat in Treating Patients With Relapsed or Recurrent Hodgkin Lymphoma, B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma, or Peripheral T-Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01567709 | Intervention |
| 335 | NCT01789255 | National Cancer Institute (NCI). 2018 Jul 24. ClinicalTrials.gov: Vorinostat, Tacrolimus, and Methotrexate in Preventing GVHD After Stem Cell Transplant in Patients With Hematological Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01789255 | Population |
| 336 | NCT00012298 | National Cancer Institute (NCI). 2018 Aug 9. ClinicalTrials.gov: Radiolabeled Monoclonal Antibody Plus Rituximab With and Without Filgrastim and Interleukin-11 in Treating Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00012298 | Intervention |
| 337 | NCT01076543 | National Cancer Institute (NCI). 2018 Okt 3. ClinicalTrials.gov: Lenalidomide and Temsirolimus in Treating Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma or Non-Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01076543 | Intervention |
| 338 | 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 | Intervention |
| 339 | NCT01381692 | National Cancer Institute (NCI). 2019 Jun 10. ClinicalTrials.gov: Bortezomib, Rituximab, and Dexamethasone With or Without Temsirolimus in Treating Patients With Untreated or Relapsed Waldenstrom Macroglobulinemia or Relapsed or Refractory Mantle Cell or Follicular Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01381692 | Intervention |
| 340 | NCT00039676 | National Cancer Institute (NCI) National Institutes of Health Clinical Center (CC). 2019 Mai 9. ClinicalTrials.gov: Clinical, Laboratory and Epidemiologic Characterization of Individuals and Families at High Risk of Hematologic Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00039676 | Endpunkte |

| Nr. | Studienbe-zeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschluss-grund |
|---|---|---|---|
| 341 | NCT00923507 | National Heart LaBINNIoHCCC. 2019 Jul 16. ClinicalTrials.gov: Natural History Study of Monoclonal B Cell Lymphocytosis (MBL), Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (CLL/SLL), Lymphoplasmacytic Lymphoma (LPL)/Waldenstrom Macroglobulinemia (WM), and Splenic Marginal Zone Lymphoma (SMZL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00923507 | Intervention |
| 342 | NCT00861510 | National Heart LaBINNIoHCCC. 2019 Jul 18. ClinicalTrials.gov: A Pilot Study of the Safety and Activity of Escalating Doses of ON 01910.Na in Patients With Relapsed Mantle Cell Lymphoma, Multiple Myeloma, Chronic Lymphocytic Leukemia, and Related Lymphoid Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00861510 | Intervention |
| 343 | NCT00087425 | National Institute on Aging (NIA) National Cancer Institute (NCI). 2015 Apr 30. ClinicalTrials.gov: Bryostatin 1 and Rituximab in Treating Patients With B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma or Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00087425 | Intervention |
| 344 | NCT00589381 | National Institutes of Health Clinical Center (CC) National Cancer Institute (NCI). 2012 Mrz 8. ClinicalTrials.gov: Fenretinide Lym-X-SorbÔäó in Treating Patients With Recurrent or Resistant Solid Tumors or Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00589381 | Intervention |
| 345 | NCT00088868 | National Institutes of Health Clinical Center (CC) National Cancer Institute (NCI). 2012 Mrz 15. ClinicalTrials.gov: 17-Dimethylaminoethylamino-17-demethoxygeldanamycin (17-DMAG) in Treating Patients With an Advanced Solid Tumor or Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00088868 | Intervention |
| 346 | NCT00132015 | National Institutes of Health Clinical Center (CC) National Cancer Institute (NCI). 2012 Mrz 15. ClinicalTrials.gov: 17-N-Allylamino-17-Demethoxygeldanamycin in Treating Patients With Systemic Mastocytosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00132015 | Population |
| 347 | NCT00734890 | National Institutes of Health Clinical Center (CC) National Cancer Institute (NCI). 2012 Mrz 16. ClinicalTrials.gov: Vandetanib and Bevacizumab in Treating Patients With Advanced Solid Tumors or Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00734890 | Intervention |
| 348 | NCT00904514 | National Institutes of Health Clinical Center (CC) National Cancer Institute (NCI). 2018 Okt 5. ClinicalTrials.gov: Study of Previously Collected and Stored Tissue Samples From Patients Previously Enrolled in a Completed National Cancer Institute Clinical Trial. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00904514 | Endpunkte |
| 349 | NCT03261349 | National Taiwan University Hospital. 2017 Aug 25. ClinicalTrials.gov: Antiviral Agent HARVONI┬« for the Treatment of HCV-associated Indolent B-Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03261349 | Population |

| Nr. | Studienbe-zeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschluss-grund |
|---|---|---|---|
| 350 | NCT00031668 | NCIC Clinical Trials Group Canadian Cancer Trials Group. 2013 Nov 13. ClinicalTrials.gov: Radiation Therapy in Treating Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma Who Have Undergone Stem Cell Transplantation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00031668 | Intervention |
| 351 | NCT00390117 | NCIC Clinical Trials Group Canadian Cancer Trials Group. 2016 Nov 28. ClinicalTrials.gov: AT7519M in Treating Patients With Advanced or Metastatic Solid Tumors or Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00390117 | Intervention |
| 352 | NCT00443976 | NCIC Clinical Trials Group Canadian Cancer Trials Group. 2016 Nov 28. ClinicalTrials.gov: Aurora Kinase Inhibitor AT9283 in Treating Patients With Advanced or Metastatic Solid Tumors or Non-Hodgkin's Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00443976 | Intervention |
| 353 | NCT00003687 | NCIC Clinical Trials Group Canadian Cancer Trials Group. 2016 Nov 28. ClinicalTrials.gov: Treatment for Chronic Pain in Patients With Advanced Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003687 | Intervention |
| 354 | NCT00045695 | NCIC Clinical Trials Group National Cancer Institute (NCI) Eastern Cooperative Oncology Group. 2013 Mai 17. ClinicalTrials.gov: Bortezomib in Treating Patients With Waldenstrom's Macroglobulinemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00045695 | Intervention |
| 355 | NCT00827099 | Northside Hospital I. 2012 Mrz 23. ClinicalTrials.gov: Umbilical Cord Blood (UCB) Transplant, Fludarabine, Melphalan, and Anti-thymocyte Globulin (ATG) in Treating Patients With Hematologic Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00827099 | Intervention |
| 356 | NCT00787761 | Northside Hospital IBaMTGoG. 2012 Okt 1. ClinicalTrials.gov: Early Administration of ATG Followed by Cyclophosphamide, Busulfan and Fludarabine Before a Donor Stem Cell Transplant in Patients With Hematological Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00787761 | Intervention |
| 357 | NCT00818961 | Northside Hospital IBaMTGoG. 2013 Dez 18. ClinicalTrials.gov: Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With High-Risk Hematologic Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00818961 | Intervention |
| 358 | NCT00006225 | Northwestern University. 2012 Jun 6. ClinicalTrials.gov: Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Breast Cancer or Hematologic Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006225 | Intervention |
| 359 | NCT00004904 | Northwestern University National Cancer Institute (NCI). 2012 Jun 4. ClinicalTrials.gov: Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Hematologic Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004904 | Intervention |
| 360 | NCT00424242 | Northwestern University National Cancer Institute (NCI). 2018 Jun 14. ClinicalTrials.gov: Pemetrexed Disodium in the Cerebrospinal Fluid of Patients With Leptomeningeal Metastases. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00424242 | Population |

| Nr. | Studienbe-zeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschluss-grund |
|---|---|---|---|
| 361 | NCT01805037 | Northwestern University Seattle Genetics I. 2015 Apr 30. ClinicalTrials.gov: Brentuximab Vedotin + Rituximab as Frontline Therapy for Pts w/ CD30+ and/or EBV+ Lymphomas. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01805037 | Intervention |
| 362 | NCT01294579 | Novartis Pharmaceuticals Novartis. 2018 Aug 9. ClinicalTrials.gov: Ofatumumab and Bendamustine Followed by Maintenance Ofatumumab for Rituximab Relapsed Indolent B-cell Non-Hodgkin's Lymphoma (B-NHL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01294579 | Intervention |
| 363 | NCT01474681 | Novartis Pharmaceuticals Novartis. 2019 Apr 9. ClinicalTrials.gov: Safety and Tolerability of HSC835 in Patients With Hematological Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01474681 | Intervention |
| 364 | NCT00003331 | NYU Langone Health National Cancer Institute (NCI). 2011 Mrz 28. ClinicalTrials.gov: Combination Chemotherapy in Treating Patients With Advanced Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003331 | Intervention |
| 365 | NCT01812005 | Ohio State University Comprehensive Cancer Center Millennium Pharmaceuticals I. 2018 Jun 5. ClinicalTrials.gov: Alisertib With and Without Rituximab in Treating Patients With Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01812005 | Intervention |
| 366 | NCT00024180 | Ohio State University Comprehensive Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2013 Jan 31. ClinicalTrials.gov: FR901228 in Treating Patients With Hematologic Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00024180 | Intervention |
| 367 | NCT03010358 | OHSU Knight Cancer Institute National Cancer Institute (NCI). 2018 Okt 2. ClinicalTrials.gov: Entospletinib and Obinutuzumab in Treating Patients With Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia, Small Lymphocytic Lymphoma, or Non-Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03010358 | Intervention |
| 368 | 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 | Intervention |
| 369 | NCT03884998 | OHSU Knight Cancer Institute Oregon Health and Science University National Cancer Institute (NCI). 2019 Mrz 21. ClinicalTrials.gov: Copanlisib and Nivolumab in Treating Participants With Richter's Transformation or Transformed Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03884998 | Intervention |
| 370 | NCT01998035 | Owen A OMDPDCCU. 2019 Mai 15. ClinicalTrials.gov: Romidepsin Plus Oral 5-Azacitidine in Relapsed/Refractory Lymphoid Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01998035 | Intervention |

| Nr. | Studienbe-zeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschluss-grund |
|---|---|---|---|
| 371 | NCT01658241 | Peter MacCallum Cancer Centre A. 2017 Sep 20. ClinicalTrials.gov: Panobinostat Biological Correlates Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01658241 | Intervention |
| 372 | 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 | Intervention |
| 373 | 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 | Intervention |
| 374 | 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 | Intervention |
| 375 | NCT00801281 | Polish Lymphoma Research Group. 2017 Jul 17. ClinicalTrials.gov: First-line R-CVP vs R-CHOP Induction Immunochemotherapy for Indolent Lymphoma and R Maintenance. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00801281 | Intervention |
| 376 | NCT03679455 | Polish Myeloma Consortium Roche Pharma AG Bioscience SA. 2018 Nov 12. ClinicalTrials.gov: A Study of Obinutuzumab (RO5072759) Induction in Patients With Relapsed/ Refractory Waldenstr├Âm Macroglobulinemia, OBI-1. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03679455 | Intervention |
| 377 | NCT01523223 | Robert Lowsky National Cancer Institute (NCI) Stanford University. 2019 Mrz 19. ClinicalTrials.gov: Donor Peripheral Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hematolymphoid Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01523223 | Intervention |
| 378 | NCT03410901 | Ronald Levy National Cancer Institute (NCI) Stanford University. 2019 Mrz 19. ClinicalTrials.gov: TLR9 Agonist SD-101, Anti-OX40 Antibody BMS 986178, and Radiation Therapy in Treating Patients With Low-Grade B-Cell Non-Hodgkin Lymphomas. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03410901 | Intervention |
| 379 | NCT00646139 | Roswell Park Cancer Institute. 2011 Mrz 2. ClinicalTrials.gov: KX2-391 in Treating Patients With Advanced Solid Tumors or Lymphoma That Did Not Respond to Treatment. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00646139 | Intervention |
| 380 | NCT00060255 | Roswell Park Cancer Institute. 2013 Mai 9. ClinicalTrials.gov: High-Dose Chemotherapy, Total-Body Irradiation, and Autologous Stem Cell Transplantation or Bone Marrow Transplantation in Treating Patients With Hematologic Cancer or Solid Tumors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00060255 | Intervention |

| Nr. | Studienbe-zeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschluss-grund |
|---|---|---|---|
| 381 | NCT00053989 | Roswell Park Cancer Institute. 2018 Sep 6. ClinicalTrials.gov: Peripheral Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hematologic Cancer or Aplastic Anemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00053989 | Intervention |
| 382 | NCT00534118 | Roswell Park Cancer Institute. 2018 Nov 9. ClinicalTrials.gov: Donor Lymphocyte Infusion in Treating Patients With Recurrent or Persistent Hematologic Cancer After Donor Stem Cell Transplant. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00534118 | Intervention |
| 383 | NCT01529827 | Roswell Park Cancer Institute. 2019 Mrz 26. ClinicalTrials.gov: Fludarabine Phosphate, Melphalan, and Low-Dose Total-Body Irradiation Followed by Donor Peripheral Blood Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hematologic Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01529827 | Intervention |
| 384 | NCT00003816 | Roswell Park Cancer Institute. 2019 Mai 3. ClinicalTrials.gov: Combination Chemotherapy and Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With Aplastic Anemia or Hematologic Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003816 | Intervention |
| 385 | NCT00536601 | Roswell Park Cancer Institute National Cancer Institute (NCI). 2018 Aug 6. ClinicalTrials.gov: High-Dose Chemotherapy With or Without Total-Body Irradiation Followed by Autologous Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hematologic Cancer or Solid Tumors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00536601 | Intervention |
| 386 | NCT00856388 | Roswell Park Cancer Institute National Cancer Institute (NCI). 2018 Dez 5. ClinicalTrials.gov: Fludarabine Phosphate, Melphalan, Total-Body Irradiation, Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hematologic Cancer or Bone Marrow Failure Disorders. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00856388 | Intervention |
| 387 | NCT03333486 | Roswell Park Cancer Institute National Cancer Institute (NCI). 2018 Dez 20. ClinicalTrials.gov: Fludarabine Phosphate, Cyclophosphamide, Total Body Irradiation, and Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With Blood Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03333486 | Intervention |
| 388 | NCT03192397 | Roswell Park Cancer Institute National Cancer Institute (NCI). 2019 Apr 18. ClinicalTrials.gov: Chemotherapy, Total Body Irradiation, and Post-Transplant Cyclophosphamide in Reducing Rates of Graft Versus Host Disease in Patients With Hematologic Malignancies Undergoing Donor Stem Cell Transplant. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03192397 | Intervention |
| 389 | NCT01536067 | Roswell Park Cancer Institute National Cancer Institute (NCI) GlaxoSmithKline. 2016 Jun 10. ClinicalTrials.gov: Ofatumumab and Bortezomib in Treating Patients With Previously Untreated Waldenstrom Macroglobulinemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01536067 | Intervention |

| Nr. | Studienbe-zeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschluss-grund |
|---|---|---|---|
| 390 | NCT00770419 | Rutgers TSUoNJNCINRCIoNJ. 2015 Mai 29. ClinicalTrials.gov: Perceptions of Burden in Patients With Late-Stage Cancer and Their Caregivers. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00770419 | Endpunkte |
| 391 | NCT01263899 | S*BIO. 2012 Apr 20. ClinicalTrials.gov: A Safety and Efficacy Study of SB1518 for the Treatment of Advanced Lymphoid Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01263899 | Intervention |
| 392 | NCT00003269 | Scripps Health. 2011 Jan 10. ClinicalTrials.gov: Amifostine Followed by High Dose Chemotherapy in Treating Patients With Hematologic Cancer or Solid Tumors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003269 | Intervention |
| 393 | NCT01272817 | Scripps Health. 2013 Dez 6. ClinicalTrials.gov: Nonmyeloablative Allogeneic Transplant. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01272817 | Intervention |
| 394 | NCT03335098 | Seoul National University Hospital Seoul National University Bundang Hospital. 2017 Nov 7. ClinicalTrials.gov: Study of VTD in Waldenstrom's Macroglobulinemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03335098 | Intervention |
| 395 | NCT01384513 | Sidney Kimmel Cancer Center at Thomas Jefferson University Thomas Jefferson University. 2018 Dez 24. ClinicalTrials.gov: A Two-Step Approach to Reduced Intensity Bone Marrow Transplant for Patients With Hematological Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01384513 | Intervention |
| 396 | NCT01760655 | Sidney Kimmel Cancer Center at Thomas Jefferson University Thomas Jefferson University. 2019 Feb 28. ClinicalTrials.gov: Reduced-Intensity Conditioning Before Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With High-Risk Hematologic Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01760655 | Intervention |
| 397 | NCT00003289 | Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins National Cancer Institute (NCI). 2010 Aug 9. ClinicalTrials.gov: UCN-01 in Treating Patients With Advanced Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003289 | Intervention |
| 398 | NCT00899951 | Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins National Cancer Institute (NCI). 2013 Apr 18. ClinicalTrials.gov: Studying Fentanyl in Patients With Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00899951 | Intervention |
| 399 | NCT00003538 | Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins National Cancer Institute (NCI). 2014 Mai 2. ClinicalTrials.gov: Prevention of Graft-Versus-Host Disease in Patients Undergoing Bone Marrow Transplantation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003538 | Population |

| Nr. | Studienbe-zeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschluss-grund |
|---|---|---|---|
| 400 | NCT00003572 | Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins National Cancer Institute (NCI). 2014 Mai 2. ClinicalTrials.gov: Total-Body Irradiation, Tacrolimus, and Mycophenolate Mofetil Plus Bone Marrow Transplantation in Treating Patients With Hematologic Cancers. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003572 | Intervention |
| 401 | NCT00416312 | Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins National Cancer Institute (NCI). 2018 Aug 27. ClinicalTrials.gov: Iodine I 131 Tositumomab or Yttrium Y 90 Ibritumomab Tiuxetan in Treating Patients With Non-Hodgkin's Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00416312 | Intervention |
| 402 | NCT00278161 | Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins National Cancer Institute (NCI). 2018 Nov 5. ClinicalTrials.gov: Rituximab, Cyclophosphamide, and Pegfilgrastim in Treating Patients With Leukemia or Non-Hodgkin's Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00278161 | Intervention |
| 403 | NCT00003784 | Southwest Oncology Group National Cancer Institute (NCI). 2013 Jan 24. ClinicalTrials.gov: S9911, Combination Chemotherapy Plus Monoclonal Antibody Therapy in Treating Patients With Non-Hodgkin's Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003784 | Intervention |
| 404 | NCT00898872 | Southwest Oncology Group National Cancer Institute (NCI). 2013 Mai 20. ClinicalTrials.gov: SWOG-9245 Collecting and Storing Tissue Samples From Patients With Relapsed or Recurrent Non-Hodgkin Lymphoma After Treatment on a Southwest Oncology Group Clinical Trial. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00898872 | Intervention |
| 405 | NCT00898066 | Southwest Oncology Group National Cancer Institute (NCI). 2015 Mrz 6. ClinicalTrials.gov: S0334 Analyzing Chromosomes in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma or Other Blood Disease. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00898066 | Population |
| 406 | NCT00352443 | Southwest Oncology Group National Cancer Institute (NCI). 2015 Mrz 6. ClinicalTrials.gov: S0528 Lapatinib and Everolimus in Treating Patients With Advanced Solid Tumors or Non-Hodgkin's Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00352443 | Intervention |
| 407 | NCT00723658 | Southwest Oncology Group National Cancer Institute (NCI). 2015 Mrz 6. ClinicalTrials.gov: S0629, Observation or Combination Chemotherapy, Bortezomib, Thalidomide, and Rituximab Followed By Two Autologous Peripheral Blood Stem Cell Transplants in Treating Patients With Waldenstrom Macroglobulinemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00723658 | Intervention |

| Nr. | Studienbe-zeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschluss-grund |
|---|---|---|---|
| 408 | NCT00003416 | Southwest Oncology Group National Cancer Institute (NCI). 2015 Mrz 6. ClinicalTrials.gov: S9805, High-Dose Melphalan Plus Peripheral Stem Cell Transplantation Followed by Interferon Alfa in Treating Patients With Waldenstrom's Macroglobulinemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003416 | Intervention |
| 409 | NCT00919139 | Southwest Oncology Group National Cancer Institute (NCI). 2015 Apr 3. ClinicalTrials.gov: S0309, Repository: Blood/Bone Marrow From Pts. With Myeloma, WM, Amyloidosis, or MGUS. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00919139 | Endpunkte |
| 410 | NCT00002657 | Southwest Oncology Group National Cancer Institute (NCI) Eastern Cooperative Oncology Group. 2013 Jan 24. ClinicalTrials.gov: SWOG-9239 Reduction of Immunosuppression Plus Interferon Alfa and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Malignant Tumors That Develop After Organ Transplant. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002657 | Intervention |
| 411 | NCT00481871 | Spectrum Pharmaceuticals I. 2013 Mai 10. ClinicalTrials.gov: Study of Pralatrexate & Gemcitabine With B12 & Folic Acid to Treat Relapsed/Refractory Lymphoproliferative Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00481871 | Intervention |
| 412 | NCT01769222 | Stanford University National Cancer Institute (NCI). 2017 Mrz 3. ClinicalTrials.gov: Ipilimumab and Local Radiation Therapy in Treating Patients With Recurrent Melanoma, Non-Hodgkin Lymphoma, Colon, or Rectal Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01769222 | Intervention |
| 413 | NCT01114282 | Stanford University National Comprehensive Cancer Network. 2016 Jul 6. ClinicalTrials.gov: Phase I Bortezomib (VELCADE) in Combo With Pralatrexate in Relapsed/Refractory MM. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01114282 | Intervention |
| 414 | NCT01078974 | Steven P.Treon MPCCDCI. 2016 Jul 25. ClinicalTrials.gov: Pomalidomide, Dexamethasone and Rituximab in Waldenstrom's Macroglobulinemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01078974 | Intervention |
| 415 | NCT00142116 | Steven P.Treon MPDCIMGHBIDMCBaWHCCH. 2014 Jun 2. ClinicalTrials.gov: Thalidomide and Rituximab in Waldenstrom's Macroglobulinemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00142116 | Intervention |
| 416 | NCT03037645 | Sunesis Pharmaceuticals. 2019 Apr 23. ClinicalTrials.gov: Safety, PK, PD, and Antitumor Activity of Vecabrutinib (SNS-062) in B Lymphoid Cancers. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03037645 | Intervention |

| Nr. | Studienbe-zeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschluss-grund |
|---|---|---|---|
| 417 | NCT00392691 | Swiss Group for Clinical Cancer Research. 2019 Mai 15. ClinicalTrials.gov: Melphalan, Yttrium Y 90 Ibritumomab Tiuxetan, and Rituximab Followed by Autologous Stem Cell Transplant in Treating Older Patients With Non-Hodgkin's Lymphoma That Has Relapsed or Not Responded to Previous Treatment. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00392691 | Intervention |
| 418 | NCT00608374 | Taunton and Somerset NHS Foundation Trust National Cancer Institute (NCI). 2013 Aug 26. ClinicalTrials.gov: Chlorambucil or Fludarabine as First-Line Therapy in Treating Patients With Previously Untreated Waldenstr├Âm Macroglobulinemia, Splenic Lymphoma, or Lymphoplasmacytic Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00608374 | Intervention |
| 419 | NCT00397800 | Technische Universit├ñt M³nchen. 2012 Aug 28. ClinicalTrials.gov: Rituximab, Fludarabine, Cyclophosphamide, and Yttrium Y 90 Ibritumomab Tiuxetan in Treating Patients With Relapsed B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00397800 | Intervention |
| 420 | NCT00002510 | Temple University Fox Chase Cancer Center. 2010 Okt 1. ClinicalTrials.gov: Chemotherapy and Radiation Therapy Followed by Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Non-Hodgkin's Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002510 | Intervention |
| 421 | NCT01744912 | TG Therapeutics I. 2014 Okt 13. ClinicalTrials.gov: Ublituximab in Combination With Lenalidomide in Patients With B-Cell Lymphoid Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01744912 | Intervention |
| 422 | NCT01647971 | TG Therapeutics I. 2019 Feb 4. ClinicalTrials.gov: Study of the Efficacy and Safety of Ublituximab in Patients With Relapsed or Refractory B-cell Non-Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01647971 | Intervention |
| 423 | NCT03364231 | TG Therapeutics I. 2019 Mai 16. ClinicalTrials.gov: Study to Assess the Efficacy and Safety of Umbralisib in Patients With Non-Follicular Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03364231 | Intervention |
| 424 | NCT00438958 | The Canadian Blood and Marrow Transplant Group National Cancer Institute (NCI). 2014 Mrz 5. ClinicalTrials.gov: Sibling Donor Peripheral Stem Cell Transplant or Sibling Donor Bone Marrow Transplant in Treating Patients With Hematologic Cancers or Other Diseases. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00438958 | Intervention |
| 425 | NCT00004036 | The Cleveland Clinic National Cancer Institute (NCI). 2013 Dez 19. ClinicalTrials.gov: Combination Chemotherapy Plus Amifostine in Treating Patients With Advanced Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004036 | Intervention |

| Nr. | Studienbe-zeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschluss-grund |
|---|---|---|---|
| 426 | NCT02971982 | The First Affiliated Hospital of Soochow University. 2016 Nov 23. ClinicalTrials.gov: PCD Versus RCD for the Treatment of Patients With Waldenstrom's Macroglobulinemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02971982 | Intervention |
| 427 | NCT00837174 | The Methodist Hospital System. 2017 Sep 19. ClinicalTrials.gov: Relapsed and/or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00837174 | Intervention |
| 428 | 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 |
| 429 | NCT00237627 | UNC Lineberger Comprehensive Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2012 Mai 18. ClinicalTrials.gov: Doxorubicin Hydrochloride Liposome and Bortezomib in Treating Patients With Refractory Hematologic Cancer or Malignant Solid Tumor or Metastatic Breast Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00237627 | Intervention |
| 430 | NCT00448201 | UNC Lineberger Comprehensive Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2017 Mai 30. ClinicalTrials.gov: Reduced-Intensity Busulfan and Fludarabine With or Without Antithymocyte Globulin Followed by Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hematologic Cancer or Other Disease. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00448201 | Intervention |
| 431 | NCT01137825 | UNC Lineberger Comprehensive Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2018 Aug 22. ClinicalTrials.gov: Registry of Older Patients With Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01137825 | Population |
| 432 | NCT01137643 | UNC Lineberger Comprehensive Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2019 Mai 15. ClinicalTrials.gov: Tissue, Blood, and Body Fluid Sample Collection From Patients With Hematologic Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01137643 | Population |
| 433 | NCT00448357 | UNC Lineberger Comprehensive Cancer Center National Cancer Institute (NCI) Otsuka America Pharmaceutical. 2017 Jul 17. ClinicalTrials.gov: Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Patients With Busulfex-based Regimen. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00448357 | Intervention |
| 434 | NCT01240525 | University College L. 2019 Feb 12. ClinicalTrials.gov: Donor Lymphocyte Infusion After Stem Cell Transplant in Treating Patients With Haematological Cancers. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01240525 | Intervention |
| 435 | NCT01592981 | University College L. 2019 Mrz 25. ClinicalTrials.gov: Randomised Trial in Waldenstrom's Macroglobulinaemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01592981 | Intervention |

| Nr. | Studienbe-zeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschluss-grund |
|---|---|---|---|
| 436 | NCT03630042 | University College LMS&DC. 2019 Jul 16. ClinicalTrials.gov: Investigating the Safety and Efficacy of Rituximab and Pembrolizumab in Relapsed/Refractory Waldenstr├Âm's Macroglobulinaemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03630042 | Intervention |
| 437 | NCT02302469 | University Hospital LCC. 2017 Jun 7. ClinicalTrials.gov: Study of Lenalidomide in Relapse/Refractory Waldenstrom Macroglobulinemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02302469 | Intervention |
| 438 | NCT03751410 | University Hospital 'Sestre Milosrdnice'. 2018 Dez 19. ClinicalTrials.gov: Chronic Ibrutinib Therapy Effect on Left Atrial Function. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03751410 | Endpunkte |
| 439 | NCT00003082 | University of Arizona National Cancer Institute (NCI). 2010 Mrz 16. ClinicalTrials.gov: Monoclonal Antibody Therapy in Treating Patients With Advanced Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003082 | Intervention |
| 440 | NCT00980395 | University of Arizona National Cancer Institute (NCI). 2019 Feb 18. ClinicalTrials.gov: Bortezomib, Cladribine, and Rituximab in Treating Patients With Advanced Mantle Cell Lymphoma or Indolent Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00980395 | Intervention |
| 441 | NCT00107614 | University of Arkansas. 2011 Aug 26. ClinicalTrials.gov: DT PACE, Tandem Autologous Transplant, Maintenance Therapy for Waldenstrom's Macroglobulinemia Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00107614 | Intervention |
| 442 | NCT00083707 | University of Arkansas Celgene Corporation. 2010 Jul 5. ClinicalTrials.gov: Anti-Angiogenesis Therapy Using Thalidomide in Patients With Waldenstrom's Macroglobulinemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00083707 | Intervention |
| 443 | NCT03405571 | University of Athens Pierre and Marie Curie University. 2018 Jan 23. ClinicalTrials.gov: Validation of the 4TS RAM in the Prevention of Venous Thromboembolism in Patients With Plasma Cell Dyscrasias. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03405571 | Population |
| 444 | NCT00416923 | University of California SF. 2015 Feb 16. ClinicalTrials.gov: Intrathecal Rituximab in Treating Patients With Recurrent CNS Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00416923 | Population |
| 445 | NCT00301912 | University of California SFNCIN. 2012 Okt 2. ClinicalTrials.gov: Busulfan and Fludarabine Before Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hematologic Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00301912 | Intervention |
| 446 | NCT00296023 | University of California SFNCIN. 2012 Okt 4. ClinicalTrials.gov: Donor Stem Cell Transplant in Treating Older or Frail Patients With Hematologic Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00296023 | Intervention |

| Nr. | Studienbe-zeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschluss-grund |
|---|---|---|---|
| 447 | NCT01839916 | University of Chicago National Cancer Institute (NCI). 2018 Feb 8. ClinicalTrials.gov: Donor T Cells After Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hematologic Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01839916 | Intervention |
| 448 | NCT02213913 | University of Chicago National Cancer Institute (NCI). 2018 Okt 15. ClinicalTrials.gov: Lenalidomide and Combination Chemotherapy (DA-EPOCH-R) in Treating Patients With MYC-Associated B-Cell Lymphomas. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02213913 | Intervention |
| 449 | NCT00991211 | University of Giessen. 2012 Mrz 14. ClinicalTrials.gov: Bendamustine Plus Rituximab Versus CHOP Plus Rituximab. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00991211 | Intervention |
| 450 | NCT01316744 | University of Glasgow National Cancer Institute (NCI). 2011 Mai 13. ClinicalTrials.gov: Ketamine Hydrochloride and Best Pain Management in Treating Cancer Patients With Neuropathic Pain. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01316744 | Intervention |
| 451 | NCT03133221 | University of Maryland Gilead Sciences University of Miami Sylvester Comprehensive Cancer Center. 2019 Mrz 4. ClinicalTrials.gov: 1630GCC: Zydelig Maintenance in B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma After Autologous Stem Cell Transplantation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03133221 | Intervention |
| 452 | NCT00003398 | University of Maryland University of Maryland Greenebaum Cancer Center. 2009 Sep 24. ClinicalTrials.gov: Bone Marrow Transplantation in Treating Patients With Hematologic Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003398 | Intervention |
| 453 | NCT00003396 | University of Maryland University of Maryland Greenebaum Cancer Center. 2009 Sep 24. ClinicalTrials.gov: Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Hematologic Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003396 | Intervention |
| 454 | NCT00003402 | University of Maryland University of Maryland Greenebaum Cancer Center. 2009 Sep 24. ClinicalTrials.gov: Peripheral Stem Cell Transplantation Plus Combination Chemotherapy in Treating Patients With Low-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma or Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003402 | Intervention |
| 455 | NCT00004058 | University of Medicine and Dentistry of New Jersey National Cancer Institute (NCI) Rutgers TSUoNJ. 2010 Jan 26. ClinicalTrials.gov: 12-O-Tetradecanoylphorbol-13-acetate in Treating Patients With Hematologic Cancer or Bone Marrow Disorder. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004058 | Intervention |

| Nr. | Studienbe-zeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschluss-grund |
|---|---|---|---|
| 456 | NCT00900120 | University of Medicine and Dentistry of New Jersey National Cancer Institute (NCI) Rutgers TSUoNJ. 2011 Dez 12. ClinicalTrials.gov: Collecting and Storing Blood Samples From Patients With Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00900120 | Endpunkte |
| 457 | NCT00176475 | University of Medicine and Dentistry of New Jersey National Cancer Institute (NCI) Rutgers TSUoNJ. 2013 Sep 17. ClinicalTrials.gov: Irradiated Donor Lymphocytes and Rituximab in Treating Patients With Relapsed or Refractory Lymphoproliferative Disease. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00176475 | Intervention |
| 458 | NCT00161187 | University of Medicine and Dentistry of New Jersey National Cancer Institute (NCI) Rutgers TSUoNJ. 2015 Nov 6. ClinicalTrials.gov: Irradiated Donor Lymphocyte Infusion in Treating Patients With Relapsed or Refractory Hematologic Cancer or Solid Tumor. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00161187 | Intervention |
| 459 | NCT01652014 | University of Medicine and Dentistry of New Jersey National Cancer Institute (NCI) Rutgers TSUoNJ. 2016 Jul 14. ClinicalTrials.gov: Single or Double Donor Umbilical Cord Blood Transplant in Treating Patients With High-Risk Hematologic Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01652014 | Intervention |
| 460 | NCT00146055 | University of Michigan Rogel Cancer Center. 2012 Aug 9. ClinicalTrials.gov: Low-Intensity Preparation and Allogeneic Transplant in Patients With Cancers of the Blood. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00146055 | Intervention |
| 461 | NCT03601819 | University of Michigan Rogel Cancer Center. 2019 Jun 11. ClinicalTrials.gov: Pacritinib in Relapsed/Refractory Lymphoproliferative Disorders. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03601819 | Intervention |
| 462 | NCT00004192 | University of Nebraska National Cancer Institute (NCI). 2018 Jan 17. ClinicalTrials.gov: Colony-Stimulating Factors to Relieve Neutropenia in Patients With Recurrent Non-Hodgkin's Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004192 | Intervention |
| 463 | NCT01035463 | University of Nebraska National Cancer Institute (NCI). 2018 Jan 17. ClinicalTrials.gov: Lenalidomide Maintenance Therapy After High Dose BEAM With or Without Rituximab. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01035463 | Intervention |
| 464 | NCT00577798 | University of Nebraska National Cancer Institute (NCI). 2018 Dez 10. ClinicalTrials.gov: Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Patients With Newly Diagnosed Non-Hodgkin Lymphoma or Hodgkin Lymphoma Receiving Doxorubicin. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00577798 | Intervention |

| Nr. | Studienbe-zeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschluss-grund |
|---|---|---|---|
| 465 | NCT01044745 | University of Nebraska National Cancer Institute (NCI). 2019 Feb 26. ClinicalTrials.gov: Rituximab in Preventing Acute Graft-Versus-Host Disease in Patients Undergoing a Donor Stem Cell Transplant for Hematologic Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01044745 | Intervention |
| 466 | NCT04023747 | University of Oxford Janssen Research & Development L. 2019 Jul 17. ClinicalTrials.gov: Oxford Pre-cancerous Lymphoproliferative Disorders Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04023747 | Intervention |
| 467 | NCT02086591 | University of Rochester. 2016 Dez 22. ClinicalTrials.gov: A Phase II Study of Doxycycline in Relapsed NHL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02086591 | Intervention |
| 468 | NCT03771157 | University of Rochester. 2019 Feb 15. ClinicalTrials.gov: Serologic Response to a New Recombinant, Adjuvanted Herpes Zoster Vaccine in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia and Waldenstr├Âm Macroglobulinemia Treated With First-Line BTK Inhibitors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03771157 | Intervention |
| 469 | NCT01314014 | University of Rochester University of Arizona. 2016 Jan 6. ClinicalTrials.gov: Imexon for Relapsed Follicular and Aggressive Lymphomas. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01314014 | Intervention |
| 470 | NCT00621036 | University of Texas Southwestern Medical Center. 2018 Nov 26. ClinicalTrials.gov: Vaccine Therapy and GM-CSF in Treating Patients With CNS Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00621036 | Intervention |
| 471 | NCT00041288 | University of Texas Southwestern Medical Center. 2019 Apr 2. ClinicalTrials.gov: Study Of Two Non-Myeloablative Stem Cell Transplant Strategies For Low-Grade Lymphoma And CLL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00041288 | Intervention |
| 472 | NCT01788020 | University of Ulm. 2019 Apr 18. ClinicalTrials.gov: Efficacy of First Line DRC +/- Bortezomib for Patients With Waldenstr├Âm's Macroglobulinemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01788020 | Intervention |
| 473 | NCT00005579 | University of Vermont National Cancer Institute (NCI). 2013 Jun 26. ClinicalTrials.gov: Dolastatin 10 in Treating Patients With Indolent Lymphoma, Waldenstrom's Macroglobulinemia, or Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005579 | Intervention |
| 474 | NCT00265928 | University of Virginia National Cancer Institute (NCI). 2008 Jan 28. ClinicalTrials.gov: Bortezomib and Rituximab in Treating Patients With Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00265928 | Intervention |

| Nr. | Studienbe-zeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschluss-grund |
|---|---|---|---|
| 475 | NCT01110135 | University of Washington National Cancer Institute (NCI). 2017 Mai 24. ClinicalTrials.gov: Bendamustine Hydrochloride, Etoposide, Dexamethasone, and Filgrastim For Peripheral Blood Stem Cell Mobilization in Treating Patients With Refractory or Recurrent Lymphoma or Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01110135 | Intervention |
| 476 | NCT00601718 | University of Washington National Cancer Institute (NCI). 2017 Mai 25. ClinicalTrials.gov: Vorinostat, Rituximab, Ifosfamide, Carboplatin, and Etoposide in Treating Patients With Relapsed or Refractory Lymphoma or Previously Untreated T-Cell Non-Hodgkin Lymphoma or Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00601718 | Intervention |
| 477 | NCT02339922 | University of Washington National Cancer Institute (NCI). 2019 Mai 20. ClinicalTrials.gov: Ixazomib Citrate and Rituximab in Treating Patients With Indolent B-cell Non-Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02339922 | Intervention |
| 478 | NCT03269552 | University of Washington National Cancer Institute (NCI). 2019 Jul 12. ClinicalTrials.gov: Carfilzomib With or Without Rituximab in the Treatment of Waldenstrom Macroglobulinemia or Marginal Zone Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03269552 | Intervention |
| 479 | NCT00036790 | University of Wisconsin MNCIN. 2015 Okt 2. ClinicalTrials.gov: Motexafin Gadolinium and Doxorubicin in Treating Patients With Advanced Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00036790 | Intervention |
| 480 | NCT00993694 | Vanderbilt University National Cancer Institute (NCI) Vanderbilt University Medical Center. 2017 Apr 17. ClinicalTrials.gov: Methemoglobinemia in Young Patients With Hematologic Cancer or Aplastic Anemia Treated With Dapsone. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00993694 | Intervention |
| 481 | NCT00470405 | Vanderbilt-Ingram Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2011 Apr 18. ClinicalTrials.gov: Pemetrexed and Oxaliplatin in Treating Patients With Metastatic Solid Tumors or Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00470405 | Intervention |
| 482 | NCT00666211 | Vanderbilt-Ingram Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2012 Sep 6. ClinicalTrials.gov: Opioid Titration Order Sheet or Standard Care in Treating Patients With Cancer Pain. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00666211 | Intervention |
| 483 | NCT00499668 | Vanderbilt-Ingram Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2013 Apr 2. ClinicalTrials.gov: Aprepitant or Ondansetron in Treating Nausea and Vomiting Caused By Opioids in Patients With Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00499668 | Intervention |
| 484 | NCT00273936 | Vertex Pharmaceuticals Incorporated. 2011 Aug 4. ClinicalTrials.gov: Trial of AVN-944 in Patients With Advanced Hematologic Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00273936 | Intervention |

| Nr. | Studienbe-zeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschluss-grund |
|---|---|---|---|
| 485 | NCT00005580 | Virginia Commonwealth University National Cancer Institute (NCI). 2010 Feb 24. ClinicalTrials.gov: Bryostatin + Fludarabine in Treating Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia or Relapsed Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005580 | Intervention |
| 486 | NCT00899496 | Wake Forest University Health Sciences National Cancer Institute (NCI). 2017 Mai 30. ClinicalTrials.gov: Laboratory Assay in Determining Cancer Resistance in Patients With Metastatic Cancer and in Healthy Participants. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00899496 | Population |
| 487 | NCT00376922 | Wake Forest University Health Sciences National Cancer Institute (NCI). 2017 Mai 30. ClinicalTrials.gov: Music in Reducing Anxiety and Pain in Adult Patients Undergoing Bone Marrow Biopsy for Hematologic Cancers or Other Diseases. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00376922 | Intervention |
| 488 | NCT02168907 | Wake Forest University Health Sciences National Cancer Institute (NCI). 2018 Jul 2. ClinicalTrials.gov: CPI-613, Bendamustine Hydrochloride, and Rituximab in Treating Patients With Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02168907 | Intervention |
| 489 | NCT01273766 | Wake Forest University Health Sciences National Cancer Institute (NCI). 2018 Sep 7. ClinicalTrials.gov: Deferasirox in Treating Iron Overload Caused By Blood Transfusions in Patients With Hematologic Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01273766 | Intervention |
| 490 | NCT01779167 | Weill Medical College of Cornell University Celgene Corporation. 2018 Jul 11. ClinicalTrials.gov: Thalidomide, Lenalidomide, and Rituximab for Previously Treated Waldenstrom Macroglobulinemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01779167 | Intervention |
| 491 | 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 | Intervention |
| 492 | NCT02924402 | Xencor ICII. 2019 Mrz 13. ClinicalTrials.gov: Study to Evaluate Safety and Tolerability of XmAb13676 in Patients With CD20-expressing Hematologic Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02924402 | Intervention |
| 493 | NCT02566265 | Yale University. 2019 Jan 30. ClinicalTrials.gov: Study of High-dose Influenza Vaccine Efficacy by Repeated Dosing IN Gammopathy Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02566265 | Population |
| 494 | NCT02238522 | Zenith Epigenetics. 2014 Nov 13. ClinicalTrials.gov: Phase 1 Study Evaluating ZEN003365 in Relapsed/Refractory Lymphoproliferative Malignancies or Relapsed/Refractory AML. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02238522 | Intervention |

| Nr. | Studienbe-zeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschluss-grund |
|---|---|---|---|
| *EU Clinical Trials Register** | | | |
| 495 | 2006-004218-42 | ASSISTANCE PUBLIQUE - HOPITAUX DE PARIS (AP-HP). 2008 Jan 30. ClinicalTrialsRegister.eu: Essai th├®rapeutique de phase IIA ├®valuant l'efficacit├® du Bortezomib (velcade) chez les patients atteints de la maladie de Waldenstrom en phase avanc├®e. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004218-42 | Intervention |
| 496 | 2005-000174-52 | ASSOCIAZIONE MALATTIE SANGUE. 2005 Jan 11. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase II multicenter study of immuno-chemotherapy with fludarabine, cyclophosphamide and rituximab (FCR) for symptomatic Waldenstrom's macroglobulinemia. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000174-52 | Intervention |
| 497 | 2013-002388-25 | Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti Marche Nord. 2014 Apr 1. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase II study to evaluate the safety and the efficacy of rituximab, cyclophosphamide, non-pegylated liposomal doxorubicin, vincristine and prednisolone (R-COMP 14) as front-line therapy for patien.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002388-25 | Intervention |
| 498 | 2012-002602-52 | Bayer AG. 2012 Okt 19. ClinicalTrialsRegister.eu: Open-label, uncontrolled Phase II trial of intravenous PI3K inhibitor BAY 80-6946 in patients with relapsed, indolent or aggressive Non-HodgkinÔÇÖs lymphomas. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002602-52 | Intervention |
| 499 | 2013-003893-29 | Bayer AG. 2015 Jun 25. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating the efficacy and safety of copanlisib in combination with rituximab in patients with relapsed indolent B-cell non-HodgkinÔÇÖ.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003893-29 | Intervention |
| 500 | 2014-000925-19 | Bayer Healthcare AG. 2015 Mrz 23. ClinicalTrialsRegister.eu: A randomized, double-blind Phase III study of copanlisib versus placebo in patients with rituximab-refractory indolent non-HodgkinÔÇÖs lymphoma (iNHL) - CHRONOS-2. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000925-19 | Intervention |
| 501 | 2018-001284-24 | BeiGene L. 2019 Mai 22. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2, Open-label Study of Zanubrutinib (BGB-3111) in Patients with Relapsed or Refractory Marginal Zone Lymphoma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001284-24 | Intervention |

| Nr. | Studienbe-zeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschluss-grund |
|---|---|---|---|
| 502 | 2005-004937-16 | Celgene International Sarl. 2006 Feb 17. ClinicalTrialsRegister.eu: Randomised, Controlled, Open-Label, Multi-Centre Comparison of Thalidomide Versus High-Dose Dexamethasone for the Treatment of Relapsed Refractory Multiple Myeloma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004937-16 | Population |
| 503 | 2009-016725-34 | Cephalon I. 2010 Mai 21. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-Label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Treatment With Bendamustine in Combination With Ofatumumab in Previously Untreated Patients With Indolent B-Cell Non-HodgkinÔÇÖs Lymphoma (NHL). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016725-34 | Intervention |
| 504 | 2008-000748-14 | Eli Lilly and Company limited. 2008 Mai 30. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open Label, Multicenter Phase 2 Study of Single-Agent Enzastaurin HCl in Previously Treated WaldenstromÔÇÖs Macroglobulinemia or Multiple Myeloma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000748-14 | Intervention |
| 505 | 2016-001033-27 | FILO. 2016 Aug 25. ClinicalTrialsRegister.eu: REMODEL - WM3 An Open Label non-randomized Phase II Study exploring ┬½chemo-free ┬╗ treatment association with Idelalisib + Obinutuzumab in Patient with relapsed/refractory WaldenstromÔÇÖs Macroglobuli.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001033-27 | Intervention |
| 506 | 2010-019248-37 | FONDAZIONE ITALIANA LINFOMI ONLUS. 2010 Dez 30. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase II study of Bendamustine in Combination With Rituximab as Initial Treatment for Patients With Indolent non-follicular Non-HodgkinÔÇÖs Lymphoma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019248-37 | Population |
| 507 | 2011-004657-11 | FONDAZIONE PROGETTO EMATOLOGIA. 2012 Mrz 30. ClinicalTrialsRegister.eu: Open label multicenter study of Eltrombopag for the treatment of Immune ThrombocytoPenia (ITP) secondary to Chronic Lymphoproliferative Disorders (LPDs). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004657-11 | Intervention |
| 508 | 2011-000088-28 | Fred Hutchinson Cancer Research Center. 2011 Aug 16. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized Phase III Study to Determine the Most Promising Postgrafting Immunosuppression for Prevention of Acute GVHD after Unrelated Donor Hematopoietic Cell Transplantation using Nonmyeloablat.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000088-28 | Population |

| Nr. | Studienbe-zeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschluss-grund |
|---|---|---|---|
| 509 | 2008-001591-80 | G.I.S.L.- GRUPPO ITALIANO STUDIO LINFOMI. 2008 Mai 12. ClinicalTrialsRegister.eu: PHASE II STUDY OF LENALIDOMIDE IN COMBINATION WITH RITUXIMAB (R) FOR THE TREATMENT OF INDOLENT NON FOLLICULAR NON HODGKIN LYMPHOMA. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001591-80 | Intervention |
| 510 | 2008-004177-17 | GlaxoSmithKline Research and Development Limited. 2010 Jun 22. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Open Label Study of Ofatumumab and Bendamustine Combination Therapy Compared with Bendamustine Monotherapy in Indolent B-cell Non-HodgkinÔÇÖs Lymphoma Unresponsive to Rituximab or a Ri.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004177-17 | Intervention |
| 511 | 2013-002711-94 | HOVON Foundation. 2014 Sep 19. ClinicalTrialsRegister.eu: HOVON 124 WM study: A prospective phase I/II trial of the combination of ixazomib citrate, rituximab and dexamethasone in patients with relapsed or progressive Waldenstr├Âm's macroglobulinemia. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002711-94 | Intervention |
| 512 | 2012-005338-13 | Istituto Clinico Humanitas - Humanitas Cancer Center. 2013 Aug 17. ClinicalTrialsRegister.eu: OFATUMUMAB-BENDAMUSTINE FOR RELAPSED/REFRACTORY INDOLENT LYMPHOMA: A MULTICENTER PHASE 2 TRIAL. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005338-13 | Intervention |
| 513 | 2006-003495-35 | ISTITUTO EUROPEO DI ONCOLOGIA. 2007 Jun 5. ClinicalTrialsRegister.eu: PHASE II TRIAL OF BORTEZOMIB (VELCADE) IN COMBINATION WITH CHLORAMBUCIL IN PATIENTS WITH RELAPSED/REFRACTORY WALDENSTROM´¥æS MACROGLOBULINEMIA OR SMALL LYMPHOCYTIC LYMPHOMA. A MULTICENTER STUDY. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003495-35 | Intervention |
| 514 | 2017-001912-13 | Kite Pharma I. 2018 Apr 24. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2 Multicenter Study of Axicabtagene Ciloleucel in Subjects with Relapsed/Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma (iNHL) (ZUMA-5). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001912-13 | Intervention |
| 515 | 2018-001461-16 | Merck Sharp & Dohme Corp. asoM&CI. 2019 Feb 13. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 1/Phase 2 Clinical Study to Evaluate the Safety and Efficacy of a Combination of MK-4280 and Pembrolizumab (MK-3475) in Participants with Hematologic Malignancies. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001461-16 | Intervention |

| Nr. | Studienbe-zeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschluss-grund |
|---|---|---|---|
| 516 | 2010-022102-41 | Mundipharma Research Ltd. 2011 Jan 26. ClinicalTrialsRegister.eu: A randomised, open label, multi-centre, Phase III study to investigate the efficacy of bendamustine compared to treatment of physician's choice in the treatment of subjects with indolent Non-Hodgki.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022102-41 | Intervention |
| 517 | 2012-004998-53 | National and Kapodistrian University of Athens. 2013 Feb 5. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase II study of the efficacy of the combination of ofatumumab with fludarabine and cyclophosphamide in patients with relapsed or refractory Waldenstr├ÂmÔÇÖs Macroglobulinemia. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004998-53 | Intervention |
| 518 | 2011-000033-36 | Nordic Nanovector ASA. 2012 Okt 18. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase I/II study of lutetium (177Lu)-lilotomab satetraxetan (Betalutin┬«) antibody-radionuclide-conjugate for treatment of relapsed non-Hodgkin lymphoma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000033-36 | Intervention |
| 519 | 2010-018780-42 | Novartis Pharma Services AG. 2010 Okt 28. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase III Randomized, Open Label Study of Single Agent Ofatumumab Vs. Single Agent Rituximab in Indolent B-Cell Non Hodgkin Lymphoma Relapsed After Rituximab-Containing Therapy. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018780-42 | Population |
| 520 | 2016-004356-30 | Pharmacyclics Switzerland GmbH. 2017 Sep 2. ClinicalTrialsRegister.eu: Extended treatment protocol for subjects continuing to benefit from ibrutinib after completion of ibrutinib clinical trials. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004356-30 | Intervention |
| 521 | 2004-002692-16 | PharmaMar SA unipersonal. 2004 Okt 27. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase II Multicenter,Open-Label, Clinical And Pharmacokinetic Study Of Aplidin┬« As A 1-Hour Weekly IV Infusion, In Patients With Relapsed Or Refractory Indolent Non-HodgkinÔÇÖs Lymphoid Neoplasms. . https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002692-16 | Intervention |
| 522 | 2016-003579-22 | Roche Farma S.A.(Soc.unipersonal)que realiza el ensayo en Espana y que actua 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 |

| Nr. | Studienbe-zeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschluss-grund |
|---|---|---|---|
| 523 | 2005-002247-86 | Royal Devon and Exeter NHS Foundation Trust. 2005 Dez 5. ClinicalTrialsRegister.eu: Peripheral Blood Stem Cell Mobilisation with Cyclophosphamide and Methylprednisolone in Patients with Myeloma and Indolent LymphomaÔÇô a prospective single arm study with historical controls. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002247-86 | Intervention |
| 524 | 2008-001353-17 | Santaris Pharma A/S. 2008 Nov 5. ClinicalTrialsRegister.eu: A PHASE I/II, OPEN LABEL STUDY OF SPC2996 IN COMBINATION WITH RITUXIMAB FOR THE TREATMENT OF RELAPSED FOLLICULAR OR LYMPHOPLASMACYTIC NON-HODGKINÔÇÖS LYMPHOMA. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001353-17 | Intervention |
| 525 | 2010-020868-38 | U.O.C.EMATOLOGIA - OSP.S.EUGENIO - ASL RM C. 2011 Jun 14. ClinicalTrialsRegister.eu: (A Phase 2) STUDY TO DETERMINE THE EFFICACY AND SAFETY OF LENALIDOMIDE AND LOW-DOSE DEXAMETHASONE (Rd) FOLLOWED BY RITUXIMAB, AUTOGRAFT AND LENALIDOMIDE MAINTENANCE IN NEWLY DIAGNOSED WALDESTROM MA.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020868-38 | Intervention |
| 526 | 2011-005156-34 | University College London. 2012 Aug 9. ClinicalTrialsRegister.eu: Subcutaneous Bortezomib, Cyclophosphamide and Rituximab (BCR) versus Fludarabine, Cyclophosphamide and Rituximab (FCR) for initial therapy of Waldenstr┼æm macroglobulinaemia: a randomised phase II s.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005156-34 | Intervention |
| 527 | 2017-000302-37 | University Hospital Southampton Foundation Trust. 2017 Sep 6. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase IIa study of Rituximab and Varlilumab in relapsed or refractory B-cell malignancies. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000302-37 | Population |
| 528 | 2014-003588-39 | University of Birmingham. 2015 Mai 22. ClinicalTrialsRegister.eu: Torch: A phase II study to determine the safety and efficacy of the dual mTORC inhibitor AZD2014 and to investigate additional toxicities in combination with rituximab in relapsed refractory DLBCL. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003588-39 | Population |
| *International Clinical Trials Registry Platform (WHO)** | | | |
| 529 | JPRN-UMIN000029676 | Chiba University. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Detection of MYD88 L265P Mutation By Next Generation Deep Sequencing in Peripheral Blood Mononuclear Cells of Waldenstrom Macroguloblinemia and IgM Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000029676 | Endpunkte |

| Nr. | Studienbe-zeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschluss-grund |
|---|---|---|---|
| 530 | JPRN-UMIN000027635 | Department of Ophthalmology;amp;Visual Sciences KUGSoM. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Clinical evaluation of high resolution chorioretinal cell imaging. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000027635 | Endpunkte |
| 531 | ChiCTR-OIN-16008401 | Institute of Hematology Blood Disease Hospital CAoMSPUMC. 2017 Apr 18. WHO ICTRP: The comparison of autologous stem cell transplantation vs. conventional chemotherapy in newly diagnosed high risk lymphoplasmacytic lymphoma / Waldenstrom macroglobulinemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-OIN-16008401 | Intervention |
| 532 | ChiCTR-IIR-16008400 | Institute of Hematology Blood Disease Hospital CAoMSPUMC. 2017 Apr 18. WHO ICTRP: The efficientcy of cyclophosphamide plus dexamethasone combinated with rituximab or bortezomib for the newly diagnosed lymphoplasmacytic lymphoma / Waldenstr?m macroglobulinemia - a Prospective Multicentre Randomized control Trial from China. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-IIR-16008400 | Intervention |
| 533 | ChiCTR-OIC-16008402 | Institute of Hematology Blood Disease Hospital CAoMSPUMC. 2017 Apr 18. WHO ICTRP: The efficientcy of thalidomide plus cyclophosphamide and dexamethasone following by thalidomide and prednisone maintaince therapy for the newly diagnosed Waldenstr?m macroglobulinemia - a Prospective Multicentre Phase III Trial from China. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-OIC-16008402 | Intervention |
| 534 | KCT0003255 | Kosin University Gospel Hospital. 2019 Mrz 11. WHO ICTRP: A multicenter prospective phase II study of rituximab combined, lenalidomide, dexamethasone followed by lenalidomide maintenance in patients with Waldenström┤s macroglobulinemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0003255 | Intervention |
| 535 | ISRCTN31090206 | Ministry of Health of the Republic of Belarus (MH RB). 2019 Mrz 25. WHO ICTRP: Phase I clinical trial of idiotypic DNA vaccination in patients with B-cell lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN31090206 | Intervention |
| 536 | JPRN-JapicCTI-184057 | ONO PHARMACEUTICAL CO. L. 2019 Jun 22. WHO ICTRP: Phase II Study of ONO-4059. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-184057 | Intervention |
| 537 | NCT00398372 | Stanford University. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Clinical and Pathologic Studies in Non-Hodgkin's Lymphoma Patients Receiving Antibody Treatment. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00398372 | Intervention |

| Nr. | Studienbe-zeichnung | Referenz der ausgeschlossenen Studien | Ausschluss-grund |
|---|---|---|---|
| 538 | NTR5171 | Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland (HOVON). 2019 Jul 1. WHO ICTRP: A prospective phase I/II trial of the combination of ixazomib citrate, rituximab and dexamethasone in patients wit relapsed or rogressive Waldenstr÷mÆs macroglobiulinemia. A HOVON / Greek Myeloma Study Group study. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR5171 | Intervention |
| 539 | 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 | Intervention |
| *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 Tabelle 4-104 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 4-104 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*

iNNOVATE-Studie

Tabelle 4-104 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie iNNOVATE

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| **Studienziel** | | |
| **2b** | Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen | **Zielsetzung und Fragestellung:**<br>Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Ibrutinib in Kombination mit Rituximab im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Rituximab in Patienten mit Morbus Waldenström (MW). Der Studienarm C (*open-label* Substudie) dient der Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit einer Ibrutinib Monotherapie in Patienten mit Morbus Waldenström (MW), die refraktär gegenüber der letzten Rituximab-haltigen Therapie sind.<br><br>**Hypothese:**<br>Die Behandlung mit Ibrutinib in Kombination mit Rituximab verlängert das progressionsfreie Überleben (PFS) im Vergleich zu einer Rituximab-Monotherapie bei Patienten mit Morbus Waldenström (MW) |
| **Methoden** | | |
| **3** | Studiendesign | |
| **3a** | Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis | **Allokation:** randomisiert (Studienarm A: Ibrutinib + Rituximab und B: Placebo + Rituximab), einarmig (Studienarm C: Monotherapie mit Ibrutinib)<br>Studienarm A und B:<br>(Zuteilungsverhältnis: 1:1; Randomisierungseinheit: Studienteilnehmer); Stratifizierung der Randomisierung nach:<br>• *Waldenström's Macroglobulinemia (WM) International Prognostic Scoring System* (IPSS) zum Zeitpunkt der Screening-Phase (*Low* vs. *Intermediate* vs. *High*)<br>• Anzahl an Vortherapien (0, 1-2 vs. ≥ 3)<br>• *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) Status (0-1 vs. 2)<br>**Verblindung:** doppelblind (Studienarm A und B), nicht verblindet (Studienarm C)<br>**Studienhorizont:** etwa 4 Jahre (finale Analyse nach |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | 71 Ereignissen von progressionsfreiem Überleben (*Progression-Free Survival*; PFS) innerhalb der Behandlungsarme A und B)<br>**Design**: zweiarmig, parallel, Placebo-kontrolliert (Studienarm A und B); einarmig, nicht kontrolliert (Studienarm C)<br>**Studienorganisation**: multizentrisch, international<br>**Phase:** III |
| **3b** | Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung | • Amendment 2 (09.02.2015)<br>• Einschluss von Patienten mit unbehandeltem MW<br>• Amendment 1 (07.03.2014)<br>• Einschluss von Behandlungsarm C (Ibrutinib Monotherapie für Patienten, die refraktär gegenüber einer vorherigen Rituximab-haltigen Therapie sind) |
| **4** | Probanden/Patienten | |
| **4a** | Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten | **Einschlusskriterien:**<br><u>Krankheitsbezogene Einschlusskriterien:</u><br>1. Patienten mit unbehandeltem oder vorbehandeltem MW<br>a. Patienten mit vorbehandeltem MW mussten eine dokumentierte Krankheitsprogression oder ein Nichtansprechen auf die letzte Vortherapie (*stable disease*) aufweisen<br>*2.* Zentral bestätigte, klinisch-pathologische Diagnose von MW entsprechend des *consensus panel* des *Second International Workshop on WM* (11)<br>3. Nachweisbare Erkrankung definiert durch monoklonales IgM > 0,5 g/dL im Serum<br>4. Symptomatische Erkrankung mit mindestens einer Übereinstimmung mit den *Second International Workshop on WM*-Empfehlungen zur Therapiebedürftigkeit:<br>a. Dokumentierte konstitutionelle Symptome, bei Bedarf unterstützt durch weitere objektive Untersuchungen, definiert als mindestens eins der folgenden Symptome:<br>i. Unbeabsichtigter Gewichtsverlust von ≥ 10 % innerhalb der letzten 6 Monate vor der Screening-Phase<br>ii. Fieber > 38,0°C für ≥ 2 Wochen vor der Screening-Phase ohne Anzeichen einer Infektion<br>iii. Nachtschweiß für > 1 Monat vor der Screening-Phase ohne Anzeichen einer Infektion<br>b. MW-bedingte, klinisch relevante Fatigue, die sich durch Ruhepausen nicht verbessert<br>c. Symptomatisches Hyperviskositätssyndrom |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | oder Serumviskositätsspiegel > 4,0 Centipoise<br>d. Symptomatische oder großvolumige Lymphadenopathie (maximaler Durchmesser ≥ 5 cm)<br>e. Symptomatische Hepatomegalie und/oder Splenomegalie und/oder Infiltration von Organgewebe<br>f. Periphere Neuropathie durch WM<br>g. Symptomatische Kryoglobulinämie<br>h. Kälteagglutinin-Anämie<br>i. IgM-vermittelte immunhämolytische Anämie und/oder Thrombozytopenie<br>j. MW-bedingte Nephropathie<br>k. MW-bedingte Amyloidose<br>l. Hämoglobin ≤ 10 g/dL<br>m. Thrombozytenzahl < 100 x $10^9$/L<br>n. Monoklonales Serumprotein > 5 g/dL, mit oder ohne klinische Symptome<br><u>Laboratorische Einschlusskriterien</u><br>5. Angemessene hämatologische Funktion definiert durch:<br>a. Absolute Anzahl an Neutrophilen > 750 Zellen/$mm^3$ (0,75 x $10^9$/L), unabhängig von einer Gabe von Wachstumsfaktoren innerhalb der letzten 7 Tage vor der ersten Dosis der Studienmedikation<br>b. Anzahl an Thrombozyten > 50.000 Zellen/$mm^3$ (50 x $10^9$/L) unabhängig von einer Transfusion innerhalb der letzten 7 Tage vor der ersten Dosis der Studienmedikation<br>c. Hämoglobin ≥ 8 g/dL unabhängig von einer Transfusion oder Gabe von Wachstumsfaktoren innerhalb der letzten 7 Tage vor der ersten Dosis der Studienmedikation<br>6. Angemessene Leber- und Nierenfunktion definiert durch:<br>a. Serum Aspartat Transaminase (AST) oder Alanin Transaminase (ALT) < 3,0 x der oberen Grenze des Normalbereichs (ULN)<br>b. Geschätzte Kreatin-*Clearance* ≥ 30 mL/min<br>c. Bilirubin ≤ 1,5 x ULN (außer die Erhöhung des Bilirubinwertes ist auf das Gilbert's Syndrom zurückzuführen oder hat einen nicht-hepatischen Ursprung)<br>7. Prothrombinzeit/*International Normalized Ratio* (PT/INR) ≤ 1,5 x ULN und aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT, auch PTT) ≤ 1,5 x ULN (unter Behandlung mit Warfarin oder Vitamin K Antagonisten: INR ≤ 3,0) |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | Demografische Einschlusskriterien<br>8. Männer und Frauen ≥ 18 Jahre<br>9. ECOG Status ≤ 2<br>Ethische/Andere Einschlusskriterien<br>10. Weibliche Patienten, die nicht fortpflanzungsfähig sind (z.B. post-menopausal – keine Menstruation ≥ 2 Jahre, oder Hysterektomie, oder bilaterale Ligatur der Eileiter, oder bilaterale Oophorektomie). Weibliche, fortpflanzungsfähige Patienten müssen einen negativen Schwangerschaftstest vor Studienbeginn vorweisen<br>11. Männliche und weibliche Patienten müssen sich dazu bereit erklären innerhalb der Behandlungsphase der Studie und für 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation (Männer: für 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation) eine hoch effektive Form der Empfängnisverhütung anzuwenden (z.B. Kondome, Implantate, Injektionspräparate, kombinierte orale Kontrazeptiva, Intrauterinsysteme, sexuelle Abstinenz oder sterilisierter Partner)<br>Einschlusskriterien für Behandlungsarm C (*open-label* Substudie)<br>1. Erfüllung aller oben genannter Einschlusskriterien 1-11<br>2. Refraktärität gegenüber einer vorherigen Rituximab-haltigen Therapie definiert durch:<br>o Krankheitsrückfall seit der letzten Rituximab-haltigen Therapie < 12 Monate nach der letzten Rituximab Dosis<br>oder<br>o Nichterzielung eines mindestens geringfügigen Ansprechens (*minor response*; MR) nach der letzten Rituximab-haltigen Therapie.<br>**Ausschlusskriterien:**<br>1. Bekannte Infiltration des Zentralennervensystems durch MW<br>2. Refraktäre Erkrankung gegenüber einer vorherigen Rituximab-haltigen Therapie, definiert durch:<br>o Krankheitsrückfall seit der letzten Rituximab-haltigen Therapie < 12 Monate nach der letzten Rituximab Dosis<br>oder<br>o Nichterzielung eines mindestens geringfügigen Ansprechens (MR) nach der letzten Rituximab-haltigen Therapie.<br>Patienten, die die unter Punkt 2 aufgeführten Ausschlusskriterien erfüllen, werden von der randomisierten Hauptstudie (Behandlungs-arm A und B) ausgeschlossen, können aber an der nicht-randomisierten, *open-label* Substudie (Behandlungsarm C) teilnehmen. |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | 3. Eine Behandlung mit Rituximab innerhalb der letzten 12 Monate vor der ersten Dosis der Studienmedikation<br>4. Bekannte Anaphylaxie oder IgE-vermittelte Hypersensitivität gegen murine Proteine oder andere Komponenten von Rituximab<br>5. Vorherige Exposition mit Ibrutinib oder anderen Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitoren<br>6. Erhalt jedweder MW-bezogenen Therapie (z.B. Chemotherapie, Immuntherapie, investigative Studienmedikation) ≤ 30 Tage vor der ersten Dosis der Studienmedikation<br>7. Plasmapherese < 35 Tage vor der ersten Dosis der Studienmedikation, außer es wurde mindestens eine zentrale Bestimmung der IgM Serumkonzentration während der Screening-Phase durchgeführt, die > 35 Tage seit der letzten Plasmapherese zurück liegt<br>o Patienten mit hohen IgM Werten oder Viskositätssymptomen während des Screenings können eine Plasmapherese vor der ersten Dosis der Studienmedikation erhalten, wenn die letzte Plasmapherese > 35Tage zurück liegt (um einen verlässlichen IgM Baseline-Wert für die Effizienzbewertung zu erhalten)<br>8. Anamnese anderer Malignitäten, außer:<br>o 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<br>o Adäquat behandelter Nicht-Melanom Hautkrebs oder Lentigo Maligna-Melanom ohne Hinweis auf eine Erkrankung<br>o Adäquat behandeltes Karzinom *in situ* ohne Hinweis auf eine Erkrankung<br>9. Impfung mit Lebendimpfstoff innerhalb der letzten 4 Wochen vor der ersten Dosis der Studienmedikation<br>10. Infektion mit erfolgter systemischer Therapie innerhalb von ≤ 14 Tagen vor der ersten Dosis der Studienmedikation<br>11. Bekannte Blutungsstörungen (z. B. von Willebrand-Erkrankung) oder Hämophilie<br>12. Anamnese von Schlaganfall oder intrakraniellen Blutungen innerhalb der letzten 12 Monate vor Studienbeginn<br>13. Bekannte Anamnese einer Infektion mit humanem Immundefizienz-Virus (HIV)<br>14. Anamnese einer aktiven oder chronischen Infektion mit dem Hepatitis C-Virus (HCV) oder Hepatitis B-Virus (HBV), identifiziert durch eine positive Polymerase-Kettenreaktion (PCR) |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | 15. Jedwede unkontrollierte, aktive systemische Infektion<br>16. Größerer chirurgischer Eingriff innerhalb der letzten 4 Wochen vor der ersten Dosis der Studienmedikation<br>17. Jedwede lebensbedrohliche Erkrankung, Organsystem-Dysfunktion und jedweder Gesundheitszustand, die nach Einschätzung des Studienarztes die Sicherheit des Patienten oder die Studienergebnisse beeinträchtigen können<br>18. 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<br>19. Unfähigkeit Tablettenkapseln zu schlucken oder Malabsorptionssyndrom oder Vorliegen einer Erkrankung, die die gastrointestinale Funktion beeinträchtigt oder Resektion des Magens oder Dünndarms oder symptomatische entzündliche Darmerkrankung oder Colitis ulcerosa oder partieller oder vollständiger Darmverschluss<br>20. Notwendige Behandlung mit einem starken Cytochrom P450 (CYP) 3A Inhibitor<br>21. Schwangerschaft oder Stillzeit<br>22. Unfähigkeit oder nicht-Bereitschaft an allen notwendigen Studienuntersuchungen/-behandlungen teilzunehmen<br>23. Unfähigkeit den Zweck und die Risiken 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)<br>Ausschlusskriterien für Behandlungsarm C (*open-label* Substudie)<br>Die Ausschlusskriterien sind identisch zu den oben genannten Punkten 1-23, mit Ausnahme der Punkten 2, 3 und 4, die sich auf eine Vorbehandlung mit Rituximab beziehen |
| **4b** | Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung | Studienorganisation: multizentrisch, international<br>Teilnehmende Länder (Anzahl Standorte):<br>USA (8), Kanada (4), Frankreich (10), Griechenland (3), Italien (5), Spanien (5), Deutschland (5), Vereinigtes Königreich (1), Australien (4) |
| **5** | Interventionen<br>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur | **Screening-Phase:**<br>Innerhalb von 30 Tagen vor Randomisierung |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | Administration etc. | **Behandlungs-Phase:**<br>Erste Behandlung mit der Studienmedikation innerhalb von 72 Stunden nach Randomisierung, *End-of-Treatment Visit* 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation<br>Behandlungsarm A (Ibrutinib/Rituximab):<br>• Kontinuierliche, orale Einnahme von 420 mg Ibrutinib (3 x 140 mg Kapseln) einmal täglich (Beginn an Tag 1 von Woche 1)<br>in Kombination mit<br>• der wöchentlichen Verabreichung von 375 mg/m$^2$ Rituximab intravenös (i.v.) über 4 Wochen, gefolgt von einer zweiten 4-wöchigen Rituximab Behandlungsphase nach einem Intervall von 3 Monaten (Tag 1 von Woche 1-4 und Woche 17-20, insgesamt 8 Rituximab-Infusionen)<br>• Die Behandlung erfolgt bis zum Nachweis einer Krankheitsprogression oder einer auftretenden Intoleranz des Patienten oder Studienende<br>Behandlungsarm B (Placebo/Rituximab):<br>• Kontinuierliche, orale Einnahme von Placebo (3 x Kapseln) einmal täglich (Beginn an Tag 1 von Woche 1)<br>in Kombination mit<br>• der wöchentlichen Verabreichung von 375 mg/m$^2$ Rituximab (i.v.) über 4 Wochen, gefolgt von einer zweiten 4-wöchigen Rituximab Behandlungsphase nach einem Intervall von 3 Monaten (Tag 1 von Woche 1-4 und Woche 17-20, insgesamt 8 Rituximab-Infusionen)<br>• Die Behandlung erfolgt bis zum Nachweis einer Krankheitsprogression oder einer auftretenden Intoleranz des Patienten oder Studienende<br>• Patienten mit einer behandlungsbedürftigen Krankheitsprogression (bestätigt durch *independent review commitee*; IRC) haben die Möglichkeit zu einer *next-line* Ibrutinib-Monotherapie zu wechseln (*cross-over*)<br>Behandlungsarm C (*open-label* Substudie)<br>• Kontinuierliche, orale Einnahme von 420 mg Ibrutinib (3 x 140 mg Kapseln) einmal täglich (Beginn an Tag 1 von Woche 1) bis zum Nachweis einer Krankheitsprogression oder einer auftretenden Intoleranz des Patienten oder Studienende<br>***Follow-Up*-Phase:**<br>Beginn nach *End-of-Treatment Visit* (30 Tage ± 7iner nachfolgenden antineoplastischen Therapie)<br>*Response Follow-Up Visits* (bis zur Krankheitsprogression)<br>• Wirksamkeitserfassung über 12 Wochen (±7 Tage) bei Patienten, die die Studie aus anderen Gründen als |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | der Krankheitsprogression abbrechen, bis zum Nachweis einer Krankheitsprogression oder der Verwendung einer nachfolgenden antineoplastischen Therapie<br>*Survival Follow-Up*<br>• Nach IRC-bestätigter Krankheitsprogression wird der Überlebensstatus der Patienten etwa alle 12 Wochen (±7 Tage) bei einem Besuch im Studienzentrum oder telefonisch erfasst und die Verwendung nachfolgender antineoplastischer Therapien und das Auftreten anderer Malignitäten dokumentiert (bis zum Tod des Patienten, Entzug der Einverständniserklärung durch den Patienten, *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:**<br>• Untersuchung der Wirksamkeit von Ibrutinib in Kombination mit Rituximab auf das PFS von MW-Patienten<br>• Bewertung der Wirksamkeit durch IRC und nach modifizierten Konsensus Responsekriterien des VI$^{th}$ *International Workshop on WM* (IWWM) (11)<br>**Sekundäre Zielkriterien:**<br>Wirksamkeit<br>• Vergleich der Behandlungsarme A und B bezüglich:<br>o Gesamtansprechen (*Overall Response Rate*; ORR) bewertet durch IRC<br>o PFS bewertet durch IRC in Patienten mit vorbehandeltem MW<br>o Hämatologische Verbesserung gemessen an Hämoglobin<br>o Zeit bis zur nachfolgenden Therapie (*Time to next treatment;* TTnT)<br>o Gesamtüberleben *(Overall survival*; OS)<br>Sicherheit<br>• Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit von Ibrutinib in Kombination mit Rituximab im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Rituximab<br>**Explorative Zielkriterien:**<br>• *Patient-reported outcomes* (PRO) und krankheitsbezogene Symptome nach *Functional Assessment of Cancer Therapy-Anemia* (FACT-An)<br>• PROs und krankheitsbezogene Symptome nach *Euro QoL 5 Dimension Questionnaire* (EQ-5D-5L)<br>• Ansprechdauer (*Duration of response*; DOR) bewertet durch IRC<br>• Klinische Ansprechrate (*Clinical response rate;* CRR) bewertet durch IRC<br>• Bewertung der Wirksamkeit durch den Studienarzt (≥ partielles Ansprechen (*partial response*; PR) und ≥ MR nach modifizierten Konsensus Responsekriterien des VI$^{th}$ IWWM) |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | • Bestimmung der Pharmakokinetik (PK) von Ibrutinib in Kombination mit Rituximab in MW-Patienten<br>• Untersuchung der *medical resource utilization* (MRU) (z.B. die Notwendigkeit einer Plasmapherese, Transfusion und der Einsatz von Wachstumsfaktoren)<br>• Identifizierung prognostischer und prädiktiver Biomarker und genetischer prognostischer Marker<br>**Behandlungsarm C (*open-label* Substudie)**<br>• Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit einer Ibrutinib-Monotherapie bei MW-Patienten, die refraktär gegenüber der letzten Rituximab-Therapie sind<br>• Die Auswertung der Wirksamkeit und Sicherheit erfolgt getrennt von den randomisierten Studienarmen A und B<br>• PFS, ORR, hämatologische Verbesserung (gemessen durch Hämoglobin), TTnT, FACT-An, OS und andere Effektivitätsparameter sowie Analysen der Sicherheit werden deskriptiv dargestellt<br>**Definitionen**<br>• PFS: Zeitraum zwischen Randomisierung und Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache<br>o ORR: Anteil der Patienten mit ≥ PR nach modifizierten Konsensus Responsekriterien des VI$^{th}$ IWWM<br>• Hämatologische Verbesserung: Änderungen der Baseline-Konzentration an Hämoglobin<br>• TTnT: Zeitraum zwischen Randomisierung und Beginn einer weiterführenden MW Behandlung nach Studienende<br>• OS: Zeitraum zwischen Randomisierung und Tod jeglicher Ursache<br>• FACT-An: Bewertung von Anämie- und Fatigue-bezogenen Symptomen nach einer 5-Punkte Skala von 0 „*not at all*“ bis 4 „*very much*“<br>• EQ-5D-5L: Standardisiertes Verfahren zur Ermittlung des Gesundheitsstatus (*utility score* zwischen 0,0 und 1,0)<br>• DOR: Zeitraum (in Tagen) zwischen dem ersten Ansprechen der Erkrankung (≥ PR) und dem ersten Nachweis einer Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache<br>o CRR: Anteil der Patienten mit ≥ MR nach modifizierten Konsensus Responsekriterien des VI$^{th}$ IWWM |
| **6b** | Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung | Keine Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn vorgenommen. |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| **7** | Fallzahl | |
| **7a** | Wie wurden die Fallzahlen bestimmt? | **Behandlungsarm A und B**<br>• Geplante Aufnahme von ca. 150 Patienten in den Behandlungsarm A und B (jeweils 75 Patienten), um 71 PFS-Ereignisse innerhalb von ca. 27 Monaten zu beobachten (Zeit nach der Randomisierung des ersten Patienten)<br>• Berechnung der Fallzahl unter der Annahme, dass das mediane PFS für Behandlungsarm B (Placebo und Rituximab) 15 Monate beträgt und die Aufnahmerate bei 12 Patienten pro Monat liegt<br>• Unter Annahme einer 2-fachen Verbesserung des medianen PFS in Behandlungsarm A im Vergleich zu Behandlungsarm B (*Hazard Ratio* von 0,5), besitzt die Studie mindestens 80 % statistische Power, um ein statistisches Signifikanzlevel von 5 % (2-seitig) bei einer exponentiellen PFS Verteilung zu erreichen<br>**Behandlungsarm C (*open-label* Substudie)**<br>• Die Fallzahl wurde nicht anhand von statistischen Berechnungen ermittelt, da die Absicht dieser Substudie darin besteht, Patienten mit refraktärem MW gegenüber der letzten Rituximab-haltigen Therapie den Zugang zu einer Ibrutinib Behandlung zu ermöglichen und die Wirksamkeit und Sicherheit einer Ibrutinib-Monotherapie zu untersuchen<br>• Geplante Aufnahme von bis zu 30 Patienten in den Behandlungsarm C (*open-label* Substudie) |
| **7b** | Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch | <u>Interimsanalyse</u><br>• Geplante Interimsanalyse für die Behandlungsarme A und B nach 70 % der geplanten Ereignisse (~50 PFS-Ereignisse)<br>• Berechnung der *Stopping Boundaries* erfolgt durch *Lan DeMets alpha spending function* mit *O`Brien-Fleming boundary*<br><u>Vorzeitiger Abbruch der Studienbehandlung</u><br>Die Studienbehandlung wird bei Auftreten eines der folgenden Ereignisse abgebrochen:<br>• IRC-bestätigte Krankheitsprogression<br>• Unzumutbare Toxizität: eine interkurrente Erkrankung oder unerwünschte Ereignisse, die die weitere Verabreichung von Ibrutinib verhindern<br>• Rückzug der Einverständniserklärung durch den Patienten<br>• Entschluss durch den Studienarzt (z.B. aufgrund wiederholter Zuwiderhandlungen, signifikanten Abweichungen vom Studienprotokoll oder zum besten Interesse für den Patienten)<br>• Beendigung der Studie durch den Sponsor<br>• Schwangerschaft des Patienten |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | Patienten, deren Studienbehandlung abgebrochen wird, durchlaufen eine Abschlussuntersuchung sowie die *Response Follow-Up* Phase bzw. *Survival Follow-Up* Phase<br>Ausschluss von der Studie ohne weiteren *follow-up*<br>• Rückzug der Einverständniserklärung durch den Patienten<br>• *Lost to follow-up*<br>• Beendigung der Studie durch den Sponsor<br>• Tod |
| **8** | Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge | |
| **8a** | Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung | Zentral vergebene Randomisierungscodes durch *Interactive Web Response System* (IWRS) |
| **8b** | Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung) | Die Randomisierung wurde stratifiziert nach:<br>• WM IPSS zum Zeitpunkt der Screening-Phase (*Low* vs. *Intermediate* vs. *High*)<br>• Anzahl an Vortherapien (0, 1-2 vs. ≥ 3)<br>• ECOG Status (0-1 vs. 2) |
| **9** | Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)<br>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 den Patienten sowie denjenigen, die die Studie durchführten oder die Daten analysierten nicht bekannt |
| **10** | Randomisierung, Durchführung<br>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) 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? | Studienarm A und B:<br>a) verblindet<br>b) verblindet<br>c) verblindet<br>Studienarm C:<br>a) nicht verblindet<br>b) nicht verblindet<br>c) nicht verblindet |
| **11b** | Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen | Placebo-Kapseln waren denen von Ibrutinib hinsichtlich des Aussehens identisch |
| **12** | Statistische Methoden | |
| **12a** | Statistische Methoden zur Bewertung der | **Primäre Endpunkt Analyse:** |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | primären und sekundären Zielkriterien | • PFS: Basierend auf der *Intention to Treat* (ITT) Population, Schätzung durch Kaplan-Meier Methode, Vergleich der Gruppen mittels stratifiziertem Log Rank Test, *Hazard Ratio* und 95 %-KI basierend auf Cox Regressionsanalyse (*Cox proportional hazards model*)<br>**Sekundäre Endpunkt Analyse:**<br>Vergleich der randomisierten Studienarme mittels *Multiplicity Adjustment*<br>• ORR: Vergleich der Gruppen mittels Chi Quadrat-Test<br>• Hämatologischer Verbesserung: Vergleich der Behandlungsgruppen mittels Chi Quadrat-Test, Zusammenfassung der Zeitverteilung einer hämatologischen Verbesserung mittels Kaplan-Meier Methode, Zeit bis zu einer hämatologischen Verbesserung wird mittels stratifiziertem/ unstratifiziertem Log-Rank-Test verglichen.<br>• TTnT: Schätzung mittels Kaplan-Meier Methode, Vergleich der Gruppen mittels stratifiziertem Log-Rank-Test, *Hazard Ratio* und 95 %-KI basierend auf stratifizierter Cox Regressionsanalyse (*Cox proportional hazards model*)<br>• OS: Zusammenfassung und Schätzung mittels Kaplan-Meier Methode, Vergleich der Gruppen mittels unstratifiziertem Log-Rank-Test, *Hazard Ratio* und 95 %-KI basierend auf unstratifizierter Cox Regressionsanalyse (*Cox proportional hazards model*)<br>**Explorative Endpunktanalyse:**<br>• DOR: Schätzung mittels Kaplan-Meier-Methode<br>• CRR: Vergleich der Gruppen mittels Chi Quadrat-Test<br>• FACT-An: Vergleich des Anteils an Patienten mit klinisch bedeutsamer Verbesserung mittels Chi Quadrat-Test, Änderungen der Werte im Vergleich zur Baseline werden mittels *Mixed-Effects Model Repeated Measure* (MMRM) analysiert.<br>• EQ-5D-5L: Vergleich des Anteils an Patienten mit klinisch bedeutsamer Verbesserung mittels Chi Quadrat-Test, Änderungen der Werte im Vergleich zur Baseline werden mittels *Mixed-Effects Model Repeated Measure* (MMRM) analysiert.<br>• **Behandlungsarm C (*open-label* Substudie):** *Time-to-event* Parameter (z.B. PFS, TTnT, OS, DOR) werden mittels Kaplan-Meier Methode geschätzt<br>• Für kategoriale Variablen (z.B. ORR, hämatologische Verbesserungen, CRR) wird das 95 %-KI mittels exakter Binomialverteilung ermittelt<br>• Es erfolgt keine Vergleichsanalyse mit den randomisierten Behandlungsarmen A und B |

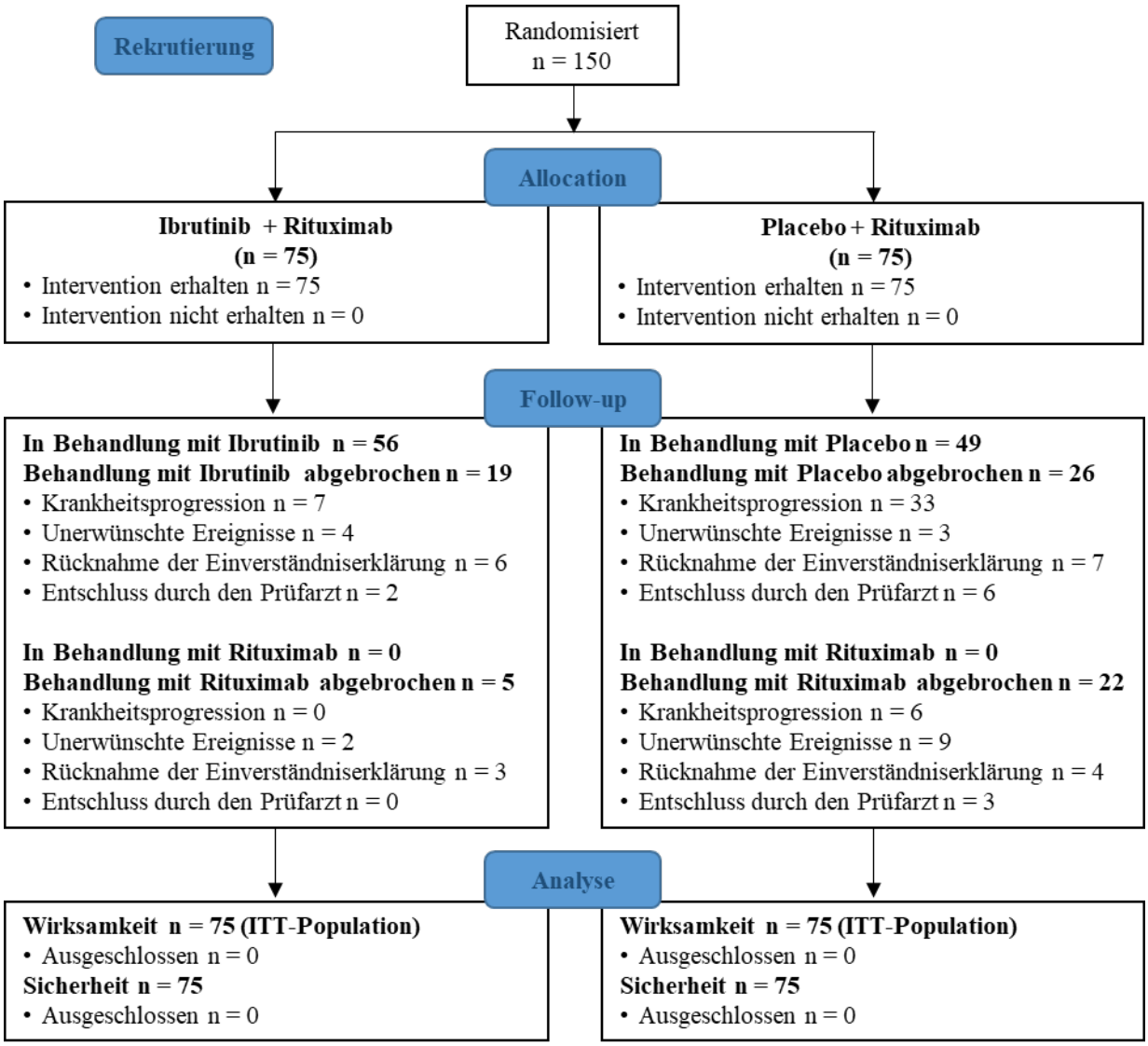
| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | **Analyse der Sicherheit:**<br>• Analyse auf Basis aller Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben<br>• Zusammenfassung aller erhobenen Sicherheitsdaten (unerwünschte Ereignisse, klinische Laboruntersuchungen und andere sicherheitsbezogene Endpunkte) nach Behandlungsarm unter Verwendung von Mittelwerten, Mediane, Standardabweichung, Standardfehler und *Range* für kontinuierliche Variablen und unter Verwendung von Häufigkeiten und Prozentsätzen für kategoriale Variablen |
| **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<br>a) randomisiert wurden,<br>b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,<br>c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden | **Behandlungsarm A:**<br>a) n = 75<br>b) n = 75<br>c) n = 75<br>**Behandlungsarm B:**<br>a) n = 75<br>b) n = 75<br>c) n = 75 |
| **13b** | Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen | **Behandlungsarm A:**<br><u>Ibrutinib + Rituximab</u><br>In Behandlung mit Ibrutinib: n = 56<br>Behandlung mit Ibrutinib abgebrochen: n = 19<br>Gründe für den Behandlungsabbruch:<br>• Krankheitsprogression: n = 7<br>• Unerwünschte Ereignisse: n = 4<br>• Rücknahme der Einverständniserklärung: n = 6<br>• Entschluss durch den Prüfarzt: n = 2<br>In Behandlung mit Rituximab: n = 0<br>Behandlung mit Rituximab abgebrochen: n = 5<br>Gründe für den Behandlungsabbruch:<br>• Krankheitsprogression: n = 0<br>• Unerwünschte Ereignisse: n = 2<br>• Rücknahme der Einverständniserklärung: n = 3<br>• Entschluss durch den Prüfarzt: n = 0<br><br>**Behandlungsarm B:**<br>In Behandlung mit Placebo: n = 49 |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | Behandlung mit Placebo abgebrochen: n = 26<br>Gründe für den Behandlungsabbruch:<br>• Krankheitsprogression: n = 33<br>• Unerwünschte Ereignisse: n = 3<br>• Rücknahme der Einverständniserklärung: n = 7<br>• Entschluss durch den Prüfarzt: n = 6<br>In Behandlung mit Rituximab: n = 0<br>Behandlung mit Rituximab abgebrochen: n = 22<br>Gründe für den Behandlungsabbruch:<br>• Krankheitsprogression: n = 6<br>• Unerwünschte Ereignisse: n = 4<br>• Rücknahme der Einverständniserklärung: n = 4<br>• Entschluss durch den Prüfarzt: n = 3 |
| **14** | Aufnahme/Rekrutierung | |
| **14a** | Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung | Studienbeginn: 7. Juli 2014<br>Studienende: 17. Oktober 2017 |
| **14b** | Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde | Beendigung der Studie nach Prüfplan |

**a: nach CONSORT 2010.**

Abkürzungen: ALT: Alanin-Aminotransferase; aPTT (auch PTT): aktivierte partielle Thromboplastinzeit; AST: Aspartat-Aminotransferase; °C: Grad Celsius; cm: Zentimeter; CRR: Klinische Ansprechrate; CYP: Cytochrom P; dL: Deziliter; DOR: Ansprechdauer; ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*; EQ-5D-5L: *Euro QoL 5 Dimension questionnaire*; FACT-An: *Functional Assessment of Cancer Therapy-Anemia*; g: Gramm; HBV: Hepatitis B-Virus; HCV: Hepatitis C-Virus; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; i. v.: intravenös; IgM: Immunglobulin M; INR: *International Normalized Ratio*; IRC: unabhängiges Bewertungsgremium (*Independent Review Committee)*; IPSS: *International Prognostic Scoring System*; ITT: *Intention to Treat*; i.v.: intravenös; IWRS: *Interactive Web Response System*; IWWM: *International Workshop for WM*; L: Liter; $m^2$: Quadratmeter; mg: Milligramm; min: Minute; $mm^3$: Kubikmillimeter; MMRM: *Mixed-Effects Model Repeated Measure*; MR: geringfügiges Ansprechen *(Minor Response)*; MRU: *Medical Resource Utilization*; MW: Morbus Waldenström; ORR: Gesamtansprechen; OS: Gesamtüberleben*;* PCR: Polymerase-Kettenreaktion; PFS: Progressionsfreies Überleben *(Progression-free Survival)*; PK: Pharmakokinetik; PR: Partielles Ansprechen; PRO: *Patient-reported Outcome*; PT: Prothrombinzeit; TTnT: Zeit bis zur nachfolgenden Therapie; ULN: Obere Grenze des Normalbereichs (*upper limit of normal*); WM: Waldenström's Makroglobulinämie *(Waldenstrom Macroglobulinemia)*.

*Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.*



Studie Castillo et al., 2018

Tabelle 4-105 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Castillo et al., 2018 nach STROBE

| Item | STROBE |
|---|---|
| **Titel und Zusammenfassung** | |
| **1** | **Titel:**<br>Response and survival for primary therapy combination regimens and maintenance rituximab in Waldenström<br>**Zusammenfassung der Studie inkl. Outcome:**<br>Morbus Waldenström ist eine seltene und unheilbare Lymphomerkrankung. Vergleichende Studien zur Untersuchung der Wirksamkeit einer Primärtherapie bei Patienten mit symptomatischer MW wurden nicht durchgeführt. In dieser Studie wurden Ansprechen und Überleben bei Patienten mit MW, die eine Primärtherapie mit Cyclophosphamid-Dexamethason-Rituximab (CDR), Bortezomib-Dexamethason-Rituximab (BDR), Bendamustin-Rituximab (Benda-R) sowie eine Erhaltungstherapie mit Rituximab nach erfolgter Primärtherapie untersucht. Die Analysen wurden nach relevanten klinischen Faktoren, die mit Ansprechen und Überleben assoziiert sind, adjustiert. Die Erhaltungstherapie mit Rituximab wurde als zeitabhängige Variable analysiert. Diese Studie inkludierte 182 Patienten, wovon 57 (31 %) Benda-R, 87 (48 %) BDR, 38 (21 %) CDR erhielten; 116 (64 %) erhielten eine Erhaltungstherapie mit Rituximab. Die mediane Zeit bis zum besten Ansprechen war für Benda-R und BDR kürzer als für CDR (18, 20 und 30 Monate). Benda-R und BDR waren im Vergleich zu CDR mit einem besseren medianen PFS (5,5, 5,8 und 4,8 Jahre) und verlängerten 10 Jahres-Gesamtüberlebensraten assoziiert (95 %, 96 % und 81 %). Die Erhaltungstherapie mit Rituximab war mit im Vergleich zu keiner Erhaltungstherapie mit höheren Gesamtansprechraten (97 % vs. 68 %) und besserem medianen PFS (6,8 Jahre vs. 2,8 Jahre) und verlängerten 10 Jahresüberlebensraten (84 % vs.66 %) verbunden. Benda-R, BDR und Erhaltungstherapie mit Rituximab waren im Vergleich zu CDR und keiner Erhaltungstherapie mit höheren Ansprechraten und längerem Überleben bei Patienten mit MW assoziiert. |
| **Einleitung** | |
| **2** | **Wissenschaftlicher Hintergrund:**<br>Primärtherapien für symptomatisches MW sind häufig Kombinationstherapien aus mehreren Regimen. Prospektive Studie sind jedoch mit geringer Studiengröße und häufig nicht vergleichend durchgeführt. Die Gabe von Benda-R wird durch eine Subgruppenanalyse einer RCT mit ca. 20 MW-Patienten pro Arm unterstützt. Basierend auf prospektiven Studiendaten mit Patienten mit anderen indolenten B-Zell-Lymphomen, wird eine Erhaltungstherapie mit Rituximab nach Rituximab-haltigen Regimen bei MW-Patienten häufig angewandt.<br>**Rationale zum Studiendesign:**<br>Keine Angabe. |
| **3** | **Spezifische Zielsetzungen:**<br>Ziel der Studie ist es, das Ansprechen, Überleben und mit Ansprechen und Überleben assoziierte Faktoren bei Patienten mit MW, die eine Primärtherapie mit Benda-R, BDR und CDR erhielten, zu evaluieren und zu vergleichen, sowie die Erhaltungstherapie mit Rituximab zu beurteilen.<br>**Hypothesen:**<br>k. A. |
| **Methoden** | |
| Studiendesign | |
| **4** | Retrospektive Kohortenstudie |
| Rahmen (Setting) | |

| Item | STROBE |
|---|---|
| **5** | **Rahmen und Ort der Studie:**<br>• Bing Center for Waldenström Macroglobulinemia, Dana-Farber Cancer Institute, USA<br>**Zeitliche Angaben (Rekrutierung, Exposition, Nachbeobachtung, Datensammlung):**<br>• Identifizierung der Patienten mit Morbus Waldenström in der Datenbank, die zwischen Januar 2005 und Dezember 2016 eine Primärtherapie mit Benda-R, BDR oder CDR erhielten |
| Studienteilnehmer | |
| **6** | Einschlusskriterien:<br>• Patienten mit MW<br>• Alle Patienten erfüllten die Kriterien zum Behandlungsbeginn basierend auf den Empfehlungen der 2. IWWM<br>Ausschlusskriterien:<br>• k. A.<br>Herkunft:<br>• k. A.<br>Methoden der Auswahl und Nachbeobachtung:<br>• k. A. |
| Variablen | |
| **7** | **Zielgrößen:**<br>• Ansprechen<br>• PFS<br>• OS<br>**Expositionen:**<br>k. A.<br>**Prädiktoren:**<br>k. A.<br>**Mögliche Confounder:**<br>k. A.<br>**Effektmodifikationen:**<br>k. A. |
| Datenquelle/Messmethoden | |
| **8** | **Wichtige Variablen für jeden Datenquelle:**<br>k. A.<br>**Bewertungs- bzw. Messmethoden:**<br>k. A.<br>**Vergleichbarkeit der Messmethoden, bei mehr als einer Gruppe:**<br>k. A. |
| Bias | |
| **9** | **Maßnahmen, um möglichen Ursachen von Bias zu begegnen:**<br>k. A. |
| Studiengröße | |
| **10** | **Darstellung der Festlegung der Studiengröße:**<br>k. A. |

| Item | STROBE |
|---|---|
| Quantitative Variablen | |
| **11** | **Auswertung von quantitativen Variablen:**<br>k. A.<br>**Bildung von Kategorien (Gruppierungen) inkl. Begründung:**<br>k. A. |
| Statistische Methoden | |
| **12** | **Alle Methoden inkl. Methoden zur Kontrolle von Confoundern:**<br>• Beschreibung der Patientencharakteristika anhand deskriptiver Statistik<br>• Kontinuierliche Variablen wurden für eine vereinfachte Auswertbarkeit kategorisiert; Vergleich durch Chi-Quadrat Test und Fischer Exact Test<br>• Erhebung des Ansprechens basierend auf Kriterien der 6. IWWM<br>• Beurteilung des Zusammenhangs von klinischen Variablen und Ansprechen mit univariaten und multivariaten Modellen<br>• Darstellung des OR mit 95 %-KI für Ansprechen<br>• Schätzung der Time-to-Events anhand Kaplan-Meier-Methode<br>• Überlebensanalysen für PFS und OS anhand Cox Proportional Hazard-Regressionsmodell<br>• Darstellung des HR mit 95 %-KI für PFS und OS<br>• p-Wert von < 0,05 wurde als signifikant definiert (ausgenommen prognostische Faktoren für das univariate Regressionsmodell)<br>• Die statistische Analyse wurde mit Stata® (StataCorp, College Station, TX, USA) durchgeführt<br>**Untersuchung mit Subgruppen und Interaktionen:**<br>k. A.<br>**Umgang mit fehlenden Daten:**<br>k. A.<br>**Umgang mit lost to follow-up:**<br>k. A.<br>**Sensitivitätsanalysen:**<br>k. A. |
| **Ergebnisse** | |
| Teilnehmer | |
| **13** | **Anzahl der Teilnehmer während jeder Studienphase:**<br>• 182 Patienten<br>  o 57 Benda-R<br>  o 87 BDR<br>  o 38 CDR<br>**Gründe für die Nicht-Teilnahme:**<br>k. A.<br>**Erwägung eines Flussdiagramm:**<br>k. A. |
| Deskriptive Daten | |
| **14** | Folgende Daten wurden beschrieben:<br>• Alter |

| Item | STROBE |
|---|---|
| | • Geschlecht<br>• Hämoglobin<br>• Thrombozytenzahl<br>• Serum β-2 Mikroglobulin<br>• Serum IgM<br>• Knochenmark<br>• Lymphadenopathie<br>• Splenomegalie<br>• MYD88 L265P-Mutation<br>• CXCR4-Mutation<br>• WM IPSS<br>• Behandlungsbedürftige Symptome |
| Ergebnisdaten | |
| **15** | Ansprechen:<br>• Komplettes Ansprechen: Gesamtpopulation: 12 %, Benda-R: 19 %, BDR: 11 % CDR: 5 %<br>• Sehr gutes komplettes Ansprechen: Gesamtpopulation: 27 %, Benda-R: 26 %, BDR: 24 % CDR: 37 %<br>• Partielles Ansprechen: Gesamtpopulation: 47 %, Benda-R: 49 %, BDR: 48 % CDR: 42 %<br>• Minores Ansprechen: Gesamtpopulation: 6 %, Benda-R: 4 %, BDR: 7 % CDR: 5 %<br>• Kein Ansprechen: Gesamtpopulation: 8 %, Benda-R: 4 %, BDR: 10 % CDR: 11 %<br>• Univariates Modell:<br>  o Erhaltungstherapie mit Rituximab war als einziger Faktor signifikant mit höheren Raten für ein tiefes Ansprechen assoziiert (OR [95 %-KI]: 12,9 [4,17; 39,9]; p-Wert < 0,001)<br>• Multivariates Modell:<br>  o Erhaltungstherapie mit Rituximab war als einziger Faktor signifikant mit höheren Raten für ein tiefes Ansprechen assoziiert (OR [95 %-KI]: 13,9 [4,41; 44,1]; p-Wert < 0,001)<br>PFS<br>• Median<br>  o Gesamtpopulation: 5,8 Jahre, Benda-R: 5,5 Jahre, BDR: 5,8 CDR: 4,9<br>  o Patienten unter Rituximab-Erhaltungstherapie: 6,8 Jahre, Patienten ohne Rituximab-Erhaltungstherapie: 2,8 Jahre<br>• Univariates Modell:<br>  o Benda-R war gegenüber CDR mit einem verlängerten PFS assoziiert (HR [95 %-KI]: 0,49 [0,22; 1,09]; p-Wert = 0,08)<br>  o Rituximab-Erhaltungstherapie war gegenüber CDR mit einem verlängerten PFS assoziiert (HR [95 %-KI]: 0,18 [0,10; 0,31]; p-Wert < 0,001)<br>• Multivariates Modell:<br>  o Benda-R war gegenüber CDR mit einem verlängerten PFS assoziiert (HR [95 %-KI]: 0,18 [0,07; 0,43]; p-Wert < 0,001)<br>  o BDR war gegenüber CDR mit einem verlängerten PFS assoziiert (HR [95 %-KI]: 0,55 [0,30; 0,99]; p-Wert = 0,046)<br>  o Rituximab-Erhaltungstherapie war gegenüber CDR mit einem verlängerten PFS assoziiert (HR [95 %-KI]: 0,54 [0,45; 0,66]; p-Wert < 0,001)<br>OS<br>• Median |

| Item | STROBE |
|---|---|
| | o Gesamtpopulation: nicht erreicht<br>• 5-Jahres-OS<br>o Gesamtpopulation: 92 %, Benda-R: 95 %, BDR: 96 % CDR: 81 %<br>o Rituximab-Erhaltungstherapie: 95 %, ohne Rituximab-Erhaltungstherapie: 84 %<br>• 10-Jahres-OS<br>o Gesamtpopulation: 79 %, Benda-R: nicht evaluierbar, BDR: 87 %, CDR: 61 %<br>o Rituximab-Erhaltungstherapie: 84 %, ohne Rituximab-Erhaltungstherapie: 66 %<br>• Univariates Modell:<br>o BDR war gegenüber CDR mit einem verlängerten OS assoziiert (HR [95 %-KI]: 0,27 [0,08; 0,92]; p-Wert = 0,04)<br>o Rituximab-Erhaltungstherapie war gegenüber CDR mit einem verlängerten OS assoziiert (HR [95 %-KI]: 0,32 [0,11; 0,95]; p-Wert = 0,04)<br>• Multivariates Modell:<br>o BDR war gegenüber CDR mit einem verlängerten OS assoziiert (HR [95 %-KI]: 0,14 [0,03; 0,61]; p-Wert = 0,009)<br>o Rituximab-Erhaltungstherapie war gegenüber CDR mit einem verlängerten OS assoziiert (HR [95 %-KI]: 0,72 [0,55; 0,93]; p-Wert = 0,01) |
| Hauptergebnisse | |
| **16** | • 5-Jahres-OS: 92 % [84 %; 96 %]<br>• 10-Jahres-OS: 79 % [61 %; 89 %]<br>• Medianes PFS (Jahre): 5,8 [4,9; 6,8]<br>• Gesamtansprechen (n/N (%)):154/182 (86 %) |
| Weitere Auswertungen | |
| **17** | Exploratorische Analysen:<br>• Auswertung des Ansprechens, PFS und OS für Patienten, die<br>o 90 mg/m² bzw. 60 - 70 mg/m² Bendamustin erhalten haben<br>o 6 Zyklen bzw. < 6 Zyklen Bendamustin erhalten haben<br>o zweimal wöchentlich bzw. einmal wöchentlich Bortezomib erhalten haben |
| **Diskussion** | |
| Hauptergebnisse | |
| **18** | • Die Primärtherapie mit Benda-R, BDR und CDR sind mit guten Ansprechraten verbunden, wobei eine schnellere Zeit bis zum besten Ansprechen unter Benda-R und BDR gegenüber CDR beobachtet wurde.<br>• Das PFS erscheint bei MW-Patienten, die mit Benda-R oder BDR behandelt werden im Vergleich zu einer Therapie mit CDR verlängert zu sein<br>• Das OS scheint bei MW-Patienten, die mit BDR therapiert wurden im Vergleich zu einer Behandlung mit CDR verlängert zu sein<br>• WM-Patienten, die eine Rituximab-Erhaltungstherapie erhielten hatten gegenüber jenen ohne Rituximab-Erhaltungstherapie ein tieferes Ansprechen und verbesserte PFS und OS |

| **Item** | **STROBE** |
|---|---|
| Einschränkungen | |
| **19** | • Das retrospektive Studiendesign birgt das Risiko eines Selection-Bias<br>• Die fehlende Randomisierung fehlte zu Imbalancen zwischen den Gruppen<br>• Die exploratorischen Analysen sind besitzen ggf. eine zu geringe Teststärke; daher sind diese Ergebnisse mit Vorsicht zu interpretieren |
| Interpretation | |
| **20** | k. A. |
| Übertragbarkeit | |
| **21** | k. A. |
| **Zusätzliche Informationen** | |
| Finanzierung | |
| **22** | k. A. |
| Abkürzungen: BDR: Bortezomib-Dexamethason-Rituximab; Benda-R: Bendamustin-Rituximab; bzw.: beziehungsweise; CDR: Cyclophosphamid-Dexamethason-Rituximab; ggf.; gegebenenfalls; HR: *Hazard Ratio*; IgM: Immunglobulin M; IWWM: *International Workshop for Waldenstrom's Macroglobulinemia*; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; m²: Quadratmeter; mg: Milligramm; MW: Morbus Weidenström; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; OR: *Odds Ratio*; OS: Gesamtüberleben *(Overall Survival)*; PFS: Progressionsfreies Überleben *(Progression-free Survival)*; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie *(Randomized Controlled Trial)*; STROBE: *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*; TX: Texas; USA: Vereinigte Staaten von Amerika *(United States of America)*; WM IPSS: *International Prognostic Scoring System for Waldenstrom Macroglobulinemia.* | |

Studie Castillo et al., 2019

Tabelle 4-106 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Castillo et al., 2019 nach STROBE

| Item | STROBE |
|---|---|
| **Titel und Zusammenfassung** | |
| **1** | **Titel:**<br>CXCR4 mutation subtypes impact response and survival outcomes in patients with Waldenström macroglobulinaemia treated with ibrutinib<br>**Zusammenfassung der Studie inkl. Outcome:**<br>Ibrutinib ist mit Ansprechraten von 90 % und einem medianen Progressionsfreien Überleben über 5 Jahre hinaus bei Patienten mit MW assoziiert. CXCR4-Mutationen werden bei 30 - 40 % der Patienten mit MW nachgewiesen und sind mit niedrigeren Ansprechraten und kürzerem PFS unter Ibrutinib-Therapie verbunden. Es wurden Frameshift-und Nonsense-Mutationen beschrieben. Der Einfluss dieser Mutationen auf die Wirkung von Ibrutinib wurde noch nicht bei Patienten mit MW untersucht. In dieser Studie wurden MW-Patienten unter Ibrutinib-Therapie auf die Anwesenheit von $CXCR4^{FS}$ und $CXCR4^{NS}$-Mutationen untersucht und die Unterschiede im Ansprechen und PFS zwischen den Gruppen evaluiert. Von 180 Patienten, hatten 68 Patienten (38 %) CXCR4-Mutationen; 49 (27 %) hatten $CXCR4^{NS}$-Mutationen und 19 (11 %) $CXCR4^{FS}$-Mutationen. In multivariaten Modellen, zeigten Patienten mit $CXCR4^{NS}$-Mutation niedrigere Chancen auf ein Gesamtansprechen (OR [95 %-KI]: 0,25 [0,12; 0,53]; p-Wert < 0,001 und ein geringeres PFS (HR [95 %-KI]: 4,02 [1,95; 8,26]; p-Wert < 0,001 als Patienten ohne CXCR4-Mutationen. $CXCR4^{FS}$-Mutationen waren im Vergleich zu Patienten ohne CXCR4-Mutationen nicht mit schlechterem Ansprechen oder kürzerem PFS assoziiert. Die Ergebnisse der Studie legen Unterschiede in den Ansprech- und PFS-Raten für MW-Patienten mit $CXCR4^{NS}$- und $CXCR4^{FS}$-Mutationen unter Ibrutinib nahe und sprechen für eine Ergebung des CXCR4-Mutationsstatus und eine CXCR4-gerichtete Therapie. |
| **Einleitung** | |
| **2** | **Wissenschaftlicher Hintergrund:**<br>CXCR4-Mutationen werden bei bis zu 40 % der MW-Patienten nachgewiesen und sind mit niedrigeren Ansprech- und PFS-Raten assoziiert. Es wurden über 40 verschiedene CXCR4-Mutations-Subtypen in MW-Patienten beschrieben<br>**Rationale zum Studiendesign:**<br>Der Einfluss der CXCR4-Mutations-Subtypen (Frameshift-und Nonsense-Mutationen) auf das Ansprechen und das Überleben bei Patienten unter Ibrutinib-Therapie ist noch genauer zu untersuchen. |
| **3** | **Spezifische Zielsetzungen:**<br>Das Ziel der Studie ist es, Unterschiede im klinischen Erscheinungsbild, Ansprechen und Überleben bei MW-Patienten mit $CXCR4^{NS}$- und $CXCR4^{FS}$-Mutationen unter Ibrutinib-Therapie zu untersuchen.<br>**Hypothesen:**<br>k. A. |
| **Methoden** | |
| Studiendesign | |
| **4** | Retrospektive Kohortenstudie |
| Rahmen (Setting) | |
| **5** | **Rahmen und Ort der Studie:**<br>• Bing Center for Waldenström Macroglobulinemia, Dana-Farber Cancer Institute, USA<br>**Zeitliche Angaben (Rekrutierung, Exposition, Nachbeobachtung, Datensammlung):** |

| Item | STROBE |
|---|---|
| | • Identifizierung der Patienten mit Morbus Waldenström unter Ibrutinib-Therapie, die zwischen Mai 2012 und Dezember 2017 am Bing Center for Waldenström Macroglobulinemia des Dana-Farber Cancer Institute vorstellig wurden |
| Studienteilnehmer | |
| **6** | Einschlusskriterien:<br>• Nicht vorbehandelte und rezidivierte und/oder refraktäre Patienten mit Morbus Waldenström<br>• Alle Patienten erfüllten die Kriterien zum Behandlungsbeginn basierend auf den Empfehlungen der 2. IWWM<br>Ausschlusskriterien:<br>• Patienten mit Bing-Neel-Syndom<br>Herkunft:<br>• k. A.<br>Methoden der Auswahl und Nachbeobachtung:<br>• k. A. |
| Variablen | |
| **7** | **Zielgrößen:**<br>• Gesamtansprechen<br>• PFS<br>• OS<br>**Expositionen:**<br>k. A.<br>**Prädiktoren:**<br>k. A.<br>**Mögliche Confounder:**<br>k. A.<br>**Effektmodifikationen:**<br>k. A. |
| Datenquelle/Messmethoden | |
| **8** | **Wichtige Variablen für jeden Datenquelle:**<br>k. A.<br>**Bewertungs- bzw. Messmethoden:**<br>• Identifizierung der MYD88- und CXCR4-Mutationen anhand Allel-spezifischer Polymerase-Kettenreaktion und Sanger-Sequenzierung<br>**Vergleichbarkeit der Messmethoden, bei mehr als einer Gruppe:**<br>k. A. |
| Bias | |
| **9** | **Maßnahmen, um möglichen Ursachen von Bias zu begegnen:**<br>k. A. |
| Studiengröße | |
| **10** | **Darstellung der Festlegung der Studiengröße:**<br>k. A. |
| Quantitative Variablen | |

| Item | STROBE |
|---|---|
| **11** | **Auswertung von quantitativen Variablen:**<br>k. A.<br>**Bildung von Kategorien (Gruppierungen) inkl. Begründung:**<br>• $CXCR4^{WT}$<br>• $CXCR4^{NS}$<br>• $CXCR4^{FS}$<br>**Begründung:**<br>Untersuchung von Unterschieden im klinischen Erscheinungsbild, Ansprechen und Überleben bei MW-Patienten mit $CXCR4^{NS}$- und $CXCR4^{FS}$-Mutationen unter Ibrutinib-Therapie. |
| Statistische Methoden | |
| **12** | **Alle Methoden inkl. Methoden zur Kontrolle von Confoundern:**<br>• Beschreibung der Patientencharakteristika anhand deskriptiver Statistik und Anwendung des Chi-Quadrat Test oder Rangsummen Test<br>• Beurteilung des Zusammenhangs von Variablen mit Gesamtansprechen mit univariaten und multivariaten logistischen Regressionsmodellen<br>• Darstellung des OR mit 95 %-KI für Gesamtansprechen<br>• Schätzung der Überlebenskurven anhand Kaplan-Meier-Methode und Vergleich anhand Log rank Test<br>• Überlebensanalysen anhand Cox Proportional Hazard-Modelle<br>• p-Wert von < 0,05 wurde als signifikant definiert<br>• Die statistische Analyse wurde mit Stata® 15.0 (StataCorp, The College Station, TX, USA) durchgeführt<br>**Untersuchung mit Subgruppen und Interaktionen:**<br>k. A.<br>**Umgang mit fehlenden Daten:**<br>k. A.<br>**Umgang mit lost to follow-up:**<br>k. A.<br>**Sensitivitätsanalysen:**<br>k. A. |
| **Ergebnisse** | |
| Teilnehmer | |
| **13** | **Anzahl der Teilnehmer während jeder Studienphase:**<br>• 180 Patienten<br>**Gründe für die Nicht-Teilnahme:**<br>• Zwei Patienten mit mehr als einer CXCR4-Mutation wurden von der Analyse ausgeschlossen<br>**Erwägung eines Flussdiagramms:**<br>k. A. |
| Deskriptive Daten | |
| **14** | Folgende Daten wurden beschrieben:<br>• Alter<br>• Geschlecht<br>• Hämoglobin |

| Item | STROBE |
|---|---|
| | • Thrombozytenzahl<br>• Serum β-2 Mikroglobulin<br>• Serum IgM<br>• Knochenmark<br>• Vorbehandelt<br>• WM IPSS<br>• Behandlungsbedürftige Symptome |
| Ergebnisdaten | |
| **15** | Gesamtansprechen<br>• Gesamtpopulation: 76 %, $CXCR4^{NS}$: 55 %, $CXCR4^{FS}$: 79 %, $CXCR4^{WT}$: 85 %; p-Wert < 0,001<br>• Univariates Modell:<br>o Patienten mit $CXCR4^{NS}$ hatten eine geringe Chance auf ein Gesamtansprechen als Patienten mit $CXCR4^{WT}$ (OR [95 %-KI]: 0,25 [0,12; 0,53]; p-Wert < 0,001)<br>o Kein signifikanter Unterschied im Gesamtansprechen zwischen Patienten mit $CXCR4^{FS}$ und Patienten mit $CXCR4^{WT}$ (OR [95 %-KI]: 0,77 [0,23; 2,56]; p-Wert = 0,67)<br>• Multivariates Modell:<br>o Patienten mit $CXCR4^{NS}$ hatten eine geringe Chance auf ein Gesamtansprechen als Patienten mit $CXCR4^{WT}$ (OR [95 %-KI]: 0,20 [0,07; 0,57]; p-Wert = 0,002)<br>o Kein signifikanter Unterschied im Gesamtansprechen zwischen Patienten mit $CXCR4^{FS}$ und Patienten mit $CXCR4^{WT}$ (OR [95 %-KI]: 0,42 [0,09; 2,01]; p-Wert = 0,28)<br>PFS<br>• Median<br>o Gesamtpopulation: nicht erreicht, $CXCR4^{NS}$: 40 Monate, $CXCR4^{FS}$: nicht erreicht, $CXCR4^{WT}$: nicht erreicht; p-Wert < 0,001<br>• 3-Jahres-PFS<br>o Gesamtpopulation: 77 %, $CXCR4^{NS}$: 60 %, $CXCR4^{FS}$: 76 %, $CXCR4^{WT}$: 83 %<br>• Univariates Modell:<br>o $CXCR4^{NS}$ war gegenüber $CXCR4^{WT}$ mit niedrigeren PFS-Raten assoziiert (HR [95 %-KI]: 4,02 [1,95; 8,26]; p-Wert < 0,001)<br>o Kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit $CXCR4^{FS}$ und Patienten mit $CXCR4^{WT}$ (HR [95 %-KI]: 1,10 [0,25; 4,90]; p-Wert = 0,90)<br>• Multivariates Modell:<br>o $CXCR4^{NS}$ war gegenüber $CXCR4^{WT}$ mit niedrigeren PFS-Raten assoziiert (HR [95 %-KI]: 6,70 [2,70; 16,7]; p-Wert < 0,001)<br>o Kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit $CXCR4^{FS}$ und Patienten mit $CXCR4^{WT}$ (HR [95 %-KI]: 1,78 [0,34; 9,27]; p-Wert = 0,50)<br>OS<br>• Median<br>o Gesamtpopulation: nicht erreicht<br>• 3-Jahres-OS<br>Gesamtpopulation: 89 %, $CXCR4^{NS}$: 86 %, $CXCR4^{FS}$: 78 %, $CXCR4^{WT}$: 92 %, p-Wert = 0,40 |

| **Item** | **STROBE** |
|---|---|
| Hauptergebnisse | |
| **16** | • 3-Jahres-OS: 89 % [82 %; 94 %]<br>• 3-Jahres-PFS: 77 % [67 %; 84 %]<br>• Gesamtansprechen (n/N (%)): 134/180 (76 %) |
| Weitere Auswertungen | |
| **17** | • Sehr gutes partielles Ansprechen, partielles Ansprechen, minores Ansprechen und kein Ansprechen für die Gesamtpopulation, Patienten mit $CXCR4^{WT}$, $CXCR4^{NS}$ und $CXCR4^{FS}$ sowie jeweils für die Subgruppe der vorbehandelten und nicht vorbehandelten Patienten<br>• PFS für die Subgruppe der vorbehandelten und nicht vorbehandelten Patienten mit $CXCR4^{WT}$, $CXCR4^{NS}$ und $CXCR4^{FS}$ |
| **Diskussion** | |
| Hauptergebnisse | |
| **18** | Die Ergebnisse der Studie legen nahe, dass eine $CXCR4^{FS}$-Mutation das Gesamtansprechen sowie das PFS von MW-Patienten unter Ibrutinib-Therapie nicht negativ beeinflusst und unterstützen die Entwicklung von PCR-basierten $CXCR4^{NS}$-Mutationsstatus-Test und eine CXCR4-gerichtete Therapie. |
| Einschränkungen | |
| **19** | • Im Vergleich zu anderen Studien/Publikationen der Studiengruppe waren Patienten mit $CXCR4^{FS}$ unterrepräsentiert<br>• Kleine Studienpopulation |
| Interpretation | |
| **20** | k. A. |
| Übertragbarkeit | |
| **21** | • Die Studie fand nur in einem spezialisierten Zentrum unter Verwendung spezieller Methoden statt, sodass eine Reproduzierbarkeit der Ergebnisse an anderer Stelle nicht gewährleistet werden kann |
| **Zusätzliche Informationen** | |
| Finanzierung | |
| **22** | k. A. |
| Abkürzungen: IgM: Immunglobulin M; IWWM: *International Workshop for Waldenstrom's Macroglobulinemia*; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MW: Morbus Weidenström; OR: *Odds Ratio*; PFS: progressionsfreies Überleben *(Progression-free Survival)*; STROBE: *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*; TX: Texas; USA: Vereinigte Staaten von Amerika *(United States of America)*; WM IPSS: *International Prognostic Scoring System for Waldenstrom Macroglobulinemia.* | |

PHEDRA

Tabelle 4-107 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PHEDRA nach STROBE

| Item | STROBE |
|---|---|
| **Titel und Zusammenfassung** | |
| **1** | **Titel:**<br>PHEDRA: using real-world data to analyze treatment patterns and ibrutinib effectiveness in hematological malignancies<br>**Zusammenfassung der Studie inkl. Outcome:**<br>PHEDRA (*Platform for Haematology in EMEA: Data for Real World Analysis*) ist ein einzigartiges, nicht-interventionelles Projekt, basierend auf der Datensammlung von sekundären *Real World* (RW)-Datenbanken, um die Behandlungsmuster von hämatologischen Malignitäten zu verstehen. Es vergleicht die Effektivität von Ibrutinib mit alternativen Behandlungen unter Verwendung von RW-Daten und Daten von randomisierten klinischen Studien. Es standen RW-Daten aus 4 Datenbanken für 2840 Patienten in drei Indikationen im Zeitraum von 1990 bis 2017 zur Verfügung. |
| **Einleitung** | |
| **2** | **Wissenschaftlicher Hintergrund:**<br>Janssen Pharmaceutica NV entwickelte das RW-Datenprojekt PHEDRA um zum einen die aktuelle Behandlungspraxis und Ergebnisse für die Indikationen CLL (chronisch lymphatische Leukämie), MCL (Mantelzell-Lymphom) und MW (Morbus Waldenström) zu verstehen und zweitens die Effektivität der Ibrutinib-Therapie (basierend auf RCT- und RW-Daten) mit anderen Therapieregimen, die routinemäßig in der klinischen Praxis eingesetzt und in RW-Datenbanken dokumentiert werden, zu vergleichen.<br>**Rationale zum Studiendesign:**<br>Keine Angabe. |
| **3** | **Spezifische Zielsetzungen:**<br>1. Ziel: Behandlungsmuster und Ergebnisse in den Indikationen CLL, MCL und MW verstehen; Spezifische Analyse der Daten auf Basis der folgenden Kohorten in den Indikationen CLL, MCL und MW:<br>• Patientenpopulation einschließlich detaillierter Patienten – und Krankheitscharakteristika (zusammengefasst als deskriptive Statistik)<br>• Behandlungswege der Patienten von Diagnosestellung bis Tod oder Ende der Behandlung<br>• PFS (Progressionsfreies Überleben) oder TTP (Zeit bis zur Progression) und TTNT (Zeit bis zur nächsten Therapie) pro Patient und Krankheitscharakteristika und pro Behandlungslinie; PFS ist definierte als Zeit zwischen Datum der Behandlungsinitiierung und Datum der Krankheitsprogression oder Datum des Todes aufgrund jeglicher Ursache, je nachdem was zuerst eintritt<br>• OS (Gesamtüberleben) von Diagnosestellung und von jeder Behandlungslinie; OS ist definiert als Datum der Diagnose oder Datum der Behandlungsinitiierung bis Datum des Todes jeglicher Ursache<br>• Ansprechraten, Zeit bis zum Ansprechen und Ansprechdauer für individuelle Behandlungsregime<br>• Zusammenhang zwischen Art und Therapielinie, Ansprechen, TTP/PFS und TTNT und OS für verschiedene Behandlungsregime<br>• Einfluss von prognostischen Faktoren, einschließlich zytogenetische Abnormitäten, Ansprechen, TTP/PFS und OS<br>2. Ziel: Vergleich der Effektivität der Ibrutinib-Therapie mit anderen Behandlungsregimen<br>**Hypothesen**<br>Hypothese für 2. Ziele: |

| Item | STROBE |
|---|---|
| | • Ibrutinib verlängert signifikant das Überleben bei Patienten der Zielindikationen im Vergleich zu RW Standardtherapien (*Physician's Choice*) in der PHEDRA<br>• Hypothese getestet als adjustierter Vergleich von Ibrutinib-Patientendaten von RCTs und RW-Kohorten mit anderen RW-Regimen innerhalb der PHEDRA<br>• Analyse auf Basis der ITT-Population |
| **Methoden** | |
| Studiendesign | |
| **4** | |
| Rahmen (Setting) | |
| **5** | **Rahmen und Ort der Studie:**<br>Keine Angabe.<br>**Zeitliche Angaben (Rekrutierung, Exposition, Nachbeobachtung, Datensammlung):**<br>• Vier Datenbanken mit 2840 Patienten in den drei Indikationen CLL, MCL und MW im Zeitraum von 1990 bis 2017<br>• PHEDRA-Projekt für eine Dauer von 8 Jahre geplant |
| Studienteilnehmer | |
| **6** | **Einschlusskriterien:**<br>• Für den Vergleich mit RCT-Daten durften nur Patienten in die RW-Datenbanken eingeschlossen werden, die die Einschluss- und Ausschlusskriterien der RCT erfüllten<br>**Ausschlusskriterien:**<br>k. A.<br>**Herkunft:**<br>k. A.<br>**Methoden der Auswahl und Nachbeobachtung:**<br>k. A. |
| Variablen | |
| **7** | **Zielgrößen:**<br>• Ansprechen<br>• TTP<br>• TTNT<br>• PFS<br>• OS<br>**Expositionen:**<br>k. A.<br>**Prädiktoren:**<br>k. A.<br>**Mögliche Confounder:**<br>k. A.<br>**Effektmodifikationen:**<br>k. A. |

| Item | STROBE |
|---|---|
| Datenquelle/Messmethoden | |
| **8** | **Wichtige Variablen für jeden Datenquelle:**<br>k. A.<br>**Bewertungs- bzw. Messmethoden:**<br>k. A.<br>**Vergleichbarkeit der Messmethoden, bei mehr als einer Gruppe:**<br>k. A. |
| Bias | |
| **9** | **Maßnahmen, um möglichen Ursachen von Bias zu begegnen:**<br>k. A. |
| Studiengröße | |
| **10** | **Darstellung der Festlegung der Studiengröße:**<br>k. A. |
| Quantitative Variablen | |
| **11** | **Auswertung von quantitativen Variablen:**<br>k. A.<br>**Bildung von Kategorien (Gruppierungen) inkl. Begründung:**<br>k. A. |
| Statistische Methoden | |
| **12** | **Alle Methoden inkl. Methoden zur Kontrolle von Confoundern:**<br>• Um die Unvergleichbarkeit der Patientenpopulationen mangels Randomisierung in RW-Datenbanken zu berücksichtigen, wurde eine multivariantes Cox proportional Hazard Regressionsmodel verwendet, um adjustierte Hazard Ratios (HR) für den relativen Behandlungseffekt von Ibrutinib vs. *Physician's Choice* in den RW-Cohorten, einschließlich prognostischer Faktoren für PFS und OS als Kovariaten, abzuleiten<br>• Adjustierte HR für den Behandlungseffekt und prognostische Kovariaten wurden graphisch als Forest-Plots dargestellt (mit Punktschätzer und 95 %-KI)<br>• PFS-Analyse: für Patienten die progressionsfrei und zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch am Leben sind (oder *Lost-to-Follow-up*) werden am letzten Tag der als progressionsfrei bekannt ist, zensiert<br>• OS-Analyse: für Patienten zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch am Leben sind (oder *Lost-to-Follow-up*) werden am letzten Tag an dem bekannt ist, dass sie am Leben sind, zensiert<br>• Deskriptive und vergleichende Analysen wurden mit passender statistischer Methodik ausgewertet, einschließlich Kaplan-Meier-Graphen<br>• Daten wurden stratifiziert nach Behandlung und/oder prognostischen Baseline-Charakteristika (Kaplan-Meier Graphen für diese stratifizierten Analysen werden graphisch dargestellt)<br>• OS und PFS: basierend auf einen multivarianten Model werden Überlebensvorhersage-Kurven für Patienten unter Verwendung der Patienten-spezifischen Baseline-Charakteristika als Kovariaten kalkuliert<br>  o Erste Überlebenskurve zeigt die vorhergesagte Patienten-spezifische Überlebenskurve unter Behandlung, wie beobachtet<br>  o Zweite Überlebenskurve zeigt die vorhergesagte Überlebenskurve unter dem Szenario, dass Patienten mit Ibrutinib behandelt wurden anstatt mit der Behandlung, die sie aktuell erhalten; diese Vorhersage basiert auf dem selben statistischen Model das für die erste Überlebenskurve verwendet wird, integriert aber die verbessertes Ergebnisse in Bezug auf |

| Item | STROBE |
|---|---|
| | die Ibrutinib-Behandlung vs. *Physician´s Choice* in das Cox proportional Hazard Regressionsmodel<br>• Das mittlere Überleben über die Zeit für die gesamte Population wird für beide Szenarien durch einfache Mittelung der vorhergesagten Überlebensraten über die Zeit über die Patienten generiert; die resultiert in zwei vorhergesagten Überlebenskurve für die Population; Unterschied zwischen den beiden Kurven repräsentiert das adjustierte HR für Ibrutinib im Vergleich zu *Physician´s Phoice*<br>**Untersuchung mit Subgruppen und Interaktionen:**<br>k. A.<br>**Umgang mit fehlenden Daten:**<br>• Alle fehlenden Daten (einschließlich Baseline-Charakteristika) wurden bei den Datenbank Besitzern angefragt, um das Level der fehlenden Daten zu minimieren<br>• Fehlende Daten, die auch durch den Datenbank Besitzer nicht ergänz werden könne, werden als „fehlend“ kategorisiert<br>**Umgang mit lost to follow-up:**<br>k. A.<br>**Sensitivitätsanalysen:**<br>k. A. |
| **Ergebnisse** | |
| Teilnehmer | |
| **13** | **Anzahl der Teilnehmer während jeder Studienphase:**<br>• 2.840 Patienten<br>**Gründe für die Nicht-Teilnahme:**<br>k. A.<br>**Erwägung eines Flussdiagramms:**<br>k. A. |
| Deskriptive Daten | |
| **14** | k. A. |
| Ergebnisdaten | |
| **15** | Der Publikation sind keine Daten zu MW zu entnehmen. |
| Hauptergebnisse | |
| **16** | Der Publikation sind keine Daten zu MW zu entnehmen. |
| Weitere Auswertungen | |
| **17** | Der Publikation sind keine Daten zu MW zu entnehmen. |
| **Diskussion** | |
| Hauptergebnisse | |
| **18** | Der Publikation sind keine Daten zu MW zu entnehmen. |
| Einschränkungen | |
| **19** | Keine Daten. |
| Interpretation | |
| **20** | Keine Daten. |

| **Item** | **STROBE** |
|---|---|
| Übertragbarkeit | |
| **21** | Keine Daten. |
| **Zusätzliche Informationen** | |
| Finanzierung | |
| **22** | Keine Daten. |
| Abkürzungen: CLL: chronisch lymphatische Leukämie; HR: *Hazard Ratio*; ITT: *Intention to treat*; MCL: Mantelzell-Lymphom; MW: Morbus Waldenström; OS: Gesamtüberleben *(Overall Survival)*; PFS: progressionsfreies Überleben *(Progression-free Survival)*; PHEDRA (*Platform for Haematology in EMEA: Data for Real World Analysis*); RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie *(Randomized Controlled Trial)*; RW: *Real World*; STROBE: *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*; TTnT: Zeit bis zur nachfolgenden Therapie; TTP: Zeit bis zur Progression. | |

PCYC-1118E

Tabelle 4-108 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PCYC-1118E nach TREND

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| **Studienziel** | | |
| **1** | Titel, Zusammenfassung | **Titel**:<br>Phase 2 Study of Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, Ibrutinib (PCI-32765), in Waldenstrom's Macroglobulinemia<br><br>**Zusammenfassung:**<br>Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Ibrutinib bei rezidivierten/refraktären Morbus Waldenström. |
| **2** | Wissenschaftlicher Hintergrund des Studiendesigns und Erläuterung der Rationalen | Morbus Waldenström ist eine seltene maligne Erkrankung der B-Lymphozyten, welche sich durch einen hohen Makro-globulinspiegel (z. B. Immunoglobulin M, IgM), eine ausgeprägte Hyperviskosität und eine lymphozytoide Infiltration des Knochenmarks kennzeichnet.<br>Für die Behandlung des Morbus Waldenström stellen konventionelle Standardtherapien keine kurativen Therapieoptionen dar und es gibt trotz jüngster Fortschritte nur unzureichende Behandlungsmöglichkeiten. Es stehen keine Standardtherapien zur Verfügung. Derzeit verfügbare Therapien zielen nicht auf krankheitsspezifische Abnormalitäten ab und sind mit unerwünschten Ereignissen, welche insbesondere für die ältere Studienpopulation lebensbedrohend sein können, assoziiert.<br>Patienten mit WM weisen häufig eine Mutation des *myeloid differentiation factor* 88 (MYD88) auf. MYD88 interagiert mit der Bruton-Tyrosinkinase (BTK), wodurch eine Inhibition von BTK eine effektive Strategie zur Behandlung von WM zu sein scheint.<br>Ibrutinib ist ein oraler, kovalenter Inhibitor der BTK, welcher die Tumor-Aktivität reduziert. |
| **Methoden** | | |
| **3** | Probanden/Studienteilnehmer [z. B. Einschlusskriterien, Ausschlusskriterien, *sampling* Methode (Stichprobennahme, Studienorte), Rekrutierungsaufbau (Vorgehensweise), Studienorganisation (Setting)] | **Einschlusskriterien:**<br>• ≥ 18 Jahre<br>• Klinisch-pathologische Diagnose von Morbus Waldenström und Erfüllung der Behandlungskriterien nach den Konsensus-Panel Kriterien des *Second International Workshop on Waldenstrom`s Macroglobulinemia (IWWM)*<br>• Messbare Krankheit, definiert als gegenwärtiges Serum Immunoglobulin M (IgM) mit einem Minimum IgM Level von > zweimal *institutional upper limit of normal (ULN)*<br>• ECOG PS ≤ 2<br>• eine bis vier Morbus Waldenström-Vortherapien<br>• Angemessene hämatologische, renale und hepatische Funktionen<br>• Keine laufende Behandlung gegen weitere Erkrankungen mit Ausnahme von akuten Therapien gegen Basalzell- oder Plattenepithelzellkarzinomen der Haut |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | **Ausschlusskriterien:**<br>• Antikoagulationstherapie mit Warfarin<br>• Bekanntes ZNS Lymphom<br>• Krankheiten, Laborwertabweichungen, interkurrente Erkrankungen, oder psychische Krankheiten/soziale Umstände, die Teilnehmer von der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung abhalten<br>• Gleichzeitige Teilnahme an anderer onkologischer Therapie oder anderer Behandlung mit Studienmedikation<br>• Behandlung mit starken CYP3A4/5 und/oder CYP2D6 Inhibitoren<br>• Vorherige Behandlungen mit Ibrutinib<br>• Jeder Zustand, einschließlich gegenwärtiger Laborwertabweichungen, der den Studienteilnehmer gefährdet, wenn er/sie an der Studie teilnimmt oder welcher die Interpretation der Studiendaten erschwert<br>• Jede lebensbedrohende Krankheit, Krankheiten oder Dysfunktionen des Organsystems, welche nach Meinung der Versuchsleitung mit der Absorption oder Metabolisierung von PCI-32765 interferieren könnte<br>• Anhaltende Grad > 2 Toxizität von vorherigen Antikrebs-therapien (ausgenommen Alopezie)<br>• Gleichzeitige Verwendung von Medikamenten die bekannt dafür sind eine QT Verlängerung oder *Torsades de pointes* zu verursachen<br>• Klinisch bedeutsame kardiovaskuläre Erkrankungen, wie unkontrollierte oder symptomatische Arrhythmien, kongestive Herzinsuffizienz oder Myokardinfarkt innerhalb 6 Monate vor Therapiebeginn<br>• Herzversagen der Stufe 3 oder 4 der *New York Heart Association Classification*<br>• Malabsorptions -Syndrom oder gastrointestinale Erkrankungen oder Resektion des Magens oder Dünndarms oder symptomatische Colitis ulcerosa, symptomatische chronisch entzündliche Darmerkrankungen, oder teilweiser oder vollständiger Darmverschluss<br>• Humane Immundefizienz-Virus (HIV), Infektion mit Hepatitis-B-Virus (HBV) oder Hepatitis-C-Virus (HCV) oder jegliche Infektionserkrankung<br>• Schwangerschaft und Stillzeit<br>• Unfähigkeit zum Schlucken der Kapseln<br>• *Non-compliance* bei vorherigen medizinischen Behandlungen<br>• Keine Bereitschaft oder Unfähigkeit das Studienprotokoll einzuhalten |

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

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | • Zeit bis zum Gesamtansprechen: Zeit von der ersten Gabe der Studienmedikation bis zur ersten Dokumentation eines Ansprechens (MR oder besser)<br>Progressionsfreies Überleben (*Progression free Survival*, PFS):<br>• Zeitintervall zwischen der ersten Gabe der Studienmedikation bis zur Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache<br>Gesamtüberleben (*Overall Survival*, OS):<br>• Zeit von der ersten Gabe der Studienmedikation bis zum Zeitpunkt des Todes (jeglicher Ursache)<br>Verbesserung der Hämoglobinwerte:<br>• Patienten mit ≤ 11 g/dL zur *Baseline*: Ein Anstieg auf > 11 g/dL mit mindestens 0,5 g/dL Verbesserung oder ein Anstieg auf ≥ 2 g/dL im Vergleich zur *Baseline* welcher für ≥ 56 Tage ohne Bluttransfusion oder Wachstumsfaktoren andauert<br>• Patienten mit > 11 g/dL zur *Baseline*: Ein Anstieg auf ≥ 2 g/dL im Vergleich zur *Baseline* welcher für ≥ 56 Tage ohne Bluttransfusion oder Wachstumsfaktoren andauert<br>Nebenwirkungen:<br>• Häufigkeit und Schwere von unerwünschten Ereignissen, die im zeitlichen Zusammenhang mit der Behandlung stehen (*National Cancer Institute's Common Terminology Criteria for Adverse Events*; *4.0*)<br><br>**Explorative Zielkriterien:**<br>Veränderungen der IgM-Konzentration im Serum<br>Tumorbefall des Knochenmarks<br>Veränderung der Lymphknotengröße<br>Veränderung der Milzgröße (Splenomegalie) |
| **7** | Fallzahlbestimmung (und falls zutreffend: Interim Analysen und Abbruchregelungen) | Bei einer Fallzahlgröße von mind. 60 Studienteilnehmern und einer erwarteten Ansprechrate von 50 %, wird eine Teststärke von 80 % erreicht. Die untere Grenze des 95 %-KI überschreitet damit eine Ansprechrate von 32 %.<br>Die Nullhypothese wurde mit einem einseitigen Signifikanz-niveau von 0,025 überprüft und abgelehnt, wenn die untere Grenze des KI 32 % überschreitet. |
| **8** | Zuordnungsmethode (z. B. Einheit der Zuordnung, Methode, Kohorten, Stratifizierung)<br>Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z. B. Matching) | k. A. |

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

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | o n = 8 Studienabbruch<br>Gründe für Studienabbruch:<br>n = 7 Neue systematische Behandlung<br>n = 1 Verstorben |
| **13** | Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Studienteilnehmer und der (Nach-) Beobachtung | • Studiendauer: 18.05.2012 – 28.02.2014<br>• klinisches *Cut off* Datum: 28.02.2014<br>• mediane Zeit des *Follow-up*: 14,8 Monate (Spanne: 3,5 Monate – 21,1 Monate) |
| **14** | Studienteilnehmercharakteristika zu Studienbeginn (*Baseline* Charakteristika) | **Gesamte Studienpopulation:**<br><u>Alter (Jahre):</u><br>• median (Spanne): 63 (44-86)<br><u>Geschlecht (Anzahl):</u><br>• männlich: 48 (76,2 %)<br>• weiblich: 15 (23,8 %)<br><u>ECOG PS (Anzahl)</u><br>• 0: 47 (74,6 %)<br>• 1: 16 (25,4 %)<br><u>Monate bis zur Erstdiagnose:</u><br>median (Spanne): 73,7 (6,3 – 334,0)<br><u>IPSSWM Risiko bei Baseline n(%):</u><br>*Low:* 15 (23,8)<br>*Intermediate:* 27 (42,9)<br>*High:* 21 (33,3)<br><u>Serum-IgM (g/L)</u><br>Median (Spanne): 34,9 (7,2 – 83,9)<br><u>$\beta_2$-Mikroglobulin (mg/L):</u><br>n = 60<br>median (Spanne): 3,9 (1,4 – 14,2)<br><u>$\beta_2$-Mikroglobulin (n, %)</u><br>> 3 mg/L: 43 (68,3)<br>≤ 3 mg/L: 17 (27,0)<br><u>Cytopenia (n, %):</u><br>Jegliches: 40 (63,5)<br>Hgb ≤ 110 g/L: 38 (60,3)<br>Plättchen ≤ 100 × $10^9$/L: 7 (11,1)<br>ANC ≤ 1,5 × $10^9$/L: 3 (4,8)<br><u>Vortherapien (Anzahl)</u><br>• median (Spanne): 2.0 (1-11)<br>• 1: 18 (28,6 %)<br>• 2: 14 (22,2 %)<br>• 3: 8 (12,7 %)<br>• 4: 7 (11,1 %)<br>• ≥ 5: 16 (25,4 %) |

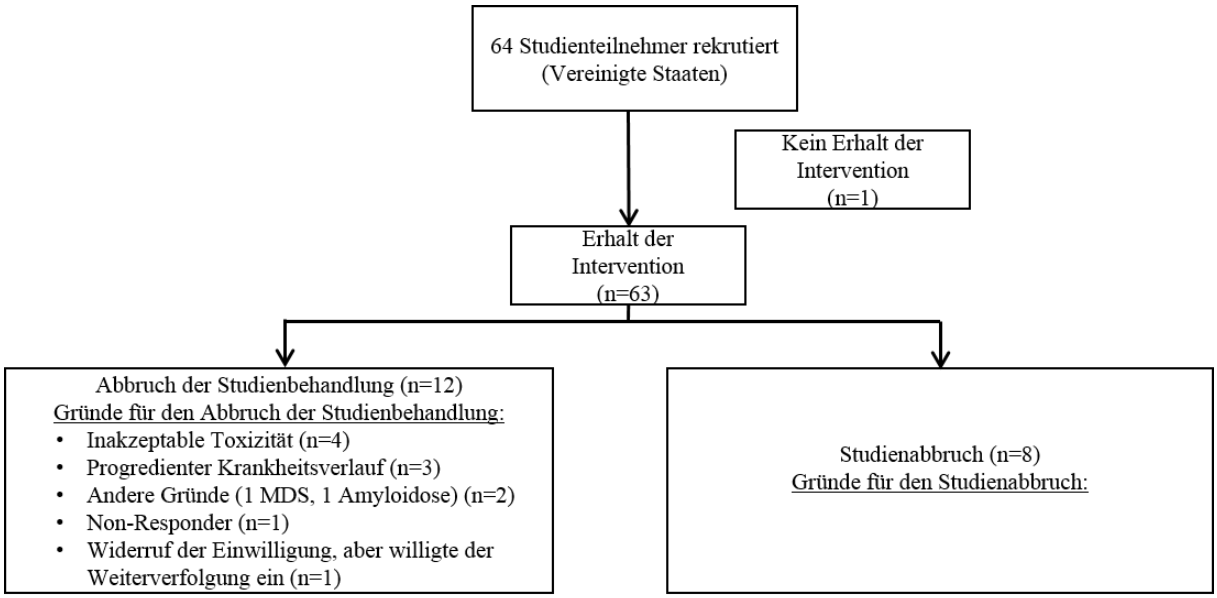
| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | Vorherige Therapie-Regime (n, %)<br>Rituximab-beinhaltende Therapie: 58 (92,1 %)<br>Corticosteroide: 37 (58,7 %)<br>Proteasome Inhibitoren: 33 (52,4 %)<br>Alkylierungsmittel: 32 (50,8 %)<br>Purinanalogon: 16 (25,4 %)<br>Vinka Alkaloids: 9 (14,3 %)<br>Immunomodulatoren: 8 (12,7 %)<br>Anthracyclines: 7 (11,1 %)<br>Nucleoside Analog: 2 (3,2 %) |
| **15** | Äquivalenz der Gruppen bei *Baseline* und statistische Methoden zur Kontrolle der Unterschiede bei *Baseline* | Es fand keine Einteilung in Gruppen statt, da es sich um eine nichtrandomisierte Studie handelt. |
| **16** | Anzahl der ausgewerteten Probanden/Studienteilnehmer | ***All Treated*-Population Set:** 63<br>***Safety*-Population Set:** 63 |
| **17** | Zusammenfassung Ergebnisse und Schätzmethoden | **Ergebnisse:**<br>Die Ergebnisse werden in Abschnitt 4.3.2.3 dargestellt. |
| **18** | Zusätzliche Analysen | **Subgruppenanalysen:**<br>Für das primäre Zielkriterium (Gesamtansprechrate) sowie das sekundäre Zielkriterium objektive Ansprechrate wurden Analysen für folgende Subgruppen durchgeführt:<br>• Alter (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)<br>• Geschlecht (Männlich, Weiblich)<br>• ECOG PS (0, ≥ 1)<br>• Anzahl Vortherapien (1-2, > 2)<br>• IgM (< 40 g/L, ≥ 40 g/L)<br>• Hämoglobin ≤ 11g/dL (ja, nein)<br>• $\beta_2$-Mikroglobulin (≤ 3mg/L, > 3mg/L)<br><br>**Sensitivitätsanalysen:**<br>*IRRC*-Bewertung der *Response*-Endpunkte |
| **19** | Zusammenfassung unerwünschte Ereignisse | Im Laufe der Studiendauer traten folgende unerwünschte Ereignisse auf:<br>Gesamtzahl UE: 63 (100 %)<br>Gesamtzahl SUE: 24 (38,1 %)<br>UE mit Schweregrad ≥ 3: 32 (50,8 %)<br>Studienabbruch: 6 (9,5 %)<br>Todesfälle gesamt: 1 (1,6 %) |
| **Diskussion** | | |
| **20** | Interpretation der Ergebnisse (z. B. kausale Zusammenhänge, Genauigkeit der Anwendung) | • die orale Gabe von Ibrutinib, einmal täglich 420 mg, induzierte eine Gesamtansprechrate von 87,3 %, über eine mediane Dauer von 14,8 Monaten. |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | • es zeigt sich eine stabile und beständige objektive Ansprechrate von knapp 70 %. Diese Rate liegt höher als in vergleichbaren Studien, welche andere Wirkstoffe in der gleichen Patientengruppe untersucht haben (Bortezomib: 48 %, Everlimus: 50 %, Rituximab: 27 %, Panobinostat: 22 %, Enzastaurin: 5,0 %). Darüber hinaus werden in neuen Behandlungsregimes (z. B. Proteasome Inhibitoren wie Steroide und Rituximab) Raten zwischen 51 % und 68 % beobachtet, jedoch unter Therapie-naiver Studienteilnehmern.<br>• Nach 18 Monaten wurde eine Überlebensrate von 92,7 % beobachtet, welche in dieser Zielpopulation (rezidivierte/refraktäre Patienten) als hoch zu erachten ist.<br>• Die beobachteten unerwünschten Ereignisse lassen auf ein günstiges Nebenwirkungsprofil schließen.<br>• Die Robustheit der Ergebnisse bestätigt sich in der Übereinstimmung zwischen Prüfarzt und *IRRC*-Bewertung<br>• Unter der Gabe von Ibrutinib wurde eine hohe Korrelation zwischen der Verbesserung des Hämoglobinlevels und einer Reduktion in der IgM-Konzentration beobachtet. Dies deutet darauf hin, dass eine Ibrutinib-Therapie die molekularen Hauptmarker, welche mit WM und einer Krankheitsprogression assoziiert sind, vermindern kann |
| **21** | Generalisierbarkeit (z.B. Compliance-Raten, spezifische Einstellungen) | Nicht zutreffend |
| **22** | Bewertung der Evidenz | Aufgrund des offenen, einarmigen Studiendesigns und fehlender Randomisierung ist das Evidenzlevel gering (Evidenzlevel IV). |

**a: nach TREND 2004**

Abkürzungen: ANC: absolute Anzahl neutrophiler Granulozyten *(Absolute Neutrophil Count)*; BTK: *Bruton's Tyrosine Kinase*; dL: Deziliter; CR: vollständiges Ansprechen *(complete Response)*; CT: Comutertomographie; CYP: Cytochrom P; g: Gramm; Hgb: Hämoglobin; DOR: Ansprechdauer *(Duration of Response)*; ECOG PS: *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*; HBV: Hepatitis B-Virus; HCV: Hepatitis C-Virus; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; IgM: Immunglobulin M; IRC: unabhängiges Bewertungsgremium *(Independent Review Committee);* IWWM: *Second International Workshop on Waldenstrom`s Macroglobulinemia*; L: Liter; mg: Milligramm; min.: Minute; MR: geringfügiges Ansprechen *(Minor Response)*; *MRR:* Objektive Ansprechrate (*Major Response Rate)*; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; ORR: Gesamtansprechen *(Overall Response Rate)*; p. o.: *per os*; PR: partielles Ansprechen *(Partial Response)*; qd: *Quaque die* (jeden Tag); QT-Intervall: kardiale ventrikuläre Repolarisationszeit; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TREND: *Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design*; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: Obere Grenze des Normalbereichs *(upper limit of normal)*; VGPR: sehr gutes partielles Ansprechen *(Very Good Partial Response)*; Wo: Woche; ZNS: Zentrales Nervensystem.

*Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart dar.*



**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.*

iNNOVATE-Studie

Tabelle 4-109 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie iNNOVATE

**Studie: iNNOVATE**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

| Genaue Benennung der Quelle | Kürzel |
|---|---|
| Studienprotokoll iNNOVATE (27) | A |
| Studienbericht iNNOVATE (28) | B |
| Studienregistereintrag clinicaltrials.gov (32), ICTRP (33) | C |
| Statistischer Analyseplan iNNOVATE (29) | 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 iNNOVATE handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde Phase III-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, B

Die Randomisierung der eingeschlossenen Teilnehmer erfolgte mit Hilfe eines Interactive Web Response-System (IWRS).

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

**2.**
**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

**Patient:**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Bei der Studie iNNOVATE handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie. Aus den Angaben geht hervor, dass die Gruppenzuteilung verdeckt und zentralisiert mit Hilfe eines IWRS Systems erfolgte. Die Patienten erhielten keine Informationen zur Gruppenzuteilung.

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Bei der Studie iNNOVATE handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie. Aus den Angaben geht hervor, dass die Gruppenzuteilung verdeckt und zentralisiert mit Hilfe eines IWRS Systems erfolgte. Die Studienärzte, das behandelnde Pflegepersonal sowie das Studienteam des Sponsors erhielten keine Informationen zur Gruppenzuteilung.

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Auf Studienebene ergibt der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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:

Die Randomisierung der eingeschlossenen Teilnehmer erfolgte mit Hilfe eines *Interactive Web Response-System* (IWRS). Sowohl Studienteilnehmer als auch die behandelnden Prüfärzte waren verblindet. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es wurden auf Studienebene keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial der Studie iNNOVATE ist somit als niedrig anzusehen.

**B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**
**Endpunkt: Gesamtüberleben (OS)**

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Bei der Studie iNNOVATE handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie. Die Daten zum Gesamtüberleben wurden verblindet erhoben.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Auf Studienebene ergibt der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern 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:

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrende 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 iNNOVATE handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv kontrollierte, verblindetet Phase III Studie im Parallelgruppendesign. Dennoch ist der Eintritt des Todes ein objektives Kriterium, dessen Beurteilung frei von Subjektivität erfolgen kann. 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 dargestellt, so dass ein möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Es wurden keine sonstigen verzerrende Effekte identifizieren, so dass das Verzerrungspotential für den Endpunkt Gesamtüberleben als niedrig anzusehen ist.

**Endpunkt: Progressionsfreies Überleben (PFS)**

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Bei der Studie iNNOVATE handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie. Die Daten zum progressionsfreien Überleben wurden verblindet erhoben.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Der Endpunkt PFS 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

Auf Studienebene ergibt der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern 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 verzerrende 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 iNNOVATE handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv kontrollierte, verblindete Phase III Studie im Parallelgruppendesign. Die Daten zum PFS werden verblindet 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 dargestellt, so dass ein möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Es wurden keine sonstigen verzerrende Effekte identifizieren, so dass das Verzerrungspotential für den Endpunkt Gesamtüberleben als niedrig anzusehen ist.

**Endpunkt: Gesamtansprechen (ORR)**

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Bei der Studie iNNOVATE handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie. Die Daten zum Ansprechen wurden verblindet erhoben. Die Daten zum Gesamtansprechen wurden verblindet durch ein IRC erhoben. Das Ansprechen auf die Therapie wurde durch das IRC anhand der modifizierten Konsensus-Responsekriterien des VI$^{th}$ IWWM 2014 ermittelt.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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, D

Auf Studienebene ergibt der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern 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, D

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrende Effekte identifiziert.

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie PCYC-1127-CA handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie. Die Daten zum Ansprechen wurden verblindet erhoben. Die Daten

zum Gesamtansprechen wurden verblindet durch ein IRC erhoben. Das Ansprechen auf die Therapie wurde durch das IRC anhand der modifizierten Konsensus-Responsekriterien des VI$^{th}$ IWWM 2014 ermittelt. Der Endpunkt Ansprechen wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt Gesamtüberleben somit adäquat umgesetzt. Auf Studienebene ergibt der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

**Endpunkt: Hämatologische Verbesserung**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Bei der Studie iNNOVATE handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie. Die Daten zur Hämatologischen Verbesserung wurden verblindet erhoben.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Der Endpunkt PFS wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt Hämatologische Verbesserung 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

Auf Studienebene ergibt der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern 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 verzerrende 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 iNNOVATE handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv kontrollierte, verblindete Phase III Studie im Parallelgruppendesign. Die Daten zum Endpunkt Hämatologische Verbesserung werden verblindet 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 dargestellt, so dass ein möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Es wurden keine sonstigen verzerrende Effekte identifizieren, so dass das Verzerrungspotential für den Endpunkt Hämatologische Verbesserung als niedrig anzusehen ist.

**Endpunkt: Zeit bis zur nachfolgenden Therapie**

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Bei der Studie iNNOVATE handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie. Die Daten zur Zeit bis zur nachfolgenden Therapie wurden verblindet erhoben.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Der Endpunkt PFS wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt Zeit bis zur nachfolgenden Therapie 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

Auf Studienebene ergibt der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern 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 verzerrende 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 iNNOVATE handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv kontrollierte, verblindete Phase III Studie im Parallelgruppendesign. Die Daten zum Endpunkt Zeit bis zur nachfolgenden Therapie werden verblindet 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 dargestellt, so dass ein möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Es wurden keine sonstigen verzerrende Effekte identifizieren, so dass das Verzerrungspotential für den Endpunkt Zeit bis zur nachfolgenden Therapie als niedrig anzusehen ist.

**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 iNNOVATE handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie. Endpunkt EQ-5D VAS wurde verblindet erhoben.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Der Endpunkt Ansprechen wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt EQ-5D 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, D

Auf Studienebene ergibt der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern 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, D

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrende 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 iNNOVATE handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv kontrollierte, verblindete Phase III Studie im Parallelgruppendesign. Die Daten zum EQ-5D werden verblindet 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 dargestellt, so dass ein möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Es wurden keine sonstigen verzerrende Effekte identifizieren, so dass das Verzerrungspotential für den Endpunkt EQ-5D als niedrig anzusehen ist.

**Endpunkt: FACIT Fatigue**

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Bei der Studie iNNOVATE handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie. Endpunkt FACIT Fatigue wurde verblindet erhoben.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Der Endpunkt FACIT Fatigue wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt EQ-5D 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, D

Auf Studienebene ergibt der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern 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, D

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrende 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 iNNOVATE handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv kontrollierte, verblindete Phase III Studie im Parallelgruppendesign. Die Daten zum FACIT Fatigue werden verblindet 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 dargestellt, so dass ein möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Es wurden keine sonstigen verzerrende Effekte identifizieren, so dass das Verzerrungspotential für den Endpunkt FACIT Fatigue als niedrig anzusehen ist.

**Endpunkt: FACT-AN**

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Bei der Studie iNNOVATE handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie. Endpunkt FACT-An wurde verblindet erhoben.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Der Endpunkt Ansprechen wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt FACT-An 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, D

Auf Studienebene ergibt der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern 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, D

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrende 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 iNNOVATE handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv kontrollierte, verblindete Phase III Studie im Parallelgruppendesign. Die Daten zum FACT-An werden verblindet 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 dargestellt, so dass ein möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Es wurden keine sonstigen verzerrende Effekte identifizieren, so dass das Verzerrungspotential für den Endpunkt EQ-5D als niedrig anzusehen ist.

**Endpunkt: Sicherheit und Verträglichkeit**

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Bei der Studie iNNOVATE handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie. Der Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit wurde verblindet erhoben.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Die Daten zu Sicherheit und Verträglichkeit wurden in der Studie iNNOVATE verblindet von den behandelnden Prüfärzten anhand der NCI CTCAE-Kriterien (v4.03) klassifiziert und gemäß der Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) kodiert. Die Analyse der Daten erfolgte auf Grundlage der Safety-Population, die sich nicht von der ITT-Population unterscheidet. Ein Abgleich des Studienprotokolls, Studienberichts und Angaben auf clinicaltrials.gov ergab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt.

Studie Castillo et al., 2018

Tabelle 4-110 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Castillo et al. 2018

**Studie: Castillo et al. 2018**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

| Genaue Benennung der Quelle | Kürzel |
|---|---|
| Publikation Castillo et al. 2018<br>Response and survival for primary therapy combination and maintenance rituximab in Waldenström macroglobulinaemia) (30) | 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

**1.**
**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

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

**2.**
**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A
Aufgrund der fehlenden Randomisierung und des retrospektiven Studiendesigns bestanden Unterschiede zwischen den Gruppen bezüglich verschiedener Baseline-Charakteristika

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

**Patient:**

☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A
Keine Angaben

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A
Keine Angabe

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A
Keine Beurteilung möglich.

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

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A
Durchführung in nur einem Zentrum, kleine Stichprobe in den einzelnen Armen

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine retrospektive Analyse. Die genaue Auswahl der Teilnehmer ist unklar und der Einfluss möglicher Begleitmedikationen ist nicht beschrieben. Aufgrund der fehlenden Randomisierung sind die Gruppen nicht vergleichbar. Es liegen keine weiteren Studienunterlagen vor, sodass die Beurteilung einer möglichen ergebnisgesteuerten Berichterstattung nicht erfolgen kann. Das Verzerrungspotenzial für die Studie Castillo et al. 2018 ist somit als hoch 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
Keine Angaben.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A
Kleine Stichprobe, keine Angabe zu Begleitmedikationen

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Es handelt sich um eine retrospektive Analyse. Die genaue Auswahl der Teilnehmer ist unklar und der Einfluss möglicher Begleitmedikationen ist nicht beschrieben. Aufgrund der fehlenden Randomisierung sind die Gruppen nicht vergleichbar. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben ist somit als hoch anzusehen.

**Endpunkt: Progressionsfreies Überleben (PFS)**

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A
Keine Angaben.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A
Kleine Stichprobe, keine Angabe zu Begleitmedikationen.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Es handelt sich um eine retrospektive Analyse. Die genaue Auswahl der Teilnehmer ist unklar und der Einfluss möglicher Begleitmedikationen ist nicht beschrieben. Aufgrund der fehlenden Randomisierung sind die Gruppen nicht vergleichbar. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben ist somit als hoch anzusehen.

**Endpunkt: Ansprechen**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A
Keine Angaben.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**

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

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A
Kleine Stichprobe, keine Angabe zu Begleitmedikationen.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Es handelt sich um eine retrospektive Analyse. Die genaue Auswahl der Teilnehmer ist unklar und der Einfluss möglicher Begleitmedikationen ist nicht beschrieben. Aufgrund der fehlenden Randomisierung sind die Gruppen nicht vergleichbar. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Ansprechen ist somit als hoch anzusehen.

Studie Castillo et al., 2019

Tabelle 4-111 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Castillo et al. 2019

**Studie: Castillo et al. 2019**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

| Genaue Benennung der Quelle | Kürzel |
|---|---|
| Publikation Castillo et al. 2019 (CXCR4 mutation subtypes impact response and survival outcomes in patients with Waldenström macroglobulinaemia treated with Ibrutinib) (31) | 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

**1.**
**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

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

**2.**
**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A
Keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen bezüglich Alter, Geschlecht, Hämoglobin-Spiegel, β-2 Mikroglobulin-Spiegel, Beteiligung des Knochenmarks, WP IPSS und Vorbehandlung
Keine detaillierten Angaben zur Ibrutinib-Therapie und Begleitmedikationen

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

**Patient:**

☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A
Keine Angaben

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A
Keine Angabe

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A
Keine Beurteilung möglich.

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

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A
Einarmige Studie, retrospektive Analyse, keine genaue Beschreibung der Ibrutinib-Behandlung und Begleitmedikationen.

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine retrospektive Analyse. Die genaue Auswahl der Teilnehmer ist unklar und eine detaillierte Beschreibung der Ibrutinib-Therapie ist nicht aufgeführt sowie der Einfluss von möglichen Begleitmedikationen nicht beurteilbar. Aufgrund des einarmigen Designs und einer Beurteilung nur auf Basis der Publikation können weitere verzerrende Aspekte nicht ausgeschlossen werden. Das Verzerrungspotenzial für die Studie Castillo et al. 2019 ist somit als hoch anzusehen.

**B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**
**Endpunkt: Gesamtüberleben (OS)**

**5. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A
Keine Angaben.

**6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**

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

**7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A
Keine kontrollierte Studie, keine Angaben zu Begleitmedikationen

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Es handelt sich um eine retrospektive Analyse. Die genaue Auswahl der Teilnehmer ist unklar und eine detaillierte Beschreibung der Ibrutinib-Therapie ist nicht aufgeführt sowie der Einfluss von möglichen Begleitmedikationen nicht beurteilbar. Aufgrund des einarmigen Designs und einer Beurteilung nur auf

Basis der Publikation kann eine Verzerrung der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben ist somit als hoch anzusehen.

**Endpunkt: Progressionsfreies Überleben (PFS)**

**5. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A
Keine Angaben.

**6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**

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

**7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A
Keine kontrollierte Studie, keine Angaben zu Begleitmedikationen

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Es handelt sich um eine retrospektive Analyse. Die genaue Auswahl der Teilnehmer ist unklar und eine detaillierte Beschreibung der Ibrutinib-Therapie ist nicht aufgeführt sowie der Einfluss von möglichen Begleitmedikationen nicht beurteilbar. Aufgrund des einarmigen Designs und einer Beurteilung nur auf Basis der Publikation kann eine Verzerrung der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Progressionsfreies ist somit als hoch anzusehen.

**Endpunkt: Ansprechen**

**5. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A
Keine Angaben.

**6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**

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

**7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A
Keine kontrollierte Studie, keine Angaben zu Begleitmedikationen

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Es handelt sich um eine retrospektive Analyse. Die genaue Auswahl der Teilnehmer ist unklar und eine detaillierte Beschreibung der Ibrutinib-Therapie ist nicht aufgeführt sowie der Einfluss von möglichen Begleitmedikationen nicht beurteilbar. Aufgrund des einarmigen Designs und einer Beurteilung nur auf Basis der Publikation kann eine Verzerrung der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Ansprechen ist somit als hoch anzusehen.

PHEDRA

Tabelle 4-112 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PHEDRA

**Studie: Garside et al. 2017 (PHEDRA)**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

| Genaue Benennung der Quelle | Kürzel |
|---|---|
| Publikation Garside et al. 2017<br>PHEDRA: using real-world data to analyze treatment patterns and ibrutinib effectiveness in hematological malignancies (44) | 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

**1.**
**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

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

**2.**
**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

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

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

**Patient:**

☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A
Keine Angaben

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A
Keine Angabe

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A
Keine Beurteilung möglich.

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

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A
Keine Beurteilung möglich.

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine retrospektive Analyse. PHEDRA ist ein nicht-interventionelles Projekt, basierend auf der Datensammlung von sekundären Real World (RW)-Datenbanken, um die

Behandlungsmuster von hämatologischen Malignitäten zu untersuchen. Das Verzerrungspotenzial ist als hoch einzustufen.

**B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**
**Endpunkt: Gesamtüberleben (OS)**

**9. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A
Keine Angaben.

**10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**

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

**11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A
Keine Angabe.

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Es handelt sich um eine retrospektive Analyse. PHEDRA ist ein nicht-interventionelles Projekt, basierend auf der Datensammlung von sekundären Real World (RW)-Datenbanken, um die Behandlungsmuster von hämatologischen Malignitäten zu untersuchen. Das Verzerrungspotenzial ist als hoch einzustufen.

**Endpunkt: Progressionsfreies Überleben (PFS)**

**9. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A
Keine Angaben.

**10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**

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

**11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☐ **ja** ☒ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Es handelt sich um eine retrospektive Analyse. PHEDRA ist ein nicht-interventionelles Projekt, basierend auf der Datensammlung von sekundären Real World (RW)-Datenbanken, um die Behandlungsmuster von hämatologischen Malignitäten zu untersuchen. Das Verzerrungspotenzial ist als hoch einzustufen.

**Endpunkt: Ansprechen**

**9. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A
Keine Angaben.

**10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**

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

**11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☐ **ja** ☒ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Es handelt sich um eine retrospektive Analyse. PHEDRA ist ein nicht-interventionelles Projekt, basierend auf der Datensammlung von sekundären Real World (RW)-Datenbanken, um die Behandlungsmuster von hämatologischen Malignitäten zu untersuchen. Das Verzerrungspotenzial ist als hoch einzustufen.

PCYC-1118E

Tabelle 4-113 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PCYC-1118E

**Studie: PCYC-1118E (45)**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

| Genaue Benennung der Quelle | Kürzel |
|---|---|
| Studienprotokoll PCYC-1118E (12-015) | A |
| Studienbericht PCYC-1118E | B |
| Studienregistersuche clinicaltrials.gov, ICTRP | C |

**A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**

**Einstufung als randomisierte Studie**

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☒ **nein**: → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:
A, B, C

**1.**
**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C
Es handelt sich bei der Studie PCYC-1118E um eine einarmige Studie. Eine Zuteilung in Gruppen erfolgte hierdurch nicht. Eine zeitliche Parallelität der Gruppen war somit nicht möglich.

**2.**
**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

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

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

**Patient:**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

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

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

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

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

**B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt**

**Endpunkt:** ***Objektive Ansprechrate, Dauer des objektiven Ansprechens, Zeit bis zum objektiven Ansprechen, DOR, TTR, PFS***

**13. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
Bei der Studie PCYC-1118E handelt es sich um eine offene, einarmige Studie. Es erfolgte keine Verblindung der Erhebung.

**14. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Die Auswertung erfolgte auf Basis der *All Treated*-Population. 1 Patient erhielt keine Intervention. Die Differenz zu der ITT-Population beträgt n = 1 (2 %). Diskrepanz ist als nicht relevant anzusehen, da der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 % liegt. Demnach erfolgt die Analyse gemäß dem ITT-Prinzip.

**15. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

**Endpunkt: Splenomegalie**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
Bei der Studie PCYC-1118E handelt es sich um eine offene, einarmige Studie. Es erfolgte keine Verblindung der Erhebung.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Die Auswertung erfolgte auf Basis der *All Treated*-Population. 1 Patient erhielt keine Intervention. Die Differenz zu der ITT-Population beträgt n = 1 (2 %). Diskrepanz ist als nicht relevant anzusehen, da der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 % liegt. Demnach erfolgt die Analyse gemäß dem ITT-Prinzip.

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

**Endpunkt: Gesamtüberleben**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
Bei der Studie PCYC-1118E handelt es sich um eine offene, einarmige Studie. Es erfolgte keine Verblindung der Erhebung.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Die Auswertung erfolgte auf Basis der *All Treated*-Population. 1 Patient erhielt keine Intervention. Die Differenz zu der ITT-Population beträgt n = 1 (2 %). Diskrepanz ist als nicht relevant anzusehen, da der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 % liegt. Demnach erfolgt die Analyse gemäß dem ITT-Prinzip.

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

**Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)**

*Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).*

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**

**Einstufung als randomisierte Studie**

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

**1.**

**für randomisierte Studien:**

**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

☐ **ja**: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar**: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

**für nicht randomisierte Studien:**

**Zeitliche Parallelität der Gruppen**

☐ **ja**: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein**: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

**2.**

**für randomisierte Studien:**

**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar**: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

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

**für nicht randomisierte Studien:**

**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

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

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

**Patient:**

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

*Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).*

*Beispiele zu a und b:*
- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

*Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter*
- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

*Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:*
- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
  *Zulässige Gründe sind:*
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

*Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.*
*Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.*

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

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

*z. B.*
- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
  - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
  - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).*
  - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
  - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

☐ **ja**

☐ **nein**

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

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

*Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.*

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

_____

_____

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**

*Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).*

**Endpunkt: _____**

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   *Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.*
   *In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.*

   ☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

   ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

   ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

   _____

   _____

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   *Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.*

   ☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
   - Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante 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: