

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ibrutinib (IMBRUVICA®)

Janssen-Cilag GmbH

Modul 4 A

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

**Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen**

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	12
Abkürzungsverzeichnis	22
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	28
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4	29
4.2 Methodik	41
4.2.1 Fragestellung	41
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	44
4.2.3 Informationsbeschaffung	49
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	49
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	49
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	51
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA	54
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	55
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise	56
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	59
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	59
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	60
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika	60
4.2.5.2.2 Patientenrelevanz der erhobenen Endpunkte und deren Operationalisierung	61
4.2.5.2.3 Analysepopulationen	71
4.2.5.2.4 Erläuterungen zur verwendeten statistischen Methodik	75
4.2.5.3 Meta-Analysen	77
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	78
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	79
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	82
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	84
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	84
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	84
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	84
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	86
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	92
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	93
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	94
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	95

4.3.1.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	95
4.3.1.2.1.1	Studiendesign.....	103
4.3.1.2.1.2	Studienpopulation	103
4.3.1.2.1.3	Intervention.....	104
4.3.1.2.1.4	Vergleichstherapie	104
4.3.1.2.1.5	Dauer der Studie	105
4.3.1.2.1.6	Analysezeitraum	107
4.3.1.2.1.7	Datenschnitte und Analyseplan	108
4.3.1.2.1.8	Endpunkte	109
4.3.1.2.1.9	Patientencharakteristika.....	109
4.3.1.2.1.10	Studiendisposition	110
4.3.1.2.1.11	Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.....	111
4.3.1.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	112
4.3.1.3	Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	113
4.3.1.3.1	Endpunkt – RCT	115
4.3.1.3.1.1	Mortalität - Gesamtüberleben	117
4.3.1.3.1.2	Morbidität – PFS	129
4.3.1.3.1.3	Morbidität – Gesamtansprechen.....	137
4.3.1.3.1.4	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – FACT-Leu TOI	140
4.3.1.3.1.5	Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse	162
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	273
4.3.1.3.2.1	Subgruppenanalysen – Mortalität.....	281
4.3.1.3.2.2	Subgruppenanalysen – Morbidität.....	286
4.3.1.3.2.3	Subgruppenanalysen – Gesundheitsbezogene Lebensqualität	294
4.3.1.3.2.4	Subgruppenanalysen – Unerwünschte Ereignisse	296
4.3.1.3.2.5	Zusammenfassung der Subgruppenanalysen.....	344
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	345
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	346
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	346
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	346
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	346
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	347
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	347
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	349
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT... ..	350
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	350
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	350
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	350
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	351
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	352
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	353
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	353
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	353

4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	353
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	354
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	354
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	354
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	355
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	355
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	356
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	356
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	357
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	375
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	376
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	376
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	376
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	376
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	376
4.6	Referenzliste.....	378
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		382
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		386
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		389
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		393
	Teilpopulation 1 – FCR-geeignet	393
	Teilpopulation 2 – FCR-ungeeignet	521
	Teilpopulation 3 – 17p-Deletion / TP53-Mutation oder CIT-ungeeignet	664
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		806
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		823
Anhang 4-G : Kaplan-Meier-Kurven SOC und PT für FCR-geeignete Patienten		841
Anhang 4-H : Tabellarische Darstellung aller Subgruppenanalysen (signifikant und nicht-signifikant) für die Teilpopulation der FCR-geeigneten Patienten.....		884
Anhang 4-I : Tabellarische Darstellung zusätzlicher Ergebnisse der ITT- Studienpopulation für Subgruppenanalysen für die ECOG-E1912		1103
Anhang 4-J : SMQ Blutung (mit ausgeschlossenen Laborbegriffen) jeglichen CTCAE Grades für Teilpopulation 1 (FCR geeignet).....		1156

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Übersicht der Studienergebnisse ECOG-E1912	33
Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel)	47
Tabelle 4-3: Übersicht über durchgeführte Literaturrecherchen.....	50
Tabelle 4-4: Endpunkte der Nutzendimension <i>Sicherheit und Verträglichkeit</i>	67
Tabelle 4-5: Erhebung der „expedited UE“ im Interventions- und Kontrollarm der ECOG-E1912 Studie	70
Tabelle 4-6: Darstellung der berücksichtigten Einschlusskriterien und deren Definition für den Zuschnitt der Teilpopulation 1 der FCR-geeigneten Patienten	72
Tabelle 4-7: Analysepopulationen in der Studie ECOG-E1912	75
Tabelle 4-8: Präspezifizierte Subgruppenanalysen der Studie ECOG-E1912	80
Tabelle 4-9: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	85
Tabelle 4-10: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	85
Tabelle 4-11: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	92
Tabelle 4-12: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	93
Tabelle 4-13: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	94
Tabelle 4-14: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	96
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	98
Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen (Studie ECOG-E1912) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	99
Tabelle 4-17: Übersicht zur Studiendisposition (Studie ECOG-E1912) für die Teilpopulation 1 der FCR-geeigneten Patienten	102
Tabelle 4-18: Übersicht zu Beobachtungszeiten in der ECOG-E1912 Studie für die ITT und die Teilpopulation 1 der FCR-geeigneten Patienten für den ersten Datenschnitt	105
Tabelle 4-19: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	112
Tabelle 4-20: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	113
Tabelle 4-21: Übersicht zur Darstellung der in Modul 4.3.1.3 gezeigten Ergebnisse	114
Tabelle 4-22: Operationalisierung von <i>Gesamtüberleben</i> (OS).....	117

Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>Gesamtüberleben</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	118
Tabelle 4-24: Ergebnisse für <i>Gesamtüberleben</i> (OS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt	119
Tabelle 4-25: Ergebnisse für <i>Gesamtüberleben</i> (OS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Datenschnitt	124
Tabelle 4-26: Operationalisierung von <i>progressionsfreiem Überleben</i> (PFS).....	129
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>progressionsfreies Überleben</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	129
Tabelle 4-28: Ergebnisse für <i>progressionsfreies Überleben</i> (PFS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt	130
Tabelle 4-29: Ergebnisse für <i>progressionsfreies Überleben</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Datenschnitt	134
Tabelle 4-30: Operationalisierung von <i>Gesamtansprechen</i>	137
Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>Gesamtansprechen</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	138
Tabelle 4-32: Ergebnisse für <i>Gesamtansprechen</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	139
Tabelle 4-33: Operationalisierung von <i>FACT-Leu TOI</i>	140
Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die <i>gesundheitsbezogene Lebensqualität</i> gemessen über den <i>FACT-Leu TOI</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	141
Tabelle 4-35: <i>Compliance</i> für den <i>FACT-Leu TOI</i> in der Teilpopulation der FCR-geeigneten Patienten.....	143
Tabelle 4-36: <i>Compliance</i> für den <i>FACT-Leu TOI</i> in der Studienpopulation.....	144
Tabelle 4-37: Ergebnisse für <i>FACT-Leu TOI</i> im Vergleich zum Ausgangswert nach 12 Monaten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	146
Tabelle 4-38: Ergebnisse für <i>FACT-Leu TOI</i> im Vergleich zum Ausgangswert über den gesamten Studienverlauf aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	148
Tabelle 4-39: Ergebnisse für <i>FACT-LeuS</i> im Vergleich zum Ausgangswert nach 12 Monaten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	150
Tabelle 4-40: Ergebnisse für <i>FACT-LeuS</i> im Vergleich zum Ausgangswert über den gesamten Studienverlauf aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	152
Tabelle 4-41: Ergebnisse für <i>FACT-FWB</i> im Vergleich zum Ausgangswert nach 12 Monaten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	154
Tabelle 4-42: Ergebnisse für <i>FACT-FWB</i> im Vergleich zum Ausgangswert über den gesamten Studienverlauf aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	156
Tabelle 4-43: Ergebnisse für <i>FACT-PWB</i> im Vergleich zum Ausgangswert nach 12 Monaten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	158
Tabelle 4-44: Ergebnisse für <i>FACT-PWB</i> im Vergleich zum Ausgangswert über den gesamten Studienverlauf aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	160

Tabelle 4-45: Operationalisierung der <i>unerwünschten Ereignisse</i>	162
Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>unerwünschte Ereignisse</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	164
Tabelle 4-47: Ergebnisse für <i>unerwünschte Ereignisse</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	166
Tabelle 4-48: Ergebnisse für <i>unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (schwere Blutungen (SMQ))</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	179
Tabelle 4-49: Ergebnisse für <i>unerwünschte Ereignisse: andere bösartige Erkrankungen</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	192
Tabelle 4-50: Detaildarstellung <i>jeglicher unerwünschter Ereignisse</i> mit einer Häufigkeit von $\geq 10\%$ und zusätzlich bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm nach der Klassifikation <i>System Organ Class (SOC)</i> und <i>Preferred Term (PT)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation FCR-geeignet.....	194
Tabelle 4-51: Detaildarstellung <i>schwerer unerwünschter Ereignisse (CTCAE ≥ 3)</i> mit einer Häufigkeit $\geq 5\%$ und zusätzlich bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm nach der Klassifikation <i>System Organ Class (SOC)</i> und <i>Preferred Term (PT)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation FCR-geeignet.....	239
Tabelle 4-52: Detaildarstellung <i>unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)</i> nach der Klassifikation <i>System Organ Class (SOC)</i> und <i>Preferred Term (PT)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation FCR-geeignet.....	253
Tabelle 4-53: Detaildarstellung <i>unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (irgendeine Komponente)</i> nach der Klassifikation <i>System Organ Class (SOC)</i> und <i>Preferred Term (PT)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation FCR-geeignet.....	257
Tabelle 4-54: Detaildarstellung <i>jeglicher unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse (schwere Blutungen)</i> nach der Klassifikation <i>System Organ Class (SOC)</i> und <i>Preferred Term (PT)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation FCR-geeignet.....	264
Tabelle 4-55: Detaildarstellung <i>schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE \geq Grad 3) von besonderem Interesse (schwere Blutungen)</i> nach der Klassifikation <i>System Organ Class (SOC)</i> und <i>Preferred Term (PT)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation FCR-geeignet.....	267
Tabelle 4-56: Detaildarstellung <i>unerwünschter Ereignisse zu anderen bösartigen Erkrankungen nach der Klassifikation System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation FCR-geeignet..	269
Tabelle 4-57: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	275
Tabelle 4-58: Ergebnisse der Interaktionsterme der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Endpunktkategorien <i>Mortalität, Morbidität</i> und <i>gesundheitsbezogene Lebensqualität</i> für die FCR-geeigneten Patienten in der Studie ECOG-E1912	277

Tabelle 4-59: Zusätzliche Subgruppenanalyse IGHV-Mutationsstatus für den Endpunkt <i>Gesamtüberleben</i> (OS) zum 2. Datenschnitt.....	281
Tabelle 4-60: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt <i>progressionsfreies Überleben</i> (PFS) aus der ECOG-E1912-Studie für die Hauptanalyse (FCR-geeignet).....	286
Tabelle 4-61: Zusätzliche Subgruppenanalyse <i>IGHV-Mutationsstatus</i> für den Endpunkt <i>progressionsfreies Überleben</i> (PFS) zum 2. Datenschnitt.....	289
Tabelle 4-62: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt FACT-FWB – Veränderung zur Baseline nach 12 Monaten aus der Studie ECOG-E1912 für die Hauptanalyse (FCR-geeignet).....	294
Tabelle 4-63: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt FACT-FWB - Veränderung zur Baseline über den gesamten Studienverlauf aus der ECOG-E1912 Studie für die Hauptanalyse (FCR-geeignet)	295
Tabelle 4-64: Ergebnisse der Interaktionsterme der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Endpunktkategorie <i>Verträglichkeit</i> Studie ECOG-E1912	297
Tabelle 4-65: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit einem Interaktionsterm von $p < 0,05$ für den Endpunkt <i>jegliche UE</i> nach der Klassifikation <i>System Organ Class</i> (SOC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation FCR-geeignet	305
Tabelle 4-66: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit einem Interaktionsterm von $p < 0,05$ für den Endpunkt <i>jegliche UE</i> nach der Klassifikation <i>Preferred Term</i> (PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation FCR-geeignet.....	308
Tabelle 4-67: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit einem Interaktionsterm von $p < 0,05$ für den Endpunkt <i>schwere UE</i> (CTCAE ≥ 3) nach der Klassifikation <i>Preferred Term</i> (PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation FCR-geeignet.....	342
Tabelle 4-68: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	347
Tabelle 4-69: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	347
Tabelle 4-70: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	348
Tabelle 4-71: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	348
Tabelle 4-72: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	349
Tabelle 4-73: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	351
Tabelle 4-74: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	351
Tabelle 4-75: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	352
Tabelle 4-76: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	352
Tabelle 4-77: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	354

Tabelle 4-78: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	354
Tabelle 4-79: Übersicht der Studienergebnisse ECOG-E1912	358
Tabelle 4-80: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	375
Tabelle 4-81 (Anhang): Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in den Studienregistern <i>Clinical Trials.GOV</i> , <i>EU Clinical Trials Register</i> und <i>International Clinical Trials Registry Platform (WHO)</i>	393
Tabelle 4-82 (Anhang): Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in den Studienergebnisdatenbanken <i>Arzneimittelinformationssystem (AMIS)</i> und <i>Clinical Data Suchportal der EMA</i>	472
Tabelle 4-83 (Anhang): Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel auf der Website des G-BA.....	503
Tabelle 4-84 (Anhang): Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in den Studienregistern <i>Clinical Trials.GOV</i> , <i>EU Clinical Trials Register</i> und <i>International Clinical Trials Registry Platform (WHO)</i>	521
Tabelle 4-85 (Anhang): Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in den Studienergebnisdatenbanken <i>Arzneimittelinformationssystem (AMIS)</i> und <i>Clinical Data Suchportal der EMA</i>	611
Tabelle 4-86 (Anhang): Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel auf der Website des G-BA.....	646
Tabelle 4-87 (Anhang): Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in den Studienregistern <i>Clinical Trials.GOV</i> , <i>EU Clinical Trials Register</i> und <i>International Clinical Trials Registry Platform (WHO)</i>	664
Tabelle 4-88 (Anhang): Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in den Studienergebnisdatenbanken <i>Arzneimittelinformationssystem (AMIS)</i> und <i>Clinical Data Suchportal der EMA</i>	753
Tabelle 4-89 (Anhang): Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel auf der Website des G-BA.....	787
Tabelle 4-90 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ECOG-E1912	806
Tabelle 4-91 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ECOG-E1912	824
Anhang 4-H Tabelle 4-92: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>Gesamtüberleben (OS)</i> , 1. Datenschnitt – ECOG-E1912-Studie	885
Anhang 4-H Tabelle 4-93: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>Gesamtüberleben (OS)</i> , 2. Datenschnitt – ECOG-E1912-Studie	889
Anhang 4-H Tabelle 4-94: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>PFS</i> , 1. Datenschnitt – ECOG-E1912-Studie.....	893
Anhang 4-H Tabelle 4-95: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>PFS</i> , 2. Datenschnitt – ECOG-E1912-Studie.....	897
Anhang 4-H Tabelle 4-96: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>Gesamtansprechen</i> – ECOG-E1912-Studie	901

Anhang 4-H Tabelle 4-97: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; <i>FACT-Leu</i> <i>TOI</i> Veränderung zur Baseline nach 12 Monaten – ECOG-E1912-Studie.....	905
Anhang 4-H Tabelle 4-98: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; <i>FACT-Leu</i> <i>TOI</i> Veränderung zur Baseline über gesamte Studiendauer – ECOG-E1912-Studie ^a	909
Anhang 4-H Tabelle 4-99: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; <i>FACT-LeuS</i> Veränderung zur Baseline nach 12 Monaten – ECOG-E1912-Studie	913
Anhang 4-H Tabelle 4-100: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; <i>FACT-LeuS</i> Veränderung zur Baseline über gesamte Studiendauer – ECOG-E1912-Studie.....	917
Anhang 4-H Tabelle 4-101: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; <i>FACT-FWB</i> – Veränderung zur Baseline nach 12 Monaten – ECOG-E1912-Studie	922
Anhang 4-H Tabelle 4-102: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; <i>FACT-FWB</i> – Veränderung zur Baseline über gesamte Studiendauer – ECOG-E1912-Studie.....	926
Anhang 4-H Tabelle 4-103: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; <i>FACT-PWB</i> - Veränderung zur Baseline nach 12 Monaten– ECOG-E1912-Studie	930
Anhang 4-H Tabelle 4-104: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; <i>FACT-PWB</i> - Veränderung zur Baseline über gesamte Studiendauer – ECOG-E1912-Studie ^a	935
Anhang 4-H Tabelle 4-105: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; <i>Jegliche UE</i> – ECOG-E1912-Studie.....	940
Anhang 4-H Tabelle 4-106: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; <i>Schwere UE</i> (CTCAE ≥ 3) – ECOG-E1912-Studie.....	945
Anhang 4-H Tabelle 4-107: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; <i>UE, die zum</i> <i>Therapieabbruch führen (alle Komponenten)</i> – ECOG-E1912-Studie.....	950
Anhang 4-H Tabelle 4-108: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; <i>UE, die zum</i> <i>Therapieabbruch führen (irgendeine Komponente)</i> – ECOG-E1912-Studie	955
Anhang 4-H Tabelle 4-109: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; <i>UE: andere</i> <i>bösartige Erkrankungen</i> – ECOG-E1912-Studie.....	960
Anhang 4-H Tabelle 4-110: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; <i>Jegliche UE</i> <i>von besonderem Interesse (schwere Blutungen)</i> – ECOG-E1912-Studie	965
Anhang 4-H Tabelle 4-111: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; <i>Schwere UE</i> <i>von besonderem Interesse (CTCAE ≥ 3) (schwere Blutungen)</i> – ECOG-E1912-Studie.....	970
Anhang 4-H Tabelle 4-112: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; <i>Jegliche UE</i> – Signifikante SOC und PT (MedDRA) – ECOG-E1912-Studie	976
Anhang 4-H Tabelle 4-113: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; <i>Schwere UE</i> (CTCAE ≥ 3) – Signifikante SOC und PT (MedDRA) – ECOG-E1912-Studie	1062
Anhang 4-I Tabelle 4-114: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität und Effektmodifikatoren – ECOG-E1912-Studie – Studienpopulation	1104
Anhang 4-I Tabelle 4-115: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>PFS, 1. Datenschnitt</i> – ECOG-E1912-Studie – Studienpopulation	1108
Anhang 4-I Tabelle 4-116: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>PFS, 2. Datenschnitt</i> – ECOG-E1912-Studie – Studienpopulation	1109

Anhang 4-I Tabelle 4-117: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt <i>Gesamtansprechen</i> – ECOG-E1912-Studie – Studienpopulation.....	1110
Anhang 4-I Tabelle 4-118: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; <i>FACT-Leu TOI</i> – Veränderung zur Baseline nach 12 Monaten – ECOG-E1912-Studie – Studienpopulation.....	1111
Anhang 4-I Tabelle 4-119: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; <i>FACT-Leu TOI</i> – Veränderung zur Baseline über gesamte Studiendauer – ECOG-E1912-Studie – Studienpopulation.....	1113
Anhang 4-I Tabelle 4-120: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; <i>FACT-LeuS</i> – Veränderung zur Baseline nach 12 Monaten – ECOG-E1912-Studie – Studienpopulation	1115
Anhang 4-I Tabelle 4-121: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; <i>FACT-LeuS</i> – Veränderung zur Baseline über gesamte Studiendauer – ECOG-E1912-Studie – Studienpopulation.....	1117
Anhang 4-I Tabelle 4-122: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; <i>FACT-FWB</i> – Veränderung zur Baseline nach 12 Monaten – ECOG-E1912-Studie – Studienpopulation	1119
Anhang 4-I Tabelle 4-123: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; <i>FACT-FWB</i> – Veränderung zur Baseline über gesamte Studiendauer – ECOG-E1912-Studie – Studienpopulation.....	1121
Anhang 4-I Tabelle 4-124: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; <i>FACT-PWB</i> – Veränderung zur Baseline nach 12 Monaten – ECOG-E1912-Studie – Studienpopulation	1123
Anhang 4-I Tabelle 4-125: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; <i>FACT-PWB</i> – Veränderung zur Baseline über gesamte Studiendauer – ECOG-E1912-Studie – Studienpopulation.....	1124
Anhang 4-I Tabelle 4-126: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für unerwünschte Ereignisse und Effektmodifikatoren – ECOG-E1912-Studie – Studienpopulation.....	1125
Anhang 4-I Tabelle 4-127: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; <i>Unerwünschten Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (jegliche Komponente)</i> – ECOG-E1912-Studie – Studienpopulation	1127
Anhang 4-I Tabelle 4-128: Detaildarstellung der statistisch signifikant verschiedenen <i>jedlichen unerwünschten Ereignisse</i> mit einer Häufigkeit von $\geq 10\%$ oder bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm nach der Klassifikation SOC und PT – ECOG-E1912-Studie – Studienpopulation	1128
Anhang 4-I Tabelle 4-129: Detaildarstellung der statistisch signifikant verschiedenen <i>schweren unerwünschten Ereignisse</i> (CTCAE ≥ 3) mit einer Häufigkeit von $\geq 10\%$ oder bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm nach der Klassifikation SOC und PT – ECOG-E1912-Studie – Studienpopulation.....	1135
Anhang 4-I Tabelle 4-130: Detaildarstellung der <i>unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)</i> nach der Klassifikation SOC und PT – ECOG-E1912-Studie – Studienpopulation	1139
Anhang 4-I Tabelle 4-131: Detaildarstellung der <i>unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (irgendeine Komponente)</i> nach der Klassifikation SOC und PT – ECOG-E1912-Studie – Studienpopulation	1145

Anhang 4-J Tabelle 4-132: Blutungen als SMQ (mit ausgeschlossenen Laborbegriffen)
CTCAE jeglichen Grades für die Teilpopulation der FCR-geeigneten Patienten

1. Datenschnitt..... 1156

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Aufbau des <i>Functional Assessment of Cancer Therapy-Leukemia</i>	65
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	87
Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation 1	88
Abbildung 4-4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation 2	89
Abbildung 4-5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation 3	91
Abbildung 4-6: Kaplan-Meier Kurve für das Gesamtüberleben für die Teilpopulation 1 der FCR-geeigneten Patienten, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt	121
Abbildung 4-7: Kaplan-Meier Kurve für das Gesamtüberleben im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse: Todesfall imputiert direkt nach der Randomisierung für die Teilpopulation 1 der FCR-geeigneten Patienten, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt.....	122
Abbildung 4-8: Kaplan-Meier Kurve für das Gesamtüberleben für die ITT Population der ECOG-E1912-Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt	123
Abbildung 4-9: Kaplan-Meier Kurve für das Gesamtüberleben für die Teilpopulation 1 der FCR-geeigneten Patienten, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 2. Datenschnitt	126
Abbildung 4-10: Kaplan-Meier Kurve für das <i>Gesamtüberleben</i> : Sensitivitätsanalyse: Todesfall imputiert direkt nach der Randomisierung für die Teilpopulation der FCR-geeigneten Patienten, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 2. Datenschnitt	127
Abbildung 4-11: Kaplan-Meier Kurve für das <i>Gesamtüberleben</i> für die ITT Population der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 2. Datenschnitt	128
Abbildung 4-12: Kaplan-Meier Kurve für das <i>PFS</i> für die Teilpopulation 1 der FCR-geeigneten Patienten, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt	132
Abbildung 4-13: Kaplan-Meier Kurve für das <i>PFS</i> für die ITT-Population der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt.....	133
Abbildung 4-14: Kaplan-Meier Kurve für das <i>PFS</i> für die Teilpopulation 1 der FCR-geeigneten Patienten, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 2. Datenschnitt	135
Abbildung 4-15: Kaplan-Meier Kurve für das <i>PFS</i> für die ITT-Population der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 2. Datenschnitt.....	136
Abbildung 4-16: Kaplan-Meier Kurve für <i>jegliche unerwünschte Ereignisse</i> für die Teilpopulation 1 der FCR-geeigneten Patienten der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt	171

Abbildung 4-17: Kaplan-Meier Kurve für <i>jegliche unerwünschte Ereignisse</i> für die Safety-Population der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt.....	172
Abbildung 4-18: Kaplan-Meier Kurve für <i>schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3)</i> für die Teilpopulation 1 der FCR-geeigneten Patienten der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt	173
Abbildung 4-19: Kaplan-Meier Kurve für <i>schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3)</i> für die Safety-Population der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt	174
Abbildung 4-20: Kaplan-Meier Kurve für <i>unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)</i> für die Teilpopulation 1 der FCR-geeigneten Patienten der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt.....	175
Abbildung 4-21: Kaplan-Meier Kurve für <i>unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)</i> für die Safety-Population der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt	176
Abbildung 4-22: Kaplan-Meier Kurve für <i>unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (irgendeine Komponente)</i> für die Teilpopulation 1 der FCR-geeigneten Patienten der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt.....	177
Abbildung 4-23: Kaplan-Meier Kurve für <i>unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (irgendeine Komponente)</i> für die Safety-Population der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt.....	178
Abbildung 4-24: Kaplan-Meier Kurve für <i>jegliche unerwünschte Ereignisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (schwere Blutungen)</i> für die Teilpopulation 1 der FCR-geeigneten Patienten der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt	184
Abbildung 4-25: Kaplan-Meier Kurve für <i>jegliche unerwünschte Ereignisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (schwere Blutungen)</i> für die Safety-Population der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt	185
Abbildung 4-26: Kaplan-Meier Kurve für <i>schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3) für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (schwere Blutungen)</i> für die Teilpopulation 1 der FCR-geeigneten Patienten der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt	186
Abbildung 4-27: Kaplan-Meier Kurve für <i>schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3) für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (schwere Blutungen)</i> für die Safety-Population der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt.....	187
Abbildung 4-28: Kaplan-Meier Kurve für <i>unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (schwere Blutungen)</i> für die Teilpopulation 1 der FCR-geeigneten Patienten der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt.....	188

Abbildung 4-29: Kaplan-Meier Kurve für <i>unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (schwere Blutungen)</i> für die Safety-Population der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt	189
Abbildung 4-30: Kaplan-Meier Kurve für <i>unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (irgendeine Komponente) für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (schwere Blutungen)</i> für die Teilpopulation 1 der FCR-geeigneten Patienten der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt.....	190
Abbildung 4-31: Kaplan-Meier Kurve für <i>unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (irgendeine Komponente) für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (schwere Blutungen)</i> für die Safety-Population der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt	191
Abbildung 4-32: Kaplan-Meier Kurve für <i>jegliche unerwünschte Ereignisse</i> für die SOC Untersuchungen für die Teilpopulation 1 der FCR-geeigneten Patienten der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt	210
Abbildung 4-33: Kaplan-Meier Kurve für <i>jegliche unerwünschte Ereignisse</i> für die PT Lymphozytenzahl erhöht in der SOC Untersuchungen für die Teilpopulation 1 der FCR-geeigneten Patienten der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt.....	211
Abbildung 4-34: Kaplan-Meier Kurve für <i>jegliche unerwünschte Ereignisse</i> für die PT Thrombozytenzahl erniedrigt in der SOC Untersuchungen für die Teilpopulation 1 der FCR-geeigneten Patienten der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt.....	212
Abbildung 4-35: Kaplan-Meier Kurve für <i>jegliche unerwünschte Ereignisse</i> für die PT Neutrophilenzahl erniedrigt in der SOC Untersuchungen für die Teilpopulation 1 der FCR-geeigneten Patienten der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt.....	213
Abbildung 4-36: Kaplan-Meier Kurve für <i>jegliche unerwünschte Ereignisse</i> für die PT Leukozytenzahl erniedrigt in der SOC Untersuchungen für die Teilpopulation 1 der FCR-geeigneten Patienten der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt.....	214
Abbildung 4-37: Kaplan-Meier Kurve für <i>jegliche unerwünschte Ereignisse</i> für die PT Aspartataminotransferase erhöht in der SOC Untersuchungen für die Teilpopulation 1 der FCR-geeigneten Patienten der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt.....	215
Abbildung 4-38: Kaplan-Meier Kurve für <i>jegliche unerwünschte Ereignisse</i> für die PT Lymphozytenzahl erniedrigt in der SOC Untersuchungen für die Teilpopulation 1 der FCR-geeigneten Patienten der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt.....	216
Abbildung 4-39: Kaplan-Meier Kurve für <i>jegliche unerwünschte Ereignisse</i> für die PT Alaninaminotransferase erhöht in der SOC Untersuchungen für die Teilpopulation 1 der FCR-geeigneten Patienten der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt.....	217

Abbildung 4-40: Kaplan-Meier Kurve für <i>jegliche unerwünschte Ereignisse</i> für die PT <i>Alkalische Phosphatase im Blut erhöht</i> in der SOC <i>Untersuchungen</i> für die Teilpopulation 1 der FCR-gereinigten Patienten der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt	218
Abbildung 4-41: Kaplan-Meier Kurve für <i>jegliche unerwünschte Ereignisse</i> für die PT <i>Übelkeit</i> in der SOC <i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i> für die Teilpopulation 1 der FCR-gereinigten Patienten der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt.....	219
Abbildung 4-42: Kaplan-Meier Kurve für <i>jegliche unerwünschte Ereignisse</i> für die PT <i>Stomatitis</i> in der SOC <i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i> für die Teilpopulation 1 der FCR-gereinigten Patienten der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt.....	220
Abbildung 4-43: Kaplan-Meier Kurve für <i>jegliche unerwünschte Ereignisse</i> für die PT <i>Obstipation</i> in der SOC <i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i> für die Teilpopulation 1 der FCR-gereinigten Patienten der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt.....	221
Abbildung 4-44: Kaplan-Meier Kurve für <i>jegliche unerwünschte Ereignisse</i> für die PT <i>Erbrechen</i> in der SOC <i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i> für die Teilpopulation 1 der FCR-gereinigten Patienten der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt.....	222
Abbildung 4-45: Kaplan-Meier Kurve für <i>jegliche unerwünschte Ereignisse</i> für die SOC <i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i> für die Teilpopulation 1 der FCR-gereinigten Patienten der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt.....	223
Abbildung 4-46: Kaplan-Meier Kurve für <i>jegliche unerwünschte Ereignisse</i> für die PT <i>Hyperglykämie</i> in der SOC <i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i> für die Teilpopulation 1 der FCR-gereinigten Patienten der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt	224
Abbildung 4-47: Kaplan-Meier Kurve für <i>jegliche unerwünschte Ereignisse</i> für die PT <i>Hypokalzämie</i> in der SOC <i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i> für die Teilpopulation 1 der FCR-gereinigten Patienten der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt.....	225
Abbildung 4-48: Kaplan-Meier Kurve für <i>jegliche unerwünschte Ereignisse</i> für die PT <i>Appetit vermindert</i> in der SOC <i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i> für die Teilpopulation 1 der FCR-gereinigten Patienten der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt	226
Abbildung 4-49: Kaplan-Meier Kurve für <i>jegliche unerwünschte Ereignisse</i> für die PT <i>Anämie</i> in der SOC <i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i> für die Teilpopulation 1 der FCR-gereinigten Patienten der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt	227
Abbildung 4-50: Kaplan-Meier Kurve für <i>jegliche unerwünschte Ereignisse</i> für die PT <i>Leukozytose</i> in der SOC <i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i> für die Teilpopulation 1 der FCR-gereinigten Patienten der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt	228

Abbildung 4-51: Kaplan-Meier Kurve für <i>jegliche unerwünschte Ereignisse</i> für die PT <i>Febrile Neutropenie</i> in der SOC <i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i> für die Teilpopulation 1 der FCR-geeigneten Patienten der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt	229
Abbildung 4-52: Kaplan-Meier Kurve für <i>jegliche unerwünschte Ereignisse</i> für die PT <i>Infektion der oberen Atemwege</i> in der SOC <i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i> für die Teilpopulation 1 der FCR-geeigneten Patienten der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt	230
Abbildung 4-53: Kaplan-Meier Kurve für <i>jegliche unerwünschte Ereignisse</i> für die PT <i>Husten</i> in der SOC <i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i> für die Teilpopulation 1 der FCR-geeigneten Patienten der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt	231
Abbildung 4-54: Kaplan-Meier Kurve für <i>jegliche unerwünschte Ereignisse</i> für die PT <i>Dyspnoe</i> in der SOC <i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i> für die Teilpopulation 1 der FCR-geeigneten Patienten der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt	232
Abbildung 4-55: Kaplan-Meier Kurve für <i>jegliche unerwünschte Ereignisse</i> für die PT <i>Hypotonie</i> in der SOC <i>Gefäßerkrankungen</i> für die Teilpopulation 1 der FCR-geeigneten Patienten der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt.....	233
Abbildung 4-56: Kaplan-Meier Kurve für <i>jegliche unerwünschte Ereignisse</i> für die PT <i>Kontusion</i> in der SOC <i>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</i> für die Teilpopulation 1 der FCR-geeigneten Patienten der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt	234
Abbildung 4-57: Kaplan-Meier Kurve für <i>jegliche unerwünschte Ereignisse</i> für die PT <i>Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion</i> in der SOC <i>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</i> für die Teilpopulation 1 der FCR-geeigneten Patienten der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt.....	235
Abbildung 4-58: Kaplan-Meier Kurve für <i>jegliche unerwünschte Ereignisse</i> für die SOC <i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i> für die Teilpopulation 1 der FCR-geeigneten Patienten der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt.....	236
Abbildung 4-59: Kaplan-Meier Kurve für <i>jegliche unerwünschte Ereignisse</i> für die PT <i>Pollakisurie</i> in der SOC <i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i> für die Teilpopulation 1 der FCR-geeigneten Patienten der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt.....	237
Abbildung 4-60: Kaplan-Meier Kurve für <i>schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE \geq 3)</i> für die SOC <i>Untersuchungen</i> für die Teilpopulation 1 der FCR-geeigneten Patienten der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt.....	244
Abbildung 4-61: Kaplan-Meier Kurve für <i>schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE \geq 3)</i> für die PT <i>Lymphozytenzahl erhöht</i> in der SOC <i>Untersuchungen</i> für die Teilpopulation 1 der FCR-geeigneten Patienten der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt.....	245

Abbildung 4-62: Kaplan-Meier Kurve für <i>schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE ≥ 3)</i> für die PT <i>Neutrophilenzahl erniedrigt</i> in der SOC <i>Untersuchungen</i> für die Teilpopulation 1 der FCR-geeigneten Patienten der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt.....	246
Abbildung 4-63: Kaplan-Meier Kurve für <i>schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE ≥ 3)</i> für die PT <i>Lymphozytenzahl erniedrigt</i> in der SOC <i>Untersuchungen</i> für die Teilpopulation 1 der FCR-geeigneten Patienten der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt.....	247
Abbildung 4-64: Kaplan-Meier Kurve für <i>schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE ≥ 3)</i> für die PT <i>Leukozytenzahl erniedrigt</i> in der SOC <i>Untersuchungen</i> für die Teilpopulation 1 der FCR-geeigneten Patienten der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt.....	248
Abbildung 4-65: Kaplan-Meier Kurve für <i>schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE ≥ 3)</i> für die PT <i>Thrombozytenzahl vermindert</i> in der SOC <i>Untersuchungen</i> für die Teilpopulation 1 der FCR-geeigneten Patienten der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt	249
Abbildung 4-66: Kaplan-Meier Kurve für <i>schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE ≥ 3)</i> für die PT <i>Leukozytose</i> in der SOC <i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i> für die Teilpopulation 1 der FCR-geeigneten Patienten der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt	250
Abbildung 4-67: Kaplan-Meier Kurve für <i>schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE ≥ 3)</i> für die PT <i>Febrile Neutropenie</i> in der SOC <i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i> für die Teilpopulation 1 der FCR-geeigneten Patienten der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt	251
Abbildung 4-68: Kaplan-Meier Kurve für <i>schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE ≥ 3)</i> für die PT <i>Hyperglykämie</i> in der SOC <i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i> für die Teilpopulation 1 der FCR-geeigneten Patienten der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt	252
Abbildung 4-69: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zu <i>IGHV-Mutationsstatus - mutiert</i> für den Endpunkt <i>Gesamtüberleben</i> für die Teilpopulation 1 der FCR-geeigneten Patienten der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 2. Datenschnitt.....	282
Abbildung 4-70: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zu <i>IGHV-Mutationsstatus - unmutiert</i> für den Endpunkt <i>Gesamtüberleben</i> für die Teilpopulation 1 der FCR-geeigneten Patienten der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 2. Datenschnitt.....	283
Abbildung 4-71: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zu <i>IGHV-Mutationsstatus - mutiert</i> für den Endpunkt <i>Gesamtüberleben</i> für die ITT Population der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 2. Datenschnitt	284
Abbildung 4-72: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zu <i>IGHV-Mutationsstatus - unmutiert</i> für den Endpunkt <i>Gesamtüberleben</i> für die ITT Population der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 2. Datenschnitt	285

Abbildung 4-73: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zu <i>Lymphknotendurchmesser < 5 cm</i> für den Endpunkt <i>progressionsfreies Überleben</i> für die Teilpopulation 1 der FCR-geeigneten Patienten der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt	287
Abbildung 4-74: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zu <i>Lymphknotendurchmesser ≥ 5 cm</i> für den Endpunkt <i>progressionsfreies Überleben</i> für die Teilpopulation 1 der FCR-geeigneten Patienten der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt	288
Abbildung 4-75: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zu <i>IGHV-Mutationsstatus-mutiert</i> für den Endpunkt <i>progressionsfreies Überleben</i> für die Teilpopulation 1 der FCR-geeigneten Patienten der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 2. Datenschnitt.....	290
Abbildung 4-76: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zu <i>IGHV-Mutationsstatus-unmutiert</i> für den Endpunkt <i>progressionsfreies Überleben</i> für die Teilpopulation 1 der FCR-geeigneten Patienten der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 2. Datenschnitt.....	291
Abbildung 4-77: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zu <i>IGHV-Mutationsstatus-mutiert</i> für den Endpunkt <i>progressionsfreies Überleben</i> für die ITT Population der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 2. Datenschnitt.....	292
Abbildung 4-78: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zu <i>IGHV-Mutationsstatus-mutiert</i> für den Endpunkt <i>progressionsfreies Überleben</i> für die ITT Population der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 2. Datenschnitt.....	293
Abbildung 4-79: Kaplan-Meier Kurve <i>jegliche UE – SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i> in der Subgruppe <i>Lymphknotendurchmesser < 5 cm</i> für die Teilpopulation der FCR-geeigneten Patienten der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt	306
Abbildung 4-80: Kaplan-Meier Kurve <i>jegliche UE – SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i> in der Subgruppe <i>Lymphknotendurchmesser ≥ 5 cm</i> für die Teilpopulation der FCR-geeigneten Patienten der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt	307
Abbildung 4-81: Kaplan-Meier Kurve <i>jegliche UE - PT Thrombozytenzahl erniedrigt (SOC Untersuchungen)</i> in der Subgruppe <i>Ethnie-weiß</i> für die Teilpopulation der FCR-geeigneten Patienten der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt.....	316
Abbildung 4-82: Kaplan-Meier Kurve <i>jegliche UE - PT Thrombozytenzahl erniedrigt (SOC Untersuchungen)</i> in der Subgruppe <i>Ethnie-nicht weiß</i> für die Teilpopulation der FCR-geeigneten Patienten der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt.....	317
Abbildung 4-83: Kaplan-Meier Kurve <i>jegliche UE – PT Neutrophilenzahl erniedrigt (SOC Untersuchungen)</i> in der Subgruppe <i>Ethnie-weiß</i> für die Teilpopulation der FCR-geeigneten Patienten der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt.....	318

Abbildung 4-84: Kaplan-Meier Kurve <i>jegliche UE – PT Neutrophilenzahl erniedrigt (SOC Untersuchungen)</i> in der <i>Subgruppe Ethnie-nicht weiß</i> für die Teilpopulation der FCR-geeigneten Patienten der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt.....	319
Abbildung 4-85: Kaplan-Meier Kurve <i>jegliche UE – PT Neutrophilenzahl erniedrigt (SOC Untersuchungen)</i> in der <i>Subgruppe Rai Stadium – 0-II</i> für die Teilpopulation der FCR-geeigneten Patienten der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt.....	320
Abbildung 4-86: Kaplan-Meier Kurve <i>jegliche UE – PT Neutrophilenzahl erniedrigt (SOC Untersuchungen)</i> in der <i>Subgruppe Rai Stadium – III/IV</i> für die Teilpopulation der FCR-geeigneten Patienten der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt.....	321
Abbildung 4-87: Kaplan-Meier Kurve <i>jegliche UE – PT Leukozytenzahl erniedrigt (SOC Untersuchungen)</i> in der <i>Subgruppe Ethnie- weiß</i> für die Teilpopulation der FCR-geeigneten Patienten der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt.....	322
Abbildung 4-88: Kaplan-Meier Kurve <i>jegliche UE – PT Leukozytenzahl erniedrigt (SOC Untersuchungen)</i> in der <i>Subgruppe Ethnie- nicht weiß</i> für die Teilpopulation der FCR-geeigneten Patienten der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt.....	323
Abbildung 4-89: Kaplan-Meier Kurve <i>jegliche UE – PT Leukozytenzahl erniedrigt (SOC Untersuchungen)</i> in der <i>Subgruppe Rai Stadium - 0-II</i> für die Teilpopulation der FCR-geeigneten Patienten der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt.....	324
Abbildung 4-90: Kaplan-Meier Kurve <i>jegliche UE – PT Leukozytenzahl erniedrigt (SOC Untersuchungen)</i> in der <i>Subgruppe Rai Stadium- III/IV</i> für die Teilpopulation der FCR-geeigneten Patienten der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt.....	325
Abbildung 4-91: Kaplan-Meier Kurve <i>jegliche UE – PT Aspartataminotransferase erhöht (SOC Untersuchungen)</i> in der <i>Subgruppe Rai Stadium - 0-II</i> für die Teilpopulation der FCR-geeigneten Patienten der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt.....	326
Abbildung 4-92: Kaplan-Meier Kurve <i>jegliche UE – PT Aspartataminotransferase erhöht (SOC Untersuchungen)</i> in der <i>Subgruppe Rai Stadium – III/IV</i> für die Teilpopulation der FCR-geeigneten Patienten der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt.....	327
Abbildung 4-93: Kaplan-Meier Kurve <i>jegliche UE – PT Aspartataminotransferase erhöht (SOC Untersuchungen)</i> in der <i>Subgruppe Lymphknotendurchmesser < 5 cm</i> für die Teilpopulation der FCR-geeigneten Patienten der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt	328
Abbildung 4-94: Kaplan-Meier Kurve <i>jegliche UE – PT Aspartataminotransferase erhöht (SOC Untersuchungen)</i> in der <i>Subgruppe Lymphknotendurchmesser ≥ 5 cm</i> für die Teilpopulation der FCR-geeigneten Patienten der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt	329

Abbildung 4-95: Kaplan-Meier Kurve <i>jegliche UE – PT Alaninaminotransferase erhöht (SOC Untersuchungen)</i> in der <i>Subgruppe ECOG Status 0</i> für die Teilpopulation der FCR-geeigneten Patienten der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt.....	330
Abbildung 4-96: Kaplan-Meier Kurve <i>jegliche UE – PT Alaninaminotransferase erhöht (SOC Untersuchungen)</i> in der <i>Subgruppe ECOG Status 1-2</i> für die Teilpopulation der FCR-geeigneten Patienten der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt.....	331
Abbildung 4-97: Kaplan-Meier Kurve <i>jegliche UE – PT Alaninaminotransferase erhöht (SOC Untersuchungen)</i> in der <i>Subgruppe Lymphknotendurchmesser < 5 cm</i> für die Teilpopulation der FCR-geeigneten Patienten der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt	332
Abbildung 4-98: Kaplan-Meier Kurve <i>jegliche UE – PT Alaninaminotransferase erhöht (SOC Untersuchungen)</i> in der <i>Subgruppe Lymphknotendurchmesser ≥ 5 cm</i> für die Teilpopulation der FCR-geeigneten Patienten der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt	333
Abbildung 4-99: Kaplan-Meier Kurve <i>jegliche UE – PT Alkalische Phosphatase im Blut erhöht (SOC Untersuchungen)</i> in der <i>Subgruppe ECOG Status - 0</i> für die Teilpopulation der FCR-geeigneten Patienten der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt.....	334
Abbildung 4-100: Kaplan-Meier Kurve <i>jegliche UE – PT Alkalische Phosphatase im Blut erhöht (SOC Untersuchungen)</i> in der <i>Subgruppe ECOG Status – 1-2</i> für die Teilpopulation der FCR-geeigneten Patienten der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt	335
Abbildung 4-101: Kaplan-Meier Kurve <i>jegliche UE – PT Hyperglykämie (SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen)</i> in der <i>Subgruppe Deletion 11q – Ja</i> für die Teilpopulation der FCR-geeigneten Patienten der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt	336
Abbildung 4-102: Kaplan-Meier Kurve <i>jegliche UE – PT Hyperglykämie (SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen)</i> in der <i>Subgruppe Deletion 11q - nein</i> für die Teilpopulation der FCR-geeigneten Patienten der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt	337
Abbildung 4-103: Kaplan-Meier Kurve <i>jegliche UE – PT Hyperglykämie (SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen)</i> in der <i>Subgruppe Lymphknotendurchmesser < 5cm</i> für die Teilpopulation der FCR-geeigneten Patienten der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt	338
Abbildung 4-104: Kaplan-Meier Kurve <i>jegliche UE – PT Hyperglykämie (SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen)</i> in der <i>Subgruppe Lymphknotendurchmesser ≥ 5cm</i> für die Teilpopulation der FCR-geeigneten Patienten der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt	339
Abbildung 4-105: Kaplan-Meier Kurve <i>jegliche UE – PT Infektion der oberen Atemwege (SOC Infektionen und Infestationen)</i> in der <i>Subgruppe ECOG Status – 0</i> für die Teilpopulation der FCR-geeigneten Patienten der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt	340

Abbildung 4-106: Kaplan-Meier Kurve <i>jegliche UE – PT Infektion der oberen Atemwege (SOC Infektionen und Infestationen)</i> in der <i>Subgruppe ECOG Status – 1-2</i> für die Teilpopulation der FCR-geeigneten Patienten der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt	341
Abbildung 4-107: Kaplan-Meier Kurve <i>schwere UE (CTCAE ≥ 3) – PT Lymphozytenzahl erniedrigt (SOC Untersuchungen)</i> in der <i>Subgruppe Deletion 11q - ja</i> für die Teilpopulation der FCR-geeigneten Patienten der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt	343
Abbildung 4-108: Kaplan-Meier Kurve <i>schwere UE (CTCAE ≥ 3) – PT Lymphozytenzahl erniedrigt (SOC Untersuchungen)</i> in der <i>Subgruppe Deletion 11q - nein</i> für die Teilpopulation der FCR-geeigneten Patienten der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt	344
Abbildung 4-109: Kaplan-Meier Kurve für die zusätzliche Analyse der schweren unerwünschten Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3) ohne den PT Lymphozytenzahl erhöht für die Teilpopulation 1 der FCR-geeigneten Patienten der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt	365
Abbildung 4-110: Patientenfluss der Studie ECOG-E1912.....	822

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
ACL	Absolute Lymphozytenanzahl (<i>Absolute Lymphocyte Count</i>)
AdEERS	<i>Adverse Event Expedited Reporting System</i>
AE	<i>Adverse Event</i>
AEoSI	Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (<i>Adverse Event of Special Interest</i>)
AIDS	<i>Acquired Immune Deficiency Syndrome</i>
ALT	<i>Alanin-Aminotransferase</i>
AMIS	Arzneimittelinformationssystem
AMNutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANS	Absolute Neutrophilenzahl
aPTT	Aktivierte PTT
BTK	Bruton-Tyrosinkinase
bzgl.	Bezüglich
bzw.	Beziehungsweise
CAEPR	<i>Comprehensive Adverse Events and Potential Risks</i>
CBC	<i>Complete Blood Count</i>
CCND	Cyclin D1
CCR	Vollständiges klinisches Ansprechen (<i>Clinical Complete Response</i>)
CD	<i>Cluster of Differentiation</i>
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
CI	<i>Confidence Interval</i>
CIRS	<i>Cumulative Illness Rating Scale</i>
CIT	Chemo-Immuntherapie
CLL	Chronische lymphatische Leukämie
cm	Zentimeter
CONSORT	<i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>
CR	Vollständiges Ansprechen (<i>Complete Response</i>)
CRF	<i>Case Report Form</i>
CRi	Vollständiges Ansprechen mit unvollständiger Knochenmark-Rückgewinnung

Abkürzung	Bedeutung
CSR	<i>Clinical Study Report</i>
CSZ	<i>Criterion Z for the Chi-squared Test</i>
CTC	<i>Common Terminology Criteria</i>
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria of Adverse Events</i>
CTEP-AERS	<i>Cancer Therapy Evaluation Program-Adverse Event Reporting System</i>
d. h.	Das heißt
Del	Deletion
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
dl	Deziliter
DSMC	<i>Data Safety Monitoring Committee</i>
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
ECOG PS	<i>Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status</i>
ECOG-ACRIN	<i>Eastern Cooperative Oncology Group-American College of Radiology Imaging Network</i>
einschl.	Einschließlich
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EMBASE	<i>Excerpta Medica Database</i> [®]
et al.	<i>Et alii</i>
etc.	<i>Et cetera</i>
EU	Europäische Union
EU-CTR	<i>EU-Clinical Trials Register</i>
EWB	Emotionales Wohlbefinden (<i>Emotional Well-being</i>)
FACT	<i>Functional Assessment of Cancer Therapy</i>
FACT-FW	<i>Functional Assessment of Cancer Therapy – Functional Well-Being</i>
FACT-G	<i>Functional Assessment of Cancer Therapy-General Version</i>
FACT-Leu	<i>Functional Assessment of Cancer Therapy – Leukemia</i>
FACT-LeuS	<i>Functional Assessment of Cancer Therapy – Leukemia-specific Subscale</i>
FCR	Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FISH	Fluoreszenz- <i>in-situ</i> -Hybridisierung

Abkürzung	Bedeutung
FWB	Funktionelles Wohlbefinden (<i>Functional Well-being</i>)
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCLLSG	Deutsche CLL-Studiengruppe
gem.	Gemäß
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
ggf.	Gegebenenfalls
Hb	Hämoglobin
HBsAg	Hepatitis-B-Oberflächenantigen
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HR	Hazard Ratio
i. v.	Intravenös
IBR	Ibrutinib
ICTRP	<i>International Clinical Trials Registry Platform Search Portal</i>
IGHV	<i>Immunoglobulin Heavy Chain Variable Region</i>
IgM	Immunglobulin M
inkl.	Inklusive
INR	<i>International Normalized Ratio</i>
INV	Prüfarzt (<i>Investigator</i>)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRC	Unabhängiges Bewertungsgremium (<i>Independent Review Committee</i>)
ITT	<i>Intention to treat</i>
IWCLL	<i>International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia</i>
IWRS	<i>Interactive Web Response-System</i>
k. A.	Keine Angabe
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
L	Liter
LDT	Lymphozyten-Verdopplungszeit

Abkürzung	Bedeutung
LeuS	Leukämie-spezifischen Belangen (<i>Leukemia-specific Subscale</i>)
LIB20	Lineare 20 %-Ineffizienzgrenz (<i>Linear 20 % Inefficacy Boundary</i>)
LS	<i>Least Square</i>
LSM	<i>Least square mean</i>
LSMD	Differenzen der Kleinsten-Quadrat-Mittelwerte (<i>Least Square Mean Differences</i>)
LS-MW	Kleinsten-Quadrat-Mittelwerte (<i>Least Square Mean</i>)
m	Männlich
m ²	Quadratmeter
max.	Maximal
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
MEDLINE	<i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i> [®]
mg	Milligramm
min	Minute
Mind.	Mindestens
mL	Milliliter
MMRM	Gemischtes Modell mit Messwiederholungen (<i>Mixed Model Repeated Measures</i>)
MRD	Minimale Resterkrankung (<i>Minimal Residual Disease</i>)
MTC	<i>Mixed Treatment Comparison</i>
MW	Mittelwert
n	Anzahl gültiger Beobachtungen
N	Anzahl Patienten in der Analyse-Population
n. b.	Nicht berechenbar
NA	Nicht abschätzbar
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NCI	<i>National Cancer Institute</i>
nPR	Knötchenförmiges partielles Ansprechen
OR	<i>Odds Ratio</i>
ORR	Gesamtansprechen (<i>Overall Response Rate</i>)
OS	Gesamtüberleben (<i>Overall Survival</i>)
p. o.	Oral verabreicht (<i>per os</i>)

Abkürzung	Bedeutung
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
PD	<i>Progressive Disease</i>
PFS	Progressionsfreies Überleben (<i>Progression-free Survival</i>)
PR	Partielles Ansprechen
PRAC	<i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i>
PT	Bevorzugter Begriff (<i>Preferred Term</i>)
PTT	Partielle Thromboplastinzeit
PWB	Körperliches Wohlbefinden (<i>Physical Well-being</i>)
QOL	<i>Quality of Life</i>
R	Rituximab
RCT	Randomisierte kontrollierte klinische Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>)
RD	Risikodifferenz
RR	Relatives Risiko
SAP	Statischer Analyseplan (<i>Statistical Analysis Plan</i>)
SD	Standardabweichung (<i>Standard Deviation</i>)
SE	Standardfehler (<i>Standard Error</i>)
SGB	Sozialgesetzbuch
SGOT	Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
SGPT	Serum-Glutamat-Pyruvat-Transferase
SLL	Kleinzelliges lymphozytisches Lymphom (<i>Small Lymphocytic Lymphoma</i>)
SMD	Standardisierte mittlere Differenz
SMQ	<i>Standardised MedDRA Query</i>
SNP	Einzelnukleotid-Polymorphismen (<i>Single Nucleotide Polymorphisms</i>)
SOC	Systemorganklasse (<i>System Organ Class</i>)
Std.	Stunde
STE	<i>Surrogate Threshold Effects</i>
STROBE	<i>Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</i>
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Abkürzung	Bedeutung
TEAE	Unter Behandlung auftretende unerwünschte Ereignisse (<i>Treatment-Emergent Adverse Event</i>)
TOI	<i>Trial Outcome Index</i>
TP53	<i>Tumor Protein p53</i>
TREND	<i>Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design</i>
TTnT	Zeit bis zur nachfolgenden Therapie (<i>Time To next Treatment</i>)
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	<i>Upper Limit of Normal</i>
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (<i>United States of America</i>)
VAS	Visuelle Analogskala
Verfo	Verfahrenordnung
Vgl.	Vergleiche
vs.	<i>Versus</i>
w	Weiblich
WHO	<i>World Health Organization</i>
z. B.	Zum Beispiel
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie
µl	Mikroliter

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Gemäß § 35a Sozialgesetzbuch Fünftes Buch (SGB V) soll der medizinische Nutzen und Zusatznutzen für den Wirkstoff Ibrutinib in Kombination mit Rituximab bei erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) bewertet werden.

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

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

- *Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab*

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

- *Bendamustin in Kombination mit Rituximab*

oder

- *Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab*

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

- *Ibrutinib*

Die Janssen-Cilag GmbH folgt der Festlegung des G-BA zur zVT.

Datenquellen

Verschiedene Datenquellen werden zur Informationsbeschaffung herangezogen. Es wird eine systematische Literaturrecherche in den Datenbanken *MEDLINE*, *EMBASE* und *Cochrane Central Register of Controlled Trials* durchgeführt, die durch eine Suche in den Studienregistern *clinicaltrials.gov*, *EU Clinical Trials Register*, *International Clinical Trials Registry Plattform Search Portal* und dem Arzneimittelinformationssystem sowie dem Suchportal der europäischen Zulassungsbehörde European Medical Agency (EMA) ergänzt wird. Ebenfalls wird die Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses durchsucht.

Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Ibrutinib im Sinne des § 35a SGB V wird auf Basis der Zulassungsstudie ECOG-E1912 (Ibrutinib in Kombination mit Rituximab, NCT02048813) bewertet. Die Studie ECOG-E1912 ist eine multizentrische, offene, randomisierte und kontrollierte Phase III-Studie. (1, 2).

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Für die Ableitung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens von Ibrutinib in Kombination mit Rituximab werden prospektive, randomisierte, kontrollierte Studien eingeschlossen, die Ibrutinib in Kombination mit Rituximab im zu bewertenden Anwendungsgebiet untersuchen. Es werden erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL berücksichtigt, die entweder für eine Therapie mit FCR infrage kommen oder für eine Therapie mit FCR nicht infrage kommen oder mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation bzw. für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist und die gemäß der Zulassung für die Behandlung mit Ibrutinib in Kombination mit Rituximab infrage kommen. Die Dosierung der Substanzen dieser Zweifachkombination richtet sich nach der Fachinformation von Ibrutinib. In Frage kommende Studien liefern Ergebnisse in den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit. Eine Einschränkung hinsichtlich der Studiendauer wird nicht vorgenommen. Die Studien können abgeschlossen oder laufend sein, es müssen jedoch Ergebnisse in Form von Vollpublikationen oder Berichten vorliegen, die eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglichen. In Abhängigkeit von der zVT ergeben sich für die vom G-BA definierten drei Teilpopulation unterschiedliche Ein- und Ausschlusskriterien hinsichtlich der Vergleichstherapien:

- Für Teilpopulation 1 (FCR-geeignet) werden Studien eingeschlossen, die als Vergleichsintervention eine Therapie mit Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab verwenden.
- Für Teilpopulation 2 (FCR-ungeeignet) muss als Vergleichsintervention Bendamustin in Kombination mit Rituximab oder Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab verwendet werden.
- Für Teilpopulation 3 werden Studien eingeschlossen, die als Vergleichsintervention Ibrutinib verwenden.

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

Die Aussagekraft der zugrunde gelegten Studie ECOG-E1912 wird gemäß den in der VerFO des G-BA vorgegebenen Kriterien zur Einschätzung des Verzerrungspotentials bewertet (3). Die Bewertungsgrundlage bilden das Studienprotokoll, der statistische Analyseplan, der Studienbericht, die Studienpublikation und die Angaben in Studienregistern zur Studie ECOG-E1912.

Die methodische Qualität (Anhang 4-F) wird auf

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

bewertet.

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

Informationssynthese und -analyse

Die Studie ECOG-E1912 wird anhand eines *Consolidated Standards of Reporting Trials* (CONSORT)-Statement 2010 (Items 2b bis 14) beschrieben und in einem Flussdiagramm dargestellt (Anhang 4-A). Demgemäß werden das Ziel der Studie und die dazugehörigen Hypothesen, das Studiendesign, die Studienpopulation, die Interventionen und die betrachteten Zielgrößen dargestellt. 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. Darüber hinaus werden Angaben zur Zahl der randomisierten, behandelten und für die Analyse des primären Endpunktes berücksichtigten Patienten gemacht. Studienabbrüche oder Ausschlüsse von Patienten nach der Randomisierung werden erläutert. Zudem werden der Zeitraum der Studie sowie die einzelnen Datenschnitte inklusive der jeweiligen Nachbeobachtungsdauern angegeben. Die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte werden den Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit zugeordnet und zusammenfassend beschrieben.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Der medizinische Nutzen und Zusatznutzen für den Wirkstoff Ibrutinib in Kombination mit Rituximab im zu bewertenden Anwendungsgebiet werden für die Teilpopulation 1 (FCR-geeignet) im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie FCR bewertet.

Folgende Endpunkte werden in der Studie ECOG-E1912 erhoben, ausgewertet und in diesem Dossier dargestellt:

Mortalität

- *Gesamtüberleben (OS)*

Morbidität

- *Progressionsfreies Überleben (PFS)*
- *Gesamtansprechen (ORR)*

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- *FACT-Leu-TOI*

Verträglichkeit

- *Jegliches unerwünschte Ereignis (UE)*
- *Schweres unerwünschtes Ereignis (CTCAE Grad ≥ 3)*
- *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (irgendeine bzw. alle Komponenten)*
- *Unerwünschte Ereignisse nach System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT)*
 - *Jegliche unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Häufigkeit $\geq 10\%$ und zusätzlich mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm*
 - *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC und PT mit einer Häufigkeit $\geq 5\%$ und zusätzlich mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm*
 - *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen nach SOC und PT ohne Schwellenwerte*
- *Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, wie im SAP und Protokoll definiert (schwere Blutungen) differenziert nach den genannten Schweregraden*
- *Unerwünschte Ereignisse: andere bösartige Erkrankungen*
- *Spezifische unerwünschte Ereignisse*

Für die Studie ECOG-E1912 werden in der vorliegenden Nutzenbewertung die Ergebnisse der Auswertung zum 1. Datenschnitt (17. Juli 2018) berichtet. Der 1. Datenschnitt stellt die im Studienprotokoll präspezifizierte eventgetriebene erste Interimsanalyse dar. Der zweite Datenschnitt beinhaltet von der EMA im Rahmen des Zulassungsverfahrens angeforderte aktualisierte Daten zu den Endpunkten *Gesamtüberleben* und *progressionsfreies Überleben* (02. August 2019). Die Darstellung der Ergebnisse für den 1. Datenschnitt erfolgt über alle Wirksamkeits- und Verträglichkeitsendpunkte inkl. Subgruppenanalysen für die Teilpopulation 1 der FCR-geeigneten Patienten. Für den 2. Datenschnitt werden alle Ergebnisse für die Endpunkte *Gesamtüberleben* und *progressionsfreies Überleben* inkl. Subgruppenanalyse berichtet. Um die Konsistenz der Teilpopulation 1 FCR-geeignet bezogen auf die ITT Population der gesamten ECOG-E1912 Studie aufzuzeigen, werden zusätzlich die Ergebnisse zu den Wirksamkeits- und Verträglichkeitsendpunkten für die Studienpopulation in Modulabschnitt 4.3.1 sowie in den korrespondierenden Anlagen Anhang 4-H und Anhang 4-I berichtet.

Schlussfolgerung zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Teilpopulation 1 (FCR geeignete Patienten)

Die Bewertung des Zusatznutzen gegenüber der zVT erfolgt auf der Basis der Studien ECOG-E1912, die Ibrutinib + Rituximab gegenüber FCR vergleicht. Für die Ableitung des Zusatznutzens wurde ein Zuschnitt der Gesamtstudie herangezogen, der die Patienten umfasst, die für eine Therapie mit FCR geeignet sind (Abschnitt 4.2.5.2.3). Die Ergebnisse für die Teilpopulation der FCR geeigneten Patienten sind wie in Abschnitt 4.3 dargestellt, weitestgehend konsistent mit der gesamten Studienpopulation. Der Zusatznutzen wird für die Mortalität anhand des 2. Datenschnittes und für die Sicherheit und Verträglichkeit anhand des 1. Datenschnitts abgeleitet.

Tabelle 4-1: Übersicht der Studienergebnisse ECOG-E1912

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten ECOG-E1912 – Teilpopulation FCR-geeignet (Ibrutinib + Rituximab vs. FCR)	
Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens / Schadens
Mortalität	
Gesamtüberleben 2. Datenschnitt	Beträchtlicher Zusatznutzen, Hinweis
0,0 % vs. 10,8 % (0/141 vs. 7/65) Median: NA vs. NA Monate HR = NA [NA; NA] RR = 0,03 [0,0; 0,53] ^b , p = 0,0167 exakter p-Wert = 0,0001	

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten ECOG-E1912 – Teilpopulation FCR-geeignet (Ibrutinib + Rituximab vs. FCR)	
Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens / Schadens
Morbidität	
Progressionsfreies Überleben 2. Datenschnitt (ergänzend dargestellt)	Zusatznutzen nicht belegt
12,1 % vs. 35,4 % (17/141 vs. 23/65) Median: N.A. vs. 57,53 Monate HR = 0,25 [0,14; 0,48], p < 0,0001	
Gesamtansprechen 1. Datenschnitt (ergänzend dargestellt)	
97,9 % vs. 98,5 % (138/141 vs. 64/65) RR = 0,99 [0,96; 1,03], p = 0,7625	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
Es liegen keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede für den <i>FACT-Leu TOI</i> vor.	Zusatznutzen nicht belegt
Sicherheit und Verträglichkeit ^c 1. Datenschnitt	
Jegliche UE (ergänzend dargestellt)	Beträchtlicher Zusatznutzen, Anhaltspunkt
HR = 0,95 [0,71; 1,28], p = 0,7451 RR = NA [NA; NA]	
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	
HR = 0,71 [0,52; 0,97], p = 0,0346 Ergänzend dargestellt: RR = 0,98 [0,89; 1,08], p = 0,7502	
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)	
HR = 0,22 [0,05; 0,86], p = 0,0301 Ergänzend dargestellt: RR = 0,23 [0,06; 0,89], p = 0,0337	
UE, die zum Therapieabbruch führen (irgendeine Komponente)	
HR = 0,29 [0,10; 0,86], p = 0,0247 Ergänzend dargestellt: RR = 0,86 [0,39; 1,94], p = 0,7231	
Jegliche UE von besonderem Interesse (schwere Blutungen)	
2,1 % vs. 0,0 % (3/141 vs. 0/65) HR = NA [NA; NA]	
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) von besonderem Interesse (schwere Blutungen)	
0,7 % vs. 0,0 % (1/141 vs. 0/65) HR = NA [NA; NA]	
Unerwünschte Ereignisse: andere bösartige Erkrankungen ^d	
9,2 % vs. 12,3 % (13/141 vs. 8/65) RR = 0,75 [0,33; 1,72], p = 0,4953	

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten ECOG-E1912 – Teilpopulation FCR-geeignet (Ibrutinib + Rituximab vs. FCR)	
Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens / Schadens
Spezifische unerwünschte Ereignisse 1. Datenschnitt	
Spezifische UE	
<p><i>SOC Untersuchungen</i></p> <p><i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> HR = 0,60 [0,43; 0,84], p = 0,0029</p> <p><i>PT Lymphozytenzahl erhöht</i></p> <p><i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> HR = 2,16 [1,28; 3,66], p = 0,0040</p> <p><i>PT Neutrophilenzahl erniedrigt</i></p> <p><i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> HR = 0,26 [0,15; 0,44], p < 0,0001</p> <p><i>PT Lymphozytenzahl erniedrigt</i></p> <p><i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> HR = 0,03 [0,01; 0,08], p < 0,0001</p> <p><i>PT Leukozytenzahl erniedrigt</i></p> <p><i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> HR = 0,06 [0,02; 0,17], p < 0,0001</p> <p><i>PT Thrombozytenzahl vermindert</i></p> <p><i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> HR = 0,11 [0,01; 0,97], p = 0,0468</p>	
<p><i>SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i></p> <p><i>Jegliche UE</i> HR = 0,66 [0,46; 0,96], p = 0,0309</p> <p><i>PT Appetit vermindert</i></p> <p><i>Jegliche UE</i> HR = 0,37 [0,18; 0,74], p = 0,0051</p> <p><i>PT Hyperglykämie</i></p> <p><i>Jegliche UE</i> HR = 0,50 [0,28; 0,91], p = 0,0226</p> <p>Des Weiteren <i>schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3):</i></p> <p><i>PT Hyperglykämie</i></p> <p><i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> HR = 0,15 [0,02; 0,96], p = 0,0450</p>	

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten ECOG-E1912 – Teilpopulation FCR-geeignet (Ibrutinib + Rituximab vs. FCR)	
Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens / Schadens
<p>SOC <i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i> <i>Jegliche UE</i> HR = 0,36 [0,17; 0,78], p = 0,0089</p> <p>PT <i>Pollakisurie</i> <i>Jegliche UE</i> HR = 0,18 [0,05; 0,63]; p = 0,0073</p>	
<p>SOC <i>Herzerkrankungen</i> <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> 7,8 % vs. 0,0 % (11/141 vs. 0/65) HR = NA RR = 10,65 [0,64; 177,95], p = 0,0997^b</p>	
<p>PT <i>Leukozytose</i> <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> HR = 8,02 [1,07; 60,28], p = 0,0430</p>	
<p>PT <i>Febrile Neutropenie</i> <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> HR = 0,05 [0,01; 0,41], p = 0,0052</p>	
<p>PT <i>Übelkeit</i> <i>Jegliche UE</i> HR = 0,42 [0,28; 0,62], p < 0,0001</p>	
<p>PT <i>Stomatitis</i> <i>Jegliche UE</i> HR = 3,75 [1,13; 12,46], p = 0,0307</p>	
<p>PT <i>Obstipation</i> <i>Jegliche UE</i> HR = 0,33 [0,18; 0,61], p = 0,0005</p>	
<p>PT <i>Erbrechen</i> <i>Jegliche UE</i> HR = 0,30 [0,15; 0,58], p = 0,0004</p>	
<p>PT <i>Infektion der oberen Atemwege</i> <i>Jegliche UE</i> HR = 0,31 [0,15; 0,63], p = 0,0013</p>	
<p>PT <i>Husten</i> <i>Jegliche UE</i> HR = 0,44 [0,23; 0,83], p = 0,0113</p>	
<p>PT <i>Dyspnoe</i> <i>Jegliche UE</i> HR = 0,43 [0,23; 0,81], p = 0,0091</p>	

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten ECOG-E1912 – Teilpopulation FCR-geeignet (Ibrutinib + Rituximab vs. FCR)	
Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens / Schadens
PT <i>Epistaxis</i> Jegliche UE 7,8 % vs. 0,0 % (11/141 vs. 0/65) HR = NA RR = 10,65 [0,64; 177,95], p = 0,0997 ^b	
PT <i>Kontusion</i> Jegliche UE HR = 4,47 [1,36; 14,70], p = 0,0137	
PT <i>Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion</i> Jegliche UE HR = 0,43 [0,21; 0,84], p = 0,0145	
<p>a: Für alle patientenrelevanten Endpunkte werden die Daten zum 1. Datenschnitt dargestellt. Für die Endpunkte <i>Gesamtüberleben (OS)</i> und <i>progressionsfreies Überleben (PFS)</i> werden die Ergebnisse zum 2. Datenschnitts berichtet.</p> <p>b: Zur Berechnung von Relativen Risiken mit Nullzellen-Korrektur kam das R Paket <i>meta</i> (Version 4.9.6) zum Einsatz. Wenn exakte p-Werte angegeben sind, wurden diese mit der Barnard-Methode unter Verwendung des R Pakets <i>Barnard</i> (Version 1.8) ermittelt.</p> <p>c: <i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</i> wurden in der ECOG-E1912 nicht systematisch ausgewiesen (siehe Abschnitt 4.2.5.2.2 und (4)).</p> <p>d: Für die Darstellung der unerwünschten Ereignisse zu anderen bösartigen Erkrankungen war es nicht möglich Hazard Ratios zu berechnen, da teilweise nach Therapieabschluss im FCR-Arm die Angaben zum jeweiligen Patientenbesuch des erhobenen unerwünschten Ereignisses fehlen. Die medianen Nachbeobachtungszeiten für den Zuschnitt der FCR-geeigneten Population sind hinreichend ähnlich (Interventionsarm: 37,5 Monate; Kontrollarm: 35,4 Monate), sodass das Relative Risiko dargestellt wird.</p> <p>Abkürzungen: CLL: chronische lymphatische Leukämie; CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; HR: Hazard Ratio; IRC: unabhängiges Bewertungsgremium (<i>Independent Review Committee</i>); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analysepopulation; NA: nicht abschätzbar; OR: <i>Odds Ratio</i>; ORR: Gesamtansprechen (<i>Overall Response Rate</i>); PFS: progressionsfreies Überleben (<i>Progression-free Survival</i>); PT: Bevorzugter Begriff (<i>Preferred Term</i>); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung (<i>Standard Deviation</i>); SE: Standardfehler (<i>Standard Error</i>); SMD: standardisierte mittlere Differenz; SOC: Systemorganklasse (<i>System Organ Class</i>); SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis UE: unerwünschte Ereignisse; vs: <i>versus</i>.</p>	

Mortalität

Für das *Gesamtüberleben* zeigt sich zum 2. Datenschnitt in der Teilpopulation der FCR-geeigneten Patienten ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Ibrutinib + Rituximab im Vergleich zu FCR mit einem mithilfe einer Nullzellenkorrektur berechneten Relativen Risiko von 0,03 (95 %-KI [0,00; 0,53], p = 0,0167; exakter p-Wert = 0,0001). Demnach verringert Ibrutinib in Kombination mit Rituximab das Risiko zu versterben statistisch signifikant um 97 % im Vergleich zu FCR.

In der Kategorie Mortalität ergibt sich für die Teilpopulation der FCR-geeigneten Patienten für Ibrutinib in Kombination mit Rituximab daher **ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber FCR.

Morbidität

Hinsichtlich des *progressionsfreien Überlebens* zeigt sich ein deutlicher Wirksamkeitsvorteil von Ibrutinib in Kombination mit Rituximab gegenüber der Chemo-Immuntherapie FCR. Für das *progressionsfreie Überleben* ergibt sich für die Teilpopulation FCR-geeignete Patienten zum 2. Datenschnitt für Ibrutinib in Kombination mit Rituximab eine deutliche Risikoreduktion um 75 % gegenüber FCR.

Das *progressionsfreie Überleben* und das *Gesamtansprechen* werden aufgrund ihrer klinischen Relevanz ergänzend beschrieben, aber nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Es liegen keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede für den *FACT-Leu TOI* vor.

In der Nutzenkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität ergibt sich für die Teilpopulation der FCR-geeigneten Patienten für Ibrutinib in Kombination mit Rituximab daher **kein Beleg für einen Zusatznutzen** gegenüber FCR.

Sicherheit und Verträglichkeit

Im Vergleich von Ibrutinib + Rituximab und FCR zeigt sich in der zeitadjustierten Analyse ein deutlicher Vorteil von Ibrutinib in Kombination mit Rituximab gegenüber der Chemo-Immuntherapie FCR.

Dieser Vorteil von Ibrutinib in Kombination mit Rituximab gegenüber der Chemo-Immuntherapie FCR zeigt sich in der zeitadjustierten Auswertung der *schweren unerwünschten Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3)*, der *unerwünschten Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (irgendeine Komponente)* sowie der *unerwünschten Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)*.

Selbst bei der Betrachtung des Relativen Risikos zeigen sich bei der Auswertung aller *schweren unerwünschten Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3)* und *UE, die zum Therapieabbruch führen (irgendeine Komponente)* über die gesamten Beobachtungsdauern keine statistisch signifikanten Unterschiede, obwohl die Beobachtungsdauer für unerwünschte Ereignisse im Ibrutinib + Rituximab-Arm um das Siebenfache länger ist als im Kontrollarm.

Für *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)* zeigt sich auch bei Betrachtung des Relativen Risikos ein statistisch signifikanter Vorteil von Ibrutinib + Rituximab gegenüber FCR.

Die Vorteile in den Kategorien *schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3)*, *unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (irgendeine Komponente)* sowie *unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)* werden durch Unterschiede auf Ebene einzelner SOC und PT nicht infrage gestellt.

Insgesamt führt Ibrutinib in Kombination mit Rituximab zu einem 29 % geringeren Risiko für das Auftreten eines *schweren unerwünschten Ereignisses (CTCAE Grad ≥ 3)* und einem 71 % geringeren Risiko für ein *unerwünschtes Ereignis, das zum Therapieabbruch führt (irgendeine Komponente)*, sowie einem 78 % geringen Risiko für ein *unerwünschtes Ereignis, das zum Therapieabbruch führt (alle Komponenten)* gegenüber einer Therapie mit FCR. Dies entspricht einer relevanten Vermeidung schwerer bzw. schwerwiegender Nebenwirkungen.

Zusammenfassend liegt für Ibrutinib in Kombination mit Rituximab ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** in der Nutzenkategorie Sicherheit und Verträglichkeit vor.

Gesamtschau

Ibrutinib in Kombination mit Rituximab zeigt in der Teilpopulation der FCR-geeigneten Patienten eine Risikoreduktion um 97 % für das *Gesamtüberleben* gegenüber der zVT FCR.

Aufgrund der bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens in der **Nutzenkategorie Mortalität** ergibt sich ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Zusätzlich zeigen sich für Ibrutinib + Rituximab in der Sicherheit und Verträglichkeit Vorteile, die sich insbesondere in den Oberkategorien *schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3)*, *unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)* und *unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (irgendeine Komponente)* beobachten lassen. Insgesamt überwiegen für Ibrutinib in Kombination mit Rituximab die Vorteile in der Verträglichkeit deutlich über die wenigen Nachteile.

Für die **Nutzenkategorie Sicherheit und Verträglichkeit** ergibt sich aufgrund der relevanten Vermeidung schwerer bzw. schwerwiegender Nebenwirkungen ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Da sich in den **Nutzenkategorien Morbidität** und **gesundheitsbezogene Lebensqualität** zwischen den Studienarmen keine statistisch signifikanten Unterschiede zeigen, liegt für diese Kategorien **kein Beleg für einen Zusatznutzen** vor.

Zusammenfassend ergibt sich für die Teilpopulation 1 der FCR-geeigneten Patienten aufgrund einer bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens in der Gesamtschau ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Teilpopulation 2 (FCR ungeeignete Patienten)

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

Teilpopulation 3 (17p-Deletion / TP53-Mutation oder CIT-ungeeignet)

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

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

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

Fragestellung

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

Patientenpopulation

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

Intervention

Bei der zur Bewertung stehenden Intervention handelt es sich um den Tyrosinkinase-Inhibitor Ibrutinib in Kombination mit dem monoklonalen Antikörper Rituximab. Die Dosierungen der einzelnen Substanzen der Kombinationstherapie entsprechen den zugelassenen und in der Fachinformation von Ibrutinib beschriebenen Dosierungen (5).

Ibrutinib wird gemäß Fachinformation in einer Dosis von 420 mg täglich oral (Beginn an Tag 1 von Woche 1) appliziert (5). Zusätzlich wird für maximal sechs Zyklen Rituximab (50 mg/m² intravenös (i. v.) an Tag 1 und 325 mg/m² i. v. an Tag 2 des 2. Zyklus, anschließend 500 mg/m² i. v. an Tag 1 im Zyklus 3 bis 7) verabreicht.

Vergleichstherapie

Für den Wirkstoff Ibrutinib in dem hier beschriebenen Anwendungsgebiet nahm die Janssen-Cilag GmbH am 8. Juli 2020 nach § 8 AM-NutzenV ein Beratungsgespräch beim G-BA in Anspruch (Vorgangsnummer 2020-B-109) (6, 7). Vom G-BA wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für Ibrutinib in Kombination mit Rituximab für erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie, folgendermaßen benannt (6):

Teilpopulation 1: Für nicht vorbehandelte CLL Patienten, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt:

- *Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab*

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

- *Bendamustin in Kombination mit Rituximab*

oder

- *Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab*

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

- *Ibrutinib*

Für die **Teilpopulation 1** (FCR-geeignet) werden die Ergebnisse der Studie ECOG-E1912 zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.

Für die **Teilpopulation 2** (FCR-ungeeignet) liegen keine Daten vor.

Für die **Teilpopulation 3** (Patienten mit 17p-Deletion/TP53-Mutation oder für Chemo-Immuntherapie ungeeignet) liegen keine Daten vor.

Endpunkte

Die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens erfolgt unter Bezug auf die patientenrelevanten Nutzendimensionen *Mortalität*, *Morbidität*, *Lebensqualität* sowie *unerwünschte Ereignisse* auf Grundlage der in der Studie ECOG-E1912 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)*

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- *FACT-Leu-TOI*

Verträglichkeit

Die Verträglichkeit wurde anhand der folgenden Endpunkte operationalisiert:

- *Jegliches unerwünschte Ereignis (UE)*
- *Schweres unerwünschte Ereignis (CTCAE Grad ≥ 3)*
- *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (irgendeine bzw. alle Komponenten)*
- *Unerwünschte Ereignisse nach System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT)*
 - *Jegliche unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Häufigkeit $\geq 10\%$ und zusätzlich mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm*
 - *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC und PT mit einer Häufigkeit $\geq 5\%$ und zusätzlich mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm*
 - *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen nach SOC und PT ohne Schwellenwerte*
- *Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, wie im SAP und Protokoll definiert (schwere Blutungen) differenziert nach den genannten Schweregraden*
- *Unerwünschte Ereignisse: andere bösartige Erkrankungen¹*

¹ *Unerwünschte Ereignisse andere bösartige Erkrankungen* wurden unabhängig von der Gabe der Studienmedikation über die gesamte Studienzeit erhoben. Aus diesem Grund findet eine zusätzliche gesonderte Auswertung dazu statt.

- *Spezifische unerwünschte Ereignisse, die gegebenenfalls aus den in Abschnitt 4.3 erhaltenen Ergebnissen identifiziert werden, werden in Abschnitt 4.4.2 abgeleitet.* (Diese werden zum einen anhand der in der jeweiligen Studie aufgetretenen Ereignisse auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz ausgewählt. Zum anderen können spezifische UE ausgewählt werden, sofern diese für das Krankheitsbild oder für die in der jeweiligen Studie eingesetzten Wirkstoffe von besonderer Bedeutung sind.)

Studientypen

Die Darstellung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Ibrutinib in Kombination mit Rituximab wird anhand kontrollierter randomisierter Studien (*randomized controlled trial*, RCT) (Evidenzstufe 1b) dargelegt. Die methodische Qualität der Studien wird anhand ihres Verzerrungspotenzials geprüft (siehe Anhang 4-F).

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt 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. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

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

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

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

Patientenpopulation

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

Intervention

Die zu bewertende Intervention ist Ibrutinib in Kombination mit Rituximab.

Dosierung

Gemäß der Fachinformation von Ibrutinib wird Ibrutinib in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet in Kombination mit Rituximab wie folgt angewandt (5):

Ibrutinib

- Tägliche, orale Einnahme von 420 mg Ibrutinib bis zur Krankheitsprogression

Rituximab

- Zyklus 2:
50 mg/m² i. v. an Tag 1 verabreicht über 4 Std.
325 mg/m² i. v. an Tag 2 je 50 mg/Stunde alle 30 Minuten bis auf max. 400 mg je Std.
- Zyklus 3-7:
500 mg/m² i. v. an Tag 1 je 100 mg/Stunde alle 30 Minuten bis auf max. 400 mg je Std.

Vergleichstherapie

Für den Wirkstoff Ibrutinib in dem hier beschriebenen Anwendungsgebiet nahm die Janssen-Cilag GmbH am 8. Juli 2020 nach § 8 AM-NutzenV ein Beratungsgespräch beim G-BA in Anspruch (Vorgangsnummer 2020-B-109) (6). Vom G-BA wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für Ibrutinib in Kombination mit Rituximab für erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie, folgendermaßen benannt (6):

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

- *Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab*

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

- *Bendamustin in Kombination mit Rituximab*

oder

- *Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab*

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

- *Ibrutinib.*

Endpunkte

Laut § 35b Abs. 1 SGB V und 5. Kapitel, 3. Abschnitt § 11 Abs. 7 Verfo des G-BA (3) sind zur Bewertung des Zusatznutzens insbesondere patientenrelevante Endpunkte zu Mortalität, Morbidität, 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.

Studientyp

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

Studiendauer

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

Publikationstyp

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

Studienstatus

Es werden abgeschlossene oder laufende Studien mit vorliegenden Ergebnissen berücksichtigt.

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

Kriterium	Teilpopulation	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
1 Patienten- population	1	Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt	Patientenpopulation nicht dem Label entsprechend	Konsistenz mit der Fachinformation von Ibrutinib (5, 8)
	2	Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt		
	3	Patienten mit nicht vorbehandelter CLL mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation oder für die eine Chemo-Immuntherapie aus anderen Gründen nicht angezeigt ist		
2 Intervention	1 - 3	Ibrutinib in Kombination mit Rituximab	Intervention abweichend	Zieltechnologie der Nutzenbewertung in Konsistenz mit der Fachinformation von Ibrutinib (5, 8)
3 Vergleichs- therapie	1	FCR	Vergleichstherapie abweichend	Kein Vergleich gegen die genannte zVT
	2	Bendamustin in Kombination mit Rituximab oder Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab		
	3	Ibrutinib		

Kriterium	Teilpopulation	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
4 Endpunkt(e) ^a	1 - 3	Mortalität Morbidity Lebensqualität Sicherheit und Verträglichkeit	Keine Endpunkte, die zur Bewertung der Mortalität, Morbidity, Lebensqualität oder Sicherheit und Verträglichkeit verwendet werden können	Auswahl der Nutzendimensionen gem. 5. Kapitel, § 5 Abs. 2 VerFO (3)
5 Studientyp ^b	1 - 3	Randomisierte kontrollierte klinische Studien (RCT)	Studien, die nicht randomisiert, nicht kontrolliert oder nicht klinisch sind; Phase I-Studien	Gemäß 5. Kapitel, § 5 Abs. 3 VerFO ist Ergebnisunsicherheit bei RCT am geringsten. (Evidenzklasse Ib) (3)
6 Studiendauer	1 - 3	Nicht eingeschränkt, da ereignisgesteuert	Nicht anwendbar	Klinische Studien in der Onkologie sind ereignisgesteuert, sodass eine Mindeststudiendauer nicht praktikabel ist.
7 Publikationstyp ^c	1 - 3	Vollpublikation oder Bericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht	Keine Primärpublikation, Review-Artikel, Abstract	Siehe Anforderungen der VerFO Abschnitt 4.2.2 (3)

a: Operationalisierungen siehe Abschnitt 4.3.1.3

b: Werden keine RCT identifiziert, wird auf die nächstbeste verfügbare Evidenz zurückgegriffen; die Kriterien Studientyp und Vergleichstherapie entfallen ggf..

c: Studien, deren Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister publiziert wurden (z. B. clinicaltrials.gov) können ebenfalls berücksichtigt werden.

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

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Übersicht über die bibliographischen Literaturrecherchen

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

- Für die Teilpopulation 1 (Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt) wurde die Studie ECOG-E1912 identifiziert und für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens im Vergleich zu FCR herangezogen.
- Für die Teilpopulationen 2 und 3 wurde keine direkte Evidenz identifiziert.
 - Ein adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher ist anhand der Studie ECOG-E1912 nicht möglich, da die Teilpopulationen 2 und 3 nicht ausreichend durch die Studienpopulation abgedeckt sind. Aus diesem Grund wurde, obwohl keine direkte Evidenz identifiziert wurde, keine weitere Literaturrecherche nach RCT mit dem Brückenkomparator für einen möglichen adjustierten indirekten Vergleich durchgeführt (siehe Tabelle 4-3).

Tabelle 4-3: Übersicht über durchgeführte Literaturrecherchen

Rechercheschritt	Thema der Recherche	Teilpopulation 1	Teilpopulation 2	Teilpopulation 3
1	Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	ja	ja	ja
	Evidenz identifiziert	ja	nein	nein
2	Suche nach RCT für einen adjustierten indirekten Vergleich	nein	nein	nein
	Evidenz identifiziert	-	-	-
3	Suche nach weiteren Untersuchungen mit der zVT für einen historischen Vergleich	nein	nein	nein
	Evidenz identifiziert	-	-	-

Abkürzungen: RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (*Randomized Controlled Trial*); zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie.

Zur Identifizierung von relevanten Primärpublikationen wird eine systematische bibliographische Literaturrecherchen durchgeführt (Suchzeitpunkt 03.08.2020). Diese erfolgt für die in Abschnitt 4.2.1 formulierte Fragestellung. Für die Recherche wird auf der Suchoberfläche von Ovid[®] jeweils einzeln in den Datenbanken *MEDLINE*, *EMBASE* und in der Datenbank *Cochrane Central Register of Controlled Trials* nach relevanten Treffern gesucht. Die Suchstrategie ist jeweils in Blöcken getrennt nach Indikation, Intervention und Studientypen aufgebaut und wird dabei auf die jeweilige Datenbank angepasst. Die Suche wurde auf englisch- und deutschsprachige Literatur beschränkt. Für die Einschränkung der Suche hinsichtlich des Studientyps auf randomisierte kontrollierte Studien wird der validierte und in der VerFO empfohlene *Wong-Filter*, sowie in *MEDLINE* zusätzlich der *Cochrane-Filter* verwendet (9, 10). Es werden ausschließlich in Fachzeitschriften veröffentlichte Vollpublikationen berücksichtigt. Die relevanten Publikationen werden anschließend wie im Abschnitt 4.2.3.2 beschrieben selektiert.

Die Ergebnisse der einzelnen Literaturrecherchen sind in Abschnitt 4.3.1.1.2 dargestellt. Die detaillierte Suchstrategie für die jeweilige Datenbank ist in Anhang 4-A dokumentiert.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 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 sowie Studienergebnisdatenbanken 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/ Studienergebnisdatenbanken clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/ Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 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 werden zur Identifizierung von relevanten Studien für die in Abschnitt 4.2.1 formulierte Fragestellung die Studienregister *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 das Arzneimittelinformationssystem (AMIS; <https://www.pharmnetbund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html>) sowie das Suchportal der europäischen Zulassungsbehörde *European Medical Agency* (EMA, <https://clinicaldata.ema.europa.eu>) nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien mit der Intervention Ibrutinib durchsucht (Suchzeitpunkt: 03.08.2020 bzw. 07.08.2020 (Internetseite des G-BA)). Auf die Verwendung der relevanten Zweifachkombination Ibrutinib mit Rituximab als Suchbegriff wird in dem ersten Schritt der Studienregistersuche verzichtet, um die Suche nicht übermäßig einzuschränken. Die Einschränkung der Suchergebnisse auf Studien mit der Intervention Ibrutinib in Kombination mit Rituximab erfolgt wie in Abschnitt 4.2.3.5 dargestellt im anschließenden Schritt der Selektion relevanter Studien.

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

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen². Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA 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 auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

² Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

Zur Identifizierung relevanter RCT aus veröffentlichten Nutzenbewertungsverfahren nach §35a SGB V wird die Internetseite des G-BA hinsichtlich der in Abschnitt 4.2.1 formulierten Fragestellung durchsucht (Suchzeitpunkt: 07.08.2020). Als Suchbegriffe werden der Wirkstoff (Ibrutinib) und der Handelsname (Imbruvica®) sowie die Produktbezeichnungen (PCI32765/PCI-32765/CRA032765/CRA-032765) verwendet. Im ersten Schritt werden die Suchergebnisse auf Inhalte zu Nutzenbewertungsverfahren eingeschränkt. In einem zweiten Schritt erfolgt wie in Abschnitt 4.2.3.5 beschrieben die Einschränkung der Suchergebnisse auf Studien im bewertungsrelevanten Anwendungsgebiet für die Wirkstoffkombination Ibrutinib in Kombination mit Rituximab.

Die detaillierte Suchstrategie ist in Anhang 4-B dargestellt. Die bei der Suche identifizierten Nutzenbewertungsverfahren mit den zugehörigen Vorgangsnummern, welche keine als relevant für die vorliegende Nutzenbewertung erachteten RCT enthalten, sind in Anhang 4-D aufgeführt. Relevante RCT werden unter Angabe der Vorgangsnummer des zugehörigen Nutzenbewertungsverfahrens in Tabelle 4-12 dargestellt.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. 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 werden von zwei Personen unabhängig voneinander unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 auf ihre Relevanz hin überprüft.

In einem ersten Schritt werden Publikationen ausgeschlossen, deren Titel und *Abstract* eindeutig eine Einstufung als *nicht relevant* zulässt. Bei Unklarheiten wird im nachfolgenden Schritt der Volltext gesichtet, um festzustellen, ob alle Einschlusskriterien erfüllt sind. Voneinander abweichende Einstufungen der beiden unabhängigen bewertenden Personen werden bis zur Konsensfindung diskutiert und ggf. unter Einbeziehung einer dritten bewertenden Person behoben. Bei Erfüllung aller Einschlusskriterien wird die betreffende Studie in den Studienpool der zu bewertenden Studien (Tabelle 4-13) eingeschlossen. Der Selektionsprozess wird elektronisch dokumentiert.

Suche in Studienregistern

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

Suche auf der Internetseite des G-BA

Die im Rahmen der Recherche identifizierten Nutzenbewertungsverfahren werden von zwei Personen unabhängig voneinander unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-2) auf ihre Relevanz hin geprüft. Im ersten Schritt werden die Angaben der Internetseite des G-BA zum jeweiligen Nutzenbewertungsverfahren bezüglich des vorliegenden therapeutischen Gebietes mit dem zu bewertenden Anwendungsgebiet abgeglichen. Wird das therapeutische Gebiet als potenziell relevant erachtet, werden in einem zweiten Schritt alle vorliegenden Module 4 des jeweiligen Nutzenbewertungsverfahrens hinsichtlich aller Einschlusskriterien 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 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 ECOG-E1912 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 fließen Aspekte des Studiendesigns, darunter die Erzeugung der Randomisierungssequenz, die Verdeckung der Gruppenzuteilung und die Verblindung von Studienteilnehmern und der behandelnden Personen, ein. Zudem wird untersucht, ob Verzerrungen bei der Berichterstattung der Ergebnisse vorliegen. Hierzu werden die Angaben im Studienprotokoll, im Studienbericht, im statistischen Analyseplan, in der Studienpublikation und in Studienregistern abgeglichen.

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

Ausgehend von dieser Bewertung wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene in *niedrig* oder *hoch* eingestuft. Eine Einteilung in *niedrig* wird vorgenommen, wenn eine relevante Verzerrung der Ergebnisse unwahrscheinlich und keine Anhaltspunkte für verzerrende Aspekte vorhanden sind, die bei Behebung die Grundaussage der Ergebnisse verändert hätten.

B. Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

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

Das Verzerrungspotenzial wird 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 erfolgt auf Studien- und Endpunktebene eine Kategorisierung der Ergebnissicherheit in *hoch*, *mäßig* und *gering*. Randomisierte Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial verfügen über eine hohe qualitative Ergebnissicherheit.

Bei randomisierten Studien mit hohem Verzerrungspotenzial wird von einer mäßigen qualitativen Ergebnissicherheit ausgegangen. Nicht randomisierten vergleichenden Studien wird eine geringe qualitative Ergebnissicherheit zugeordnet.

Für die Bewertung der Aussagekraft der randomisierten Studien wird 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 wird gemäß den Vorgaben des G-BA das Verzerrungspotenzial sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene bestimmt. Die Ergebnisse der Analyse werden auf Studienebene in Abschnitt 4.3.1.2.2 und auf Endpunktebene in Abschnitt 4.3.1 dargestellt. Dem Anhang 4-F ist die detaillierte Dokumentation zum Verzerrungspotenzial zu entnehmen.

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)³. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-⁴ bzw. STROBE-Statements⁵ 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 identifizierte und für die Ableitung des Zusatznutzens in diesem Dossier herangezogene Studie ECOG-E1912 erfolgt die Darstellung des Designs und der Methodik entsprechend den Anforderungen des CONSORT-Statements 2010 (11).

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

Die Methodik der eingeschlossenen Studie, die Interventionen sowie die Charakteristika der Studienpopulationen sind in Abschnitt 4.3.1 in Tabelle 4-14, Tabelle 4-15 und Tabelle 4-16 dargestellt.

³ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

⁴ 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.

⁵ 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.

Als Informationsquellen für die Beschreibung des Designs und der Methodik der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studie im Rahmen des CONSORT-Statements und in Abschnitt 4.3.1 werden Studienprotokoll, Studienbericht, statistischer Analyseplan, Studienpublikation und Einträge in Studienregistern herangezogen.

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.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

4.2.5.2.1 Patientencharakteristika

Für die in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie ECOG-E1912 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, werden folgende *Baseline*-Charakteristika dargestellt:

Demografische Charakteristika

- Alter
- Geschlecht
- Herkunft
- Ethnizität

Krankheitsspezifische Charakteristika

- Zeit seit Diagnosestellung bis zur Randomisierung
- *Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status* (ECOG PS) zu *Baseline*
- Kreatinin-Clearance
- Histologie bei Diagnose
- Rai-Stadium bei *Screening*
- Tumormasse (*Bulky Disease*)
- Beta-2-Mikroglobulin
- Zytopenie
 - Hämoglobin-Wert (≤ 110 g/L)
 - Thrombozytenzahl ($\leq 100 \times 10^9/L$)
 - Absolute Neutrophilenzahl (ANC; $\leq 1,5 \times 10^9/L$)
- Chromosomenanomalie
 - 11q-Deletion
 - TP53-Mutation
 - Immunoglobulin heavy-chain variable region (IGHV)-Status
 - Hochrisikoerkrankung (TP53-Mutation, 11q-Deletion oder IGHV unmutiert)

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*, *Gesundheitsbezogene Lebensqualität* und *Sicherheit und Verträglichkeit* herangezogen (3).

Die folgenden Angaben zur Operationalisierung, Validität und Patientenrelevanz der erhobenen Endpunkte beziehen sich auf die pivotale Studie ECOG-E1912.

Mortalität

Gesamtüberleben

Operationalisierung

Daten zum Gesamtüberleben wurden in der Studie ECOG-E1912 erhoben. Hierfür wurde der Zeitraum von Randomisierung bis Tod jeglicher Ursache erfasst.

Validität

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

Patientenrelevanz

Die Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit gilt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV als harter und patientenrelevanter Endpunkt (12). 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 ECOG-E1912 durch die *a priori* definierten Endpunkte *progressionsfreies Überleben (PFS)*, und *Gesamtansprechen (ORR)* operationalisiert.

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Operationalisierung

Das *progressionsfreie Überleben* ist der primäre klinische Endpunkt der Studie ECOG-E1912, dessen Ergebnisse daher aufgrund der Studienmethodik dargestellt werden.

Neben der Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit ist die Verlängerung der *progressionsfreien Zeit* ein Therapieziel bei der Behandlung der CLL. *Progressionsfreies Überleben* ist ein kombinierter Endpunkt aus den Nutzenkategorien Mortalität und Morbidität (Ansprechen). In der Studie ECOG-E1912 wurde hierfür die Zeitspanne von Randomisierung bis Krankheitsprogression oder dem Eintritt des Todes jeglicher Ursache definiert. Eine Krankheitsprogression wurde für Teilnehmer der Studie ECOG-E1912 anhand der iwCLL 2008-Kriterien (13) beurteilt. Die Kriterien wurden modifiziert, sodass entsprechend der Empfehlungen der Leitlinien des *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* das Auftreten einer isolierten behandlungsabhängigen Lymphozytose nicht berücksichtigt wurde (14).

Validität

Innerhalb klinischer Studien dokumentiert das progressionsfreie Überleben den direkten Effekt einer Behandlung auf die Erkrankung unter Verwendung objektiver und quantitativer Methodik und ist als wertvoller Endpunkt für klinische Studien mit krankheitsmodifizierend wirkenden Substanzen anerkannt (15, 16). Das Therapieziel der Progressionsfreiheit erhält seine Relevanz vor dem Hintergrund, dass unbehandelte oder unzureichend behandelte Patienten z. B. unter belastenden Symptomen oder lebensbedrohlichen Komplikationen leiden. Der Endpunkt *progressionsfreies Überleben* ist ein Maß für das Erreichen des oben genannten Therapieziels.

Das vorliegende Anwendungsgebiet ist durch häufige Rezidive geprägt, welche die weiteren Behandlungsoptionen mit jeder erneuten Progression zusätzlich einschränken. Diesem Aspekt wird daher ein besonderes Gewicht zugesprochen. *Progressionsfreies Überleben* ist ein wichtiger Endpunkt (17), da er den Zeitpunkt des erneuten Fortschreitens der Erkrankung angibt und somit im Studienverlauf früher interpretierbar ist als das Gesamtüberleben. In der CLL kann die Wirksamkeit der Therapie dadurch zu einem früheren Zeitpunkt bewertet werden.

Das progressionsfreie Überleben ist zudem klinisch relevant, da es auch bei Studien mit kleinen Fallzahlen oder einer kurzen Studiendauer robuste Aussagen über die Effektivität einer Therapie ermöglicht (18).

Patientenrelevanz

Die eigenständige Patientenrelevanz des Endpunktes *progressionsfreies Überleben* in Nutzenbewertungsverfahren ist Gegenstand national und international geführter, kontroverser Diskussionen (19). Auch im Plenum des G-BA bestehen unterschiedliche Auffassungen hinsichtlich der eigenständigen Patientenrelevanz des Endpunktes *progressionsfreies Überleben* (19). Als unstrittig kann jedoch die Bedeutung des Endpunktes innerhalb klinischer Studien zur Dokumentation des direkten Effekts einer Behandlung auf das Tumorwachstum unter Verwendung objektiver und quantitativer Methodik gelten. Progressionsfreies Überleben wird von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (*European Medicines Agency*, EMA) und der *Food and Drug Administration* (FDA) neben der Heilungsrate und dem Gesamtüberleben als einer der primären Studienendpunkte bei Studien zu Krebstherapien gefordert (15, 16). Aufgrund der unterschiedlichen Auffassungen bezüglich der eigenständigen Patientenrelevanz und der eindeutigen klinischen Relevanz wird das progressionsfreie Überleben zur Unterstützung dargestellt, aber nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Ansprechen

Operationalisierung

Das Ansprechen ist in der zur Bewertung herangezogenen Studie ECOG-E1912 operationalisiert als der Anteil an Studienteilnehmern, die während oder nach der Behandlung mit der Studienmedikation aber vor oder mit Beginn einer nachfolgenden CLL-Therapie ein partielles Ansprechen oder besser erreicht haben.

Gesamtansprechen wird dabei definiert als:

vollständiges Ansprechen (CR) + vollständiges Ansprechen mit unvollständiger Knochenmark-Rückgewinnung (CRi) + vollständiges klinisches Ansprechen (CCR) + knötchenförmiges partielles Ansprechen (nPR) + partielles Ansprechen (PR).

Vollständiges Ansprechen (CR + CRi) wird dabei definiert als:

vollständiges Ansprechen (CR) + vollständiges Ansprechen mit unvollständiger Knochenmark-Rückgewinnung (CRi).

Partielles Ansprechen wird dabei definiert als:

vollständiges klinisches Ansprechen (CCR) + knötchenförmiges partielles Ansprechen (nPR) + partielles Ansprechen (PR).

Diese Kriterien sind international anerkannt und werden in der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) aufgeführt (20).

Validität

Der Endpunkt wird als valide erachtet.

Patientenrelevanz

Das Erreichen einer bestmöglichen Remission mit rascher Symptomkontrolle und Normalisierung CLL-bedingter Komplikationen ist ein wesentliches Ziel der Behandlung. Der Endpunkt *Ansprechen* ist relevant für die Entscheidung über die Fortführung der eingeleiteten Therapie.

Der Endpunkt *Gesamtansprechen* wird berichtet, aber nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. *Vollständiges Ansprechen* und *partielles Ansprechen* werden nicht berichtet.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Functional Assessment of Cancer Therapy-Leukemia (FACT-Leu)

Operationalisierung

Im vorliegenden Anwendungsgebiet wird die gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels des FACT-Leu erfasst. Dieser krankheitsspezifische Fragebogen wurde speziell zur Erhebung der Lebensqualität von Leukämie-Patienten entwickelt. Der FACT-Leu stellt eine krankheits-spezifische Variante des *Functional Assessment of Cancer Therapy* (FACT)-Fragebogens dar (21). Er setzt sich aus den vier Subskalen des *Functional Assessment of Cancer Therapy-General Version* (FACT-G) zusammen, welche sich aus insgesamt 27 Fragen bestehen: körperliches Wohlbefinden (*Physical Well-being*; PWB - sieben Fragen), soziales/familiäres Wohlbefinden (*Social/Family Well-being*; SWB - sieben Fragen), emotionales Wohlbefinden (*Emotional Well-being*; EWB - sechs Fragen) und funktionelles Wohlbefinden (*Functional Well-being*; FWB - sieben Fragen) sowie den zusätzlichen Leukämie-spezifischen Belangen (*Leukemia-specific Subscale*; LeuS - 17 Fragen) zusammen. Typische Symptome der CLL wie Nachtschweiß, Gewichtsverlust oder Fieber werden durch die 17 krankheitsspezifischen Fragen erfasst. Die Erhebung der Daten bezieht sich auf das Befinden der vergangenen sieben Tage. Jede der Aussagen kann auf einer verbalen Rating Skala von „0 = überhaupt nicht“ über „1 = ein wenig“, „2 = mäßig“, „3 = ziemlich“ bis hin zu „4 = sehr“ durch den Patienten bewertet werden. Die Höhe des erzielten Summenscores korreliert mit der Lebensqualität des Patienten („0 = bestmöglich“ bis „108 = schlechtest möglich“).

Neben dem FACT-G werden zusätzlich zwei weitere zusammengesetzte Scores berücksichtigt: Der FACT-Leu-Gesamt-Score (FACT-Leu Total = PWB + SWB + EWB + FWB + LeuS) und der FACT-Leu-Studienergebnis-Score (FACT-Leu TOI = PWB + FWB + LeuS) (siehe Abbildung 4-1). Die Bewertung erfolgt auf einer Skala von 0-4.

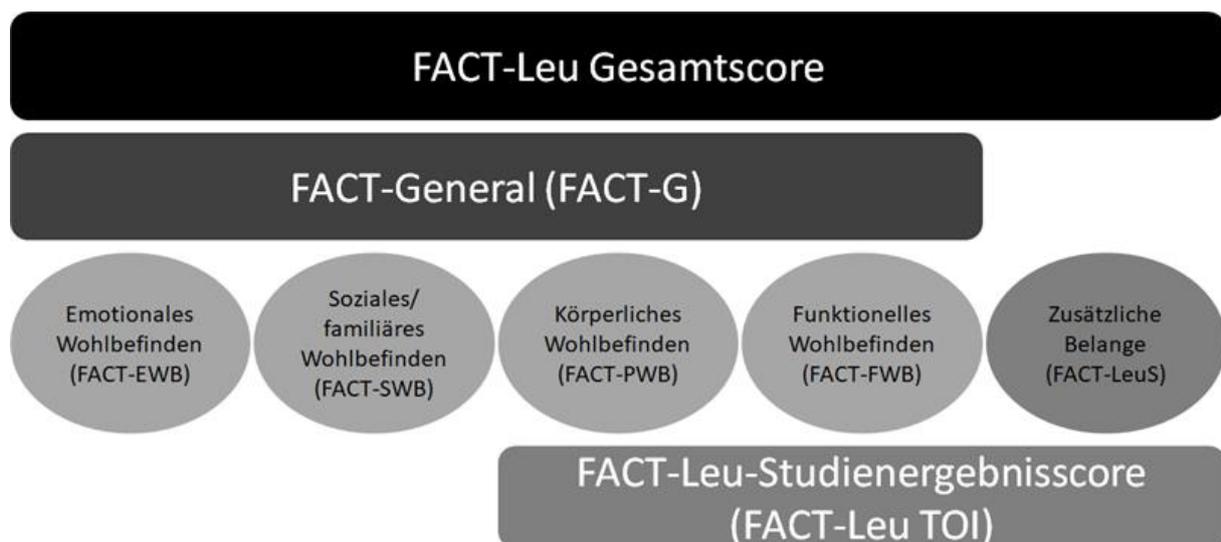


Abbildung 4-1: Aufbau des *Functional Assessment of Cancer Therapy-Leukemia*

Quelle: Darstellung in Anlehnung an (22)

Erhebungszeitpunkte:

- Innerhalb eines Zeitraums von 14 Tagen vor Randomisierung (zur *Baseline*)
- Anschließend erfolgt die Erhebung jeweils nach 3 und 6 Zyklen, nach 12 Monaten und im 2. und 3. Jahr jeweils alle 6 Monate unabhängig davon, ob die Patienten einen Progress hatten oder nicht
- Zum Zeitpunkt des Krankheitsprogresses

Validität

Der FACT Fragebogen ist standardisiert, validiert und gehört zusammen mit dem Fragebogen der *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) zu den am weitesten verbreiteten Instrumenten (18, 23).

Der FACT-Leu wurde unter Beteiligung von Patientinnen und Patienten mit akuter oder chronischer Leukämie entwickelt und in dieser Patientenpopulation validiert (23). Die Summenscores und Subskalen des FACT-Leu zeigten eine gute interne Konsistenz. Die *Retest-Reliabilität* wurde für alle Skalen bestätigt. Korrelationen mit anderen Instrumenten zur Messung der Lebensqualität unterstützen die konvergente Validität. Die Änderungssensitivität wurde anhand des Vergleichs der Veränderungen im FACT-Leu bei Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung (n = 8), Verschlechterung (n = 12) oder keiner Veränderung (n = 41) im Performance-Status untersucht. Die Veränderungen in den Subskalen fielen in den erwarteten Richtungen aus und waren zwischen den drei Patientengruppen signifikant unterschiedlich (23).

Patientenrelevanz

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten wird anhand des FACT-Leu adäquat operationalisiert und ist entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV als patientenrelevant zu betrachten (24).

Der Endpunkt *FACT-Leu TOI* wird im Rahmen einer MMRM Analyse berichtet und für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Zusätzlich werden ebenfalls die drei Subskalen zum *physischen Wohlbefinden* (PWB), zum *funktionellen Wohlbefinden* (FWB) und die *Leukämie spezifische Subskala* im Rahmen einer MMRM Analyse berichtet.

Sicherheit und Verträglichkeit

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

Unerwünschte Ereignisse (UE) wurden folgendermaßen definiert: Ein *unerwünschtes Ereignis* ist definiert als ein unbeabsichtigtes Anzeichen (inkl. anomaler Laborbefund), Symptom oder Erkrankung (neu auftretend oder Exazerbation), welches zeitlich mit der Einnahme eines Arzneimittels assoziiert ist.

Operationalisierung

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

Endpunkte	ECOG-E1912
Übersicht über UE ^a	<ul style="list-style-type: none"> • jegliches UE • jegliches UE \geq CTCAE-Grad 3 • UE, die zum Therapieabbruch führen (irgendeine bzw. alle Komponenten)
Detailldarstellung UE nach SOC und PT	<ul style="list-style-type: none"> • Jegliche unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Häufigkeit \geq 10 % und zusätzlich bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm • Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad \geq 3) nach SOC und PT mit einer Häufigkeit \geq 5 % und zusätzlich bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm • Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen nach SOC und PT ohne Schwellenwerte
UE von besonderem Interesse (schwere Blutungen) ^a	<ul style="list-style-type: none"> • alle hämorrhagischen Ereignisse Grad 3 oder höher • alle schwerwiegenden hämorrhagischen Ereignisse jeglicher Grade • Alle Blutungen oder Hämatome, die das zentrale Nervensystem betreffen jeglicher Grade
Zusätzliche UE Analysen	<ul style="list-style-type: none"> • UE, andere bösartige Erkrankungen
<p>a: Darstellung als Gesamtraten. Abkürzungen: bzw.: beziehungsweise; CTCAE: <i>Common Terminology Criteria of Adverse Events</i>; PT: <i>Bevorzugter Begriff (Preferred Term)</i>; SOC: Systemorganklasse (<i>System Organ Class</i>); SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis. Quelle: (4)</p>	

Sicherheit und Verträglichkeit werden in der Studie ECOG-E1912 als unter Behandlung auftretende unerwünschte Ereignisse (*Treatment-Emergent Adverse Event*, TEAE) erfasst. TEAEs sind dabei definiert als jegliche unerwünschte Ereignisse, die nach der Einnahme der ersten Dosis der Studienmedikation bis zu 30 Tage nach Einnahme der letzten Dosis der Studienmedikation auftraten oder einen Tag vor einer nachfolgenden antineoplastischen Therapie, die unabhängig vom Zeitpunkt des Auftretens vom Studienarzt als therapiebedingt eingestuft werden, oder die bereits zur *Baseline* vorlagen oder sich verschlechterten. Desweiteren wurden *unerwünschte Ereignisse* zu „anderen bösartigen Erkrankungen“ über die gesamte Studiendauer weiter erhoben und entsprechend in Modulabschnitt 4.3.1.3.1.5 separat dargestellt.

Die erhobenen unerwünschten Ereignisse wurden gemäß den CTCAE Version 4.0 mit Einstufung ihres Schweregrades gemeldet. Einzig die Einstufung der hämatologischen Toxizität für Dosisänderungen wurde wie im Protokoll beschrieben gemäß den IWCLL-Kriterien durchgeführt.

Wie in Abschnitt 3.9.3 des CSR angemerkt, war die *Case Report Form* (CRF) nicht darauf ausgelegt, innerhalb aller erhobenen unerwünschten Ereignisse schwerwiegende von nicht schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen zu unterscheiden, sodass es für eine post-hoc Analyse nicht möglich ist, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zu identifizieren und gesondert darzustellen. Aus diesem Grund ist es nicht möglich *SUE gesondert* auszuwerten bzw. für die vorliegende Nutzenbewertung heranzuziehen.

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 ECOG-E1912 sind in Tabelle 4-4 dargestellt.

Die Häufigkeit aller unerwünschten Ereignisse, die unter der Behandlung aufgetreten sind, wird für jede Behandlungsgruppe separat mittels SOC und PT dargestellt.

Im Studienprotokoll und im statistischen Analyseplan werden *unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse* nicht explizit spezifiziert. Der CSR definiert *schwere Blutungen* als *unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse*. Dabei handelt es sich um eine angepasste *Standardised MedDRA Query* (SMQ). Diese umfasst alle hämorrhagischen Ereignisse vom Grad 3 oder höher, alle schwerwiegenden hämorrhagischen Ereignisse jeglichen Grades und alle Blutungen oder Hämatome, die das zentrale Nervensystem betreffen. Alle relevanten PTs werden ausgewertet. Darüber hinaus werden im EPAR (25) Blutungen als SMQ (mit ausgeschlossenen Laborbegriffen) auf Basis von CTCAE jeglichen Grades berichtet. Die darunter aggregierten PT werden in Abschnitt (Abschnitt 4.3.1.3.1.5.2) dargestellt. Alle hämorrhagischen Ereignisse vom Grad 3 oder höher werden im Abschnitt zu *unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse (schwere Blutungen)* berichtet (Abschnitt 4.3.1.3.1.5.2). Die Blutungen als standardisierte SMQ (mit ausgeschlossenen Laborbegriffen) auf Basis von CTCAE jeglichen Grades werden für den Zuschnitt der FCR ungeeigneten Patienten entsprechend in Abschnitt 4.4.2 ergänzend präsentiert und diskutiert (Anhang 4-J).

Die *unerwünschten Ereignisse zu anderen bösartigen Erkrankungen* wurden laut Studienprotokoll über den gesamten Studienverlauf erhoben. Dazu zählen sowohl bösartige Erkrankungen, die während der Therapie auftraten und damit auch als unter Behandlung auftretende unerwünschte Ereignisse erfasst wurden, als auch bösartige Erkrankungen, die nach Therapieende auftraten und ausschließlich über die spezielle Second Primary Form im CRF gemeldet wurden.

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

1. Unerwünschtes Ereignis mit den Schwellenwerten *jedliches unerwünschte Ereignis mit Häufigkeit $\geq 10\%$, schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis mit Häufigkeit $\geq 5\%$, schweres unerwünschtes Ereignis \geq CTCAE-Grad 3 $\geq 5\%$ oder unerwünschtes Ereignis, das zum Therapieabbruch führt mit Häufigkeit $\geq 1\%$ identifiziert wird*

UND

2. Unerwünschtes Ereignis mit relevantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen

UND

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

Zusätzlich zur routinemäßigen Berichterstattung der *unerwünschten Ereignisse* wurden bestimmte *unerwünschte Ereignisse* in einer beschleunigten Art und Weise gemeldet (*expedited UE*) und über das Meldesystem für *unerwünschte Ereignisse* der *Cancer Therapy Evaluation Program-Adverse Event Reporting System (CTEP-AERS)* erfasst. Das Protokoll der Studie ECOG-E1912 erforderte eine beschleunigte Berichterstattung von besonderen *unerwünschten Ereignissen* ("*expedited UE*") in Abhängigkeit davon,

- ob die betroffene Person ein Studienmedikament oder ein kommerziell verfügbares Medikament oder beides erhalten hatte,
- welchen Schweregrad (CTCAE-Grad) das Ereignis hatte,
- ob eine Hospitalisierung oder eine Verlängerung eines Krankenhausaufenthalts im Zusammenhang mit dem unerwünschten Ereignis stand,
- wann das unerwünschte Ereignis auftrat und
- in welchem kausalen Zusammenhang das unerwünschte Ereignis vorlag.

Da „*expedited UE*“ in den beiden Studienarmen systematisch unterschiedlich erfasst wurden (vergleiche Tabelle 4-5) und damit keine Vergleiche zwischen den Studienarmen möglich sind, werden sie in diesem Dossier zur Nutzenbewertung nicht herangezogen.

Tabelle 4-5: Erhebung der „*expedited UE*“ im Interventions- und Kontrollarm der ECOG-E1912 Studie

Interventionsarm (Ibrutinib + Rituximab)	Kontrollarm (FCR)
<p>Ereignisse innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis: Alle SUE, die zu einem Krankenhausaufenthalt führen von ≥ 24 Stunden, und alle SUE Grade ≥ 3 unabhängig vom Krankenhausaufenthalt. Ausnahmen sind im Besonderen folgende Ereignisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neutrophilenanzahl erniedrigt und Trombozytenzahl erniedrigt müssen nur für Grad 5 berichtet werden • Anämie, Infektionen, Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – andere (Ausschlag) müssen nur für Grade ≥ 4 berichtet werden • Husten, Durchfall, Fatigue, freible Neutropenie, Fieber, Kopfschmerzen, Hämaturie, infusionsbedingt Reaktion, untere oder obere gastrointestinale Blutung, Lungenentzündung, Myalgie, Übelkeit, makulo-papulöser Hautausschlag, Sepsis, Infektion der oberen Atemwege und Erbrechen müssen nur für Grade ≥ 3 berichtet werden <p>Alle vermuteten oder bestätigten Pilzinfektionen jeglichen Grades, unabhängig vom Krankenhausaufenthalt. Alle schweren Blutungen.</p> <p>Ereignisse 30 Tagen nach der letzten Dosis: Alle zugehörigen SUE für die Grade ≥ 3. Alle zugehörigen SUE vom Grad 2, die zu einem Krankenhausaufenthalt führten oder als ein wichtiges medizinisches Ereignis angesehen werden.</p> <p>Weitere: Alle sekundären Malignome, die durch eine beliebige Krebstherapie, einschließlich der aktuellen Therapie, verursacht werden. Alle Schwangerschaften innerhalb von 90 Tagen nach der letzten Dosis.</p>	<p>Alle unerwarteten Grade ≥ 4 UEs.</p> <p>Alle Grad-5-Ereignisse, die innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis auftreten.</p> <p>Ereignisse vom Grad 5, die mehr als 30 Tage nach der letzten Dosis auftreten.</p> <p>Alle SUEs, die zu erheblichen Behinderungen/Unfähigkeiten, angeborenen Anomalien oder Geburtsfehlern führen.</p> <p>Alle sekundären Malignome, die durch eine beliebige Krebstherapie, einschließlich der aktuellen Therapie, verursacht werden.</p>
<p>Abkürzung: CTCAE: <i>Common Terminology Criteria of Adverse Events</i>; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis. Quelle: (4)</p>	

Validität

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

Patientenrelevanz

Das Auftreten unerwünschter Ereignisse ist entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV als patientenrelevant zu betrachten (24).

4.2.5.2.3 Analysepopulationen

Studienpopulation

Für die Studie ECOG-E1912 werden die Analysen der betrachteten Endpunkte an den folgenden Analysepopulationen aller Studienteilnehmer durchgeführt:

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

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

Teilpopulation 1 (FCR-geeignet): Für Patienten mit nicht vorbehandelter CLL, für die eine Therapie mit FCR infrage kommt.

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

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

Mit den Daten der ECOG-E1912 Studie ist es möglich durch einen entsprechenden Zuschnitt, die Teilpopulation der FCR-geeigneten Patienten darzustellen.

Die genaue Definition des Zuschnitts der Teilpopulationen 1 (FCR-geeignete Patienten) wird im Folgenden beschrieben.

Janssen-Cilag fragt im Rahmen des Beratungsgesprächs beim G-BA nach § 8 AM-NutzenV (Vorgangsnummer 2018-B-211) am 28. November 2018 konkret nach, welches die Kriterien zur Definition einer Population sind, für die eine Therapie mit FCR nicht infrage kommt (7). In seiner Niederschrift weist der G-BA darauf hin, dass die Abgrenzung der Patientenpopulation gemäß den Kriterien des allgemein anerkannten Stands der medizinischen Erkenntnisse erfolgen sollte. Sollte es für die jeweils herangezogene Definition keinen medizinischen Konsens geben, dann ist diese entsprechend unter Nennung der Entscheidungskriterien im Dossier darzulegen und zu begründen.

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

Teilpopulation 1: FCR-geeignete Patienten

Die Janssen-Cilag GmbH hat sämtliche vom G-BA vorgeschlagenen Kriterien bei der Abgrenzung der Teilpopulation berücksichtigt. Bei der Berücksichtigung der vorgeschlagenen Kriterien wurde ein besonders konservativer Ansatz verfolgt. Es müssen alle Bedingungen in Form einer UND-Verknüpfung erfüllt sein, um von einer sicheren Eignung für eine FCR Therapie ausgehen zu können.

Tabelle 4-6: Darstellung der berücksichtigten Einschlusskriterien und deren Definition für den Zuschnitt der Teilpopulation 1 der FCR-geeigneten Patienten

Kriterien ^a	Definition
TP53-Mutation	unmutiert
Kreatinin-Clearance ^b	≥ 70 ml/min
Autoimmun-Zytopenie ^c	--
Alter	≤ 65 Jahre
ECOG PS	< 2
CIRS	≤ 6
Anzahl der Thrombozyten	≥ 100.000/µl
Hämoglobin	≥ 10 g/dl

a: 17p-Deletion war ein Ausschlusskriterium der ECOG-E1912 Studie.
b: geschätzt mittels Cockcroft-Gault-Formel.
c: Wurde in der ECOG-E1912-Studie nicht erhoben/wurden keine Patienten identifiziert.

Abkürzungen: CIRS: *Cumulative Illness Rating Scale*; dl: Deziliter; ECOG PS: *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; g: Gramm; min: Minute; ml: Milliliter; TP53: *Tumor Protein p53*; µl: Mikroliter.

17p-Deletion/TP53-Mutation

Alle Patienten mit einer 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation wurden aus der Teilpopulation 1 der FCR-geeigneten Patienten ausgeschlossen, da Patienten mit 17p-Deletion/TP53-Mutation aufgrund des schlechten Ansprechens nicht für eine Chemo-Immuntherapie geeignet sind. Für diese Patienten stellt Ibrutinib als Einzelsubstanz die zVT dar. Patienten mit 17p-Deletion wurden aus der ECOG-E1912 ausgeschlossen. Für Patienten mit TP53-Mutation war eine Teilnahme an der Studie möglich.

Kreatinin-Clearance ≥ 70 ml/min

Alle Patienten aus der ECOG-E1912 Studie mit einer geschätzten Kreatinin-Clearance von ≥ 70 ml/min wurden in die Teilpopulation 1 eingeschlossen. Laut der Fachinformation von Fludarabin sollte bei Vorliegen einer Kreatinin-Clearance von < 70 ml/min keine volle Dosis von Fludarabin verabreicht werden. Vor diesem Hintergrund kann angenommen werden, dass ein Schwellenwert von ≥ 70 ml/min für eine Eignung der Patienten für eine FCR-Therapie spricht. Dieser Schwellenwert wird ebenfalls in der aktuellen S3-Leitlinie zur Behandlung der CLL als Voraussetzung für eine Therapie mit FCR angeführt (26).

Autoimmun-Zytopenie

In der Studie ECOG-E1912 wurde der Autoimmun-Zytopenie Status zum Studieneinschluss nicht erhoben. Aus diesem Grund kann dieses Kriterium beim Zuschnitt für die FCR-geeigneten Patienten nicht mitberücksichtigt werden.

Alter ≤ 65 Jahre

Die Abgrenzung des Alters ≤ 65 Jahre wird entsprechend der Angaben aus der S3-Leitlinie entnommen (26). Die S3-Leitlinie empfiehlt, dass körperlich fitte Patienten mit wenig Begleiterkrankungen ohne 17p-Deletion/TP53-Mutation bis maximal 65 Jahren in der Erstlinientherapie FCR angeboten wird. Die Evidenz für diesen *Cut-off* Wert stammt aus der CLL 10-Studie, in der sich zeigte, dass unter FCR im Vergleich zu Bendamustin in Kombination mit Rituximab insbesondere bei Patienten über 65 Jahren häufiger Nebenwirkungen auftraten und FCR damit bei diesen Patienten weniger gut verträglich war. Für Patienten ≤ 65 Jahre zeigte sich dieser Zusammenhang nicht, sodass FCR die präferierte Therapieoption für diese Patienten darstellt (27).

ECOG PS < 2

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

Cumulative Illness Rating Scale-Score (CIRS) ≤ 6

Die CIRS hat sich in Studien als nützliches Instrument zur Quantifizierung und Bewertung des Schweregrades der Begleiterkrankungen etabliert. Ein Gesamtscore von über 6 hat sich als geeignet erwiesen, um Patienten zu identifizieren, die aufgrund ihrer Komorbiditätslast keine volle Dosis Fludarabin erhalten sollten (20, 26). Aus diesem Grund wird ein CIRS Gesamtscore von ≤ 6 für den Zuschnitt der FCR-geeigneten Patienten herangezogen.

Mit der verwendeten CIRS-Skala werden keine durch die CLL induzierten Beschwerden, Komplikationen oder Organschäden bewertet. Daher ist die CIRS-Skala für die Beurteilung der Krankheitslast durch Komorbiditäten und damit des von der Grunderkrankung unabhängigen Gesundheitszustandes geeignet.

Kriterium Blutbildung

Im Beratungsgespräch mit dem G-BA am 28.11.2018 (Vorgangsnummer 2018-B-211) wurde empfohlen, ebenfalls die Thrombozytopenie und die Anämie als Kriterien hinsichtlich einer FCR-Eignung heranzuziehen (7). Bei mit Fludarabin behandelten Patienten wurde über schwere Knochenmarksuppression, insbesondere Anämie, Thrombozytopenie und Neutropenie, berichtet (28). Eine erniedrigte Anzahl der Thrombozyten führt, je nach Ausprägung, zu Erhöhung von Blutungsereignissen, die von leichten Blutungen bis hin zu schweren Blutungsereignissen führen können. Eine Anämie bedeutet u. a. eine Verminderung der Hämoglobin-Konzentration im Blut und dies kann klinische Folgen wie z. B: Blässe, Leistungsminderung, Konzentrationsschwäche und eine erhöhte Infektanfälligkeit zur Folge haben.

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

In der CLL erfolgt eine Stadieneinteilung entweder nach den Kriterien der Binet- oder der Rai-Klassifikation (26), um das individuelle Krankheitsstadium eines Betroffenen festzulegen. Beide Klassifikationssysteme berücksichtigen die Lymphozytenanzahl im Blut, die Anzahl betroffener Lymphknotenregionen, eine etwaige Milz- oder Lebervergrößerung sowie eine eventuell vorliegende Anämie oder Verminderung der Thrombozyten (Thrombopenie). Wenn keine Anämie oder Thrombopenie besteht und nur die Lymphknoten, Milz oder Leber vergrößert sind, spricht man von einem Binet-Stadium A oder B bzw. Rai-Stadium I oder II. Ein Binet-Stadium C bzw. Rai-Stadium III oder IV liegt immer dann vor, wenn eine Anämie (Hämoglobinkonzentration erniedrigt) oder eine Thrombopenie (Anzahl der Thrombozyten erniedrigt) besteht.

Gemäß der gewählten Zuschnittskriterien für eine FCR-Eignung entspricht dies einem Rai-Stadium $\leq \text{II}$ bzw. einem Binet Stadium von $\leq \text{B}$.

Teilpopulation 2: FCR-ungeeignete Patienten

Eine Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten lässt sich auf Basis der ECOG-E1912 Studie nicht darstellen, da keine FCR-ungeeigneten Patienten per Protokoll in die ECOG-E1912 Studie eingeschlossen waren.

Teilpopulation 3: 17p-Deletion / TP53-Mutation- oder CIT-ungeeignete Patienten

Eine Teilpopulation der 17p-Deletion/TP53-Mutation- oder Chemoimmuntherapie-ungeeigneten Patienten lässt sich auf Basis der ECOG-E1912 Studie nicht darstellen, da Patienten mit einer 17p-Deletion grundsätzlich aus der Studie ausgeschlossen waren.

Im Folgenden wird die Anzahl der Patienten aus der Analysepopulation für jede Teilpopulation dargestellt.

Tabelle 4-7: Analysepopulationen in der Studie ECOG-E1912

Studienpopulation	Ibrutinib + Rituximab	FCR	Gesamt	Angewendet auf folgende Endpunkte
Studienpopulation				
<i>Intention to treat</i> - Population	354	175	529	Gesamtüberleben, PFS, Ansprechen, FACT-Leu
<i>Safety</i> -Population	352	158	510	Sicherheit und Verträglichkeit
Teilpopulation 1 - FCR-geeignet				
<i>Intention to treat</i> - Population	141	65	206	Gesamtüberleben, PFS, Ansprechen, FACT-Leu
<i>Safety</i> -Population	141	65	206	Sicherheit und Verträglichkeit
Abkürzungen: FACT-Leu: <i>Functional Assessment of Cancer Therapy – Leukemia</i> ; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; PFS: Progressionsfreies Überleben (<i>Progression-free Survival</i>).				
Quelle: (4)				

4.2.5.2.4 Erläuterungen zur verwendeten statistischen Methodik

Wenn nicht anders angegeben, gelten die folgenden Erläuterungen zu den eingesetzten statistischen Methoden für die Studie ECOG-E1912. Die Auswertung der Endpunkte erfolgt unstratifiziert, da die Stratifizierungsfaktoren, die in der ECOG-E1912 Studie zur Randomisierung verwendet werden (Alter (< 60 Jahre vs. ≥ 60 Jahre); ECOG PS (0-1 vs. 2); Rai Stage (I/II vs. III/IV) und 11q-Deletion (ja vs. nein)), gut ausbalanciert sind. Sofern nicht anders angegeben, werden die 95 %-KI und p-Werte geeigneter zweiseitiger statistischer Tests mit einem Signifikanzniveau von 5 % dargestellt. Detaillierte Angaben zur Operationalisierung der analysierten Endpunkte finden sich in den entsprechenden Abschnitten dieses Moduls. Die Informationen zu den verwendeten Analysepopulationen finden sich in Tabelle 4-7. Die in diesem Abschnitt 4.2.5.2.4 gemachten Angaben gelten für alle in Abschnitt 4.3.1 dargestellten Datenschnitte.

Für den Endpunkt *progressionsfreies Überleben* wird das mediane progressionsfreie Überleben zu definierten Zeitpunkten mit der Kaplan-Meier-Methode bestimmt. Für den Vergleich der Therapiearme wird ein unstratifizierter 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 *progressionsfreie Überleben* wird das Hazard Ratio (HR) mit zugehörigem 95 %-KI und p-Wert mittels eines stratifizierten Cox Proportional Hazard-Modells mit dem Behandlungsarm als einzigen erklärenden Variablen berechnet.

Für den Endpunkt *Gesamtüberleben* erfolgt die Ereigniszeitanalysen analog zur Auswertung für das *progressionsfreie Überleben*.

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

Die erhobenen Daten für den Endpunkt *FACT-Leu TOI* werden im Rahmen eines gemischten Modells mit Messwiederholungen (*Mixed Model Repeated Measures*, MMRM) ausgewertet. Es werden Differenzen der Kleinste-Quadrate-Mittelwerte (Least Square Mean Differences, LSMD) berechnet, wobei als abhängige Variable die Veränderung gegenüber dem Basiswert verwendet wird. Als unabhängige Variablen werden im Modell Basiswert, Visite, Behandlung, Interaktion im Behandlungsarm zum Erhebungszeitpunkt und Patienten als zufälliger Effekt aufgenommen. Eine compound symmetry (Ko-)Varianzstruktur wurde in allen MMRM-Analysen verwendet, um die Konvergenz sicherzustellen. Kenward-Roger's Approximation wurde zur Schätzung der Freiheitsgrade verwendet.

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 das *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 HR mit zugehörigem 95 %-KI und p-Wert berechnet. Als einzige erklärende Variable dient der Behandlungsarm.

In einigen Fällen wurden Analysen zur Korrektur von Nullzellen durchgeführt. Für die Berechnung der Relativen Risiken mit Nullzellen-Korrektur kam das R Paket meta (Version 4.9.6) zum Einsatz. Wenn zusätzlich exakte p-Werte angegeben sind, wurden diese mit der Barnard-Methode unter Verwendung des R Pakets Barnard (Version 1.8) ermittelt.

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 nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁶ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁷ 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 geeigneter statistischer Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{8, 6} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), 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

⁶ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

⁷ 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.

⁸ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

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

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Sensitivitätsanalysen dienen zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse und Schlussfolgerungen gegenüber der Variation methodischer Faktoren. In der Zulassungsstudie ECOG-E1912 wurden zwei weitere präspezifizierte Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt *progressionsfreies Überleben* durchgeführt. Zum einen wurde das *progressionsfreie Überleben* als Investigator Untersuchung analysiert (Progressionsereignis gemessen über das Anprechen oder Tod) und zum anderen wurde das *progressionsfreie Überleben* als zensiertes Ereignis ausgewertet, wenn der Studienteilnehmer mindestens zwei Untersuchungstermine verpasst hat (197 Tage). Die Ergebnisse sind konsistent zu den hier dargestellten primären Analyseergebnissen für die gesamte Studienpopulation. Da für die Bewertung des Zusatznutzens die Teilpopulation der FCR-geeigneten Patienten herangezogen wird, werden die im statistischen Analyseplan definierten Sensitivitätsanalysen im vorliegenden Modul 4 nicht dargestellt.

Desweiteren wurden Sensitivitätsbetrachtungen durchgeführt, um die Robustheit der berichteten Daten in der vorliegenden Nutzenbewertung aufzuzeigen. Im Zuschnitt für die Teilpopulation 1 der FCR geeigneten Patienten zeigen sich im *Gesamtüberleben* lediglich Ereignisse im Kontrollarm. Die berichteten Analysen für das *Odds Ratio* und das *Relative Risiko* zeigen nach Korrektur der Nullzellen bereits einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten der Ibrutinibtherapie. Um hier den Effekt in einer zeitadjustierten Analyse ebenfalls aufzeigen zu können, wurde ein zusätzliches Ereignis für den Interventionsarm angenommen. Dieses zusätzliche Ereignis wurde für diejenigen Patienten, der zum frühesten Zeitpunkt im Interventionsarm zensiert wurde, direkt nach seiner Randomisierung simuliert, also zum ungünstigsten Zeitpunkt für den Effekt im Interventionsarm.

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 (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

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 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. 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 ECOG-E1912 wurden umfangreiche Subgruppenanalysen durchgeführt, um potenzielle Effektmodifikationen, d.h. klinische Faktoren, welche Effekte beeinflussen, zu untersuchen.

Die nachfolgende Tabelle 4-8 zeigt alle präspezifizierten Subgruppenanalysen der patientenrelevanten Endpunkte.

Tabelle 4-8: Präspezifizierte Subgruppenanalysen der Studie ECOG-E1912

Subgruppe	Subgruppenmerkmal (kategoriale Operationalisierung)	Wirksamkeits- endpunkte	Verträglichkeits- endpunkte
Alter	< 60 Jahre	x	x
	≥ 60 Jahre		
	< 65 Jahre		
	≥ 65 Jahre		
Geschlecht	männlich	x	x
	weiblich		
Ethnizität	weiß	x	x
	nicht weiß		
Rai Stadium	Stadium 0-II	x	x
	Stadium III-IV		
Hämoglobin	≤ 110 g/L	x	x
	> 110 g/L		
Trombozyten	≤ 100 x 10 ⁹ /L	x	x
	> 100 x 10 ⁹ /L		
ECOG PS	0	x	x
	1-2		
<i>Bulky Disease</i> ^a	Lymphknotendurchmesser < 5 cm	x	x
	Lymphknotendurchmesser ≥ 5 cm		
Kreatinin-Clearance	< 60 ml/min	x	x
	≥ 60 ml/min		

Subgruppe	Subgruppenmerkmal (kategoriale Operationalisierung)	Wirksamkeits- endpunkte	Verträglichkeits- endpunkte
Del 11p mutiert	ja	x	x
	nein		
Hohes Risiko (TP53 mutiert oder del 11q oder IGHV unmutiert)	ja	x	x
	nein		
Beta-2 microglobulin	≤ 3,5 mg/L	x	x
	> 3,5 mg/L		
IGHV	unmutiert	x	x
	mutiert		
<p>a: Das Vorhandensein von mind. einem Lymphknoten mit einem Durchmesser ≥ 5 cm wird als <i>Bulky Disease</i> definiert.</p> <p>Abkürzungen: cm: Zentimeter; Del: Deletion; ECOG PS: <i>Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status</i>; g: Gramm; IGHV: <i>Immunoglobulin Heavy Chain Variable Region</i>; L: Liter; min: Minute; mind.: mindestens; mg: Milligramm; ml: Milliliter; TP53: <i>Tumor Protein p53</i>.</p>			

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. 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*, *Gesamtansprechen*, *gesundheitsbezogene Lebensqualität* und die *Verträglichkeitsendpunkte* wird ein stratifiziertes Cox Proportional Hazard-Modell eingesetzt. Als Interaktions-p-Wert wird im Ergebnisteil der p-Wert des Interaktionsterms basierend auf einem *type III sums of squares* Test angegeben.

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

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

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

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen⁹. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche¹⁰ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹¹ und Rücker (2012)¹² vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz 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 ist¹³.

⁹ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDs und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.

¹⁰ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.

¹¹ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹² Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

¹³ Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{14, 15, 16}

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

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten 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 werden keine indirekten Vergleiche im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung durchgeführt.

¹⁴ 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.

¹⁵ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study *BMJ* 2011; 343 :d4909

¹⁶ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013; 4(4): 291-323.

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)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

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, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten 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 ggf. Datenschnitt	Therapiearme
ECOG-E1912	ja	nein	laufend	ereignisgesteuert	Behandlungsarm A: Ibrutinib + Rituximab Behandlungsarm B: Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab
Abkürzungen: ECOG: <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> ; ggf.: gegebenfalls; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>).					

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 Information: 03.08.2020

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 (<i>Randomized Controlled Trial</i>).	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

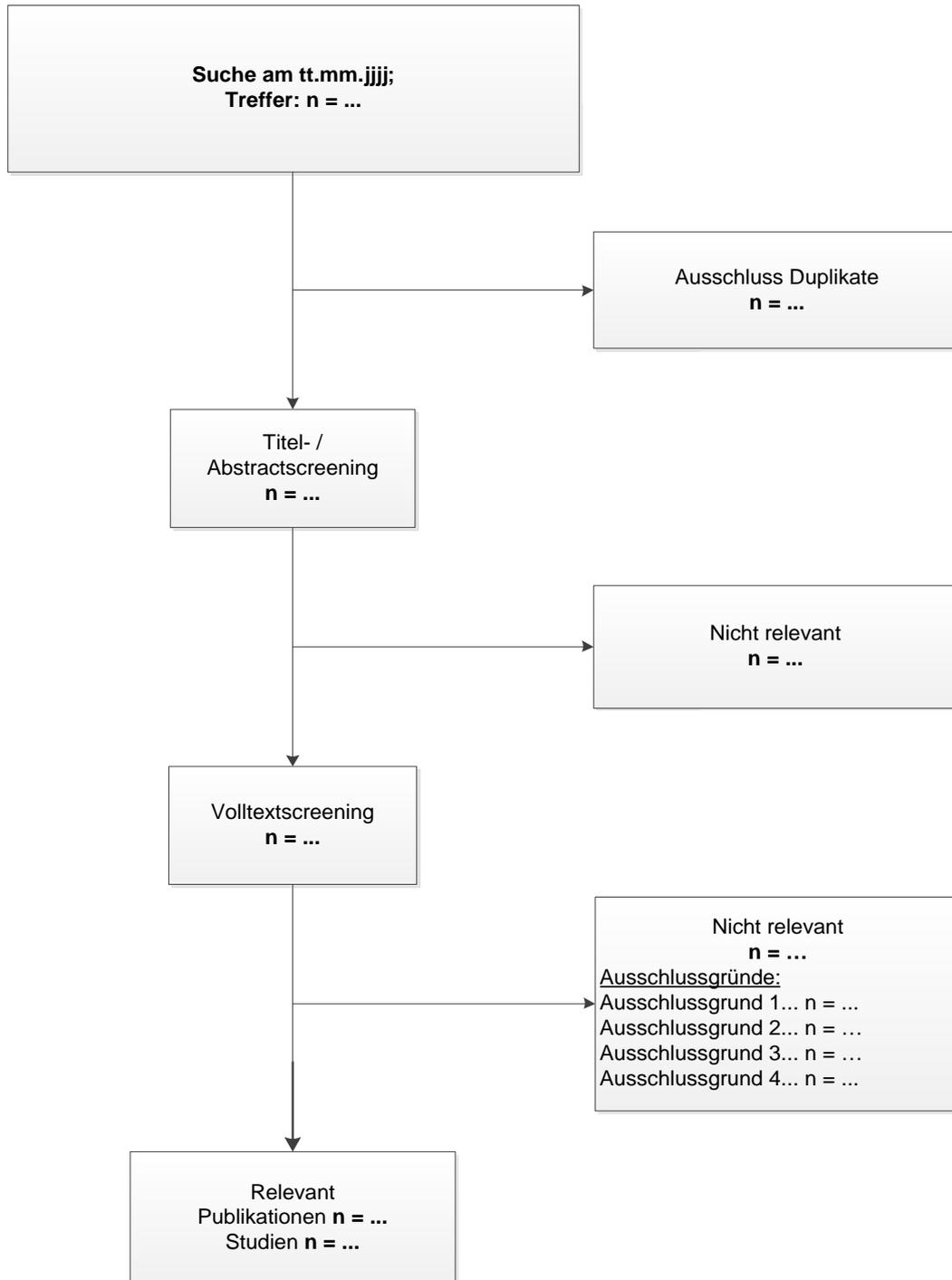


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Teilpopulation 1 (FCR-geeignet)

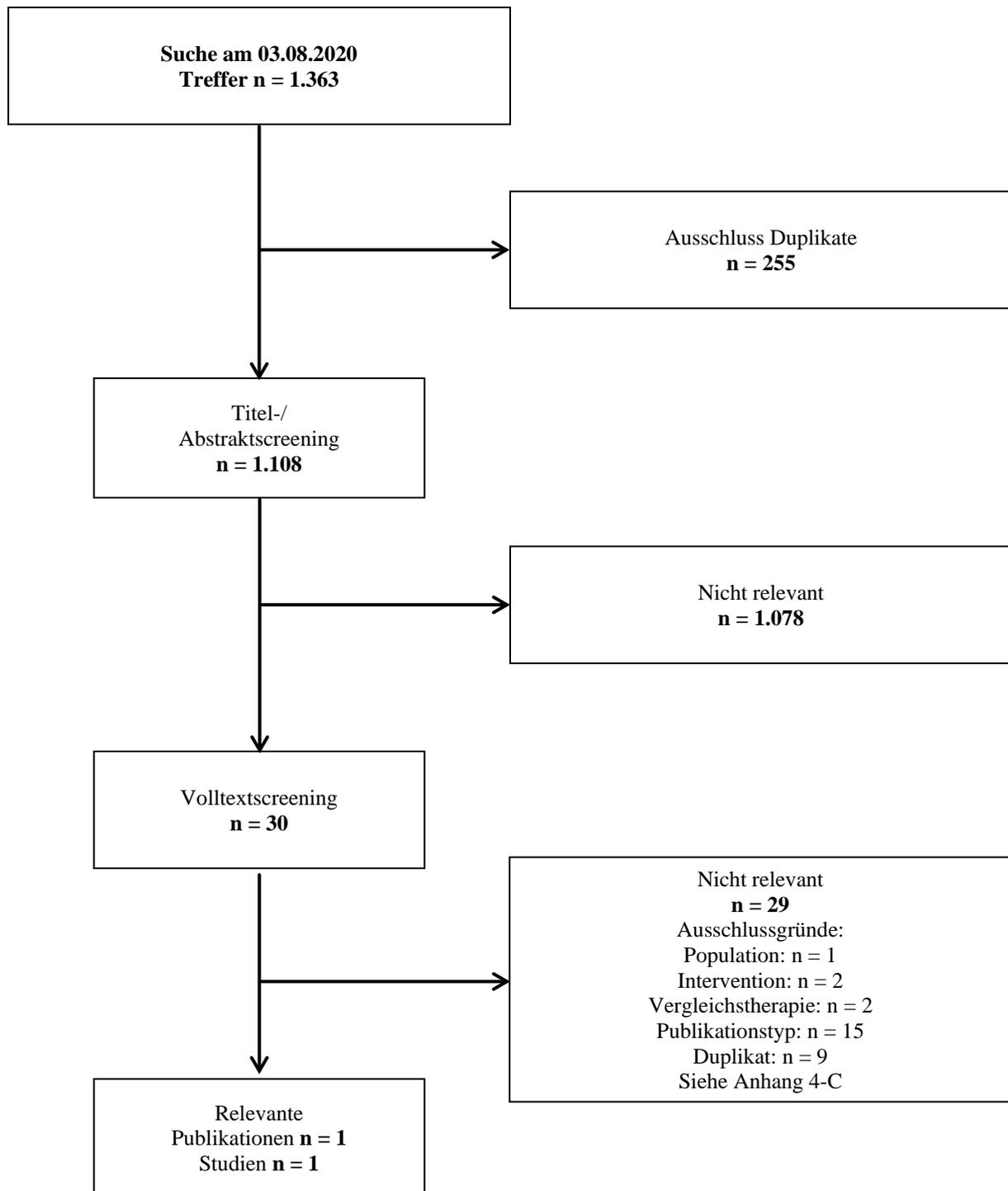


Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation 1

Die bibliografische Literaturrecherche fand am 03.08.2020 statt und erzielte insgesamt 1.363 Treffer. Nach Ausschluss der 255 Duplikate wurden Titel und Abstrakt der verbleibenden 1.108 Publikationen unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien (siehe Abschnitt 4.2.2) gesichtet.

Es wurde eine identifizierte Studie als relevant eingestuft und in die Bewertung eingeschlossen. Diese Studie liefert Evidenz für die Teilpopulation 1 FCR-geeignet.

Teilpopulation 2 (FCR-ungeeignet)

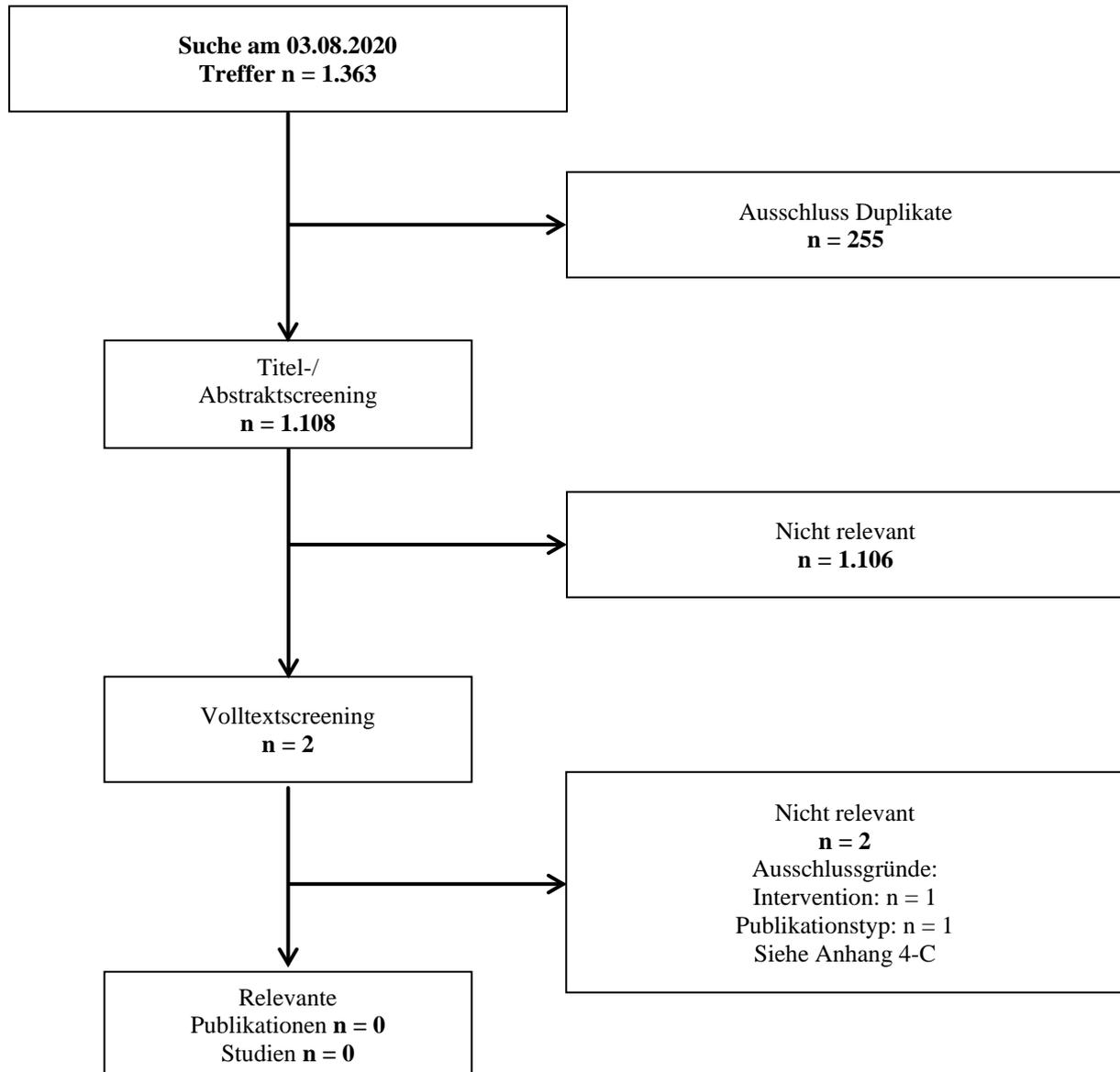


Abbildung 4-4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation 2

Die bibliografische Literaturrecherche fand am 03.08.2020 statt und erzielte insgesamt 1.363 Treffer. Nach Ausschluss der 255 Duplikate wurden Titel und Abstrakt der verbleibenden 1.108 Publikationen unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien (siehe Abschnitt 4.2.2) gesichtet.

Eine Kombinationstherapie aus Ibrutinib und Rituximab wurde ebenfalls in der A041202-Studie der ALLIANCE-Studiengruppe (ALLIANCE-Studie) untersucht. Die Investigator-initiierte Studie verglich Ibrutinib als Einzelsubstanz oder in Kombination mit Rituximab mit der Chemo-Immuntherapie Bendamustin+Rituximab bei nicht vorbehandelten CLL-Patienten ab 65 Jahren (1:1:1 Randomisierung) (29). Dabei war die Dosierung von Rituximab im Ibrutinib + Rituximab-Arm in der ALLIANCE-Studie mit 375 mg/m² Körperoberfläche (KOF) an Tag 1, 8, 15, 22 des zweiten Zyklus und jeweils Tag 1 des nachfolgenden Zyklus über insgesamt sechs Zyklen abweichend von der zulassungskonformen Dosierung für die Kombinationstherapie mit Ibrutinib. Aufgrund der nicht zulassungskonformen Dosierung im Interventionsarm wird die ALLIANCE-Studie nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. Die Ergebnisse der ALLIANCE-Studie waren ebenfalls nicht für die Zulassung von Ibrutinib in Kombination mit Rituximab eingereicht.

Für Teilpopulation 2 wurde in der Recherche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel keine relevante Studie eingeschlossen.

Teilpopulation 3 (17p-Deletion / TP53-Mutation oder CIT-ungeeignet)

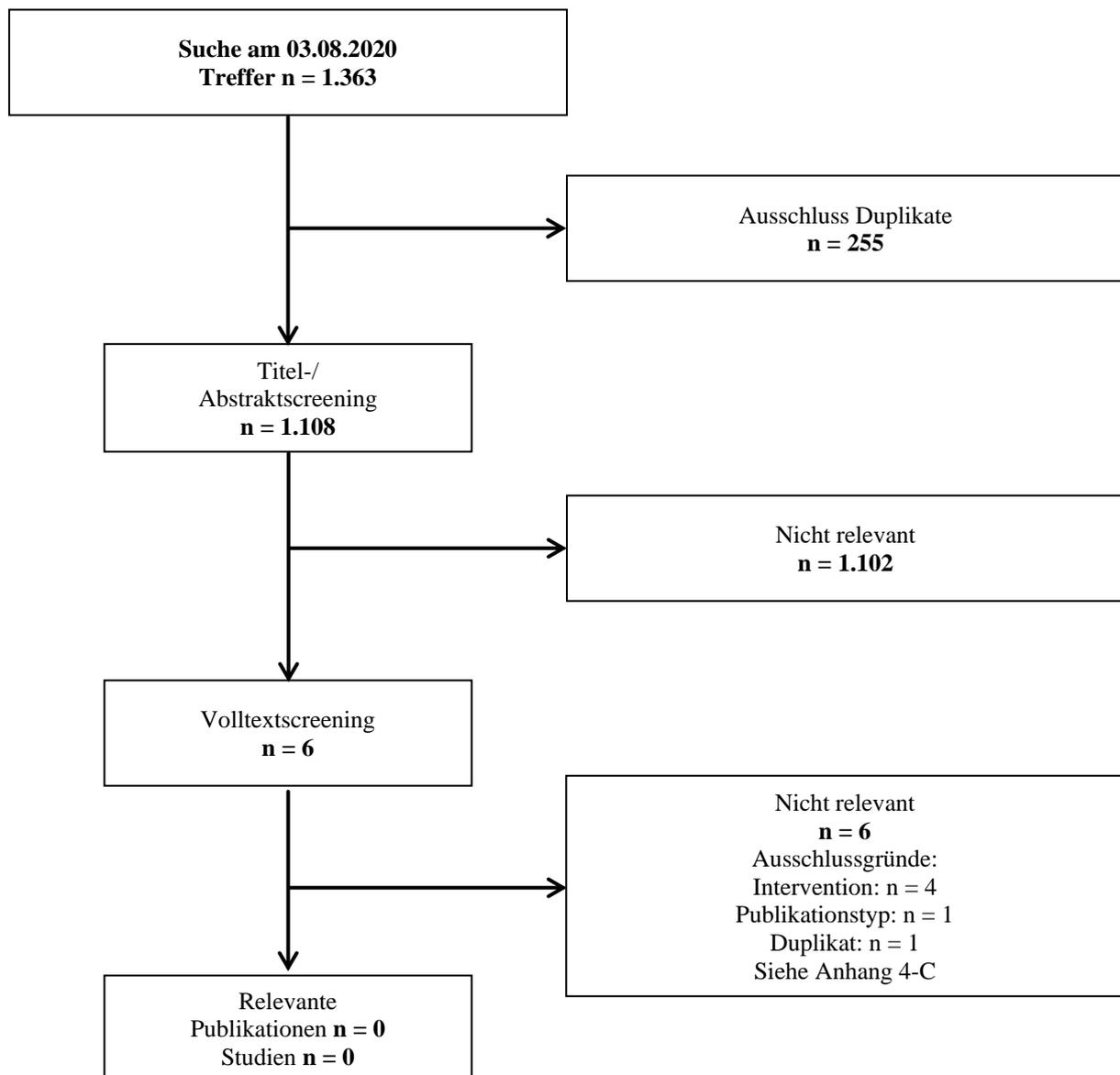


Abbildung 4-5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation 3

Die bibliografische Literaturrecherche fand am 03.08.2020 statt und erzielte insgesamt 1.363 Treffer. Nach Ausschluss der 255 Duplikate wurden Titel und Abstrakt der verbleibenden 1.108 Publikationen unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien (siehe Abschnitt 4.2.2) gesichtet.

Für Teilpopulation 3 wurde in der Recherche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel keine relevante Studie eingeschlossen.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank 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 / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank 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)
ECOG-E1912 ^b (NCT02048813)	ClinicalTrials.gov NCT02048813 (30) ICTRP (31)	ja	ja	laufend
<p>a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>b: Die Studie ECOG-E1912 wird als relevant für die Teilpopulation 1 in der Suche in Studienregistern nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel eingeschlossen.</p> <p>Abkürzungen: ICTRP: <i>International Clinical Trials Registry Platform Search Portal</i>; NCT: <i>National Clinical Trial</i>; RCT: <i>randomisierte kontrollierte klinische Studie (Randomized Controlled Trial)</i>.</p>				

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 Tabelle 4-11 haben den Stand 03.08.2020 bzw. 07.08.2020 (Internetseite des G-BA).

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*, *EU Clinical Trials Register*, *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal* und dem Arzneimittelinformationssystem sowie dem Suchportal der europäischen Zulassungsbehörde *European Medical Agency* durchgeführt (Suchzeitpunkt: 03.08.2020). 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 ECOG-E1912 wird in den Registern *Clinicaltrials.gov* und *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal* identifiziert.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). 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 bzw. Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[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 4-12: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Nicht zutreffend				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA. Abkürzungen: G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>).				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-12 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 4-12 haben den Stand 07.08.2020.

4.3.1.1.5 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, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) 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 aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 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 4-13: 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)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
Nicht zutreffend						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
ECOG-E1912	ja	nein	ja	ja (4)	ja (30) ICTRP (31)	ja (2)
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p> <p>Abkürzungen: G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ggf.: gegebenfalls; ICTRP: <i>International Clinical Trials Registry Platform Search Portal</i>; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>); z. B.: zum Beispiel.</p>						

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. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
ECOG- E1912/PCYC- 1126e-CA	RCT, Phase III, nicht verblindet, zwei-armig, parallel	Patienten mit unbehandelter CLL im Alter ≥ 18 Jahre bis ≤ 70 Jahre	<u>Gruppe A (n = 354):</u> Ibrutinib Zyklus 1-7: Tägliche, orale Einnahme von 420 mg für 28 Tage (+/- 4 Tage) Ab Zyklus 7: Tägliche, orale Einnahme von 420 mg Ibrutinib bis zur Krankheitsprogression Rituximab Zyklus 2: 50 mg/m ² intravenös (i. v.) an Tag 1 von Zyklus 2 325 mg/m ² i. v. an Tag 2 von Zyklus 2 Zyklus 3-7: 500 mg/m ² i. v. an Tag 1	<u>Behandlungsphase:</u> Behandlung mit Ibrutinib (1 Zyklus) gefolgt von 6 Zyklen Ibrutinib in Kombination mit Rituximab. Anschließend Verabreichung von Ibrutinib bis zur Krankheitsprogression, Tod oder anderen Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch <u>Primärer Datenschnitt:</u> Juli 2018 Nachträglich erfolgte ein 2. Datenschnitt für die EMA für die Endpunkte OS und PFS <u>Follow-up-Phase:</u> Beginn nach Krankheits- progression über eine Gesamtdauer von 10 Jahren. In den ersten 2 Jahren erfolgt das <i>Follow-up</i> alle 3 Monate, in den Jahren 3 bis 5 alle 6 Monate und in den Jahren 6 bis 10 alle 12 Monate	USA 03/2014 – 03/2020	<u>Primärer Endpunkt:</u> PFS <u>Weitere Endpunkte</u> OS, PFS in Hochrisiko- populationen (TP53- Mutation, del 11q oder nicht mutiertes IGHV), FACT-Leu TOI- Score, Gesamtansprechen, unerwünschte Ereignisse

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
			<p><u>Gruppe B (n = 175):</u> Fludarabinphosphat Zyklus 1-6: 25 mg/m² i. v. an Tag 1, 2 und 3 über 30 Minuten</p> <p>Cyclophosphamid Zyklus 1-6: 250 mg/m² i. v. an Tag 1, 2 und 3 über 30 Minuten</p> <p>Rituximab Zyklus 1 50 mg/m² i. v. an Tag 1 325 mg/m² i. v. an Tag 2 Zyklus 2-6 500 mg/m² i. v. an Tag 1</p>			
<p>Abkürzungen: CLL: chronische lymphatische Leukämie; del: Deletion; etc.: <i>et cetera</i>; FACT-Leu: <i>Functional Assessment of Cancer Therapy – Leukemia</i>; ggf.: gegebenfalls; IGHV: <i>Immunoglobulin Heavy Chain Variable Region</i>; i. v.: intravenös; m²: Quadratmeter; mg: Milligramm; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; OS: Gesamtüberleben (<i>Overall Survival</i>); PFS: progressionsfreies Überleben (<i>Progression-free Survival</i>); RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>); TOI: <i>Trial Outcome Index</i>; TP53: <i>Tumor Protein p53</i>; USA: Vereinigte Staaten von Amerika (<i>United States of America</i>); z. B.: zum Beispiel.</p>						

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

Studie	Gruppe A	Gruppe B
ECOG-E1912/PCYC-1126e-CA	<p>Behandlung mit Ibrutinib (1 Zyklus) gefolgt von 6 Zyklen Ibrutinib in Kombination mit Rituximab. Jeder Zyklus umfasst 28 Tage. Anschließende Verabreichung von Ibrutinib bis zur Krankheitsprogression.</p> <p>Ibrutinib Zyklus 1-7: Tägliche, orale Einnahme von 420 mg für 28 Tage (+/- 4 Tage) Ab Zyklus 7: Tägliche, orale Einnahme von 420 mg Ibrutinib bis zur Krankheitsprogression</p> <p>Rituximab Zyklus 2: 50 mg/m² intravenös (i.v.) an Tag 1 von Zyklus 2 325 mg/m² i.v. an Tag 2 von Zyklus 2 Zyklus 3-7: 500 mg/m² i.v. an Tag 1</p>	<p>Behandlung mit FCR über 6 Zyklen. Jeder Zyklus umfasst 28 Tage.</p> <p>Fludarabinphosphat Zyklus 1-6: 25 mg/m² i.v. an Tag 1, 2 und 3 über 30 Minuten</p> <p>Cyclophosphamid Zyklus 1-6: 250 mg/m² i.v. an Tag 1, 2 und 3 über 30 Minuten</p> <p>Rituximab Zyklus 1: 50 mg/m² i.v. an Tag 1 325 mg/m² i.v. an Tag 2 Zyklus 2-6: 500 mg/m² i.v. an Tag 1</p>
<p>Abkürzungen: FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; i. v. intravenös; m²: Quadratmeter; mg: Milligramm; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>).</p>		

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen (Studie ECOG-E1912) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Analysepopulation/ Merkmal	Hauptanalyse (FCR-geeignet)		Studienpopulation	
	Ibrutinib + Rituximab	FCR	Ibrutinib + Rituximab	FCR
N	141	65	354	175
Alter (Jahre)				
Mittelwert (SD)	55,11 (6,87)	54,18 (7,29)	56,71 (7,49)	56,75 (7,22)
Median	56,0	55,0	58,0	57,0
Spanne	31,00; 65,00	28,00; 65,00	31,0; 70,0	28,0; 70,0
Altersgruppen [n (%)]				
< 60 Jahre	98 (69,5 %)	47 (72,3 %)	209 (59,0 %)	105 (60,0 %)
≥ 60 Jahre	43 (30,5 %)	18 (27,7 %)	145 (41,0 %)	70 (40,0 %)
< 65 Jahre	136 (96,5 %)	62 (95,4 %)	311 (87,9 %)	155 (88,6 %)
≥ 65 Jahre	5 (3,5 %)	3 (4,6 %)	43 (12,1 %)	20 (11,4 %)
Geschlecht [n (%)]				
m	101 (71,6 %)	45 (69,2 %)	236 (66,7 %)	120 (68,6 %)
w	40 (28,4 %)	20 (30,8 %)	118 (33,3 %)	55 (31,4 %)
Herkunft [n (%)]				
amerikanischer Ureinwohner oder Ureinwohner Alaskas	0 (0,0 %)	1 (1,5 %)	0 (0,0 %)	1 (0,6 %)
asiatisch	1 (0,7 %)	1 (1,5 %)	6 (1,7 %)	3 (1,7 %)
schwarz/afroamerikanisch	6 (4,3 %)	3 (4,6 %)	22 (6,2 %)	6 (3,4 %)
hawaiianisch/ Pazifik- Insulaner	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
kaukasisch	131 (92,9 %)	58 (89,2 %)	318 (89,8 %)	160 (91,4 %)
mehrere	0 (0,0 %)	1 (1,5 %)	0 (0 %)	1 (0,6 %)
nicht berichtet/ unbekannt	2 (1,4 %)	1 (1,5 %)	8 (2,3 %)	4 (2,3 %)
Ethnizität [n (%)]				
lateinamerikanisch oder hispanisch	3 (2,1 %)	1 (1,5 %)	7 (2,0 %)	3 (1,7 %)
nicht latein-amerikanisch oder hispanisch	133 (94,3 %)	61 (93,8 %)	334 (94,4 %)	167 (95,4 %)
nicht berichtet/ unbekannt	5 (3,5 %)	3 (4,6 %)	13 (3,7 %)	5 (2,9 %)

Analysepopulation/ Merkmal	Hauptanalyse (FCR-geeignet)		Studienpopulation	
	Ibrutinib + Rituximab	FCR	Ibrutinib + Rituximab	FCR
Zeit seit Diagnosestellung bis zur Randomisierung (Monate)				
n	140	65	353	175
Mittelwert (SD)	24,71 (38,62)	29,79 (35,39)	32,1 (42,81)	32,5 (34,92)
Median	9,69	16,95	18,1	22,5
Spanne	0,07; 341,78	0,26; 167,49	0,03; 341,8	0,03; 167,5
Histologie^a [n (%)]				
CLL	116 (82,3 %)	59 (90,8 %)	311 (87,9 %)	155 (88,6 %)
SLL	25 (17,7 %)	6 (9,2 %)	43 (12,1 %)	20 (11,4 %)
RAI Stadium [n (%)]				
0/I/II	117 (83,0 %)	56 (86,2 %)	198 (55,9 %)	103 (58,9 %)
III/IV	24 (17,0 %)	9 (13,8 %)	156 (44,1 %)	72 (41,1 %)
Bulky Disease^b [n (%)]				
≥ 10 cm	11 (7,8 %)	5 (7,7 %)	26 (7,3 %)	13 (7,4 %)
< 10 cm	126 (89,4 %)	57 (87,7 %)	319 (90,1 %)	152 (86,9 %)
≥ 5 cm	51 (36,2 %)	25 (38,5 %)	134 (37,9 %)	60 (34,3 %)
< 5 cm	86 (61,0 %)	37 (56,9 %)	211 (59,6 %)	105 (60,0 %)
Zytopenie				
Hämoglobin ≤ 110 g/L	22 (15,6 %)	8 (12,3 %)	114 (32,2 %)	53 (30,3 %)
Thrombozyten ≤ 100x10 ⁹ /L	1 (0,7 %)	0 (0,0 %)	76 (21,5 %)	42 (24,0 %)
Absolute Neutrophilenzahl ≤ 1,5x10 ⁹ /L	10 (7,1 %)	4 (6,2 %)	38 (10,7 %)	15 (8,6 %)
Eins der drei genannten	31 (22,0 %)	12 (18,5 %)	173 (48,9 %)	83 (47,4 %)
ECOG PS [n (%)]				
0	78 (55,3 %)	39 (60,0 %)	226 (63,8%)	109 (62,3%)
1	63 (44,7 %)	26 (40,0 %)	119 (33,6%)	63 (36,0%)
2	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	9 (2,5%)	3 (1,7%)
Kreatinin-Clearance (mL/min)				
n	141	65	352	158
Mittelwert (SD)	108,0 (30,5)	123,9 (47,6)	99,9 (32,22)	106,7 (42,92)
Median	99,9	108,4	94,5	98,5
Spanne	70,3; 235,1	76,2; 368,2	41,0; 242,1	34,0; 368,2
< 60	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	29 (8,2 %)	13 (7,4 %)
≥ 60	141 (100,0 %)	65 (100,0 %)	323 (91,2 %)	145 (82,9 %)

Analysepopulation/ Merkmal	Hauptanalyse (FCR-geeignet)		Studienpopulation	
	Ibrutinib + Rituximab	FCR	Ibrutinib + Rituximab	FCR
< 70	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	51 (14,4 %)	26 (14,9 %)
≥ 70	141 (100,0 %)	65 (100,0 %)	301 (85,0 %)	132 (75,4 %)
fehlend	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	2 (0,6 %)	17 (9,7 %)
Beta2-Microglobulin (mg/L)				
≤ 3,5	80 (56,7 %)	35 (53,8 %)	171 (48,3 %)	91 (52,0 %)
> 3,5	61 (43,3 %)	30 (46,2 %)	180 (50,8 %)	84 (48,0 %)
fehlend	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	3 (0,8 %)	0 (0,0 %)
Erhöhtes Risiko (TP53-Mutation, del 11q oder nicht mutiertes IGHV) ^c [n (%)]				
ja	102 (72,3 %)	32 (49,2 %)	230 (65,0 %)	83 (47,4 %)
nein	39 (27,7 %)	33 (50,8 %)	124 (35,0 %)	92 (52,6 %)
TP53 [n (%)]				
nicht mutiert	141(100,0 %)	65 (100,0 %)	27 (7,6 %)	4 (2,3 %)
mutiert	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	272 (76,8 %)	130 (74,3 %)
unbekannt	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	55 (15,5 %)	41 (23,4 %)
del 11q [n (%)]				
ja	37 (26,2 %)	15 (23,1 %)	78 (22,0 %)	39 (22,3 %)
nein	103 (73,0 %)	50 (76,9 %)	274 (77,4 %)	136 (77,7 %)
unbekannt	1 (0,7 %)	0 (0,0 %)	2 (0,6 %)	0 (0,0 %)
IGHV [n (%)]				
nicht mutiert	98 (69,5 %)	32 (49,2 %)	210 (59,3 %)	71 (40,6 %)
mutiert	28 (19,9 %)	20 (30,8 %)	69 (19,5 %)	43 (24,6 %)
unbekannt	15 (10,6 %)	13 (20,0 %)	75 (21,2 %)	61 (34,9 %)
<p>a: Die SLL wird beim <i>Screening</i> durch $ALC < 5 \times 10^9/L$ identifiziert.</p> <p>b: Das Vorhandensein von mind. einem Lymphknoten mit einem Durchmesser ≥ 5 cm zum Zeitpunkt des Screenings wird als <i>Bulky Disease</i> definiert.</p> <p>c: Es wurden zwei Patienten mit del 17p in den Ibrutinib + Rituximab-Arm aufgenommen, beide Patienten sind sowohl TP53 als auch IGHV mutiert. „Ja“ beinhaltet Patienten mit ≥ 1 der drei Risikofaktoren: TP53-Mutation, del 11q IGHV unmutiert. „Nein“ schließt alle anderen Probanden ein.</p> <p>Abkürzungen: ACL: absolute Lymphozytenanzahl (<i>Absolute Lymphocyte Count</i>); CLL: chronische lymphatische Leukämie; cm: Zentimeter; del: Deletion; ECOG PS: <i>Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status</i>; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; g: Gramm; IGHV: <i>Immunoglobulin Heavy Chain Variable Region</i>; L: Liter; m: männlich; mg: Milligramm; min.: Minute; mL: Milliliter; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>); SD: Standardabweichung (<i>Standard Deviation</i>); SLL: kleinzelliges lymphozytisches Lymphom (<i>Small Lymphocytic Lymphoma</i>); TP53: <i>Tumor Protein p53</i>; w: weiblich.</p>				

Tabelle 4-17: Übersicht zur Studiendisposition (Studie ECOG-E1912) für die Teilpopulation 1 der FCR-geeigneten Patienten

ECOG-E1912	Teilpopulation 1 (FCR-geeignete Patienten)	
	Ibrutinib + Rituximab (N = 141)	FCR (N = 65)
Therapiestatus N (%)		
Patienten, die keine Therapie erhielten	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Patienten, die aktuell noch eine Therapie erhalten	115 (81,6 %)	0 (0,0 %)
Patienten mit abgeschlossener Therapie	0 (0,0 %)	49 (75,4 %)
Patienten, die ihre Therapie abgebrochen haben (discontinued)	26 (18,4 %)	16 (24,6 %)
Hauptgrund für den Therapieabbruch N (%)		
Progression der Erkrankung	6 (4,3 %)	0 (0,0 %)
Unerwünschte Ereignisse	15 (10,6 %)	8 (12,3 %)
Alternative Therapien	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Komplikation durch andere Erkrankung	2 (1,4 %)	2 (3,1 %)
Tod	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Widerruf der Einverständniserklärung durch Studienteilnehmer	1 (0,7 %)	1 (1,5 %)
Andere	2 (1,4 %)	0 (0,0 %)
Studiendisposition N (%)		
Weiterhin in Studienbehandlung	115 (81,6 %)	0 (0,0 %)
Follow up und nicht mehr in Studienbehandlung	23 (16,3 %)	50 (76,9 %)
Nicht mehr in der Studie	3 (2,1 %)	15 (23,1 %)
davon Tod	0 (0,0 %)	6 (9,2 %)
davon Widerruf der Einverständniserklärung	3 (2,1 %)	9 (13,8 %)
Abkürzungen: FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population. Quelle: (32)		

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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

4.3.1.2.1.1 Studiendesign

Die ECOG-E1912 Studie ist eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign, bei der weder Studienteilnehmer noch Prüffärzte verblindet waren.

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

4.3.1.2.1.2 Studienpopulation

Es wurden erwachsene Patienten mit unbehandelter CLL oder SLL in die Studie eingeschlossen, deren Erkrankung in Übereinstimmung mit den IWCLL-Kriterien (13) diagnostiziert wurde. Die Patienten waren 70 Jahre oder jünger und wurden im Verhältnis 2:1 in die Studie eingeschlossen. Dabei erfolgte die Randomisierung nachfolgenden Stratifikationsfaktoren: Alter (< 60 Jahre vs. ≥ 60 Jahre), ECOG (0-1 vs. 2), Krankheitsstatus nach dem Rai Stage (I-II vs. III-IV) und zytogenetischer Status zur Baseline (Deletion 11q23 vs. andere).

Von den insgesamt N = 529 randomisierten Studienteilnehmern erhielten n = 510 Patienten mindestens eine Dosis des Studienmedikaments (ECOG-E1912 Studie: Interventionsarm n = 352 vs. Kontrollarm n = 158; Teilpopulation 1 FCR geeignete Patienten: Interventionsarm n = 141 vs. Kontrollarm n = 65).

4.3.1.2.1.3 Intervention

Ibrutinib

- Tägliche, orale Einnahme von 420 mg Ibrutinib bis zur Krankheitsprogression
- Die erste Dosis Ibrutinib wird nach Eintreffen des Patienten im Studienzentrum verabreicht (Tag 1 +/- 4 Tage). Der Wirkstoff sollte zur selben Tageszeit mit 240 ml Wasser im Ganzen eingenommen werden 30 Minuten vor oder 2 Stunden nach einer Mahlzeit.

Rituximab

- Zyklus 2:
50 mg/m² an Tag 1 intravenös verabreicht über 4 Std.
325 mg/m² an Tag 2 intravenös je 50 mg/Stunde alle 30 Minuten bis auf max. 400 mg je Std.
- Zyklus 3-7:
500 mg/m² an Tag 1 intravenös je 100 mg/Stunde alle 30 Minuten bis auf max. 400 mg je Std.

Eine Zykluslänge entspricht dabei 28 Tagen.

4.3.1.2.1.4 Vergleichstherapie

Rituximab

- Zyklus 1:
50 mg/m² an Tag 1 intravenös verabreicht über 4 Std.
325 mg/m² an Tag 2 intravenös je 50 mg/Stunde alle 30 Minuten bis auf max. 400 mg je Std.
- Zyklus 2-6:
500 mg/m² an Tag 1 intravenös je 100 mg/Stunde alle 30 Minuten bis auf max. 400 mg je Std.

Fludarabin

- Zyklus 1-6:
25 mg/m² an Tag 1, 2 und 3 intravenös

Cyclophosphamid

- Zyklus 1-6:
250 mg/m² an Tag 1, 2 und 3 intravenös

Eine Zykluslänge entspricht dabei 28 Tagen. Alle Patienten sollten vor jedem Zyklus der Therapie mit Fludarabin und Cyclophosphamid gut hydriert werden. Die Patienten sollten in der Nacht vor der Behandlung zum Trinken ermutigt werden und etwa 500 bis 1000 mL Flüssigkeit über IV-Hydratation über 1 Stunde an den Tagen vor der Chemotherapie aufnehmen.

Laut Fachinformation entspricht die empfohlene Dosierung von Rituximab in Kombination mit einer Chemotherapie bei Patienten mit nicht vorbehandelter CLL 375 mg/m² KOF an Tag 0 des ersten Zyklus, gefolgt von 500 mg/m² KOF an Tag 1 des Zyklus 2 bis 6.

Die in der ECOG-E1912 verwendete Rituximab-Dosierung weicht leicht von der in der Fachinformation empfohlenen Dosierung ab, da in der ECOG-E1912 zwar ebenfalls 375 mg/m² KOF Rituximab im ersten Zyklus verabreicht wurden, diese in der vorliegenden Studie jedoch auf den Tag 1 und Tag 2 des ersten Zyklus aufgeteilt wurden. Dieses Dosierungsschema wird häufig in der klinischen Praxis angewendet.

Weil die insgesamt kumulativ zu verabreichenden Dosierungen von Rituximab in der ECOG-E1912 und der Fachinformation gleich hoch sind, sind keine Auswirkungen auf die Effektivität und Verträglichkeit der Vergleichstherapie zu erwarten, sodass die vorliegende Studie uneingeschränkt für die Nutzenbewertung in der Teilpopulation 1 herangezogen werden kann.

4.3.1.2.1.5 Dauer der Studie

Die Studienteilnehmer im Interventionsarm erhielten für insgesamt maximal 6 Zyklen à 28 Tagen Rituximab (Zyklus 2-7) und zusätzlich kontinuierlich bis zum Krankheitsprogress Ibrutinib. Die Studienteilnehmer im Kontrollarm erhielten für insgesamt maximal 6 Zyklen à 28 Tagen FCR.

Grundsätzlich wurden alle Studienteilnehmer innerhalb der ersten 6 Monate alle 4 Wochen untersucht. Anschließend erfolgte die Datenerhebung alle 3 Monate bis zur Krankheitsprogression. Nach der Krankheitsprogression erfolgte ein *Follow-up* der Studienteilnehmer alle 3 Monate für die ersten 2 Jahre, dann alle 6 Monate in den Jahren 3-5 und anschließend alle 12 Monate in den Jahren 6-10.

Tabelle 4-18: Übersicht zu Beobachtungszeiten in der ECOG-E1912 Studie für die ITT und die Teilpopulation 1 der FCR-geeigneten Patienten für den ersten Datenschnitt

Endpunkt	Teilpopulation FCR-geeignet (Monate)			ITT (Monate)		
	Gesamt	Ibrutinib + Rituximab	FCR	Gesamt	Ibrutinib + Rituximab	FCR
Gesamtüberleben ^a (1. Datenschnitt)	36,96	37,52	35,45	36,57	37,75	33,74
Gesamtüberleben ^a (2. Datenschnitt)	46,46	47,54	42,71	46,62	48,07	42,12
PFS ^a (1. Datenschnitt)	36,04	36,53	33,68	35,42	36,11	33,18
PFS ^a (2. Datenschnitt)	46,46	47,28	43,66	46,52	48,13	42,09
FACT-LeuS TOI ^b (1. Datenschnitt)	28,83	30,65	23,95	28,78	29,63	23,95
Verträglichkeit ^c (1. Datenschnitt)	28,79	34,10	4,76	27,61	34,39	4,69

Endpunkt	Teilpopulation FCR-geeignet (Monate)			ITT (Monate)		
	Gesamt	Ibrutinib + Rituximab	FCR	Gesamt	Ibrutinib + Rituximab	FCR
UE: andere bösartige Erkrankungen^d (1. Datenschnitt)	37,0	37,5	35,4	37,0	37,7	34,3

a: basierend auf Kaplan Meier Methode.
b: basierend auf dem rohen Median auf der Grundlage der letzten in den MMRM-Analysen verwendeten Periode.
c: basieren auf der Zeit seit Behandlungsbeginn bis zum Abbruchdatum + 28 Tage oder Datum des Datacut-off, je nachdem was zuerst eintritt unter Verwendung des rohen Medians.
d: Erhebung des UE über den gesamten Studienverlauf basieren auf der Zeit seit Behandlungsbeginn.

Abkürzungen: FACT-LeuS: *Functional Assessment of Cancer Therapy – Leukemia-specific Subscale*; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; ITT: *Intention to treat*; PFS: progressionsfreies Überleben (*Progression-free Survival*); MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen (*Mixed Model Repeated Measures*); TOI: *Trial Outcome Index*; UE: unerwünschtes Ereignis.

Quelle: (32, 33)

Die mediane Beobachtungsdauer für den Zuschnitt der FCR-geeigneten Patienten in der Teilpopulation 1 beträgt für das *Gesamtüberleben* zum erstem Datenschnitt insgesamt 37,0 Monate. Für den Interventionsarm beträgt die mediane Beobachtungsdauer 37,5 Monate und für den Kontrollarm 35,5 Monate. Zum zweiten Datenschnitt beträgt die Beobachtungszeit insgesamt 46,5 Monate für den Zuschnitt der FCR-geeigneten Patienten. Für den Interventionsarm beträgt die mediane Beobachtungsdauer 47,5 Monate und für den Kontrollarm 42,7 Monate.

Die mediane Beobachtungsdauer in der gesamten ECOG-E1912 Studie beträgt für das *Gesamtüberleben* zum erstem Datenschnitt insgesamt 36,6 Monate für die ITT Population. Für den Interventionsarm beträgt die mediane Beobachtungsdauer 37,8 Monate und für den Kontrollarm 33,7 Monate. Zum zweiten Datenschnitt beträgt die Beobachtungszeit insgesamt 46,6 Monate für die ITT Population. Für den Interventionsarm beträgt die mediane Beobachtungsdauer 48,1 Monate und für den Kontrollarm 42,2 Monate.

Die mediane Beobachtungsdauer für den Zuschnitt der FCR-geeigneten Patienten in der Teilpopulation 1 beträgt für das *progressionsfreie Überleben* zum erstem Datenschnitt insgesamt 36,0 Monate. Für den Interventionsarm beträgt die mediane Beobachtungsdauer 36,5 Monate und für den Kontrollarm 33,7 Monate. Zum zweiten Datenschnitt beträgt die Beobachtungszeit insgesamt 46,5 Monate für den Zuschnitt der FCR-geeigneten Patienten. Für den Interventionsarm beträgt die mediane Beobachtungsdauer 47,3 Monate und für den Kontrollarm 43,7 Monate.

Die mediane Beobachtungsdauer in der gesamten ECOG-E1912 Studie beträgt für das *progressionsfreies Überleben* zum erstem Datenschnitt insgesamt 35,4 Monate für die ITT Population. Für den Interventionsarm beträgt die mediane Beobachtungsdauer 36,1 Monate und für den Kontrollarm 33,2 Monate. Zum zweiten Datenschnitt beträgt die Beobachtungszeit insgesamt 46,5 Monate für die ITT Population. Für den Interventionsarm beträgt die mediane Beobachtungsdauer 48,1 Monate und für den Kontrollarm 42,1 Monate.

Die mediane Beobachtungsdauer für den Zuschnitt der FCR-geeigneten Patienten in der Teilpopulation 1 beträgt für die *gesundheitsbezogene Lebensqualität* gemessen über den *FACT-LeuS TOI* zum erstem Datenschnitt insgesamt 28,8 Monate. Für den Interventionsarm beträgt die mediane Beobachtungsdauer 30,7 Monate und für den Kontrollarm 24,0 Monate.

Die mediane Beobachtungsdauer in der gesamten ECOG-E1912 Studie beträgt für die *gesundheitsbezogene Lebensqualität* gemessen über den *FACT-LeuS TOI* zum erstem Datenschnitt insgesamt 28,8 Monate für die ITT Population. Für den Interventionsarm beträgt die mediane Beobachtungsdauer 29,6 Monate und für den Kontrollarm 24,0 Monate.

Die mediane Beobachtungsdauer für den Zuschnitt der FCR-geeigneten Patienten in der Teilpopulation 1 im Interventionsarm beträgt für die Safety Population insgesamt 28,8 Monate für die Verträglichkeitsendpunkte. Für den Interventionsarm beträgt die mediane Behandlungsdauer 34,1 Monate und für den Kontrollarm 4,8 Monate.

Die mediane Beobachtungsdauer beträgt für die Safety Population in der gesamten ECOG-E1912 Studie 27,6 Monate für die Verträglichkeitsendpunkte. Davon ist die mediane Behandlungsdauer mit Ibrutinib 34,4 Monate mit im Medianen 6 Zyklen Rituximab (92,9% der Patienten). Für den Kontrollarm beträgt die mediane Behandlungsdauer der Safety Population 4,7 Monate mit im Median 6 Zyklen Rituximab (67,1% der Patienten).

Die mediane Beobachtungsdauer bzgl. des *unerwünschten Ereignisses* „andere bösartige Erkrankungen“ beträgt für den Zuschnitt der FCR-geeigneten Patienten in der Teilpopulation 37,0 Monate. Für den Interventionsarm beträgt die mediane Beobachtungsdauer 37,5 Monate und für den Kontrollarm 35,4 Monate.

Die mediane Beobachtungsdauer bzgl. des *unerwünschten Ereignisses* „andere bösartige Erkrankungen“ beträgt für die Safety Population der gesamten ECOG-E1912 Studie 37,0 Monate. Für den Interventionsarm beträgt die mediane Beobachtungsdauer 37,7 Monate und für den Kontrollarm 34,3 Monate.

4.3.1.2.1.6 Analysezeitraum

Die Studie ECOG-E1912 wurde am 20. Februar 2014 initiiert (Einschluss des ersten Patienten am 10.03.2014). Die vorliegenden Ergebnisse beziehen sich auf Daten, die bis zum 02.08.2019 erhoben wurden.

4.3.1.2.1.7 Datenschnitte und Analyseplan

Insgesamt liegen zwei Datenschnitte für die vorliegende Nutzenbewertung vor. Der erste Datenschnitt (17.07.2018) beinhaltet Ergebnisse zu allen dargestellten Endpunkten und ist umfassend im vorliegenden Dossier zur Nutzenbewertung dargestellt. Basierend auf Food and Drug Administration (FDA) Empfehlungen wurde die Interimsanalyse erst durchgeführt, nachdem alle Probanden eine Dauer von mindestens 2 Jahren (und bis zu 52 Monate) Follow-up erreicht hatten. Eine präspezifizierte Interimsanalyse des PFS sollte nach 24 bis 27 Monaten beginnen und jährlich fortgesetzt werden, bis entweder die Wirksamkeitsgrenze überschritten oder die vollständige Information (203 PFS-Ereignisse) erreicht wurde. Diese weiteren Datenschnitte liegen in der Verantwortung der Studiengruppe. Janssen-Cilag ist weder bei der Durchführung der Studie noch bei der Publikation der Ergebnisse involviert. Ein Update für die Effektivitätspunkte *progressionsfreies Überleben* und *Gesamtüberleben* wurde zusätzlich von der EMA angefordert und entspricht dem Datenschnitt zum 02.08.2019 (2. Datenschnitt). Dieser Datenschnitt enthält ausschließlich ein Update zum *progressionsfreien Überleben* und *Gesamtüberleben* und enthält keine weiteren Daten. Die Ergebnisse zum zweiten Datenschnitt werden entsprechend berichtet.

Die ECOG-ACRIN Studiengruppe hat das Protokoll für die ECOG-E1912 Studie verfasst und die Studie durchgeführt. Dieses Protokoll enthielt bereits geplante Analysen. Die erste Version des statistischen Analyseplans, welcher die Grundlage des CSR und der zulassungsrelevanten Analysen ist, wurde am 09. November 2018 im Rahmen der Vorbereitungen zur Zulassung der Kombinationstherapie Ibrutinib + Rituximab erstellt. Dieser statische Analyseplan basiert auf den präspezifizierten Testmethoden und Signifikanzleveln des Protokolls der ECOG-ACRIN Studiengruppe. Entsprechend führten die zu diesem Zeitpunkt bereits durch die Studiengruppe veröffentlichten Ergebnisse zum Überleben zu keiner Auswertungsmethode, die nicht auch a priori im Studienprotokoll präspezifiziert worden ist.

Der erste Datenschnitt wurde von der ECOG-ACRIN Studiengruppe durchgeführt (präspezifiziert gemäß Studienprotokoll) und erfolgte zum 17. Juli 2018. In diesem Kontext wurde zunächst nur die Anzahl der Events für den primären Endpunkt *progressionsfreies Überleben* festgestellt. Der für die zulassungsbegründenden Auswertungen erstellte SAP wurde in der Entwurfsversion am 14. November 2018 erstellt (Version 1) und beruhte auf dem sechsten Protokoll-Amendment. Der finale SAP (Version 2.0) wurde am 26. März 2019 fertiggestellt und beruht auf dem achten (und somit letzten) Protokoll-Amendment. Die Analysen für den CSR beruhen auf den am 2. August 2019 übertragenen Datensatz von der ECOG-ACRIN Studiengruppe an Janssen-Cilag (4). Damit hatte Janssen-Cilag erst nach der Finalisierung des statistischen Analyseplans am 26.03.2019 Zugriff auf die Daten der ECOG-E1912 Studie, um diese auswerten zu können. Somit kann eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ausgeschlossen werden.

4.3.1.2.1.8 Endpunkte

Der primäre Endpunkt der Studie war das *progressionsfreie Überleben*. Als weitere Endpunkte wurden das *Gesamtüberleben*, das *Gesamtansprechen*, die *gesundheitsbezogene Lebensqualität* anhand des FACT-Leu, pharmakokinetische Eigenschaften von Ibrutinib und Biomarker erhoben. Zudem wurden die während der Studie aufgetretenen *unerwünschten Ereignisse* dokumentiert und ausgewertet.

4.3.1.2.1.9 Patientencharakteristika

Die demographischen und krankheitsbezogenen Charakteristika sind zum Beginn der Studie zwischen den beiden Studienarmen überwiegend ausgeglichen und weisen für Patienten mit unbehandelter CLL die typischen Merkmale auf (vgl. Tabelle 4-16). Für einzelne Charakteristika zeigen sich leichte Ungleichgewichte zwischen den Studienarmen, die jedoch die Aussagekraft der Studie für die Nutzenbewertung nicht in Frage stellen.

Unterschiede zwischen den Studienarmen in der Hauptanalyse (FCR-geeignet) zeigen sich für die Kreatinin-Clearance, den IGHV-Status, die Histologie, das erhöhte Risiko (TP53-Mutation, del 11q oder nicht mutiertes IGHV), und die Zeit seit Diagnosestellung bis zur Randomisierung.

Für die Kreatinin-Clearance (mL/min) zeigt sich ein geringerer Mittelwert (SD) im Ibrutinib + Rituximab-Arm von 108,0 (30,5) mL/min im Vergleich zum FCR-Arm mit 123,9 (47,6) mL/min. Während eine geringere Kreatinin-Clearance ein potenzielles Risiko bei einer FCR-Therapie darstellt, ist bei der vorliegenden Imbalance zuungunsten des Interventionsarms nicht von einem Einfluss auf die Nutzenbewertung auszugehen, da weder Ibrutinib noch Rituximab primär über die Niere verstoffwechselt wird.

Bezüglich der Histologie (CLL vs. SLL) zeigt sich für die Hauptanalyse, dass der Anteil der Patienten mit CLL im Ibrutinib + Rituximab Arm mit 82,3 % geringer als im FCR-Arm (90,8 %) ist. Wie im früheren Nutzendossier (2016-02-01-D-212) erläutert wurde, weisen CLL und SLL Gemeinsamkeiten in Bezug auf den Immunphänotyp, die Lymphozytenmorphologie und/oder die Histologie auf und haben ähnliche biologische Merkmale (13, 34, 35). Nach der Klassifizierung der Weltgesundheitsorganisation (WHO) gelten SLL und CLL als ein und dieselbe Erkrankung mit zwei unterschiedlichen klinischen Erscheinungsformen (36, 37). Dieses wurde auch durch den G-BA in der Beratungsanfrage vom 11.06.2014 bestätigt (38). Das Ungleichgewicht zwischen CLL und SLL bleibt daher ohne Konsequenzen für die Aussagekraft der ECOG-E1912 für die Nutzenbewertung.

Beim erhöhten Risiko (TP53-Mutation, del 11q oder nicht mutiertes IGHV) handelt es sich um eine Kombinationskategorie. Patienten mit TP53-Mutation wurden aus der Hauptanalyse ausgeschlossen, sodass dieses Merkmal in der Hauptanalyse nicht die Zugehörigkeit zur Gruppe erhöhtes Risiko bestimmen kann. Aufgrund der eingeschränkten Aussagekraft der verbleibenden Kombinationskategorie ist es aufschlussreicher, den del 11q-Mutationsstatus und den IGHV-Mutationsstatus gesondert in Hinblick auf Ungleichgewichte zu betrachten.

Für den IGHV-Status sind im Zuschnitt für die Teilpopulation 1 der FCR-geeigneten Patienten Ungleichgewichte zwischen den Behandlungsarmen zu beobachten, die eine potenzielle Verzerrung zu Ungunsten des Interventionsarms darstellen. Im Ibrutinib + Rituximab-Arm zeigt sich mit 69,5 % ein größerer Anteil an Patienten mit unmutiertem IGHV-Status als im FCR-Arm, in dem 49,2 % der Patienten einen nachgewiesenen unmutierten IGHV-Status haben. Gleichzeitig ist der Anteil der Patienten mit unbekanntem IGHV-Status im Ibrutinib + Rituximab-Arm geringer als im FCR-Arm (10,6 % vs. 20,0 %). Ein unmutierter IGHV-Status ist als negativer Prognosefaktor bekannt, sodass potenziell eine Verzerrung zu Ungunsten von Ibrutinib + Rituximab vorliegt, deren Ausmaß aufgrund des hohen Anteils von Patienten mit unbekanntem Status im FCR-Arm jedoch nicht eindeutig bestimmt werden kann.

Für die Zeit von Diagnosestellung bis zur Randomisierung ist die mediane Zeit mit 9,69 Monaten im Ibrutinib + Rituximab-Arm kürzer als im FCR-Arm mit 16,95 Monaten. Dieser Unterschied könnte darauf hindeuten, dass die Patienten im Ibrutinib + Rituximab-Arm einen höheren Behandlungsdruck aufweisen als die Patienten im FCR-Arm.

4.3.1.2.1.10 Studiendisposition

Insgesamt befinden sich für die Teilpopulation der FCR-geeigneten Patienten im Ibrutinib + Rituximab-Arm nach dem ersten Datenschnitt noch 115 (81,6 %) Patienten unter Therapie. 26 Patienten (18,4%) im Interventionsarm haben die Therapie abgebrochen. Davon brachen 6 (4,3 %) aufgrund einer Progression der Erkrankung, 15 (10,5 %) aufgrund unerwünschter Ereignisse, 2 (1,4 %) aufgrund einer Komplikation einer zweiten Malignität oder wegen einer Behandlung einer bestehenden Vorerkrankung ab. Ein weiterer Patient (0,7 %) hat die Einverständniserklärung widerrufen. Zudem haben 2 Patienten (1,4 %) aus anderen nicht näher definierten Gründen die Therapie abgebrochen. Von den Studienteilnehmern, die keine Studienbehandlung mehr bekommen, befinden sich 23 (16,3 %) im Follow up und 3 Patienten (2,1 %) sind nicht mehr in der Studie.

Im Kontrollarm (FCR) befinden sich für die Teilpopulation der FCR-geeigneten Patienten nach dem ersten Datenschnitt keine Patienten mehr unter Therapie. 49 (75,4 %) der Patienten haben die Therapie abgeschlossen und 16 Patienten (24,6 %) haben die Therapie vorzeitig abgebrochen. Davon haben 8 Patienten (12,3 %) aufgrund unerwünschter Ereignisse und 2 (3,1%) aufgrund einer Komplikation einer zweiten Malignität oder wegen einer Behandlung einer bestehenden Vorerkrankung die Therapie abgebrochen. Ein Patient (1,5 %) hat die Einverständniserklärung widerrufen. Von den Studienteilnehmern im FCR-Arm befinden sich 50 (76,9 %) im Follow up und 15 (23,1 %) sind nicht mehr in der Studie. Unter diesen Patienten sind 6 verstorbene Patienten (9,2%) und 9 Patienten (13,8 %), die ihre Einverständniserklärung widerrufen haben (Tabelle 4-17).

4.3.1.2.1.11 Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie wurde in 201 Studienzentren in den USA durchgeführt. Beim überwiegenden Anteil der Studienteilnehmer handelt es sich um Patienten mit kaukasischer Abstammung (Arm A: 89,8 % vs. Arm B: 91,4 %).

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). Bei dem in der ECOG-E1912 Studie zugrunde liegenden Behandlungsregime handelt es sich um ein in der klinischen Praxis in Deutschland übliches Dosierungsschema.

Die gute Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext zeigt sich auch im Vergleich der Ergebnisse zum Gesamtüberleben im FCR-Arm der ECOG-E1912 zu den überwiegend in Deutschland durchgeführten Studien CLL 8 und CLL 10 der deutschen CLL-Studiengruppe (GCLLSG), die FCR bei nicht vorbehandelter CLL untersucht haben.

Hinsichtlich der Vergleichbarkeit der Studienpopulationen lässt sich beobachten, dass die Patienten in der ECOG-E1912 sowohl in der gesamten Studienpopulation als auch im Zuschnitt für die Hauptanalyse etwas jünger sind als in der CLL 8 und CLL 10.

Für die ECOG-E1912 liegen 3-Jahresüberlebensraten nur für die gesamte Studienpopulation vor. In der gesamten Studienpopulation beträgt das Gesamtüberleben nach 3 Jahren im FCR-Arm noch 92,2 %. Für den Zuschnitt der FCR-geeigneten Patienten liegt das Gesamtüberleben nach 30 Monaten und damit in Annäherung an 3 Jahre vor. Nach 30 Monaten beträgt das Gesamtüberleben im Zuschnitt der FCR-geeigneten Patienten 93,4 %. *Unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (irgendeine Komponente)* traten im FCR-Arm in der gesamten Studienpopulation bei 19 % der Patienten und in der Hauptanalyse der FCR-geeigneten Patienten bei 12,3 % der Patienten auf.

Die randomisierte Phase III-Studie CLL 8 der deutschen CLL-Studiengruppe (GCLLSG) verglich bei unbehandelten, überwiegend jungen und fitten Patienten mit einer behandlungsbedürftigen CLL die Kombinationstherapie FCR gegen das Chemotherapie-Regime bestehend aus Fludarabin und Cyclophosphamid. In der CLL 8-Studie betrug die Überlebensrate nach 3 Jahren 87 % für FCR-behandelte Patienten (39). 17 % der Studienteilnehmer über beide Behandlungsarme brachen die Therapie aufgrund von unerwünschten Ereignissen ab.

In der Phase III-Studie CLL 10, die ebenfalls von der deutschen CLL-Studiengruppe durchgeführt wurde, entsprach die Überlebensrate nach 3 Jahren im FCR-Arm 91 % (95 %-KI: [87,0; 94,2]) (27). Im FCR-Arm brachen 23 % der Patienten die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen ab.

Insgesamt deuten die Ergebnisse zum Gesamtüberleben und zu Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen in den überwiegend in Deutschland durchgeführten Studien CLL 8 und CLL 10 darauf hin, dass die Ergebnisse der ECOG-E1912 vergleichbar zu den bisher bekannten Ergebnissen zu Effektivität und Verträglichkeit einer FCR-Therapie sind.

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

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-19: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
ECOG-E1912/PCYC-1126e-CA	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
Abkürzungen: RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>).							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

ECOG-E1912

Bei der ECOG-E1912 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Die Randomisierung erfolgte anhand eines *Interactive Web Response Systems* (IWRS). Die Zuteilung zu den Behandlungsarmen war verdeckt. Stratifiziert wurde nach *Alter* (< 60 Jahre vs. ≥ 60 Jahre), *Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status* (0/1 vs. 2), *Krankheitsstadium* (Rai-Stadium I/II vs. III/IV) und *Zytogenetik* (*Deletion des langen Arms von Chromosom 11 (del11q)* vs. *andere*). Die Patienten wurden mit einem Zuteilungsverhältnis von 2:1 in den Behandlungsarm Ibrutinib + Rituximab (Arm A) oder FCR (Arm B) randomisiert.

Sowohl die Studienteilnehmer als auch die behandelnden Personen sind nicht verblindet. Da sich der Einfluss des offenen Studiendesigns zwischen den Endpunkten unterscheidet, wurde eine mögliche Verzerrung durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit auf Endpunktebene behandelt. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es wurden auf Studienebene keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung, informative Zensierung oder sonstige verzerrende Aspekte identifiziert. Es werden keine sonstigen formalen oder inhaltlichen Aspekte identifiziert, die zu einer verzerrenden Darstellung der Ergebnisse führen. Auf Studienebene ergibt der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Ebenso ist keine informative Zensierung erkennbar. Das Verzerrungspotenzial der ECOG-E1912 Studie ist auf Studienebene somit als niedrig anzusehen.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-20: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität	Morbidität ^a	Gesundheitsbezogene Lebensqualität Endpunkt ^b	Sicherheit und Verträglichkeit ^c
ECOG-E1912	ja	ja	ja	ja
a: Dies beinhaltet folgende Endpunkte: Progressionsfreies Überleben, Ansprechen b: Dies beinhaltet folgende Endpunkte: FACT-Leu TOI, LeuS, PWB, FWB c: Dies beinhaltet folgende Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> • Jegliche unerwünschte Ereignisse • Schwere unerwünschte Ereignisse \geq CTCAE-Grad 3 • Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen • Detaillardarstellung unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT: <ul style="list-style-type: none"> ○ Jegliche unerwünschte Ereignisse mit einer Häufigkeit \geq 10 % in einem Studienarm oder mit mindestens 10 Ereignissen und Häufigkeit \geq 1 % in einem Studienarm ○ Schwere unerwünschte Ereignisse \geq CTCAE-Grad 3 mit einer Häufigkeit \geq 5 % in einem Studienarm oder mit mindestens 10 Ereignissen und Häufigkeit \geq 1 % in einem Studienarm ○ Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen • Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Blutungen • Unerwünschte Ereignisse: andere bösartige Erkrankungen 				
Abkürzungen: CTCAE: <i>Common Terminology Criteria of Adverse Events</i> ; EWB: emotionales Wohlbefinden (<i>Emotional Well-being</i>); FACT-Leu: <i>Functional Assessment of Cancer Therapy – Leukemia</i> ; FWB: funktionelles Wohlbefinden (<i>Functional Well-being</i>); LeuS: Leukämie-spezifische Belangen (<i>Leukemia-specific Subscale</i>); PT: Bevorzugter Begriff (<i>Preferred Term</i>); PWB: körperliches Wohlbefinden (<i>Physical Well-being</i>); RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>); SOC: Systemorganklasse (<i>System Organ Class</i>); TOI: <i>Trial Outcome Index</i> .				

Beschreibung der Darstellung der Studienergebnisse

Die Darstellung der Ergebnisse in Abschnitt 4.3.1.3 erfolgt über alle Wirksamkeits- und Verträglichkeitsendpunkte inkl. Subgruppendarstellung für die Teilpopulation 1 der FCR-geeigneten Patienten. Der Zuschnitt für die FCR-geeigneten Patienten wurde in Abschnitt 4.2.5.2.3 definiert.

Um ferner die Konsistenz der Ergebnisse der Teilpopulation 1 der FCR-geeigneten Patienten bezogen auf die gesamte ECOG-E1912 Studie aufzuzeigen, werden zusätzlich alle Ergebnisse zu den Wirksamkeits- und Verträglichkeitsendpunkten auf der oberen Endpunktebene für die Studienpopulation in Modulabschnitt 4.3 präsentiert. Die korrespondierenden Subgruppenanalysen sind im Anhang 4-I dargestellt. Die weitere Darstellung der Ergebnisse für statistisch signifikante SOC und PTs werden ebenfalls in Anhang 4-I berichtet.

Tabelle 4-21: Übersicht zur Darstellung der in Modul 4.3.1.3 gezeigten Ergebnisse

Endpunkte \ Population	Teilpopulation 1 FCR-geeignet ^a	Studienpopulation ^a
Wirksamkeitsendpunkte	x	x
Wirksamkeitsendpunkte für Subgruppen	x ^b	-- ^c
Verträglichkeitsendpunkte + AEoSI	x	x
Verträglichkeitsendpunkte + AEoSI für Subgruppen	x ^b	-- ^c
Verträglichkeitsendpunkte + AEoSI auf SOC/PT - Ebene	x	-- ^{d,e}
Verträglichkeitsendpunkte + AEoSI auf SOC/PT – Ebene für Subgruppen	x ^b	-- ^e

a: Darstellung der Ergebnisse in Abschnitt 4.3.
b: Alle Subgruppenanalysen ohne positive Interaktion sind zusätzlich in Anhang 4-H dargestellt.
c: Alle Subgruppenanalysen mit positiver Interaktion sind in Anhang 4-I dargestellt.
d: Alle statistisch signifikanten SOC und PT sind in Anhang 4-I dargestellt.
e: Alle weiteren relevanten Analysen sind in den Nachberechnungsdokumenten (32, 33, 40) dargestellt.

Abkürzungen: AEoSI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (*Adverse Event of Special Interest*); FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; PT: Bevorzugter Begriff (*Preferred Term*); SOC: Systemorganklasse (*System Organ Class*).

4.3.1.3.1 Endpunkt – RCT

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

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- 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.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

– UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

– Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

– zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

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

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

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

4.3.1.3.1.1 Mortalität - Gesamtüberleben

Tabelle 4-22: Operationalisierung von *Gesamtüberleben* (OS)

Studie	Operationalisierung
ECOG-E1912	<p>Gesamtüberleben: Das <i>Gesamtüberleben</i> ist definiert als Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum des Todes jeglicher Ursache.</p> <p>Zensierung von Studienteilnehmern, die zum Zeitpunkt der Analyse nicht verstorben waren oder deren Überlebensstatus unbekannt ist, zum letzten bekannten Zeitpunkt, an dem ein Überleben dokumentiert war.</p> <p>Um hier den Effekt in einer zeitadjustierten Analyse ebenfalls aufzeigen zu können, wurde ein zusätzliches Ereignis für den Interventionsarm angenommen. Dieses zusätzliche Ereignis wurde für denjenigen Patienten, der zum frühesten Zeitpunkt im Interventionsarm zensiert wurde, direkt nach seiner Randomisierung simuliert, also zum ungünstigsten Zeitpunkt für den Effekt im Interventionsarm.</p> <p>Die Ergebnisse für das <i>Gesamtüberleben</i> werden für den 1. Datenschnitt (17.07.2018) und für den 2. Datenschnitt (02.08.2019) dargestellt.</p>
<p>Abkürzungen: OS: Gesamtüberleben (<i>Overall Survival</i>).</p> <p>Quelle: (4, 41)</p>	

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 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ECOG-E1912	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Abkürzungen: ITT: <i>Intention to treat</i> ; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>).						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der ECOG-E1912 Studie handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Die Daten zum Gesamtüberleben werden unverblindet erhoben. Da bei dem Endpunkt Gesamtüberleben von einem objektivierbaren Endpunkt ausgegangen werden kann, spielt die Nicht-Verblindung der Endpunkterheber nur eine untergeordnete Rolle. 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. Ein Abgleich des Studienprotokolls, Studienberichts und Angaben auf *clinicaltrials.gov* ergab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt, sodass ein möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert, sodass das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben als niedrig anzusehen ist.

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

Tabelle 4-24: Ergebnisse für *Gesamtüberleben* (OS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] a	HR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^c
Hauptanalyse (FCR-geeignet)					
ECOG-E1912	Ibrutinib + Rituximab	0/141 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,036 [0,002; 0,623] p = 0,0223 p = 0,0003
	FCR	6/65 (9,2 %)	NA [NA; NA]		
Sensitivitätsanalyse zur Hauptanalyse (FCR-geeignet) ^d					
ECOG-E1912	Ibrutinib + Rituximab	1/141 (0,7%)	NA [NA; NA]	0,07 [0,01; 0,58] p = 0,0140	-
	FCR	6/65 (9,2%)	NA [NA; NA]		
Studienpopulation ^e					
ECOG-E1912	Ibrutinib + Rituximab	4/354 (1,1 %)	NA [NA; NA]	0,17 [0,05; 0,54] p = 0,0027	- ^f
	FCR	10/175 (5,7 %)	NA [NA; NA]		
<p>a: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. b: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden. Ein HR < 1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Rituximab an. p-Wert berechnet mittels Wald-Test. c: Zur Berechnung von Relativen Risiken mit Nullzellen-Korrektur kam das R Paket <i>meta</i> (Version 4.9.6) zum Einsatz. Ein RR < 1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Rituximab an. Wenn exakte p-Werte angegeben sind, wurden diese mit der Barnard-Methode unter Verwendung des R Pakets <i>Barnard</i> (Version 1.8) ermittelt. d: Imputation eines OS Ereignisses im Interventionsarm (Ibrutinib + Rituximab) direkt nach Randomisierung für den Patienten, der als erstes zensiert wurde. e: Analyse-Population: ITT-Population. f: Für die Studienpopulation wurde kein Relatives Risiko für das Gesamtüberleben berechnet.</p> <p>Abkürzungen: ECOG: <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive; ITT: <i>Intention to treat</i>; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OS: Gesamtüberleben (<i>Overall Survival</i>); RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>); RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: (32, 40)</p>					

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes OS für die Teilpopulation 1 der FCR-geeigneten Patienten im Behandlungsarm 0,0 % Ereignisse (n = 0) und im Kontrollarm 9,2 % Ereignisse (n = 6). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht.

Bei der Betrachtung des Relativen Risikos mit Nullzellenkorrektur ist ein signifikanter Vorteil für Ibrutinib + Rituximab zu erkennen ($RR = 0,036 [0,002; 0,623]$ $p = 0,0223$, exakter p-Wert: $p = 0,0003$). Die Beobachtungszeiten für das Gesamtüberleben liegen in den beiden Studienarmen sehr nah beieinander (Interventionsarm: 37,5 Monate vs. Kontrollarm: 35,5 Monate), sodass in diesem Fall das Relative Risiko zur Bewertung herangezogen werden kann.

Als Sensitivitätsanalyse wird im Interventionsarm ein Ereignis direkt nach Randomisierung imputiert. Dies ermöglicht die Berechnung eines Hazard Ratio zu Ungunsten des Interventionsarms. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen ($HR = 0,07 [0,01; 0,58]$ $p = 0,0140$).

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes OS für die gesamte Studienpopulation im Behandlungsarm 1,1 % Ereignisse ($n = 4$) und im Kontrollarm 5,7 % Ereignisse ($n = 10$). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen ($HR = 0,17 [0,05; 0,54]$ $p = 0,0027$).

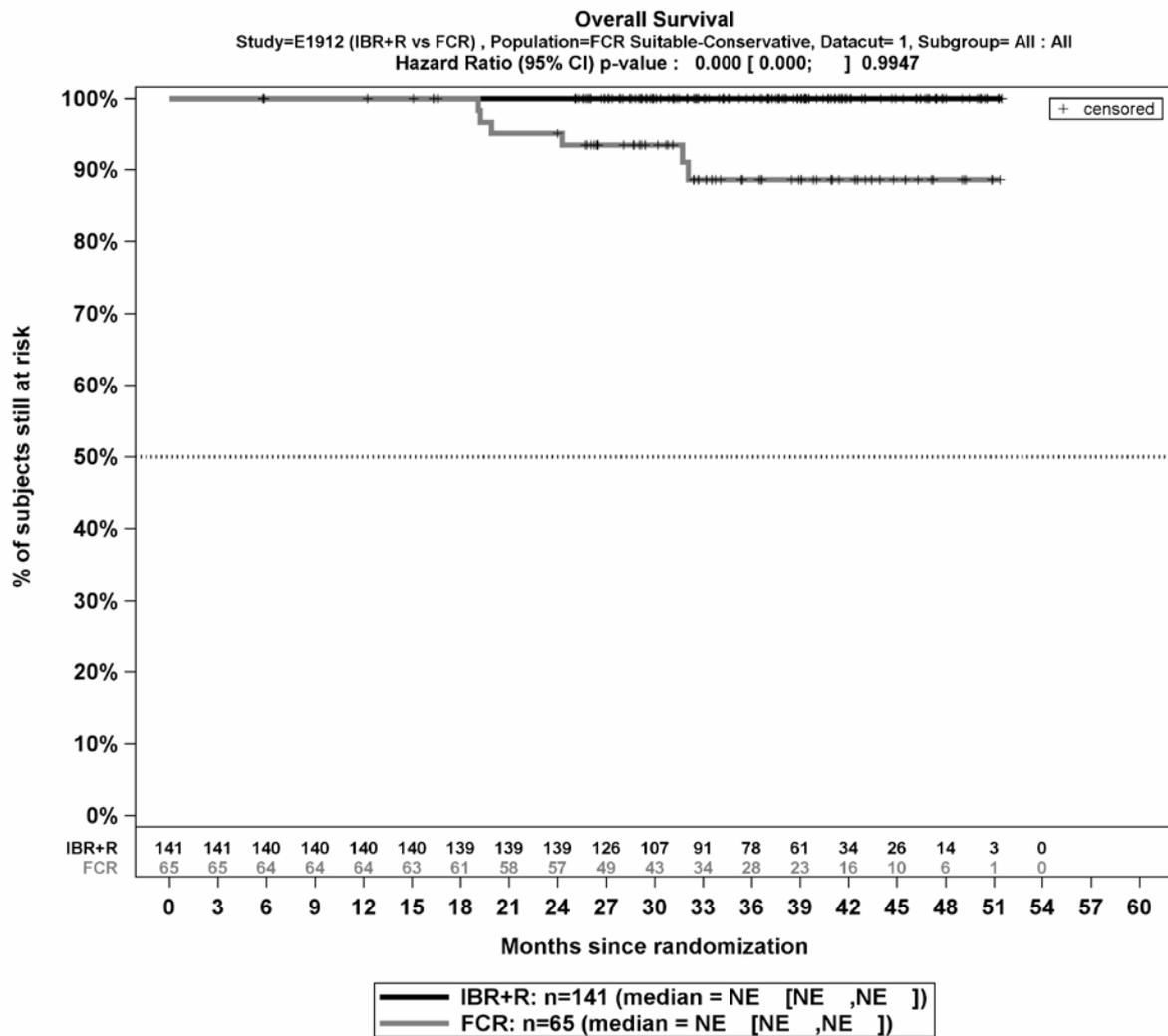


Abbildung 4-6: Kaplan-Meier Kurve für das Gesamtüberleben für die Teilpopulation 1 der FCR-geeigneten Patienten, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt

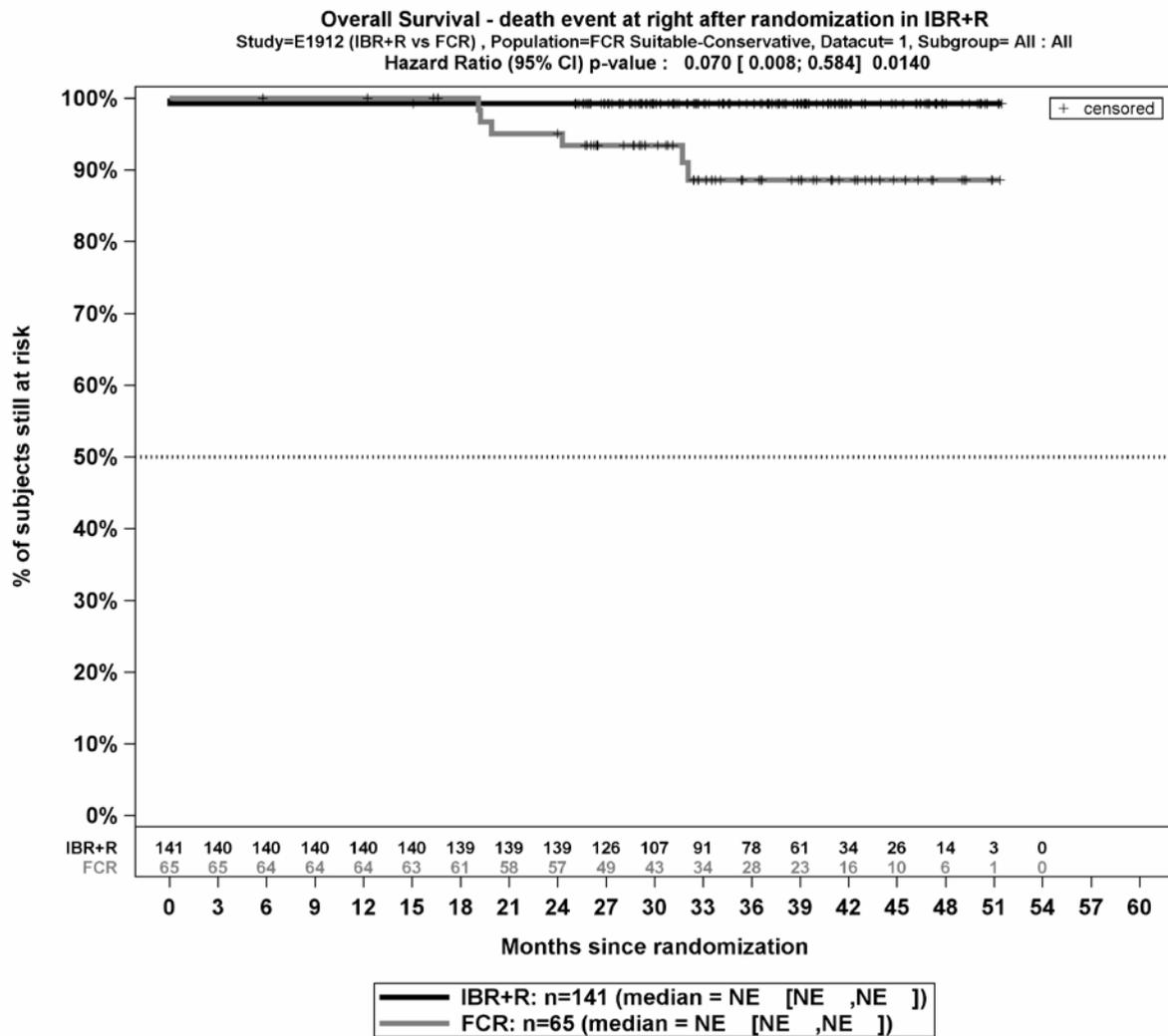


Abbildung 4-7: Kaplan-Meier Kurve für das Gesamtüberleben im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse: Todesfall imputiert direkt nach der Randomisierung für die Teilpopulation 1 der FCR-geeigneten Patienten, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt

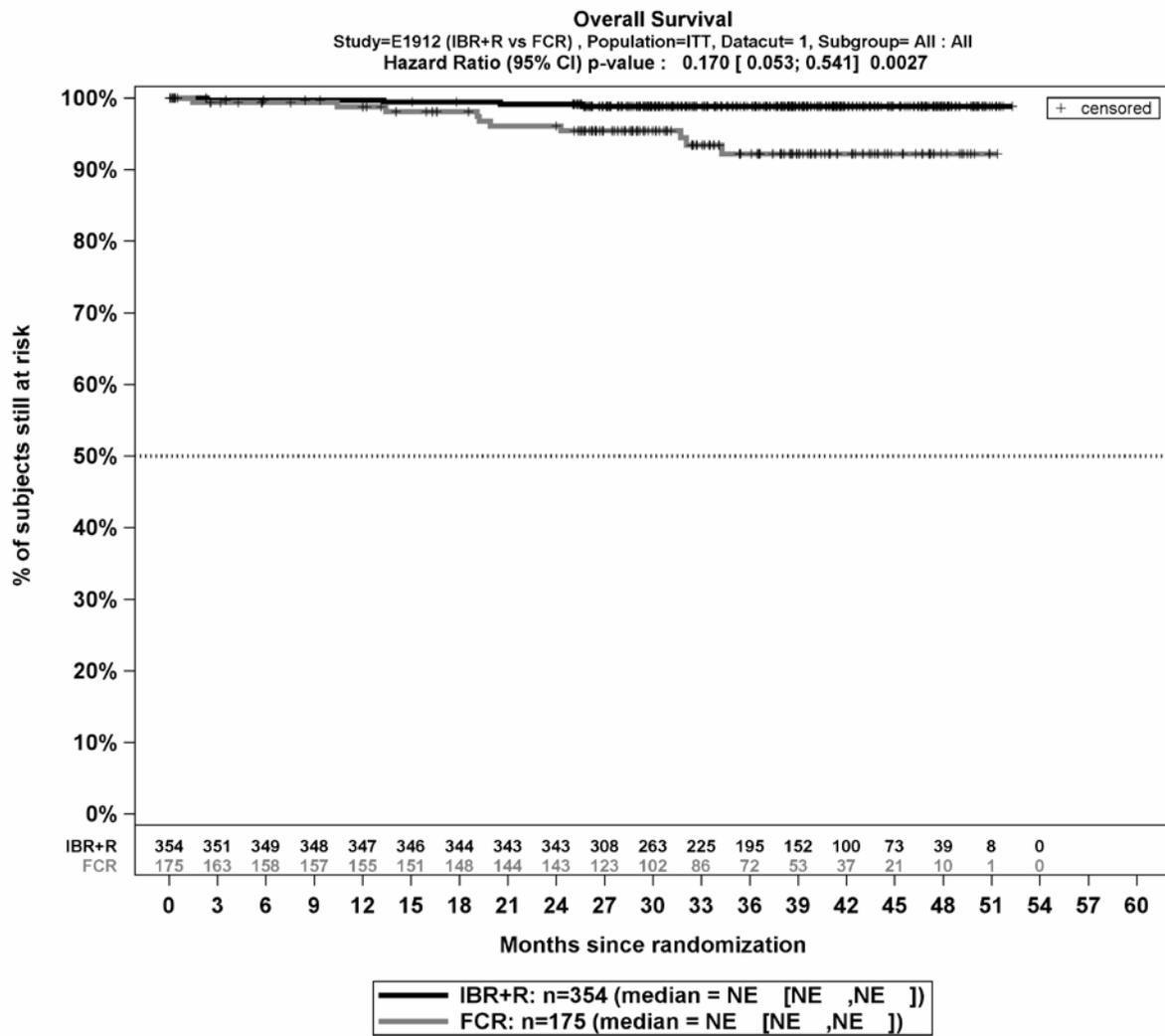


Abbildung 4-8: Kaplan-Meier Kurve für das Gesamtüberleben für die ITT Population der ECOG-E1912-Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt

Tabelle 4-25: Ergebnisse für *Gesamtüberleben* (OS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Datenschnitt

Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] a	HR [95 %-KI] p-Wert b	RR [95 %-KI] p-Wert c
Hauptanalyse (FCR-geeignet)					
ECOG-E1912	Ibrutinib + Rituximab	0/141 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,03 [0,00; 0,53] p = 0,0167 p = 0,0001
	FCR	7/65 (10,8%)	NA [NA; NA]		
Sensitivitätsanalyse zur Hauptanalyse (FCR-geeignet) d					
ECOG-E1912	Ibrutinib + Rituximab	1/141 (0,01%)	NA [NA; NA]	0,06 [0,01; 0,48] p = 0,0081	- f
	FCR	7/65 (10,8%)	NA [NA; NA]		
Studienpopulation e					
ECOG-E1912	Ibrutinib + Rituximab	11/354 (3,1%)	NA [NA; NA]	0,36 [0,16; 0,81] p = 0,0137	- f
	FCR	12/175 (6,9%)	NA [NA; NA]		
<p>a: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. b: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden. Ein HR < 1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Rituximab an. p-Wert berechnet mittels Wald-Test. c: Zur Berechnung von Relativen Risiken mit Nullzellen-Korrektur kam das R Paket <i>meta</i> (Version 4.9.6) zum Einsatz. Ein RR < 1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Rituximab an. Wenn exakte p-Werte angegeben sind, wurden diese mit der Barnard-Methode unter Verwendung des R Pakets <i>Barnard</i> (Version 1.8) ermittelt. d: Imputation eines OS Ereignisses im Interventionsarm (Ibrutinib + Rituximab) direkt nach Randomisierung. e: Analyse-Population: ITT-Population. f: Für die Studienpopulation wurde kein Relatives Risiko für das Gesamtüberleben berechnet.</p> <p>Abkürzungen: ECOG PS: <i>Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status</i>; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive; ITT: <i>Intention to treat</i>; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OS: Gesamtüberleben (<i>Overall Survival</i>); RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>); RR: Relatives Risiko; vs.: <i>versus</i>.</p> <p>Quelle: (32, 33, 40)</p>					

Zum zweiten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes OS für die Teilpopulation der FCR-geeigneten Patienten im Behandlungsarm 0,0 % Ereignisse (n = 0) und im Kontrollarm 10,8 % Ereignisse (n = 7). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht.

Bei der Betrachtung des Relativen Risikos mit Nullzellenkorrektur ist ein signifikanter Vorteil für Ibrutinib + Rituximab zu erkennen ($RR = 0,03 [0,00; 0,53]$ $p = 0,0167$, exakter p-Wert $p = 0,0001$). Die Beobachtungszeiten für das Gesamtüberleben liegen in den beiden Studienarmen sehr nah beieinander (Interventionsarm: 47,5 Monate vs. Kontrollarm: 42,7 Monate), sodass in diesem Fall das Relative Risiko zur Bewertung herangezogen werden kann.

Als Sensitivitätsanalyse wird im Interventionsarm ein Ereignis direkt nach Randomisierung imputiert. Dies ermöglicht die Berechnung eines Hazard Ratio zu Ungunsten des Interventionsarms. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen ($HR = 0,06 [0,01; 0,48]$ $p = 0,0081$).

Zum zweiten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes OS für die gesamte Studienpopulation im Behandlungsarm 3,1 % Ereignisse ($n = 11$) und im Kontrollarm 6,9 % Ereignisse ($n = 12$). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen ($HR = 0,36 [0,16; 0,81]$ $p = 0,0137$).

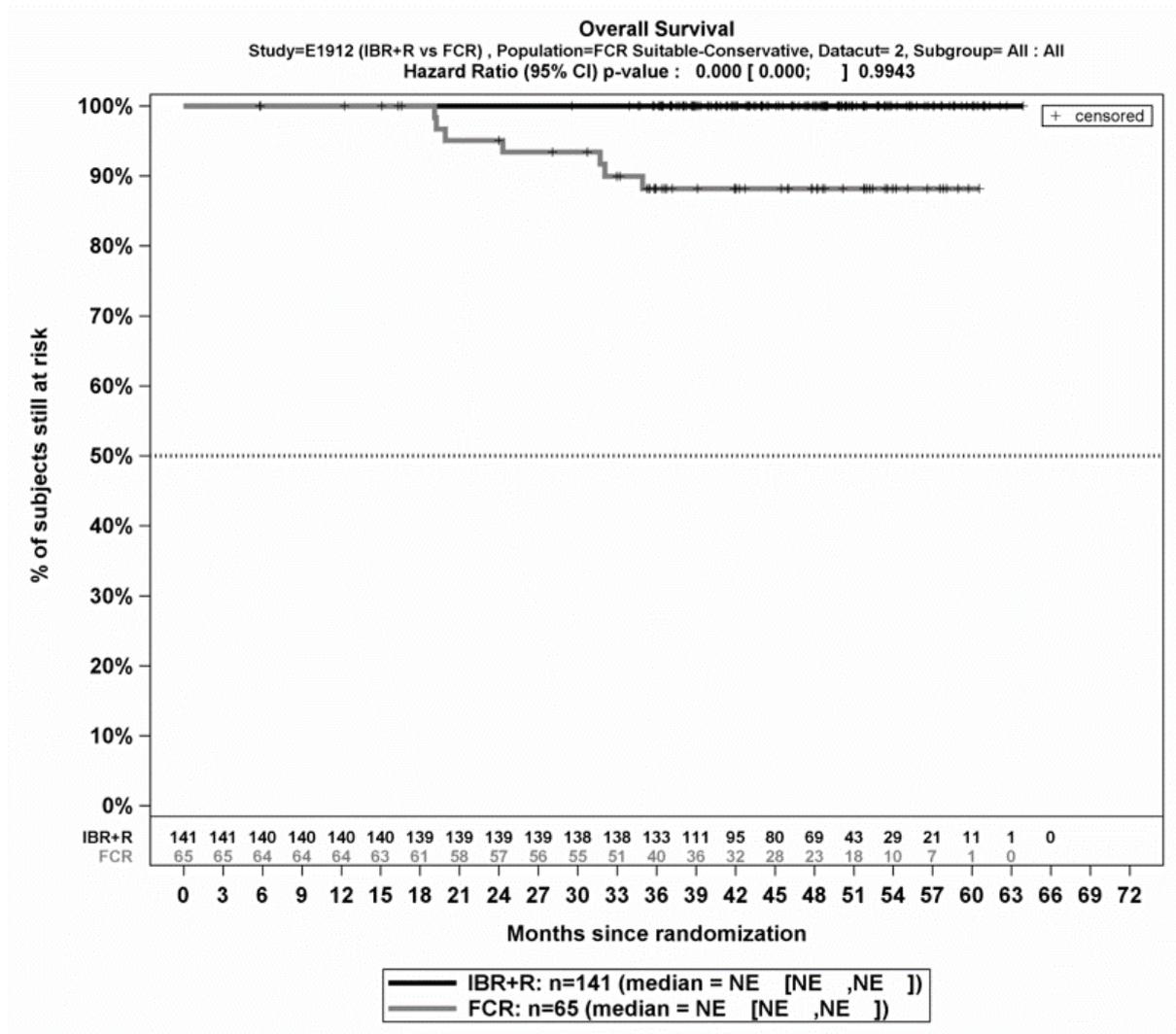


Abbildung 4-9: Kaplan-Meier Kurve für das Gesamtüberleben für die Teilpopulation 1 der FCR-geeigneten Patienten, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 2. Datenschnitt

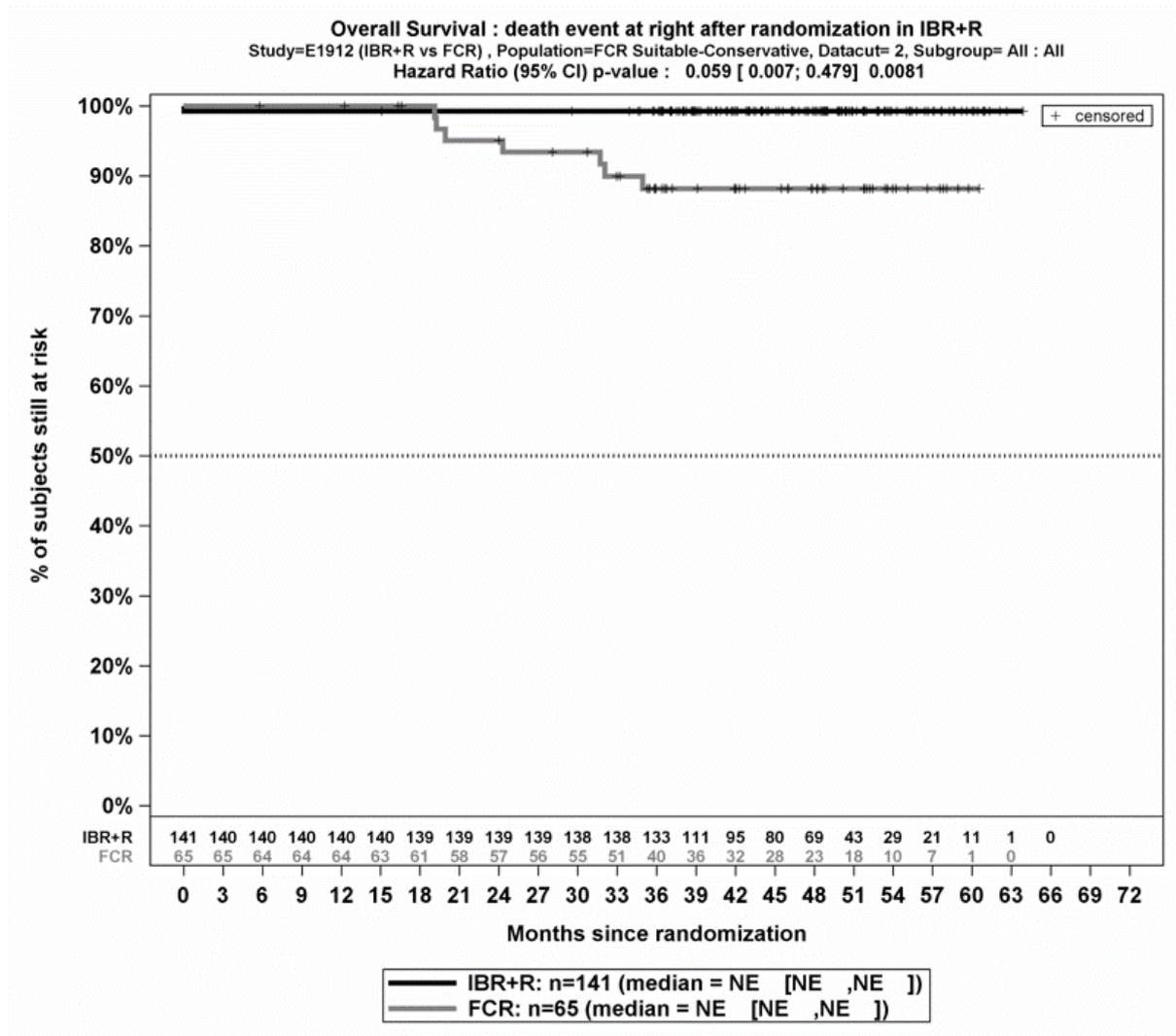


Abbildung 4-10: Kaplan-Meier Kurve für das *Gesamtüberleben*: Sensitivitätsanalyse: Todesfall imputiert direkt nach der Randomisierung für die Teilpopulation der FCR-geeigneten Patienten, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 2. Datenschnitt

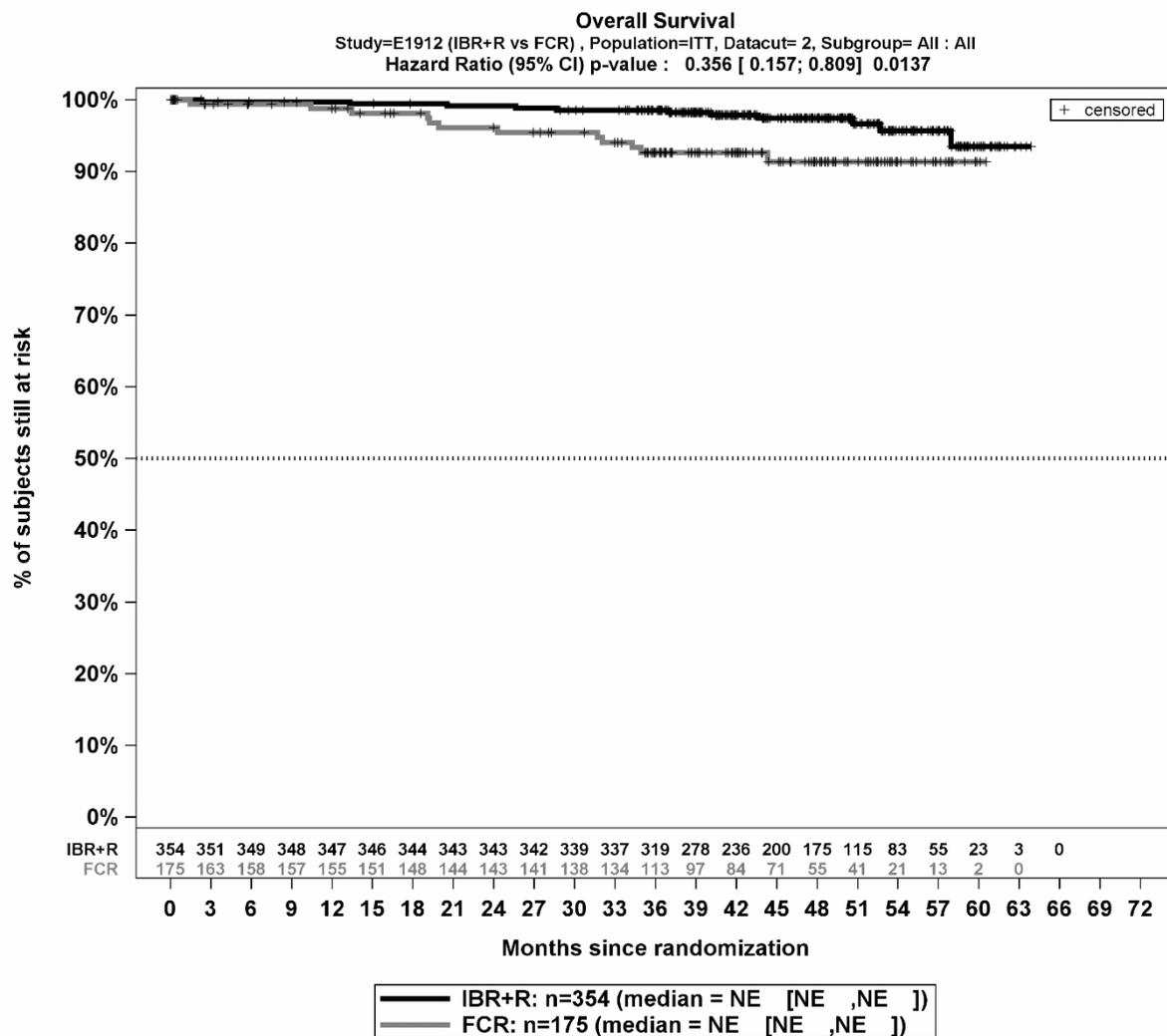


Abbildung 4-11: Kaplan-Meier Kurve für das *Gesamtüberleben* für die ITT Population der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 2. Datenschnitt

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

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

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

4.3.1.3.1.2 Morbidität – PFS

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

Tabelle 4-26: Operationalisierung von *progressionsfreiem Überleben* (PFS)

Studie	Operationalisierung
ECOG-E1912	<p><u>Progressionsfreies Überleben</u>: Zeitspanne von Randomisierung bis Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache beurteilt durch ECOG-ACRIN Fall Evaluation ^a; Patienten, bei denen nach dem Baselineassessment unbekannt ist, ob sie einen Krankheitsprogress hatten oder ob sie verstorben sind, werden zum letzten bekannten Zeitpunkt zensiert.</p> <p>Definition der Krankheitsprogression gemäß der IWCLL 2008-Kriterien (13).</p> <p>Die Ergebnisse für PFS werden für den 1. Datenschnitt (17.07.2018) und für den 2. Datenschnitt (02.08.2019) dargestellt.</p>
<p>a: Das ECOG-ACRIN <i>Data Safety Monitoring Committee</i> (DSMC) überwacht diese Studie. Das DSMC tritt zweimal jährlich zusammen. Bei jeder Sitzung werden alle überwachten Studien hinsichtlich der Safety und Krankheitsprogression überprüft.</p> <p>Abkürzungen: CLL: chronische lymphatische Leukämie; DSMC: <i>Data Safety Monitoring Committee</i>; ECOG-ACRIN: <i>Eastern Cooperative Oncology Group-American College of Radiology Imaging Network</i>; IWCLL: <i>International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia</i>; PFS: progressionsfreies Überleben (<i>Progression-free Survival</i>).</p> <p>Quelle: (4, 41)</p>	

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

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

Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *progressionsfreies Überleben* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ECOG-E1912	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Abkürzungen: ITT: <i>Intention to treat</i> ; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>).						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der ECOG-E1912 Studie handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das PFS ist ein kombinierter Endpunkt bestehend aus dem Eintreten der Krankheitsprogression oder des Todes. Die Daten zum PFS werden unverblindet erhoben. Der Eintritt des Todes ist ein objektives Kriterium, dessen Beurteilung frei von Subjektivität erfolgen kann und keiner Verblindung bedarf. Die Daten zum Krankheitsprogress wurden durch Fallbewertung durch das Eastern Cooperative Oncology Group-American College of Radiology Imaging Network (ECOG-ACRIN) evaluiert. 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, sodass ein möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert, sodass das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt progressionsfreies Überleben als hoch 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 4-28: Ergebnisse für *progressionsfreies Überleben* (PFS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	HR [95 %-KI] p-Wert ^b
Hauptanalyse (FCR-geeignet)				
ECOG-E1912	Ibrutinib + Rituximab	15/141 (10,6 %)	NA [49,38; NA]	0,31 [0,15; 0,61] p = 0,0007
	FCR	18/65 (27,7 %)	NA [36,44; NA]	
Studienpopulation ^c				
ECOG-E1912	Ibrutinib + Rituximab	41/354 (11,6 %)	NA [49,38; NA]	0,34 [0,22; 0,52] p < 0,0001
	FCR	44/175 (25,1 %)	NA [47,15; NA]	

Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	HR [95 %-KI] p-Wert ^b
<p>a: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. b: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen. Ein HR < 1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Rituximab an. p-Wert berechnet mittels Wald-Test. c: Analyse-Population: ITT-Population. Abkürzungen: ECOG: <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; HR: Hazard Ratio; ITT: <i>Intention to treat</i>; inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>).</p> <p>Quelle: (32)</p>				

In der Teilpopulation 1 der FCR-geeigneten Patienten zeigen sich zum ersten Datenschnitt bei der Analyse des Endpunktes Progressionsfreies Überleben nach ECOG-ACRIN Evaluation im Behandlungsarm 10,6 % Ereignisse (n = 15) und im Kontrollarm 27,7 % Ereignisse (n = 18). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR = 0,31 [0,15; 0,61] p = 0,0007).

In der Studienpopulation zeigen sich zum ersten Datenschnitt bei der Analyse des Endpunktes Progressionsfreies Überleben nach ECOG-ACRIN Evaluation im Behandlungsarm 11,6 % Ereignisse (n = 41) und im Kontrollarm 25,1 % Ereignisse (n = 44). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR = 0,34 [0,22; 0,52] p < 0,0001).

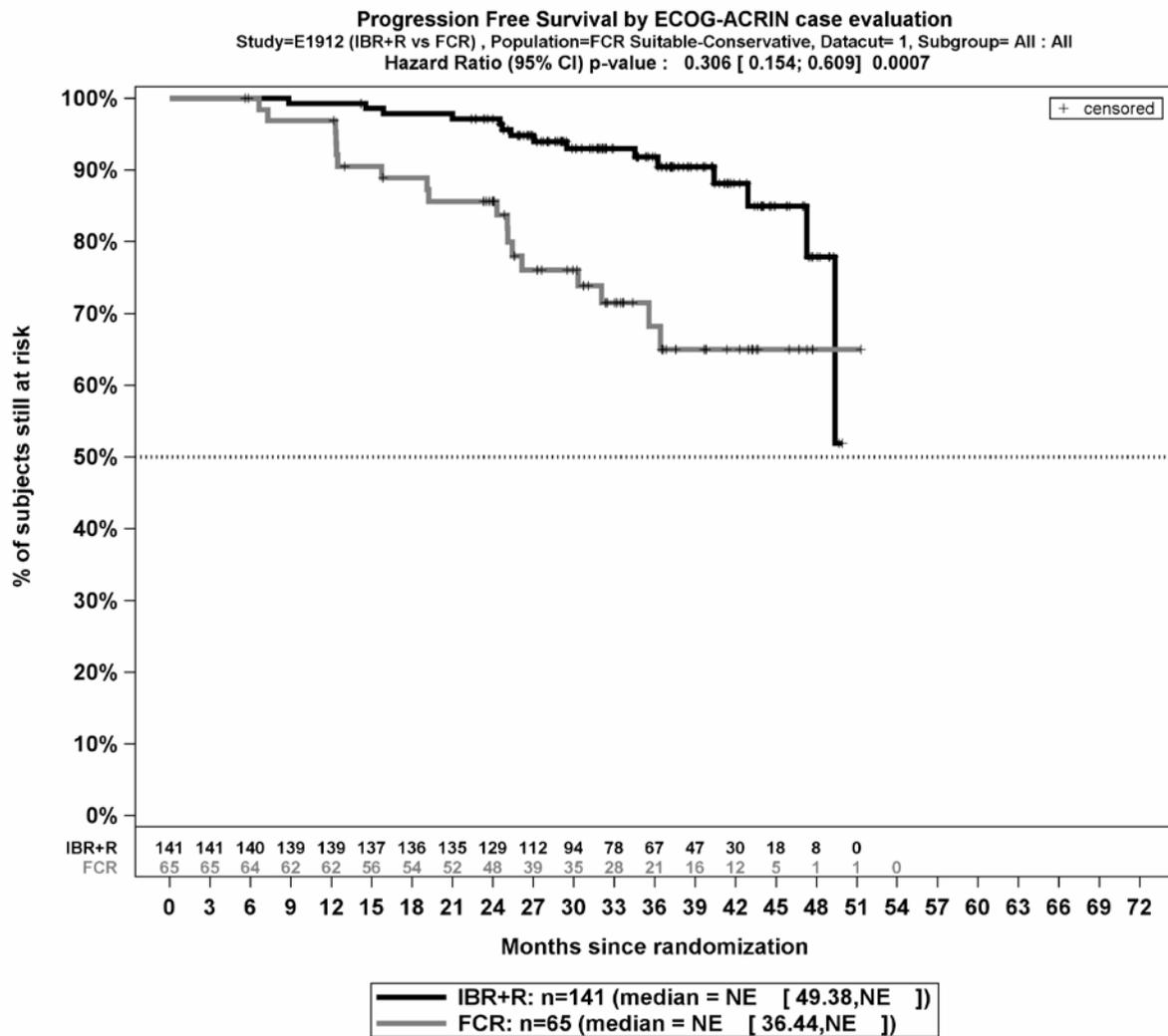


Abbildung 4-12: Kaplan-Meier Kurve für das PFS für die Teilpopulation 1 der FCR-geeigneten Patienten, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt

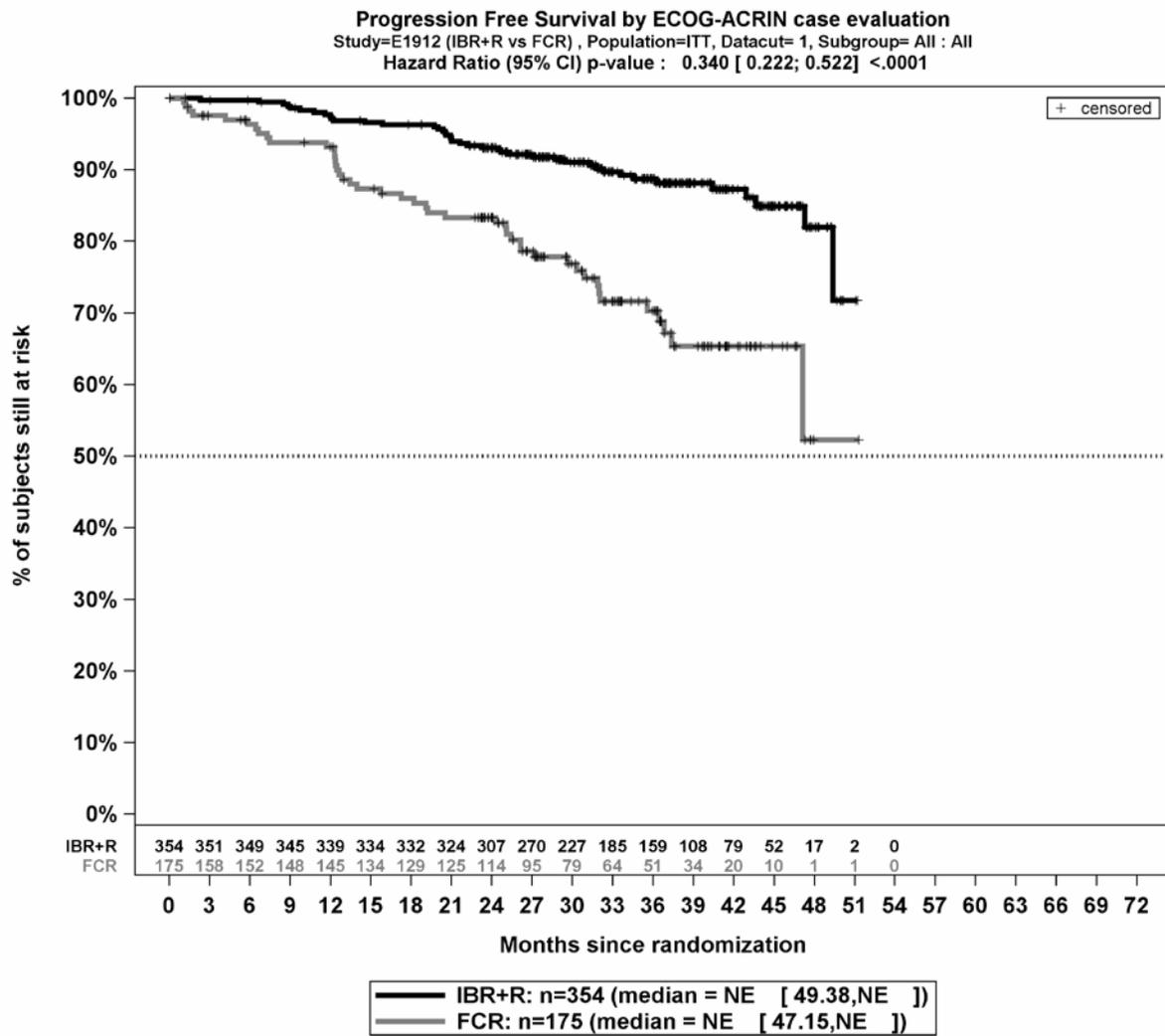


Abbildung 4-13: Kaplan-Meier Kurve für das *PFS* für die ITT-Population der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt

Tabelle 4-29: Ergebnisse für *progressionsfreies Überleben* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 2. Datenschnitt

Studie	Behandlungsarm	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	HR [95 %-KI] p-Wert ^b
Hauptanalyse (FCR-geeignet)				
ECOG-E1912	Ibrutinib + Rituximab	17/141 (12,1 %)	NA [NA; NA]	0,25 [0,14; 0,48] p < 0,0001
	FCR	23/65 (35,4 %)	57,53 [43,99; NA]	
Studienpopulation ^c				
ECOG-E1912	Ibrutinib + Rituximab	57/354 (16,1 %)	NA [49,38; NA]	0,37 [0,26; 0,55] p < 0,0001
	FCR	53/175 (30,3 %)	57,53 [57,53; NA]	
<p>a: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. b: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen. Ein HR < 1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Rituximab an. p-Wert berechnet mittels <i>Wald</i>-Test. c: Analyse-Population: ITT-Population.</p> <p>Abkürzungen: ECOG: <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive; ITT: <i>Intention to treat</i>; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>).</p> <p>Quelle: (33)</p>				

In der Teilpopulation der FCR-geeigneten Patienten zeigen sich zum zweiten Datenschnitt bei der Analyse des Endpunktes Progressionsfreies Überleben nach ECOG-ACRIN Evaluation im Behandlungsarm 12,1 % Ereignisse (n = 17) und im Kontrollarm 35,4 % Ereignisse (n = 23). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 57,53 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR = 0,25 [0,14; 0,48] p < 0,0001).

In der Studienpopulation zeigen sich zum zweiten Datenschnitt bei der Analyse des Endpunktes Progressionsfreies Überleben nach ECOG-ACRIN Evaluation im Behandlungsarm 16,1 % Ereignisse (n = 57) und im Kontrollarm 30,3 % Ereignisse (n = 53). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 57,53 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR = 0,37 [0,26; 0,55] p < 0,0001).

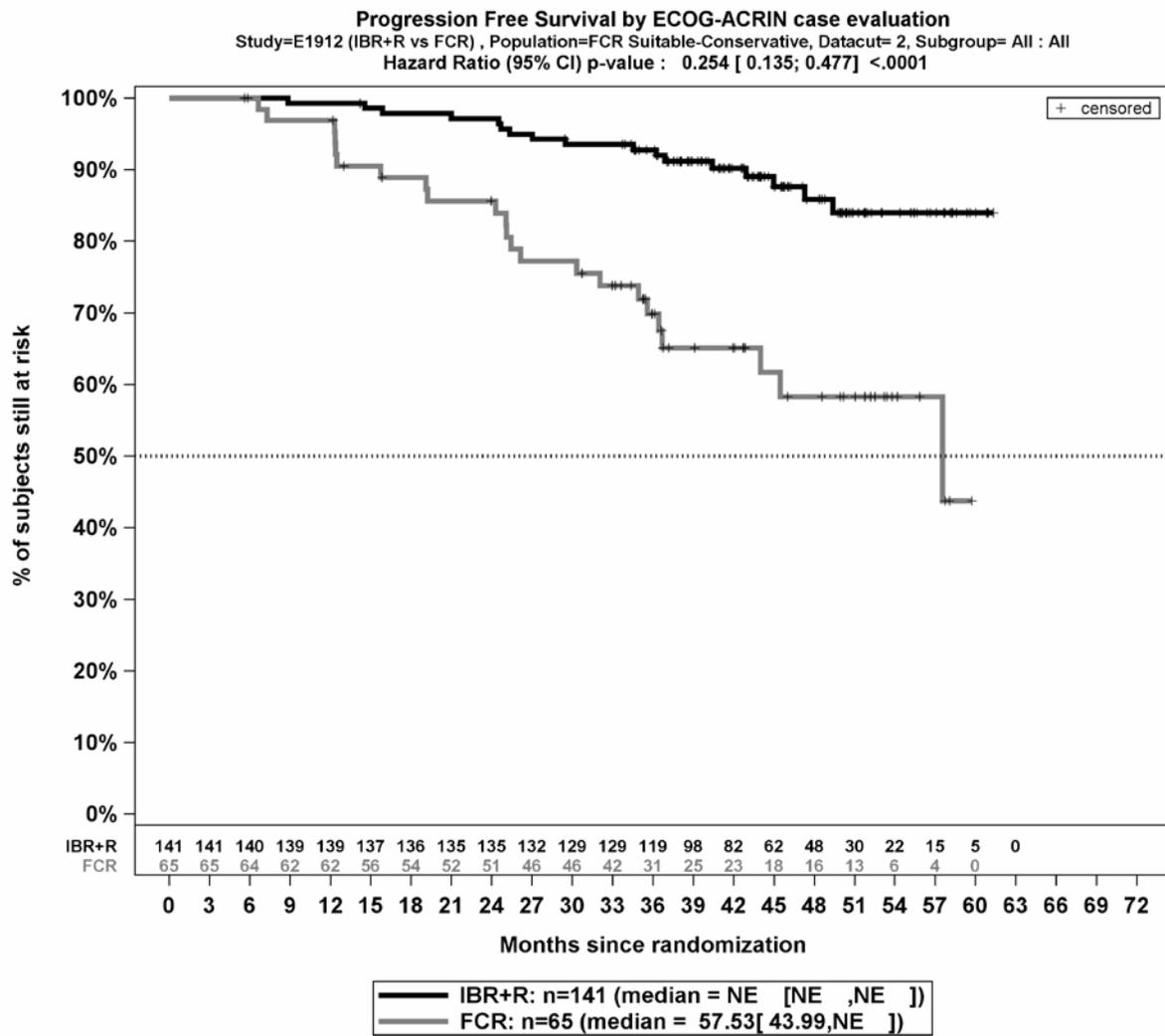


Abbildung 4-14: Kaplan-Meier Kurve für das PFS für die Teilpopulation 1 der FCR-geeigneten Patienten, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 2. Datenschnitt

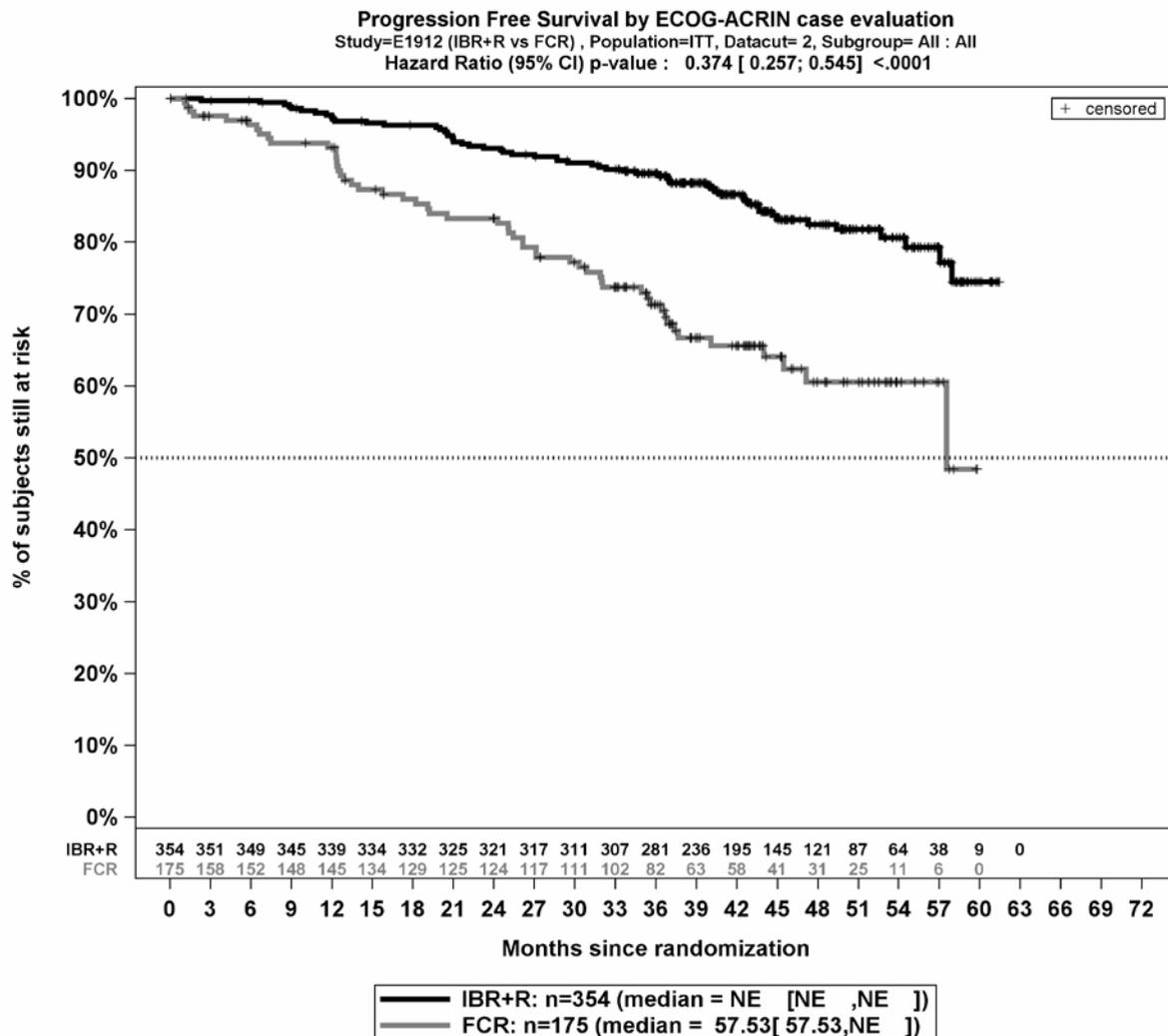


Abbildung 4-15: Kaplan-Meier Kurve für das PFS für die ITT-Population der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 2. Datenschnitt

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

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

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

4.3.1.3.1.3 Morbidität – Gesamtansprechen

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

Tabelle 4-30: Operationalisierung von Gesamtansprechen

Studie	Operationalisierung
ECOG-E1912	<p><u>Gesamtansprechen:</u> Das <i>Gesamtansprechen</i> ist operationalisiert als der Anteil der Studienteilnehmer, die während oder nach der Behandlung mit der Studienmedikation aber vor oder mit Beginn einer nachfolgenden CLL-Therapie ein partielles Ansprechen oder besser erreicht haben.</p> <p>Die Hauptkriterien für die Bestimmung des <i>Gesamtansprechens</i> auf die Therapie bei Patienten mit CLL basieren auf der körperlichen Untersuchung und Auswertung von peripherem Blut und Knochenmark:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mindestens für 2 Monate keine Lymphknoten (>1,5 cm), Fehlen einer Hepatomegalie oder Splenomegalie, Fehlen von konstitutionellen B-Symptomen, normale CBC (Polymorphkernige Leukozyten $\geq 1500/\mu\text{l}$, Thrombozyten $> 100,000/\mu\text{l}$ (untransfundiert), Hämoglobin $> 11,0 \text{ g/dl}$ (untransfundiert), Periphere Blutlymphozyten $\leq 4000/\mu\text{l}$). <p><i>Gesamtansprechen</i> (ORR) wird dabei definiert als: vollständiges Ansprechen (CR) + vollständiges Ansprechen mit unvollständiger Knochenmark-Rückgewinnung (CRi) + vollständiges klinisches Ansprechen (CCR) + knötchenförmiges partielles Ansprechen (nPR) + partielles Ansprechen (PR).</p> <p>Die Ergebnisse für <i>Gesamtansprechen</i> werden für den 1. Datenschnitt (17.07.2018) dargestellt.</p>
<p>Abkürzungen: CBC: <i>Complete Blood Count</i>; CCR: vollständiges klinisches Ansprechen; CLL: chronische lymphatische Leukämie; cm: Zentimeter; CR: vollständiges Ansprechen; CRi: vollständiges Ansprechen mit unvollständiger Knochenmark-Rückgewinnung; dl: Deziliter; g: Gramm; INV: Prüfarzt (<i>Investigator</i>); IRC: unabhängiges Bewertungsgremium (<i>Independent Review Committee</i>); IWCLL: <i>International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia</i>; μl: Mikroliter; nPR: knötchenförmiges partielles Ansprechen; ORR: Gesamtansprechen (<i>Overall Response Rate</i>).</p> <p>Quelle: (4, 41)</p>	

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 *Gesamtansprechen* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ECOG-E1912	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Abkürzungen: ITT: <i>Intention to treat</i> ; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>).						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der ECOG-E1912 Studie handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Die Daten zum *Gesamtansprechen* werden unverblindet erhoben. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Ein Abgleich des Studienprotokolls, Studienberichts und Angaben auf *clinicaltrials.gov* ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt, sodass ein möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *Gesamtansprechen* zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts wird als hoch eingestuft, da es sich um eine unverblindete Datenerhebung handelt und die Einstufung durch den Prüfarzt erfolgte.

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 4-32: Ergebnisse für *Gesamtansprechen* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ibrutinib + Rituximab	FCR	Ibrutinib + Rituximab vs. FCR		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95 %-KI] p-Wert ^a	RR [95 %-KI] p-Wert ^a	RD [95 %-KI] p-Wert ^a
Hauptanalyse (FCR-geeignet)					
ECOG-E1912	138/141 (97,9 %)	64/65 (98,5 %)	0,72 [0,07; 7,04] p = 0,7763	0,99 [0,96; 1,03] p = 0,7625	-0,60 % [-4,40 %; 3,20 %] p = 0,7627
Studienpopulation ^b					
ECOG-E1912	343/354 (96,9 %)	150/175 (85,7 %)	5,20 [2,49; 10,83] p < 0,0001	1,13 [1,06; 1,20] p = 0,0001	11,20 % [5,70 %; 16,70 %] p < 0,0001
<p>a: <i>Odds Ratio</i> (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. Ein OR/RR > 1 bzw. eine RD > 0 zeigen einen Vorteil für Ibrutinib + Rituximab an.</p> <p>b: Analyse-Population: ITT-Population.</p> <p>Abkürzungen: FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; inkl.: inklusive; ITT: <i>Intention to treat</i>; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; OR: <i>Odds Ratio</i>; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: <i>versus</i>.</p> <p>Quelle: (32)</p>					

In der Teilpopulation 1 der FCR-geeigneten Patienten zeigen sich zum ersten Datenschnitt bei der Analyse des Endpunktes *Gesamtansprechen* im Behandlungsarm 97,9 % Ereignisse (n = 138) und im Kontrollarm 98,5 % Ereignisse (n = 64). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

In der Studienpopulation zeigen sich zum ersten Datenschnitt bei der Analyse des Endpunktes *Gesamtansprechen* im Behandlungsarm 96,9 % Ereignisse (n = 343) und im Kontrollarm 85,7 % Ereignisse (n = 150). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR = 5,20 [2,49; 10,83] p < 0,0001), das Relative Risiko (RR = 1,13 [1,06; 1,20] p = 0,0001) und die Risikodifferenz (RD = 11,20 % [5,70 %; 16,70 %] p < 0,0001) signifikante Unterschiede.

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

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

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

4.3.1.3.1.4 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – FACT-Leu TOI

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 von *FACT-Leu TOI*

Studie	Operationalisierung
ECOG-E1912	<p><u>FACT-Leu:</u></p> <p>Der FACT-Leu stellt eine krankheitsspezifische Variante des FACT (Functional Assessment of Cancer Therapy) Fragebogen dar und setzt sich aus den vier Subskalen des Functional Assessment of Cancer Therapy-General Version (FACT-G), welche aus insgesamt 27 Fragen bestehen: körperliches Wohlbefinden (PWB - sieben Fragen), soziales/familiäres Wohlbefinden (SWB - sieben Fragen), emotionales Wohlbefinden (EWB - sechs Fragen) und funktionelles Wohlbefinden (FWB - sieben Fragen) sowie den zusätzlichen Leukämie-spezifischen Belangen (LeuS - 15 Fragen) zusammen. Typische Symptome der CLL wie Nachtschweiß, Gewichtsverlust oder Fieber werden durch die 15 krankheitsspezifischen Fragen erfasst. Die Erhebung der Daten bezieht sich auf das Befinden der vergangenen sieben Tage. Jede der Aussagen kann auf einer verbalen Rating Skala von „0 = überhaupt nicht“ über „1 = ein wenig“, „2 = mäßig“, „3 = ziemlich“ bis hin zu „4 = sehr“ durch den Patienten bewertet werden. Die Höhe des erzielten Summenscores korreliert mit der Lebensqualität des Patienten („0 = bestmöglich“ bis „108 = schlechtest möglich“).</p> <p>Alle fünf Skalen des FACT-Leu (vgl. Abbildung 4-1) wurden zur Baseline erhoben. Im weiteren Verlauf der Studie erfolgte lediglich die Erhebung der Subskalen körperliches Wohlbefinden (PWB - sieben Fragen), funktionelles Wohlbefinden (FWB - sieben Fragen) sowie der zusätzlichen Leukämie-spezifischen Subskala (LeuS - 15 Fragen).</p> <p>Erhebungszeitpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Innerhalb eines Zeitraums von 14 Tagen vor Randomisierung (zur Baseline) • Anschließend erfolgt die Erhebung jeweils nach 3 und 6 Zyklen (28 Tage Zyklus), nach 12 Monaten und im 2. und 3. Jahr jeweils alle 6 Monate unabhängig davon, ob die Patienten einen Progress hatten oder nicht • Zum Zeitpunkt des Krankheitsprogresses <p>Im Rahmen der ECOG-E1912 Studie erfolgte die Auswertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand der <i>FACT-Leu TOI</i> Veränderung zur Baseline nach 12 Monaten. Dieser setzt sich zusammen aus dem PWB + FWB + LeuS. Die einzelnen Subskalen werden zusätzlich mit berichtet.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Die erhobenen Daten für den Endpunkt <i>FACT-Leu TOI</i> werden im Rahmen eines gemischten Modells mit Messwiederholungen (MMRM) ausgewertet. Es werden Differenzen der Kleinst-Quadrate-Mittelwerte (<i>Least Square Mean Differences</i>, LSMD) berechnet, wobei als abhängige Variable die Veränderung gegenüber dem Basiswert verwendet wird. Als unabhängige Variablen werden im Modell Basiswert, Visite, Behandlung, Interaktion im Behandlungsarm zum Erhebungszeitpunkt und Patienten als zufälliger Effekt aufgenommen. Eine <i>compound symmetry</i> (Ko-)Varianzstruktur wurde in allen MMRM-Analysen verwendet, um die Konvergenz sicherzustellen. Kenward-Roger's Approximation wurde zur Schätzung der Freiheitsgrade verwendet.</p> <p>Die Ergebnisse für die <i>gesundheitsbezogene Lebensqualität</i> werden für den 1. Datenschnitt (17.07.2018) mit Veränderung zur Baseline nach 12 Monaten und über die gesamte Studiendauer dargestellt.</p>
<p>Abkürzungen: CLL: chronische lymphatische Leukämie; EWB: emotionales Wohlbefinden (<i>Emotional Well-being</i>); FACT: <i>Functional Assessment of Cancer Therapy</i>; FACT-G: <i>Functional Assessment of Cancer Therapy-General Version</i>; FACT-Leu: <i>Functional Assessment of Cancer Therapy – Leukemia</i>; FWB: funktionelles Wohlbefinden (<i>Functional Well-being</i>); LeuS: Leukämie-spezifische Belangen (<i>Leukemia-specific Subscale</i>); LSMD: Differenzen der Kleinsten-Quadrat-Mittelwerte (<i>Least Square Mean Differences</i>); MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen (<i>Mixed Model Repeated Measures</i>); PWB: körperliches Wohlbefinden (<i>Physical Well-being</i>); SWB: soziales/familiäres Wohlbefinden (<i>Social/Family Well-being</i>); TOI: <i>Trial Outcome Index</i>; vgl.: vergleiche.</p> <p>Quelle: (4, 41)</p>	

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 die *gesundheitsbezogene Lebensqualität* gemessen über den *FACT-Leu TOI* 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
ECOG-E1912	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
<p>Abkürzungen: ITT: <i>Intention to treat</i>; FACT-Leu: <i>Functional Assessment of Cancer Therapy – Leukemia</i>; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>); TOI: <i>Trial Outcome Index</i>.</p>						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der ECOG-E1912 Studie handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Die Daten zur *gesundheitsbezogenen Lebensqualität*, ermittelt anhand des *FACT-Leu*, werden unverblindet erhoben. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Ein Abgleich des Studienprotokolls, Studienberichts und Angaben auf *clinicaltrials.gov* ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt, sodass ein möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Aufgrund des offenen Studiendesigns wird das Verzerrungspotenzial für den selbstberichteten Endpunkt *FACT-Leu* *TOI*, *Leukemia Subskala*, *FWB*, *PWB* als hoch angesehen.

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

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

Tabelle 4-35: *Compliance* für den *FACT-Leu TOI* in der Teilpopulation der FCR-geeigneten Patienten

Visite	<i>Compliance</i> Population unter Behandlung ^a n (%)				<i>Compliance</i> ITT-Population ^b n (%)			
	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab		FCR	
	Erwartet n	<i>Compliance</i> - Rate	Erwartet n	<i>Compliance</i> - Rate	Erwartet n	<i>Compliance</i> - Rate	Erwartet n	<i>Compliance</i> - Rate
Baseline	141	127 (90,1 %)	65	57 (87,7 %)	141	127 (90,1 %)	65	57 (87,7 %)
3 Monate	139	125 (90,6 %)	57	50 (89,3 %)	141	127 (90,1 %)	65	55 (84,6 %)
6 Monate	135	126 (93,3 %)	6	5 (83,3 %)	141	128 (90,8 %)	65	52 (80,0 %)
12 Monate	133	122 (91,7 %)			141	124 (87,9 %)	65	46 (70,8 %)
18 Monate	129	113 (87,6 %)			141	118 (83,7 %)	65	47 (72,3 %)
24 Monate	125	117 (93,6 %)			141	124 (87,9 %)	62	41 (66,1 %)
30 Monate	91	61 (67,0 %)			141	66 (46,8 %)	61	19 (31,1 %)
36 Monate	67	56 (83,6 %)			141	60 (42,6 %)	59	12 (20,3 %)

a: Population unter Behandlung: Alle Patienten zum jeweiligen Zeitpunkt ohne Ereignis (Krankheitsprogression, Tod oder Studienabbruch).
 b: ITT-Population abzüglich der zum jeweiligen Zeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer. Annahme Studienteilnehmer beantworten Fragebogen solange sie am Leben sind.
 Abkürzungen FACT-Leu: *Functional Assessment of Cancer Therapy – Leukemia*; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; ITT: *Intention to treat*; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; TOI: *Trial Outcome Index*.
 Quelle: (32)

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

Tabelle 4-36: *Compliance* für den *FACT-Leu TOI* in der Studienpopulation

Visite	<i>Compliance</i> Population unter Behandlung ^a n (%)				<i>Compliance</i> ITT-Population ^b n (%)			
	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab		FCR	
	Erwartet n	<i>Compliance</i> - Rate	Erwartet n	<i>Compliance</i> - Rate	Erwartet n	<i>Compliance</i> - Rate	Erwartet n	<i>Compliance</i> - Rate
Baseline	352	320 (90,9 %)	158	130 (82,3 %)	354	321 (90,7 %)	175	136 (77,7 %)
3 Monate	341	302 (88,6 %)	128	109 (85,2 %)	353	309 (87,5 %)	174	127 (73,0 %)
6 Monate	332	309 (93,1 %)	15	7 (46,7 %)	353	318 (90,1 %)	174	117 (67,2 %)
12 Monate	322	293 (91,0 %)			353	308 (87,3 %)	173	111 (64,2 %)
18 Monate	308	270 (87,7 %)			352	288 (81,8 %)	172	104 (60,5 %)
24 Monate	295	274 (92,9 %)			351	304 (86,6 %)	169	100 (59,2 %)
30 Monate	219	149 (68,0 %)			350	166 (47,4 %)	168	45 (26,8 %)
36 Monate	164	134 (81,7 %)			350	144 (41,1 %)	165	32 (19,4 %)

a: Population unter Behandlung: Alle Patienten zum jeweiligen Zeitpunkt ohne Ereignis (Krankheitsprogression, Tod oder Studienabbruch).
b: ITT-Population abzüglich der zum jeweiligen Zeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer. Annahme Studienteilnehmer beantworten Fragebogen solange sie am Leben sind.
Abkürzungen FACT-Leu: *Functional Assessment of Cancer Therapy – Leukemia*; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; ITT: *Intention to treat*; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; TOI: *Trial Outcome Index*.
Quelle: (32)

Die Rücklaufquoten des *FACT-Leu TOI* der FCR-geeigneten Teilpopulation zu Baseline liegen im Ibrutinib + Rituximab-Arm bei 90,1 % und im FCR-Arm bei 87,7 %. In beiden Armen liegen die Rücklaufquoten bis Monat 18 bei über 70,0 %. Ab Monat 24 sind die Rücklaufquoten im Ibrutinib + Rituximab-Arm jeweils höher als im FCR-Arm.

In der Studienpopulation liegen die Rücklaufquoten zu Baseline im Ibrutinib + Rituximab-Arm bei 90,7 % und im FCR-Arm bei 77,7 %. In beiden Armen liegen die Rücklaufquoten bis Monat 3 bei über 70,0 %. Ab Monat 6 sind die Rücklaufquoten im Ibrutinib + Rituximab-Arm jeweils höher als im FCR-Arm.

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

FACT-Leu TOITabelle 4-37: Ergebnisse für *FACT-Leu TOI* im Vergleich zum Ausgangswert nach 12 Monaten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ibrutinib + Rituximab				FCR				Ibrutinib + Rituximab vs. FCR	
	N	MW zu Baseline (SD)	Veränderung zu Baseline (SE)	LS-MW (SE)	N	MW zu Baseline (SD)	Veränderung zu Baseline (SE)	LS-MW (SE)	Differenz LS-MW [95 %-KI] p-Wert ^a	Hedges'g [95 %-KI]
Hauptanalyse (FCR-geeignet) ^b										
ECOG-E1912	128	93,20 (19,04)	5,57 (1,17)	99,78 (1,08)	50	93,55 (17,39)	8,64 (1,80)	102,76 (1,68)	-3,07 [-7,30; 1,15] p = 0,1537	-0,23 [-0,56; 0,10]
Studienpopulation ^b										
ECOG-E1912	315	93,38 (19,45)	7,07 (0,72)	101,18 (0,67)	116	92,59 (17,68)	7,96 (1,16)	102,02 (1,08)	-0,89 [-3,56; 1,78] p = 0,5143	-0,07 [-0,28; 0,14]
<p>a: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgte anhand der Mixed-Effect Model Repeated Measure-Methode (MMRM). Als Korrelationsstruktur wurde eine <i>compound symmetry</i>-Matrix zugrunde gelegt.</p> <p>b: Es wurden Probanden mit einem Basiswert und einem Wert zu Monat 12 einbezogen.</p> <p>Abkürzungen: FACT-Leu: <i>Functional Assessment of Cancer Therapy – Leukemia</i>; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Kleinste-Quadrat-Mittelwerte (<i>Least Square Mean</i>); MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen (<i>Mixed Model Repeated Measures</i>); MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>); SD: Standardabweichung (<i>Standard Deviation</i>); SE: Standardfehler (<i>Standard Error</i>); TOI: <i>Trial Outcome Index</i>; vs.: <i>versus</i>.</p> <p>Quellen: (32)</p>										

In der Teilpopulation der FCR-geeigneten Patienten ist im Ibrutinib + Rituximab-Arm eine leichte Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands gemessen anhand des *FACT-Leu TOI* im Vergleich zum Ausgangswert nach 12 Monaten zu beobachten. Im FCR-Arm tritt ebenfalls eine leichte Verbesserung im Vergleich zum Ausgangswert auf. Die LS-Mittelwertdifferenz beträgt -3,07 [-7,30; 1,15]; $p = 0,1537$. Der Unterschied zwischen den Therapiearmen ist somit nicht statistisch signifikant.

In der Studienpopulation ist im Ibrutinib + Rituximab-Arm eine leichte Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands gemessen anhand des *FACT-Leu TOI* im Vergleich zum Ausgangswert nach 12 Monaten zu beobachten. Im FCR-Arm tritt ebenfalls eine leichte Verbesserung im Vergleich zum Ausgangswert auf. Die LS-Mittelwertdifferenz beträgt -0,89 [-3,56; 1,78]; $p = 0,5143$. Der Unterschied zwischen den Therapiearmen ist somit nicht statistisch signifikant.

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

Tabelle 4-38: Ergebnisse für *FACT-Leu* TOI im Vergleich zum Ausgangswert über den gesamten Studienverlauf aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie ^a	Ibrutinib + Rituximab				FCR				Ibrutinib + Rituximab vs. FCR	
	N	MW zu Baseline (SD)	Veränderung zu Baseline (SE)	LS-MW (SE)	N	MW zu Baseline (SD)	Veränderung zu Baseline (SE)	LS-MW (SE)	Differenz LS-MW ^a [95 %-KI] p-Wert ^b	Hedges'g [95 %-KI]
Hauptanalyse (FCR-geeignet) ^b										
ECOG-E1912	139	93,20 (19,04)	6,02 (1,00)	99,33 (0,82)	64	93,55 (17,39)	8,05 (1,50)	101,04 (1,23)	-2,04 [-5,58; 1,50] p = 0,2575	-0,17 [-0,47; 0,13]
Studienpopulation ^b										
ECOG-E1912	351	93,38 (19,45)	7,08 (0,59)	100,25 (0,48)	163	92,59 (17,68)	7,56 (0,93)	100,59 (0,74)	-0,47 [-2,63; 1,68] p = 0,6663	-0,04 [-0,23; 0,14]
<p>a: Für den <i>FACT-Leu</i> TOI für die Hauptanalyse und die <i>FACT-Leu</i> PWB-Subskala für die Hauptanalyse und die Studienpopulation sind signifikante Interaktionen zwischen Zeit und Behandlungsarm aufgetreten (FCR-geeignet: p-Interaktion Zeit*Behandlungsarm = 0,0414 für <i>FACT-Leu</i> PWB-Subskala; ITT: p-Interaktion Zeit*Behandlungsarm = 0,0356 für <i>FACT-Leu</i> TOI / < 0,0001 für <i>FACT-Leu</i> PWB-Subskala). Daher sind die Ergebnisse für diese MMRM-Analysen über den gesamten Studienverlauf formal nicht interpretierbar.</p> <p>b: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgte anhand der Mixed-Effect Model Repeated Measure-Methode (MMRM). Als Korrelationsstruktur wurde eine <i>compound symmetry</i>-Matrix zugrunde gelegt.</p> <p>c: Es wurden Probanden mit einem Basiswert und mindestens einem Post-Basislinienwert einbezogen.</p> <p>Abkürzungen: <i>FACT-Leu</i>: <i>Functional Assessment of Cancer Therapy – Leukemia</i>; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Kleinste-Quadrat-Mittelwerte (<i>Least Square Mean</i>); MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen (<i>Mixed Model Repeated Measures</i>); MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>); SD: Standardabweichung (<i>Standard Deviation</i>); SE: Standardfehler (<i>Standard Error</i>); TOI: <i>Trial Outcome Index</i>; vs.: <i>versus</i>.</p> <p>Quellen: (32)</p>										

In der Teilpopulation der FCR-geeigneten Patienten ist im Ibrutinib + Rituximab-Arm eine leichte Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands gemessen anhand des *FACT-Leu TOI* im Vergleich zum Ausgangswert über den gesamten Studienverlauf zu beobachten. Im FCR-Arm tritt ebenfalls eine leichte Verbesserung im Vergleich zum Ausgangswert auf. Die LS-Mittelwertdifferenz beträgt -2,04 [-5,58; 1,50]; $p = 0,2575$. Der Unterschied zwischen den Therapiearmen ist somit nicht statistisch signifikant.

In der Studienpopulation ist im Ibrutinib + Rituximab-Arm eine leichte Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands gemessen anhand des *FACT-Leu TOI* im Vergleich zum Ausgangswert über den gesamten Studienverlauf zu beobachten. Im FCR-Arm tritt ebenfalls eine leichte Verbesserung im Vergleich zum Ausgangswert auf. Die LS-Mittelwertdifferenz beträgt -0,47 [-2,63; 1,68]; $p = 0,6663$. Der Unterschied zwischen den Therapiearmen ist somit nicht statistisch signifikant.

FACT-LeuS

Tabelle 4-39: Ergebnisse für *FACT-LeuS* im Vergleich zum Ausgangswert nach 12 Monaten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ibrutinib + Rituximab				FCR				Ibrutinib + Rituximab vs. FCR	
	N	MW zu Baseline (SD)	Veränderung zu Baseline (SE)	LS-MW (SE)	N	MW zu Baseline (SD)	Veränderung zu Baseline (SE)	LS-MW (SE)	Differenz LS-MW [95 %-KI] p-Wert ^a	Hedges'g [95 %-KI]
Hauptanalyse (FCR-geeignet) ^b										
ECOG-E1912	128	49,64 (9,93)	4,20 (0,63)	54,33 (0,59)	51	49,84 (9,55)	6,50 (0,97)	56,55 (0,91)	-2,29 [-4,57; -0,02] p = 0,0478	-0,32 [-0,65; 0,00]
Studienpopulation ^b										
ECOG-E1912	317	49,51 (10,53)	5,34 (0,39)	55,18 (0,37)	117	49,21 (9,85)	5,96 (0,63)	55,71 (0,60)	-0,62 [-2,08; 0,84] p = 0,4057	-0,09 [-0,30; 0,12]
<p>a: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgte anhand der Mixed-Effect Model Repeated Measure-Methode (MMRM). Als Korrelationsstruktur wurde eine <i>compound symmetry</i>-Matrix zugrunde gelegt.</p> <p>b: Es wurden Probanden mit einem Basiswert und einem Wert zu Monat 12 einbezogen.</p> <p>Abkürzungen: FACT-LeuS: <i>Functional Assessment of Cancer Therapy – Leukemia-specific Subscale</i>; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Kleinste-Quadrat-Mittelwerte (<i>Least Square Mean</i>); MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen (<i>Mixed Model Repeated Measures</i>); MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>); SD: Standardabweichung (<i>Standard Deviation</i>); SE: Standardfehler (<i>Standard Error</i>); vs.: <i>versus</i>.</p> <p>Quellen: (32)</p>										

In der Teilpopulation der FCR-geeigneten Patienten ist im Ibrutinib + Rituximab-Arm eine leichte Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands gemessen anhand des *FACT-LeuS* im Vergleich zum Ausgangswert nach 12 Monaten zu beobachten. Im FCR-Arm tritt ebenfalls eine leichte Verbesserung im Vergleich zum Ausgangswert auf. Die LS-Mittelwertdifferenz beträgt -2,29 [-4,57; -0,02]; $p = 0,0478$. Der Unterschied zwischen den Therapiearmen ist somit statistisch signifikant. Das obere Konfidenzintervall liegt für das Hedges'g außerhalb der klinischen Relevanzschwelle.

In der Studienpopulation ist im Ibrutinib + Rituximab-Arm eine leichte Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands gemessen anhand des *FACT-LeuS* im Vergleich zum Ausgangswert nach 12 Monaten zu beobachten. Im FCR-Arm tritt ebenfalls eine leichte Verbesserung im Vergleich zum Ausgangswert auf. Die LS-Mittelwertdifferenz beträgt -0,62 [-2,08; 0,84]; $p = 0,4057$. Der Unterschied zwischen den Therapiearmen ist somit nicht statistisch signifikant.

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

Tabelle 4-40: Ergebnisse für *FACT-LeuS* im Vergleich zum Ausgangswert über den gesamten Studienverlauf aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ibrutinib + Rituximab				FCR				Ibrutinib + Rituximab vs. FCR	
	N	MW zu Baseline (SD)	Veränderung zu Baseline (SE)	LS-MW (SE)	N	MW zu Baseline (SD)	Veränderung zu Baseline (SE)	LS-MW (SE)	Differenz LS-MW [95 %-KI] p-Wert ^a	Hedges'g [95 %-KI]
Hauptanalyse (FCR-geeignet) ^b										
ECOG-E1912	139	49,64 (9,93)	53,98 (0,43)	53,98 (0,53)	64	49,84 (9,55)	5,88 (0,79)	55,11 (0,65)	-1,41 [-3,27; 0,46] p = 0,1392	-0,22 [-0,52; 0,07]
Studienpopulation ^b										
ECOG-E1912	351	49,51 (10,53)	5,26 (0,31)	54,45 (0,26)	164	49,21 (9,85)	5,65 (0,49)	54,69 (0,39)	-0,38 [-1,52; 0,76] p = 0,5097	-0,06 [-0,25; 0,12]
<p>a: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgte anhand der Mixed-Effect Model Repeated Measure-Methode (MMRM). Als Korrelationsstruktur wurde eine <i>compound symmetry</i>-Matrix zugrunde gelegt.</p> <p>b: Es wurden Probanden mit einem Basiswert und mindestens einem Post-Basislinienwert einbezogen.</p> <p>Abkürzungen: FACT-LeuS: <i>Functional Assessment of Cancer Therapy – Leukemia-specific Subscale</i>; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Kleinste-Quadrat-Mittelwerte (<i>Least Square Mean</i>); MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen (<i>Mixed Model Repeated Measures</i>); MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>); SD: Standardabweichung (<i>Standard Deviation</i>); SE: Standardfehler (<i>Standard Error</i>); vs.: <i>versus</i>.</p> <p>Quellen: (32)</p>										

In der Teilpopulation der FCR-geeigneten Patienten ist im Ibrutinib + Rituximab-Arm eine leichte Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands gemessen anhand des *FACT-LeuS* im Vergleich zum Ausgangswert über den gesamten Studienverlauf zu beobachten. Im FCR-Arm tritt ebenfalls eine leichte Verbesserung im Vergleich zum Ausgangswert auf. Die LS-Mittelwertdifferenz beträgt -1,41 [-3,27; 0,46]; $p = 0,1392$. Der Unterschied zwischen den Therapiearmen ist somit nicht statistisch signifikant.

In der Studienpopulation ist im Ibrutinib + Rituximab-Arm eine leichte Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands gemessen anhand des *FACT-LeuS* im Vergleich zum Ausgangswert über den gesamten Studienverlauf zu beobachten. Im FCR-Arm tritt ebenfalls eine leichte Verbesserung im Vergleich zum Ausgangswert auf. Die LS-Mittelwertdifferenz beträgt -0,38 [-1,52; 0,76]; $p = 0,5097$. Der Unterschied zwischen den Therapiearmen ist somit nicht statistisch signifikant.

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

FACT-FWBTabelle 4-41: Ergebnisse für *FACT-FWB* im Vergleich zum Ausgangswert nach 12 Monaten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ibrutinib + Rituximab				FCR				Ibrutinib + Rituximab vs. FCR	
	N	MW zu Baseline (SD)	Veränderung zu Baseline (SE)	LS-MW (SE)	N	MW zu Baseline (SD)	Veränderung zu Baseline (SE)	LS-MW (SE)	Differenz LS-MW [95 %-KI] p-Wert ^a	Hedges'g [95 %-KI]
Hauptanalyse (FCR-geeignet) ^b										
ECOG-E1912	129	20,62 (5,66)	0,96 (0,36)	21,67 (0,33)	52	20,32 (5,46)	2,00 (0,55)	22,70 (0,51)	-1,04 [-2,33; 0,25] p = 0,1140	-0,26 [-0,58; 0,07]
Studienpopulation ^b										
ECOG-E1912	320	20,65 (5,69)	1,29 (0,23)	22,05 (0,21)	119	20,28 (5,14)	1,48 (0,37)	22,26 (0,34)	-0,20 [-1,05; 0,66] p = 0,6548	-0,05 [-0,26; 0,16]
<p>a: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgte anhand der Mixed-Effect Model Repeated Measure-Methode (MMRM). Als Korrelationsstruktur wurde eine <i>compound symmetry</i>-Matrix zugrunde gelegt.</p> <p>b: Es wurden Probanden mit einem Basiswert und einem Wert zu Monat 12 einbezogen.</p> <p>Abkürzungen: FACT-FWB: <i>Functional Assessment of Cancer Therapy – Functional Well-Being</i>; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Kleinste-Quadrat-Mittelwerte (<i>Least Square Mean</i>); MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen (<i>Mixed Model Repeated Measures</i>); MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>); SD: Standardabweichung (<i>Standard Deviation</i>); SE: Standardfehler (<i>Standard Error</i>); vs.: <i>versus</i>.</p> <p>Quellen: (32)</p>										

In der Teilpopulation der FCR-geeigneten Patienten ist im Ibrutinib + Rituximab-Arm eine leichte Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands gemessen anhand des *FACT-FWB* im Vergleich zum Ausgangswert nach 12 Monaten zu beobachten. Im FCR-Arm tritt ebenfalls eine leichte Verbesserung im Vergleich zum Ausgangswert auf. Die LS-Mittelwertdifferenz beträgt -1,04 [-2,33; 0,25]; $p = 0,1140$. Der Unterschied zwischen den Therapiearmen ist somit nicht statistisch signifikant.

In der Studienpopulation ist im Ibrutinib + Rituximab-Arm eine leichte Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands gemessen anhand des *FACT-FWB* im Vergleich zum Ausgangswert nach 12 Monaten zu beobachten. Im FCR-Arm tritt ebenfalls eine leichte Verbesserung im Vergleich zum Ausgangswert auf. Die LS-Mittelwertdifferenz beträgt -0,20 [-1,05; 0,66]; $p = 0,6548$. Der Unterschied zwischen den Therapiearmen ist somit nicht statistisch signifikant.

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

Tabelle 4-42: Ergebnisse für *FACT-FWB* im Vergleich zum Ausgangswert über den gesamten Studienverlauf aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ibrutinib + Rituximab				FCR				Ibrutinib + Rituximab vs. FCR	
	N	MW zu Baseline (SD)	Veränderung zu Baseline (SE)	LS-MW (SE)	N	MW zu Baseline (SD)	Veränderung zu Baseline (SE)	LS-MW (SE)	Differenz LS-MW [95 %-KI] p-Wert ^a	Hedges'g [95 %-KI]
Hauptanalyse (FCR-geeignet) ^b										
ECOG-E1912	140	20,62 (5,66)	1,07 (0,29)	21,62 (0,24)	65	20,32 (5,46)	1,81 (0,44)	22,22 (0,36)	-0,74 [-1,77; 0,30] p = 0,1627	-0,21 [-0,51; 0,09]
Studienpopulation ^b										
ECOG-E1912	352	20,65 (5,69)	1,22 (0,18)	21,82 (0,15)	164	20,28 (5,14)	1,41 (0,29)	21,97 (0,23)	-0,18 [-0,85; 0,48] p = 0,5883	-0,05 [-0,24; 0,13]
<p>a: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgte anhand der Mixed-Effect Model Repeated Measure-Methode (MMRM). Als Korrelationsstruktur wurde eine <i>compound symmetry</i>-Matrix zugrunde gelegt.</p> <p>b: Es wurden Probanden mit einem Basiswert und mindestens einem Post-Basislinienwert einbezogen.</p> <p>Abkürzungen: FACT-FWB: <i>Functional Assessment of Cancer Therapy – Functional Well-Being</i>; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Kleinste-Quadrat-Mittelwerte (<i>Least Square Mean</i>); MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen (<i>Mixed Model Repeated Measures</i>); MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>); SD: Standardabweichung (<i>Standard Deviation</i>); SE: Standardfehler (<i>Standard Error</i>); vs.: <i>versus</i>.</p> <p>Quellen: (32)</p>										

In der Teilpopulation der FCR-geeigneten Patienten ist im Ibrutinib + Rituximab-Arm eine leichte Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands gemessen anhand des *FACT-FWB* im Vergleich zum Ausgangswert über den gesamten Studienverlauf zu beobachten. Im FCR-Arm tritt ebenfalls eine leichte Verbesserung im Vergleich zum Ausgangswert auf. Die LS-Mittelwertdifferenz beträgt -0,74 [-1,77; 0,30]; $p = 0,1627$. Der Unterschied zwischen den Therapiearmen ist somit nicht statistisch signifikant.

In der Studienpopulation ist im Ibrutinib + Rituximab-Arm eine leichte Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands gemessen anhand des *FACT-FWB* im Vergleich zum Ausgangswert über den gesamten Studienverlauf zu beobachten. Im FCR-Arm tritt ebenfalls eine leichte Verbesserung im Vergleich zum Ausgangswert auf. Die LS-Mittelwertdifferenz beträgt -0,18 [-0,85; 0,48]; $p = 0,5883$. Der Unterschied zwischen den Therapiearmen ist somit nicht statistisch signifikant.

FACT-PWB

Tabelle 4-43: Ergebnisse für *FACT-PWB* im Vergleich zum Ausgangswert nach 12 Monaten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ibrutinib + Rituximab				FCR				Ibrutinib + Rituximab vs. FCR	
	N	MW zu Baseline (SD)	Veränderung zu Baseline (SE)	LS-MW (SE)	N	MW zu Baseline (SD)	Veränderung zu Baseline (SE)	LS-MW (SE)	Differenz LS-MW [95 %-KI] p-Wert ^a	Hedges'g [95 %-KI]
Hauptanalyse (FCR-geeignet) ^b										
ECOG-E1912	129	22,77 (5,41)	0,43 (0,35)	23,68 (0,32)	53	23,47 (4,16)	0,36 (0,53)	23,59 (0,49)	0,07 [-1,18; 1,32] p = 0,9160	0,02 [-0,30; 0,34]
Studienpopulation ^b										
ECOG-E1912	320	23,15 (5,07)	0,52 (0,21)	23,94 (0,19)	120	23,11 (4,42)	0,73 (0,33)	24,17 (0,31)	-0,21 [-0,98; 0,56] p = 0,5933	-0,06 [-0,27; 0,15]
<p>a: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgte anhand der Mixed-Effect Model Repeated Measure-Methode (MMRM). Als Korrelationsstruktur wurde eine <i>compound symmetry</i>-Matrix zugrunde gelegt.</p> <p>b: Es wurden Probanden mit einem Basiswert und einem Wert zu Monat 12 einbezogen.</p> <p>Abkürzungen: FACT-PWB: <i>Functional Assessment of Cancer Therapy – Physical Well-Being</i>; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Kleinste-Quadrat-Mittelwerte (<i>Least Square Mean</i>); MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen (<i>Mixed Model Repeated Measures</i>); MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>); SD: Standardabweichung (<i>Standard Deviation</i>); SE: Standardfehler (<i>Standard Error</i>); vs.: <i>versus</i>.</p> <p>Quellen: (32)</p>										

In der Teilpopulation der FCR-geeigneten Patienten ist im Ibrutinib + Rituximab-Arm eine leichte Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands gemessen anhand des *FACT-PWB* im Vergleich zum Ausgangswert nach 12 Monaten zu beobachten. Im FCR-Arm tritt ebenfalls eine leichte Verbesserung im Vergleich zum Ausgangswert auf. Die LS-Mittelwertdifferenz beträgt 0,07 [-1,18; 1,32]; $p = 0,9160$. Der Unterschied zwischen den Therapiearmen ist somit nicht statistisch signifikant.

In der Studienpopulation ist im Ibrutinib + Rituximab-Arm eine leichte Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands gemessen anhand des *FACT-PWB* im Vergleich zum Ausgangswert nach 12 Monaten zu beobachten. Im FCR-Arm tritt ebenfalls eine leichte Verbesserung im Vergleich zum Ausgangswert auf. Die LS-Mittelwertdifferenz beträgt -0,21 [-0,98; 0,56]; $p = 0,5933$. Der Unterschied zwischen den Therapiearmen ist somit nicht statistisch signifikant.

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

Tabelle 4-44: Ergebnisse für *FACT-PWB* im Vergleich zum Ausgangswert über den gesamten Studienverlauf aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie ^a	Ibrutinib + Rituximab				FCR				Ibrutinib + Rituximab vs. FCR	
	N	MW zu Baseline (SD)	Veränderung zu Baseline (SE)	LS-MW (SE)	N	MW zu Baseline (SD)	Veränderung zu Baseline (SE)	LS-MW (SE)	Differenz LS-MW [95 %-KI] p-Wert ^b	Hedges'g [95 %-KI]
Hauptanalyse (FCR-geeignet) ^c										
ECOG-E1912	140	22,77 (5,41)	0,45 (0,29)	23,59 (0,24)	65	23,47 (4,16)	0,52 (0,44)	23,70 (0,35)	-0,08 [-1,11; 0,95] p = 0,8808	-0,02 [-0,32; 0,27]
Studienpopulation ^c										
ECOG-E1912	352	23,15 (5,07)	0,63 (0,17)	23,94 (0,14)	164	23,11 (4,42)	0,63 (0,26)	23,96 (0,21)	0,00 [-0,60; 0,61] p = 0,9942	0,00 [-0,18; 0,19]

a: Für den FACT-Leu TOI für die Hauptanalyse und die FACT-Leu PWB-Subskala für die Hauptanalyse und die Studienpopulation sind signifikante Interaktionen zwischen Zeit und Behandlungsarm aufgetreten (FCRgeeignet: p-Interaktion Zeit*Behandlungsarm = 0,0414 für FACT-Leu PWB-Subskala; ITT: p-Interaktion Zeit*Behandlungsarm = 0,0356 für FACT-Leu TOI / < 0,0001 für FACT-Leu PWB-Subskala). Daher sind die Ergebnisse für diese MMRM-Analysen über den gesamten Studienverlauf formal nicht interpretierbar.

b: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgte anhand der Mixed-Effect Model Repeated Measure-Methode (MMRM). Als Korrelationsstruktur wurde eine *compound symmetry*-Matrix zugrunde gelegt.

c: Probanden mit einem Basiswert und mindestens einem Post-Basislinienwert einbezogen.

Abkürzungen: FACT-PWB: *Functional Assessment of Cancer Therapy – Physical Well-Being*; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Kleinste-Quadrat-Mittelwerte (*Least Square Mean*); MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen (*Mixed Model Repeated Measures*); MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (*Randomized Controlled Trial*); SD: Standardabweichung (*Standard Deviation*); SE: Standardfehler (*Standard Error*); vs.: *versus*.

Quellen: (32)

In der Teilpopulation der FCR-geeigneten Patienten ist im Ibrutinib + Rituximab-Arm eine leichte Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands gemessen anhand des *FACT-PWB* im Vergleich zum Ausgangswert über den gesamten Studienverlauf zu beobachten. Im FCR-Arm tritt ebenfalls eine leichte Verbesserung im Vergleich zum Ausgangswert auf. Die LS-Mittelwertdifferenz beträgt -0,08 [-1,11; 0,95]; $p = 0,8808$. Der Unterschied zwischen den Therapiearmen ist somit nicht statistisch signifikant.

In der Studienpopulation ist im Ibrutinib + Rituximab-Arm eine leichte Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands gemessen anhand des *FACT-PWB* im Vergleich zum Ausgangswert über den gesamten Studienverlauf zu beobachten. Im FCR-Arm tritt ebenfalls eine leichte Verbesserung im Vergleich zum Ausgangswert auf. Die LS-Mittelwertdifferenz beträgt (Differenz: 0,00 [-0,60; 0,61]; $p = 0,9942$). Der Unterschied zwischen den Therapiearmen ist somit nicht statistisch signifikant.

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

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

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

4.3.1.3.1.5 Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse

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

Tabelle 4-45: Operationalisierung der unerwünschten Ereignisse

Studie	Operationalisierung
ECOG-E1912	<p>Klassifizierung der unerwünschten Ereignisse durch den Prüfarzt erfolgte nach den NCI CTCAE-Kriterien v4.0 für nicht hämatologische unerwünschte Ereignisse. Die hämatologische Toxizität wird anhand der IWCLL 2008 Kriterien für die Einstufung der hämatologischen Toxizität in CLL-Studien bewertet. Die Kodierung der unerwünschten Ereignisse erfolgt gemäß der <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> (MedDRA) in der Version 22.0 nach <i>System Organ Class</i> (SOC) und <i>Preferred Term</i> (PT).</p> <p><i>Unerwünschte Ereignisse</i>, 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 Tag bevor eine neue Krebstherapie begonnen wird, je nachdem, was eher eintritt, gelten als unter der Behandlung eintretende unerwünschte Ereignisse.</p> <p>Die Erhebung der <i>unerwünschten Ereignisse</i> erfolgte routinemäßiger Weise zu geplanten Zeitpunkten.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ An Tag 1 des Zyklus 1-6 (alle 28 Tage; +/- 4 Tage) ○ In Arm A vor Beginn des 7. Zyklus und in Arm B zum Ende des 6. Zyklus (+/- 4 Tage) ○ 3 Monate nach Ende des 6. Zyklus für beide Arme (+/- 7 Tage) ○ Nach 52 Wochen ab Tag 1 des ersten Zyklus (+/- 4 Wochen) ○ Anschließend alle 90 Tage (+/- 14 Tage) bis zur Progression, danach alle 3 Monate für die ersten beiden Jahre, ab dem 3. Jahr alle 6 Monate bis Jahr 5, anschließend alle 12 Monate bis Jahr 10 <p>Die Startdaten für <i>unerwünschte Ereignisse</i> wurden generell auf die Mitte des Vorzykluses festgelegt.</p> <p><u>Übersicht über unerwünschte Ereignisse^a:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Jegliche unerwünschten Ereignisse</i> (nur ergänzend dargestellt) • <i>Schwere unerwünschte Ereignisse</i> \geq CTCAE-Grad 3 • <i>Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (alle oder irgendeine Komponente)</i> • <i>Unerwünschten Ereignisses von besonderem Interesse: Schwere Blutungen</i> • <i>Unerwünschte Ereignisse: andere bösartige Erkrankungen</i> <p><i>Unerwünschten Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (irgendeiner Komponente)</i>, erheben den Abbruch von mindestens einem Wirkstoff, der FCR bzw. Ibrutinib + Rituximab Therapie im jeweiligen Untersuchungsarm.</p> <p>Für <i>unerwünschten Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)</i>, mussten alle Wirkstoffe der FCR bzw. Ibrutinib + Rituximab Therapie im jeweiligen Untersuchungsarm vor Beendigung der vorgesehen Therapiedauer abgebrochen werden. Das bedeutet, dass im Ibrutinib + Rituximab-Arm Ereignisse lediglich während der Zyklen, in denen auch Rituximab gegeben wurde, auftreten konnten.</p> <p>Als <i>unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse</i> werden <i>schwere Blutungen</i> definiert. Dabei handelt es sich um eine <u>angepasste</u> SMQ. Diese umfasst alle hämorrhagischen Ereignisse vom Grad 3 oder höher, alle schwerwiegenden hämorrhagischen Ereignisse jeglichen Grades und alle Blutungen oder Hämatome, die das zentrale Nervensystem betreffen.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Die <i>unerwünschten Ereignisse zu anderen bösartigen Erkrankungen</i> wurden laut Studienprotokoll über den gesamten Studienverlauf erhoben. Dazu zählen sowohl bösartige Erkrankungen, die während der Therapie auftraten und damit auch als unter Behandlung auftretende unerwünschte Ereignisse erfasst wurden, als auch bösartige Erkrankungen, die nach Therapieende auftraten und ausschließlich über die spezielle <i>Second Primary Form</i> im CRF gemeldet wurden.</p> <p>Für jede der genannten Gesamtraten erfolgt ergänzend eine detaillierte Darstellung der primären SOC und der zugehörigen PT gemäß MedDRA. Dabei werden folgende Schwellenwerte für die Häufigkeit in mindestens einer der beiden Behandlungsgruppen verwendet:</p> <p><u>Detailldarstellung unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Jegliche UE</i> mit einer Häufigkeit von $\geq 10\%$ in einem Studienarm und zusätzlich bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm • <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> mit einer Häufigkeit von $\geq 5\%$ in einem Studienarm und zusätzlich bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm • <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (alle oder irgendeine Komponente)</i> ohne Schwellenwert • <i>UE von besonderem Interesse (schwere Blutungen)</i> ohne Schwellenwert, jeweils für die <i>jeglichen UE, schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und UE, die zum Therapieabbruch führen (alle oder irgendeine Komponente)</i> <p>Für alle statistisch signifikanten SOCs und PTs werden entsprechend Subgruppenanalysen durchgeführt. Bei einem positivem p-Interaktionswert werden die entsprechenden Subgruppen im Modul 4.3 dargestellt, wenn entweder mind. 10 Patienten in jeder Subgruppenkategorie sind bzw. bei binären Subgruppen mind. 10 Ereignisse in einer Subgruppenkategorie aufgetreten sind.</p> <p>Die Ergebnisse werden für den 1. Datenschnitt (17.07.2018) dargestellt.</p>
a:	<p>Wie in Abschnitt 3.9.3 des CSR angemerkt, war die Case Report Form (CRF) nicht darauf ausgelegt, innerhalb aller erhobenen unerwünschten Ereignisse schwerwiegende von nicht schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen zu unterscheiden, sodass es für eine post-hoc Analyse nicht möglich ist, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zu identifizieren und gesondert darzustellen. Aus diesem Grund ist es nicht möglich SUE gesondert auszuwerten bzw. für die vorliegende Nutzenbewertung heranzuziehen.</p> <p>Abkürzungen: CLL: chronische lymphatische Leukämie; CRF: <i>Case Report Form</i>; CTCAE: <i>Common Terminology Criteria of Adverse Events</i>; IWCLL: <i>International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia</i>; MedDRA: <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>; NCI CTCAE: <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria of Adverse Events</i>; PT: <i>Bevorzugter Begriff (Preferred Term)</i>; SMQ: <i>Standardised MedDRA Query</i>; SOC: <i>Systemorganklasse (System Organ Class)</i>; SUE: <i>Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</i>; UE: <i>unerwünschtes Ereignis</i>.</p> <p>Quelle: (4, 41)</p>

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

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

Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *unerwünschte Ereignisse* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Endpunkt	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ECOG-E1912	Jegliche UE	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
	Schwere UE \geq CTCAE-Grad 3	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
	UE, die zum Therapieabbruch führen (alle oder irgendeine Komponente)	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
	UE: andere bösartige Erkrankungen	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der ECOG-E1912 Studie handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Die Daten zur *Sicherheit und Verträglichkeit* werden unverblindet erhoben. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Ein Abgleich des Studienprotokolls, Studienberichts und Angaben auf *clinicaltrials.gov* ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt, sodass ein möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist.

Aufgrund der unterschiedlich langen Behandlungsdauern im Interventionsarm mit einer Dauertherapie von Ibrutinib und im Kontrollarm mit einer zeitlich begrenzten Therapie von 6 Zyklen à 28 Tage kann ein Vergleich lediglich durch zeitadjustierte Analysen zwischen den beiden Armen hinsichtlich der Verträglichkeit vorgenommen werden.

Ausgenommen sind die Analysen für das *unerwünschte Ereignis zu anderen bösartigen Erkrankungen*. Diese wurden über die gesamte Studiendauer hinweg erhoben. Zudem kann davon ausgegangen werden, dass die Diagnose für alle bösartigen Erkrankungen durch den behandelnden Arzt gestellt wird und in der Regel pathologisch abgesichert ist. Somit ist eine mögliche Verzerrung durch ein offenes Studiendesign eher gering.

Es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Aufgrund des offenen Studiendesigns und der unterschiedlich langen Behandlungszeiten zwischen den beiden Studienarmen wird das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte *jegliche unerwünschte Ereignisse*, *schwere unerwünschte Ereignisse* (\geq CTCAE-Grad 3) und *unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen* als hoch eingestuft. Hingegen wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *unerwünschte Ereignisse zu anderen bösartigen Erkrankungen* als niedrig eingestuft.

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

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

4.3.1.3.1.5.1 Unerwünschte Ereignisse - GesamtrateTabelle 4-47: Ergebnisse für *unerwünschte Ereignisse* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	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								
Hauptanalyse (FCR-geeignet)								
ECOG-E1912	141/141 (100,0 %)	0,95 [NA; NA]	65/65 (100,0 %)	0,95 [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,95 [0,71; 1,28] p = 0,7451
Studienpopulation ^d								
ECOG-E1912	352/352 (100,0 %)	0,95 [NA; NA]	157/158 (99,4 %)	0,95 [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	1,01 [0,99; 1,02] p = 0,3173	0,60 % [-0,60 %; 1,90 %] p = 0,3158	0,98 [0,81; 1,19] p = 0,8584
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3)								
Hauptanalyse (FCR-geeignet)								
ECOG-E1912	126/141 (89,4 %)	1,87 [0,95; 1,87]	59/65 (90,8 %)	0,95 [0,95; 1,87]	0,85 [0,32; 2,31] p = 0,7569	0,98 [0,89; 1,08] p = 0,7502	-1,40 % [-10,10 %; 7,30 %] p = 0,7507	0,71 [0,52; 0,97] p = 0,0346
Studienpopulation ^d								
ECOG-E1912	320/352 (90,9 %)	1,87 [0,95; 1,87]	142/158 (89,9 %)	0,95 [NA; NA]	1,13 [0,60; 2,12] p = 0,7114	1,01 [0,95; 1,08] p = 0,7167	1,00 % [-4,50 %; 6,60 %] p = 0,7161	0,81 [0,66; 0,98] p = 0,0355

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

Studie	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
<i>Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)</i>								
Hauptanalyse (FCR-geeignet)								
ECOG-E1912	3/141 (2,1 %)	NA [NA; NA]	6/65 (9,2 %)	NA [NA; NA]	0,21 [0,05; 0,88] p = 0,0208	0,23 [0,06; 0,89] p = 0,0337	-7,10 % [-14,50 %; 0,30 %] p = 0,0609	0,22 [0,05; 0,86] p = 0,0301
Studienpopulation ^d								
ECOG-E1912	6/352 (1,7 %)	NA [NA; NA]	24/158 (15,2 %)	NA [NA; NA]	0,10 [0,04; 0,24] p < 0,0001	0,11 [0,05; 0,27] p < 0,0001	-13,50 % [-19,20 %; -7,70 %] p < 0,0001	0,10 [0,04; 0,24] p < 0,0001
<i>Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (irgendeine Komponente)</i>								
Hauptanalyse (FCR-geeignet)								
ECOG-E1912	15/141 (10,6 %)	NA [NA; NA]	8/65 (12,3 %)	NA [NA; NA]	0,85 [0,34; 2,11] p = 0,7243	0,86 [0,39; 1,94] p = 0,7231	-1,70 % [-11,10 %; 7,80 %] p = 0,7297	0,29 [0,10; 0,86] p = 0,0247

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

Studie	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
Studienpopulation ^d								
ECOG-E1912	38/352 (10,8 %)	NA [NA; NA]	30/158 (19,0 %)	NA [NA; NA]	0,52 [0,31; 0,87] p = 0,0119	0,57 [0,37; 0,88] p = 0,0120	-8,20 % [-15,10 %; -1,30 %] p = 0,0204	0,17 [0,09; 0,32] p < 0,0001
<p>a: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. b: <i>Odds Ratio</i> (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. c: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen. Ein HR < 1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Rituximab an. p-Wert berechnet mittels Wald-Test. d: Analyse-Population: <i>Safety</i>-Population.</p> <p>Abkürzungen: CTCAE: <i>Common Terminology Criteria of Adverse Events</i>; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: <i>Odds Ratio</i>; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: <i>versus</i>.</p> <p>Quellen: (32)</p>								

Jegliche unerwünschten Ereignisse

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *jegliche unerwünschten Ereignisse* für die Teilpopulation der FCR-geeigneten Patienten im Behandlungsarm 100,0 % Ereignisse (n = 141) und im Kontrollarm 100 % Ereignisse (n = 65). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 0,95 Monate im Behandlungsarm und 0,95 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR = 0,95 [0,71; 1,28] p = 0,7451).

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *jegliche unerwünschten Ereignisse* für die Studienpopulation im Behandlungsarm 100 % Ereignisse (n = 352) und im Kontrollarm 99,4 % Ereignisse (n = 157). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 0,95 Monate im Behandlungsarm und 0,95 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR = 0,98 [0,81; 1,19] p = 0,8584).

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3)

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *schwere unerwünschte Ereignisse* für die Teilpopulation der FCR-geeigneten Patienten im Behandlungsarm 89,4 % Ereignisse (n = 126) und im Kontrollarm 90,8 % Ereignisse (n = 59). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 1,87 Monate im Behandlungsarm und 0,95 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Ibrutinib in Kombination mit Rituximab gegenüber FCR (HR = 0,71 [0,52; 0,97] p = 0,0346).

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *schwere unerwünschte Ereignisse* für die Studienpopulation im Behandlungsarm 90,9 % Ereignisse (n = 320) und im Kontrollarm 89,9 % Ereignisse (n = 142). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 1,87 Monate im Behandlungsarm und 0,95 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Ibrutinib in Kombination mit Rituximab gegenüber FCR (HR = 0,81 [0,66; 0,98] p = 0,0355).

Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (alle bzw. irgendeine Komponente)

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)* für die Teilpopulation der FCR-geeigneten Patienten im Behandlungsarm 2,1 % Ereignisse (n = 3) und im Kontrollarm 9,2 % Ereignisse (n = 6). Für das Odds Ratio (OR = 0,21 [0,05; 0,88] p = 0,0208) und das Relative Risiko (RR = 0,23 [0,06; 0,89] p = 0,0337) ergeben sich signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR = 0,22 [0,05; 0,86] p = 0,0301).

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)* für die Studienpopulation im Behandlungsarm 1,7 % Ereignisse (n = 6) und im Kontrollarm 15,2 % Ereignisse (n = 24). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR = 0,10 [0,04; 0,24] p < 0,0001), das Relative Risiko (RR = 0,11 [0,05; 0,27] p < 0,0001) und die Risikodifferenz (RD = -13,50% [-19,20%; -7,70%] p < 0,0001) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR = 0,10 [0,04; 0,24] p < 0,0001).

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (irgendeine Komponente)* für die Teilpopulation der FCR-geeigneten Patienten im Behandlungsarm 10,6 % Ereignisse (n = 15) und im Kontrollarm 12,3 % Ereignisse (n = 8). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR = 0,29 [0,10; 0,86] p = 0,0247).

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Therapieabbruch führen (irgendeine Komponente)* für die Studienpopulation im Behandlungsarm 10,8 % Ereignisse (n = 38) und im Kontrollarm 19,0 % Ereignisse (n = 30). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich für das Odds Ratio (OR = 0,52 [0,31; 0,87] p = 0,0119), das Relative Risiko (RR = 0,57 [0,37; 0,88] p = 0,0120) und die Risikodifferenz (RD = -8,20% [-15,10%; -1,30%] p = 0,0204) signifikante Unterschiede. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR = 0,17 [0,09; 0,32] p < 0,0001).

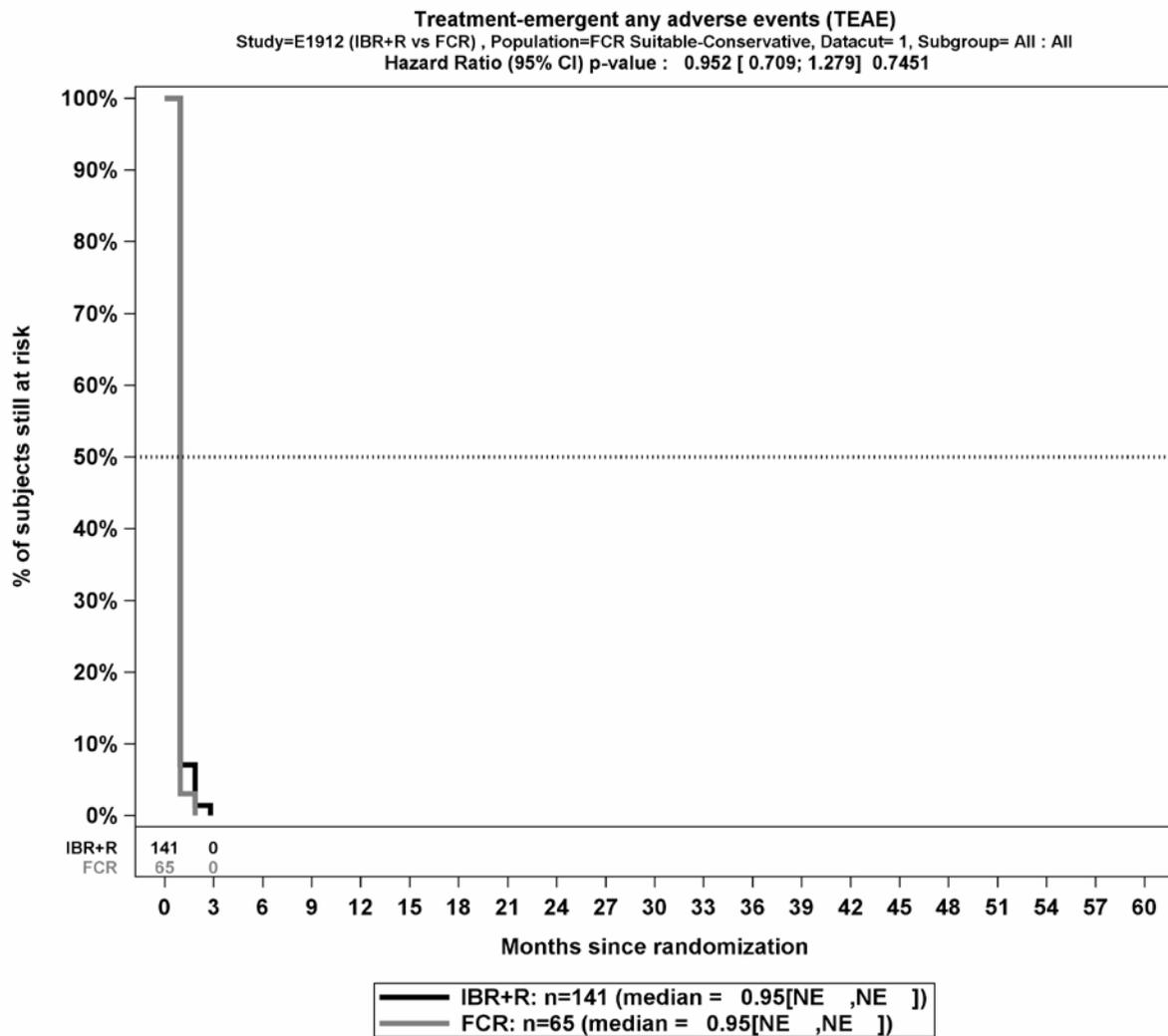


Abbildung 4-16: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschte Ereignisse* für die Teilpopulation 1 der FCR-geeigneten Patienten der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt

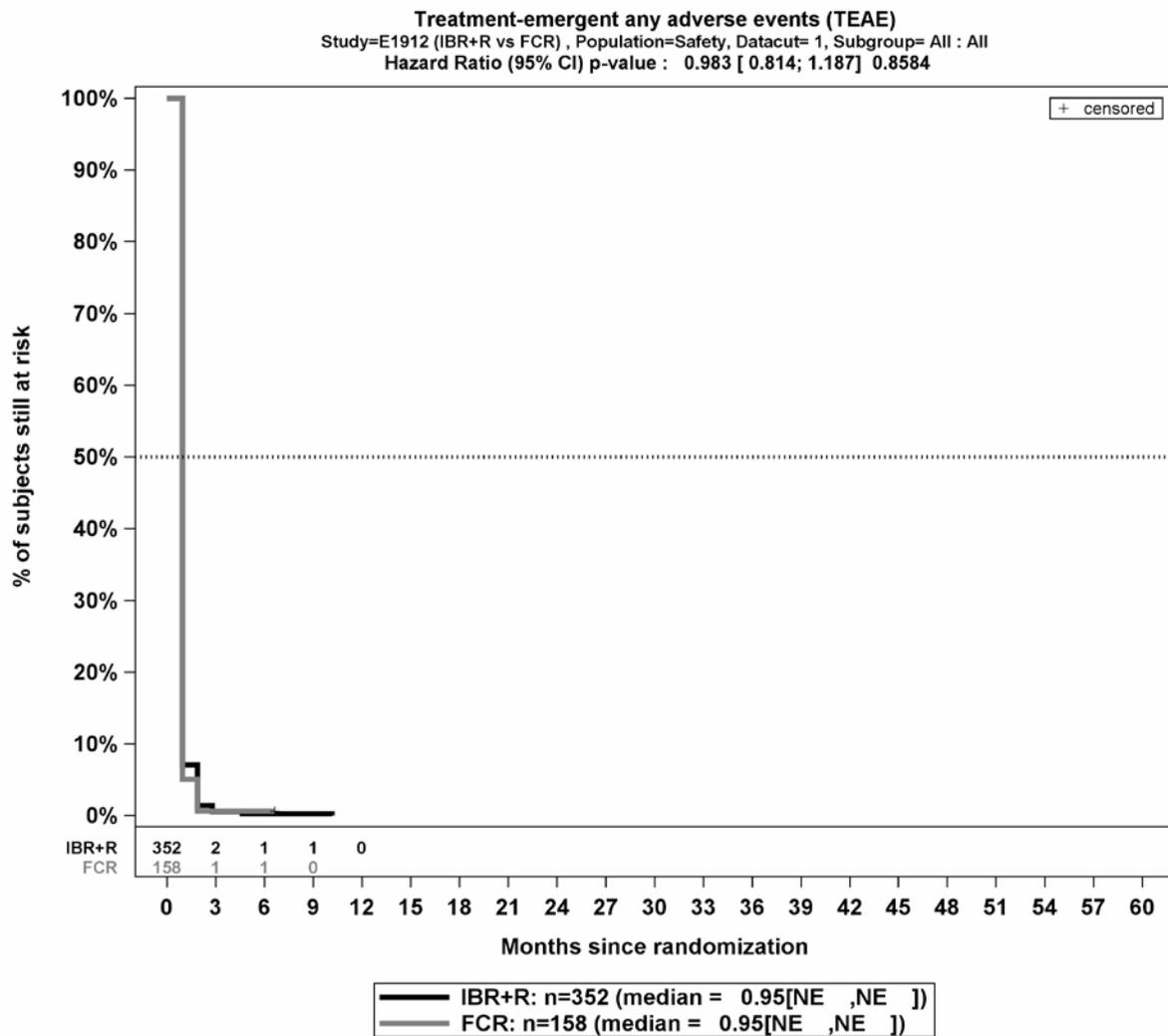


Abbildung 4-17: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschte Ereignisse* für die Safety-Population der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt

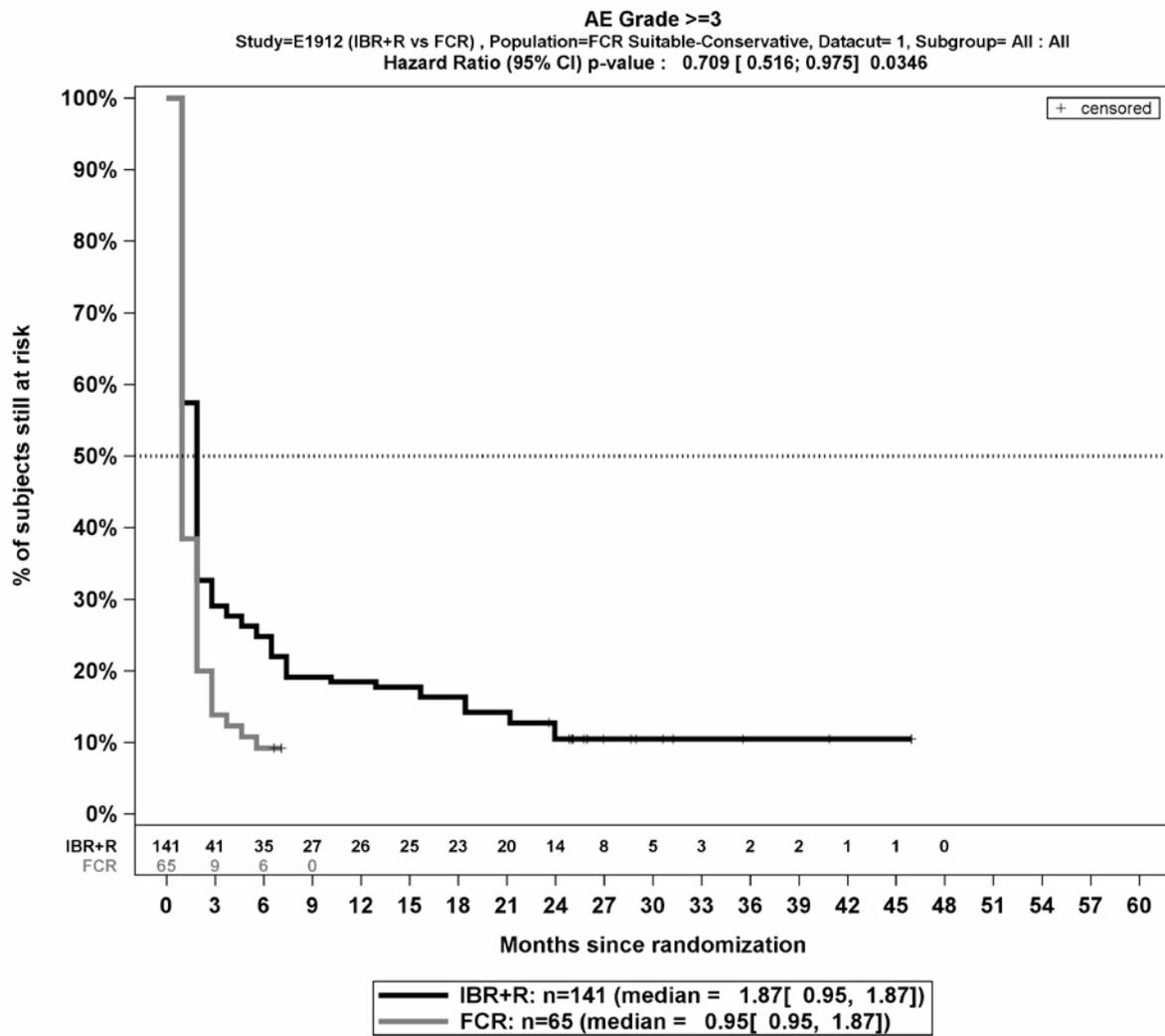


Abbildung 4-18: Kaplan-Meier Kurve für *schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3)* für die Teilpopulation 1 der FCR-geeigneten Patienten der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt

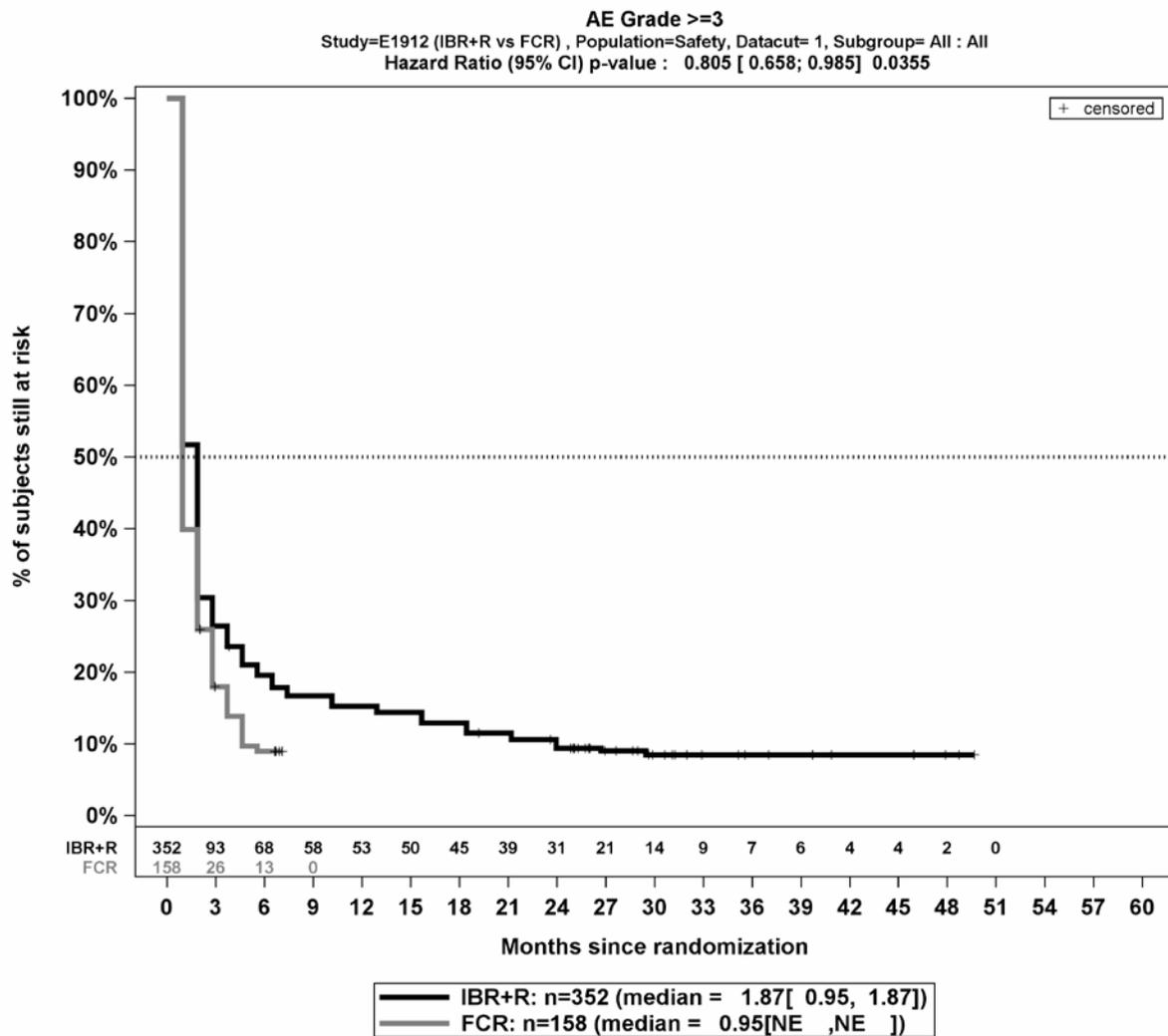


Abbildung 4-19: Kaplan-Meier Kurve für *schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3)* für die Safety-Population der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt

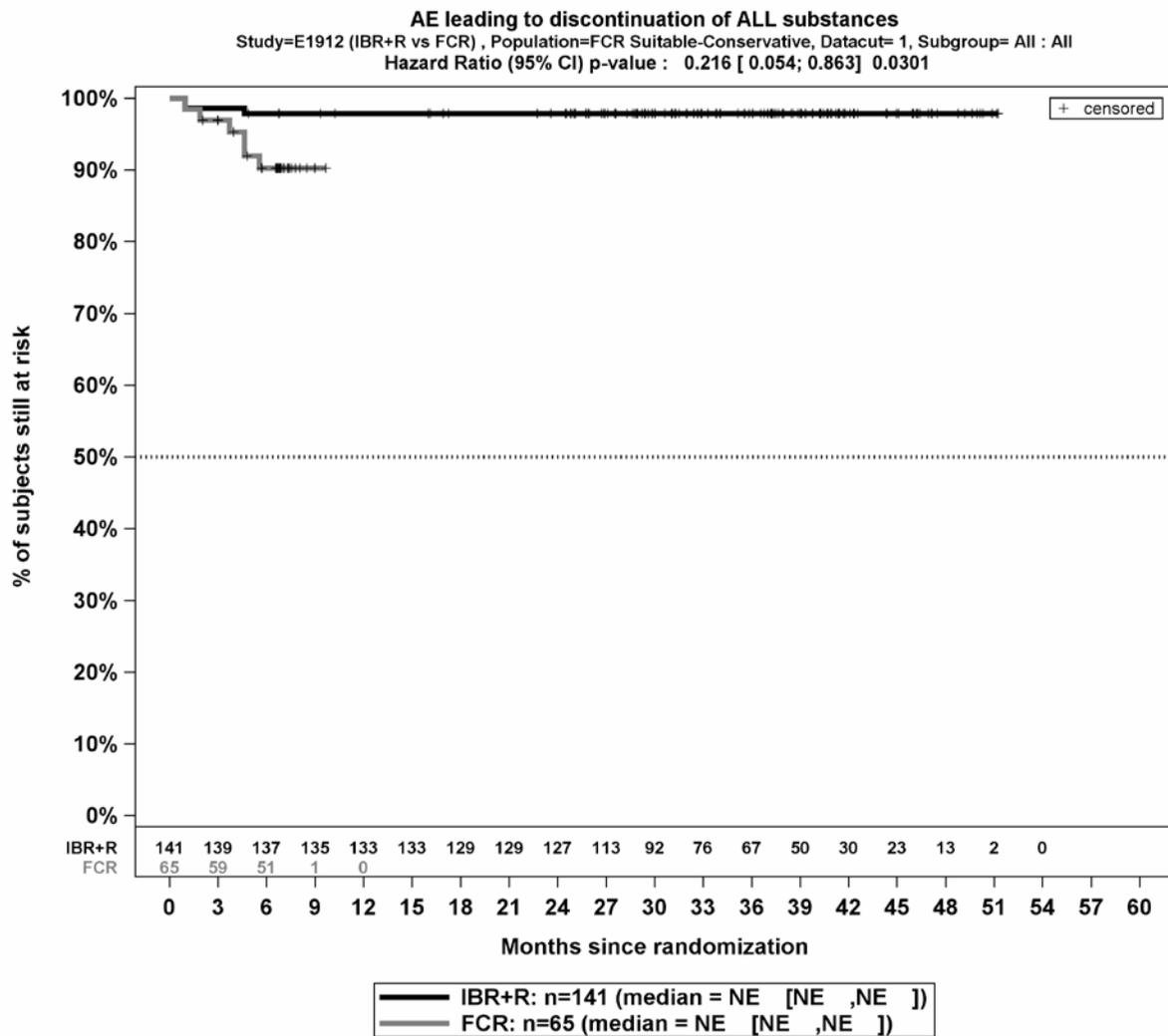


Abbildung 4-20: Kaplan-Meier Kurve für *unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)* für die Teilpopulation 1 der FCR-geeigneten Patienten der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt

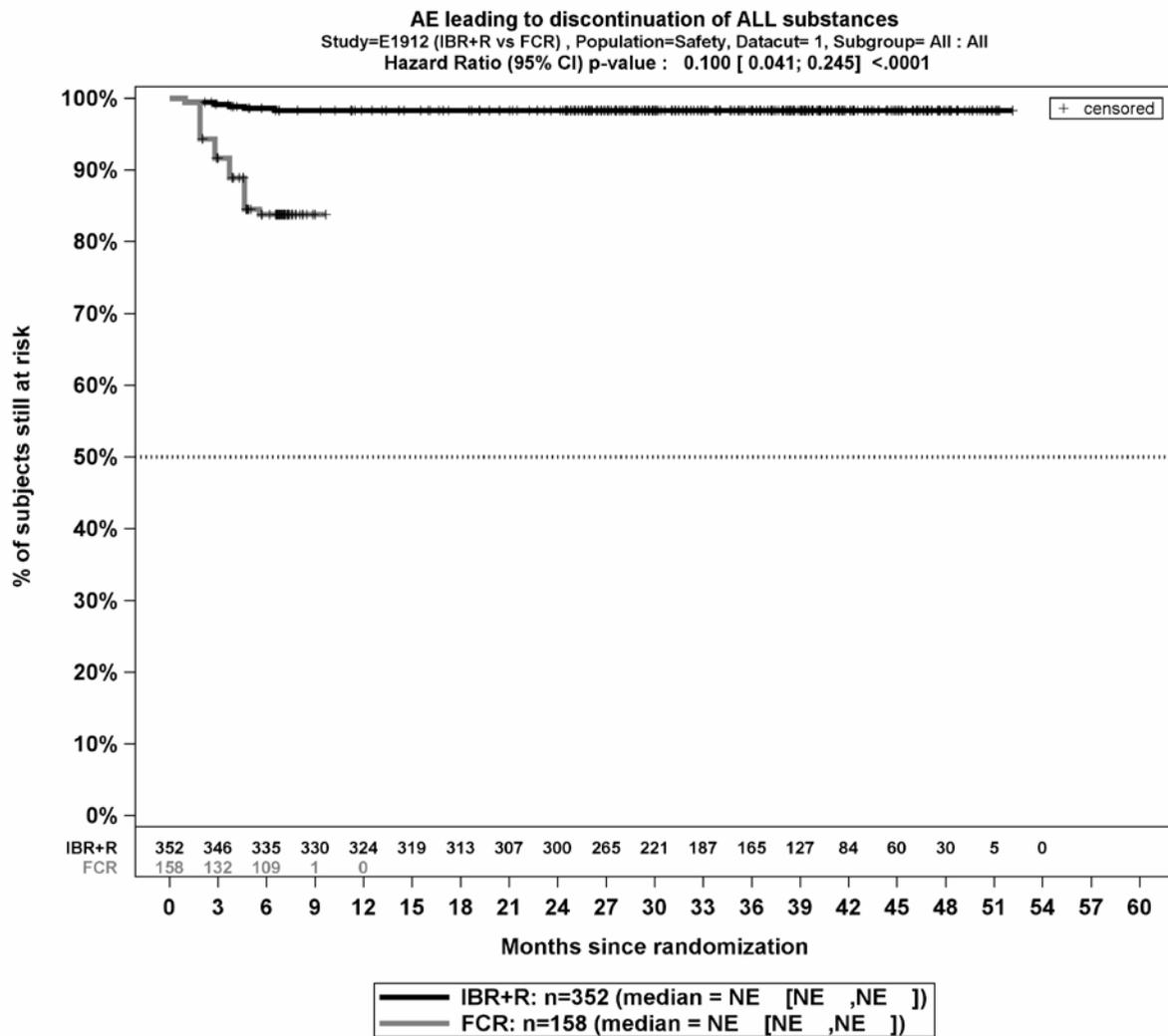


Abbildung 4-21: Kaplan-Meier Kurve für *unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)* für die Safety-Population der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt

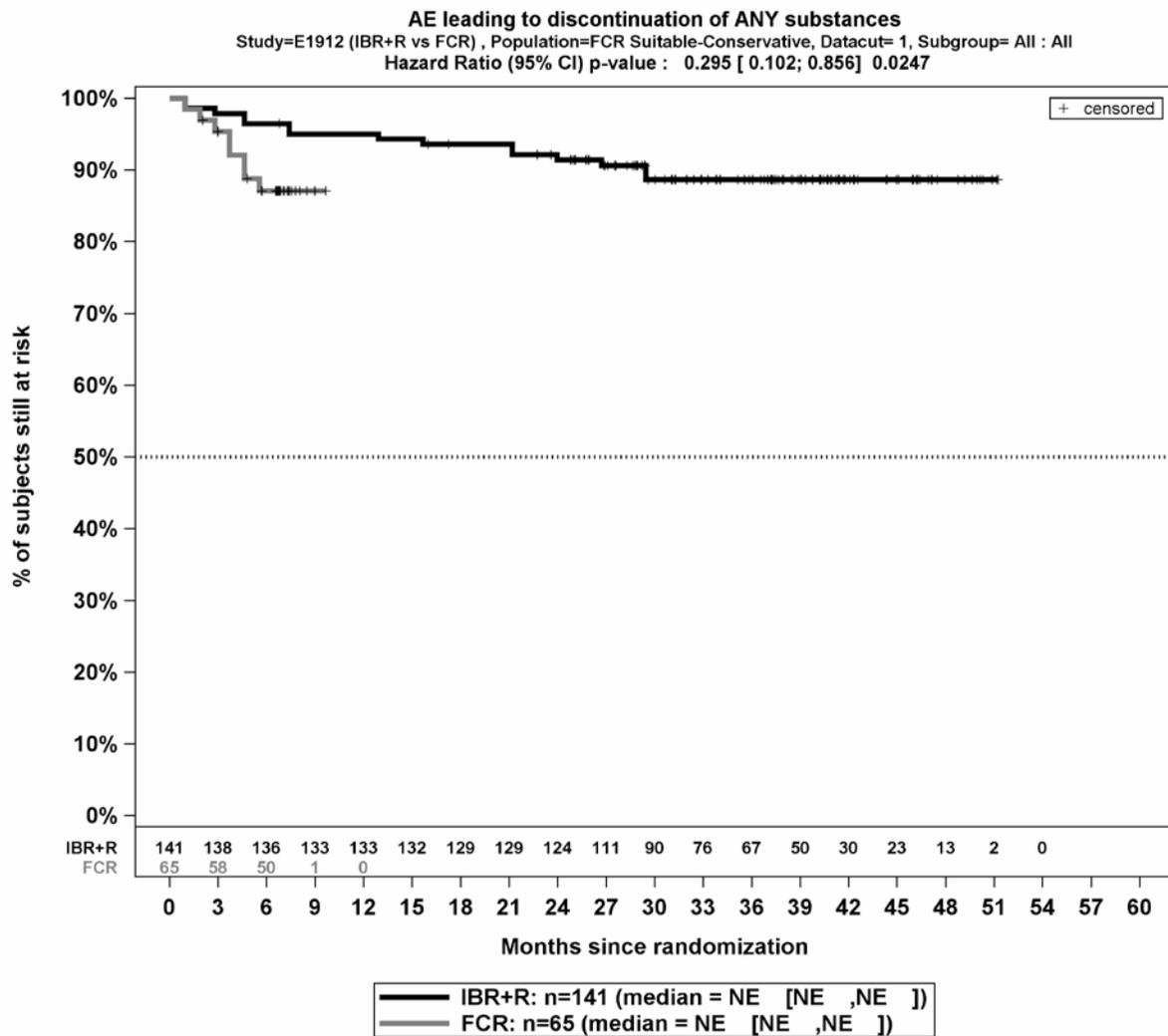


Abbildung 4-22: Kaplan-Meier Kurve für *unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (irgendeine Komponente)* für die Teilpopulation 1 der FCR-geeigneten Patienten der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt.

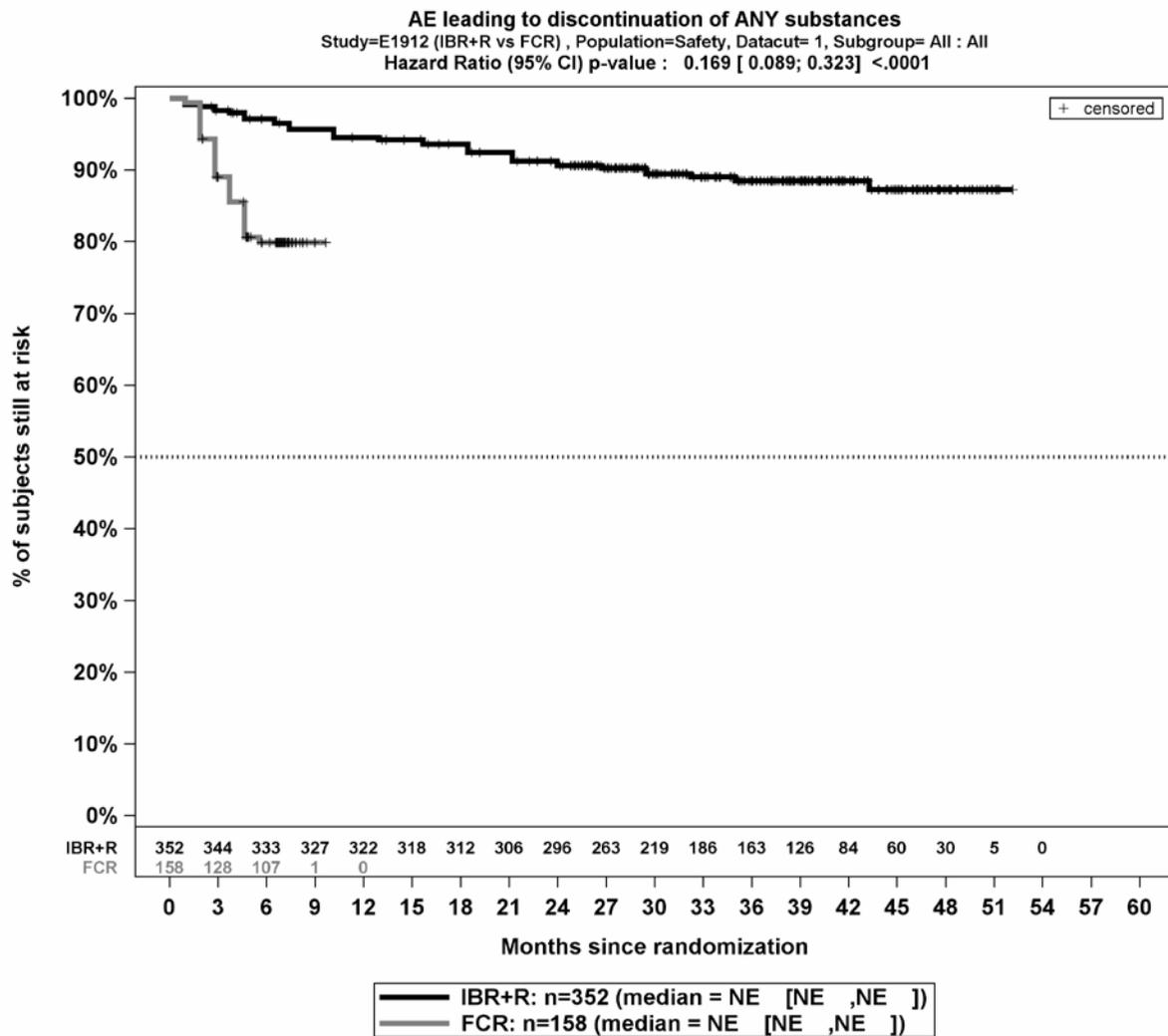


Abbildung 4-23: Kaplan-Meier Kurve für *unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (irgendeine Komponente)* für die Safety-Population der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt.

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

Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (schwere Blutungen (SMQ))Tabelle 4-48: Ergebnisse für *unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (schwere Blutungen (SMQ))* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	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 von besonderem Interesse (schwere Blutungen)								
Hauptanalyse (FCR-geeignet)								
ECOG-E1912	3/141 (2,1 %)	NA [NA; NA]	0/65 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,10 % [-0,30 %; 4,50 %] p = 0,0800	NA [NA; NA] NA
Studienpopulation ^d								
ECOG-E1912	12/352 (3,4 %)	NA [NA; NA]	2/158 (1,3 %)	NA [NA; NA]	2,75 [0,61; 12,45] p = 0,1712	2,69 [0,61; 11,89] p = 0,1910	2,10 % [-0,40 %; 4,70 %] p = 0,1029	1,37 [0,28; 6,73] p = 0,6997
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3) von besonderem Interesse (schwere Blutungen)								
Hauptanalyse (FCR-geeignet)								
ECOG-E1912	1/141 (0,7 %)	NA [NA; NA]	0/65 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,70 % [-0,70 %; 2,10 %] p = 0,3156	NA [NA; NA] NA
Studienpopulation ^d								
ECOG-E1912	9/352 (2,6 %)	NA [NA; NA]	2/158 (1,3 %)	NA [NA; NA]	2,05 [0,44; 9,58] p = 0,3539	2,02 [0,44; 9,24] p = 0,3648	1,30 % [-1,10 %; 3,70 %] p = 0,2916	1,37 [0,28; 6,73] p = 0,6997

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

Studie	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
<i>Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) von besonderem Interesse (schwere Blutungen)</i>								
Hauptanalyse (FCR-geeignet)								
ECOG-E1912	0/141 (0,0 %)	NA [NA; NA]	0/65 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Studienpopulation ^d								
ECOG-E1912	0/352 (0,0 %)	NA [NA; NA]	1/158 (0,6 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,60 % [-1,90 %; 0,60 %] p = 0,3158	NA [NA; NA] p = 0,9977
<i>Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (irgendeine Komponente) von besonderem Interesse (schwere Blutungen)</i>								
Hauptanalyse (FCR-geeignet)								
ECOG-E1912	0/141 (0,0 %)	NA [NA; NA]	0/65 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Studienpopulation ^d								
ECOG-E1912	1/352 (0,3 %)	NA [NA; NA]	1/158 (0,6 %)	NA [NA; NA]	0,45 [0,03; 7,20] p = 0,5604	0,45 [0,03; 7,13] p = 0,5702	-0,30 % [-1,70 %; 1,00 %] p = 0,6141	NA [NA; NA] p = 0,9965

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

Studie	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
<p>a: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>b: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.</p> <p>c: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen. Ein HR < 1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Rituximab an. p-Wert berechnet mittels Wald-Test.</p> <p>d: Analyse-Population: Safety-Population.</p> <p>Abkürzungen: CTCAE: <i>Common Terminology Criteria of Adverse Events</i>; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: <i>Odds Ratio</i>; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SMQ: <i>Standardised MedDRA Query</i>; UE: unerwünschtes Ereignis; vs. <i>versus</i>.</p> <p>Quellen: (32)</p>								

Jegliche unerwünschten Ereignisse (schwere Blutungen)

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *jegliche unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse (schwere Blutungen)* für die Teilpopulation der FCR-geeigneten Patienten im Behandlungsarm 2,1 % Ereignisse (n = 3) und im Kontrollarm 0,0 % Ereignisse (n = 0). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht.

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *jegliche unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse (schwere Blutungen)* für die Studienpopulation im Behandlungsarm 3,4 % Ereignisse (n = 12) und im Kontrollarm 1,3 % Ereignisse (n = 2). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR = 1,37 [0,28; 6,73] p = 0,6997).

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3) (schwere Blutungen)

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *schwere unerwünschte Ereignisse (schwere Blutungen)* für die Teilpopulation der FCR-geeigneten Patienten im Behandlungsarm 0,7 % Ereignisse (n = 1) und im Kontrollarm 0,0 % Ereignisse (n = 0). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht.

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *schwere unerwünschte Ereignisse (schwere Blutungen)* für die Studienpopulation im Behandlungsarm 2,6 % Ereignisse (n = 9) und im Kontrollarm 1,3 % Ereignisse (n = 2). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR = 1,37 [0,28; 6,73] p = 0,6997).

Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (schwere Blutungen)

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE (schwere Blutungen), die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)*, für die Teilpopulation der FCR-geeigneten Patienten sowohl im Behandlungsarm als auch im Kontrollarm 0,0 % Ereignisse (n = 0). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht.

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE (schwere Blutungen), die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)*, für die Studienpopulation im Behandlungsarm 0,0 % Ereignisse (n = 0) und im Kontrollarm 0,6 % Ereignis (n = 1). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR = NA [NA; NA] p = 0,9977).

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE (schwere Blutungen), die zum Therapieabbruch führen (irgendeine Komponente)*, für die Teilpopulation der FCR-geeigneten Patienten sowohl im Behandlungsarm als auch im Kontrollarm 0,0 % Ereignisse (n = 0). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht.

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *UE (schwere Blutungen), die zum Therapieabbruch führen (irgendeine Komponente)*, für die Studienpopulation im Behandlungsarm 0,3 % Ereignisse (n = 1) und im Kontrollarm 0,6 % Ereignis (n = 1). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR = NA [NA; NA] p = 0,9965).

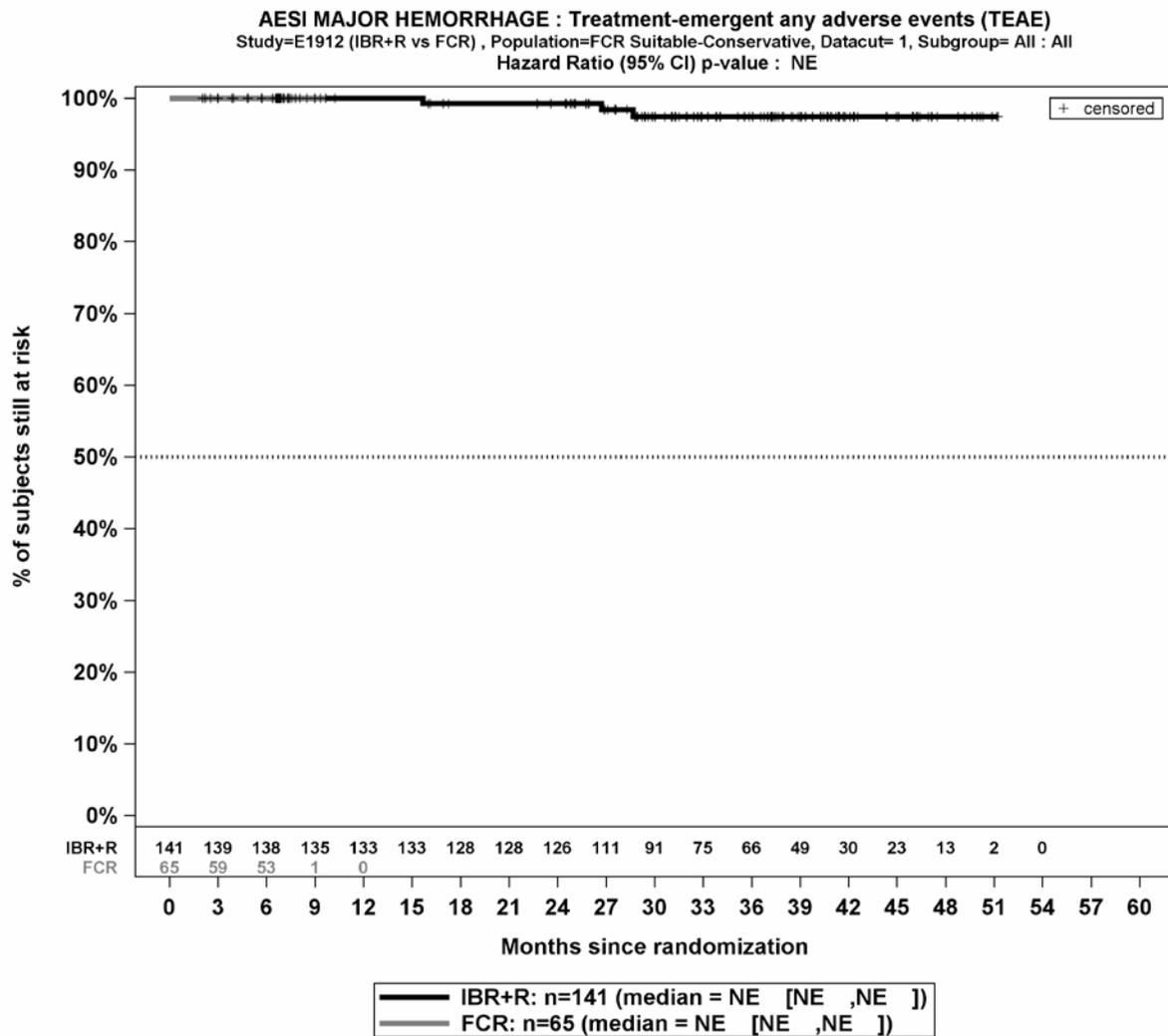


Abbildung 4-24: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschte Ereignisse* für *unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (schwere Blutungen)* für die Teilpopulation 1 der FCR-geeigneten Patienten der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt

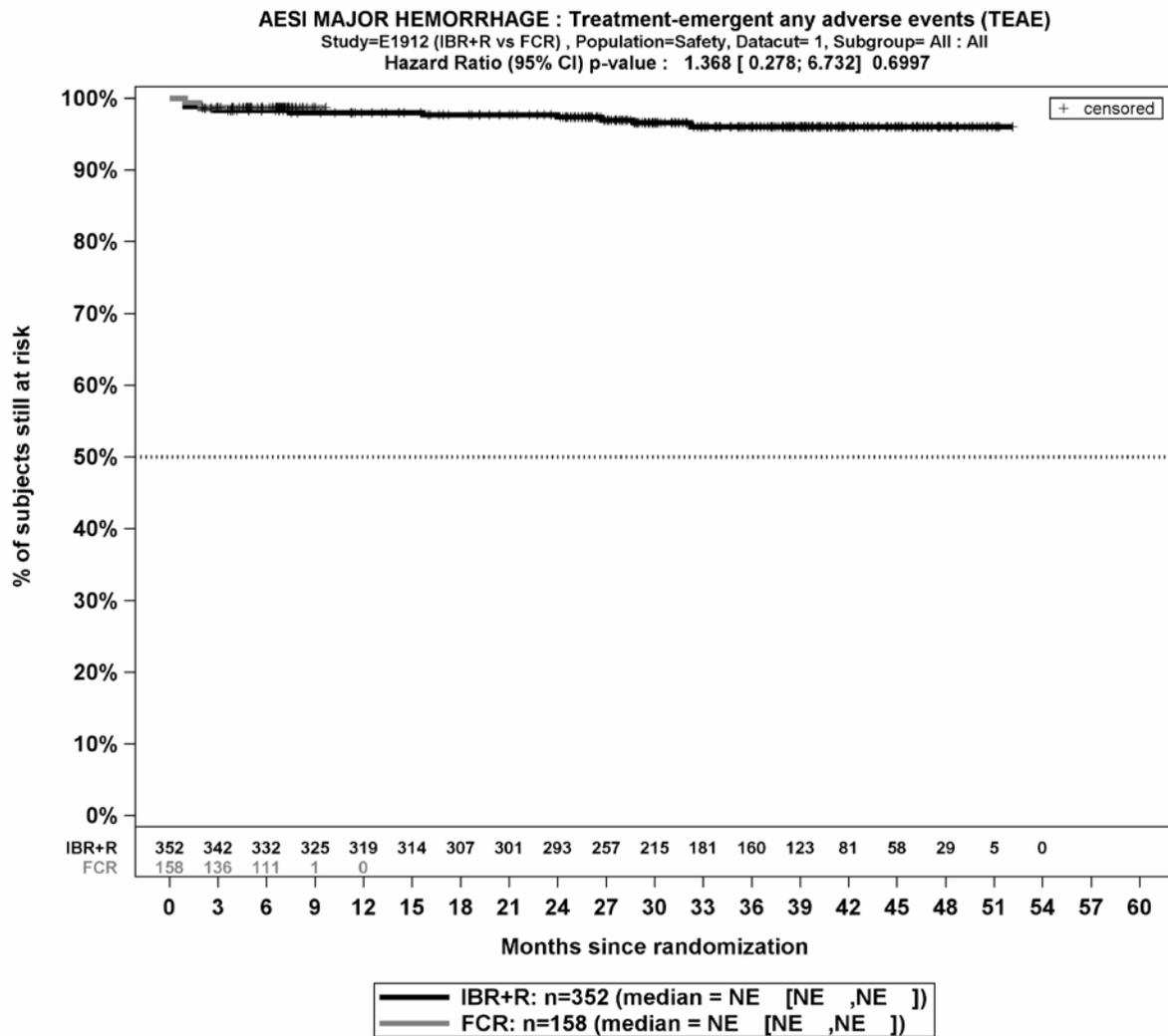


Abbildung 4-25: Kaplan-Meier Kurve für jegliche unerwünschte Ereignisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (schwere Blutungen) für die Safety-Population der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt

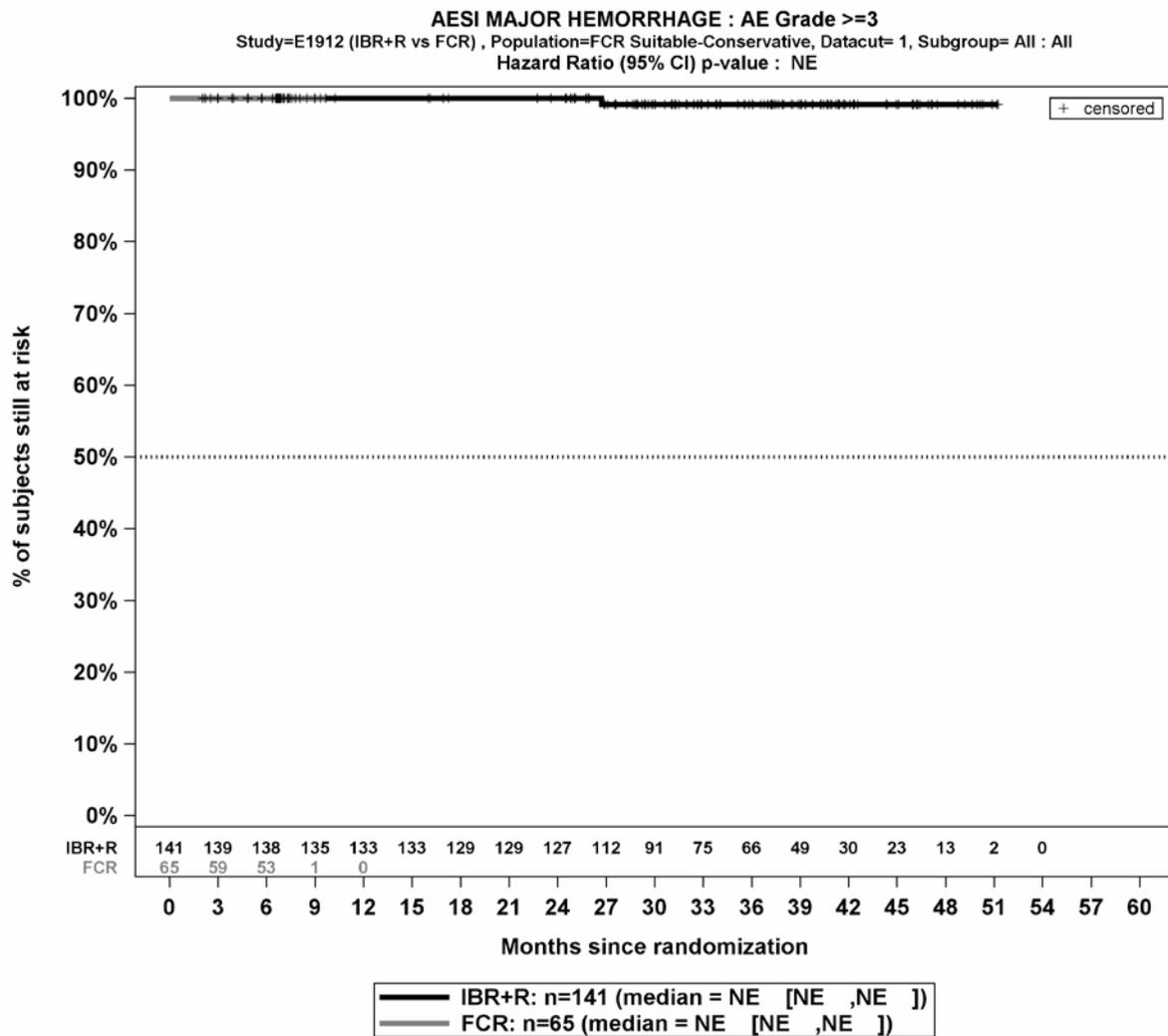


Abbildung 4-26: Kaplan-Meier Kurve für *schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3)* für *unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (schwere Blutungen)* für die Teilpopulation 1 der FCR-geeigneten Patienten der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt

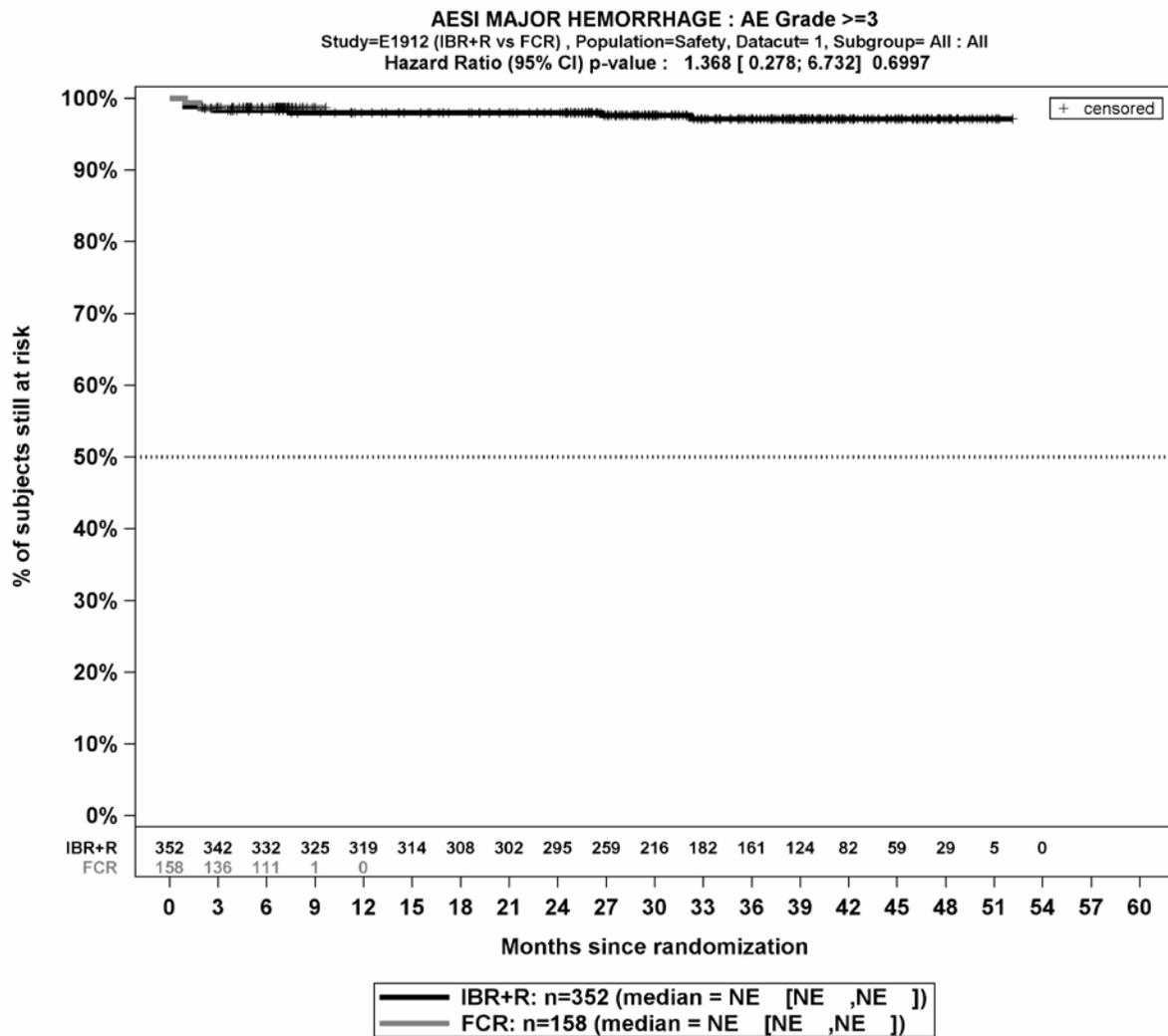


Abbildung 4-27: Kaplan-Meier Kurve für *schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3)* für *unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (schwere Blutungen)* für die Safety-Population der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt

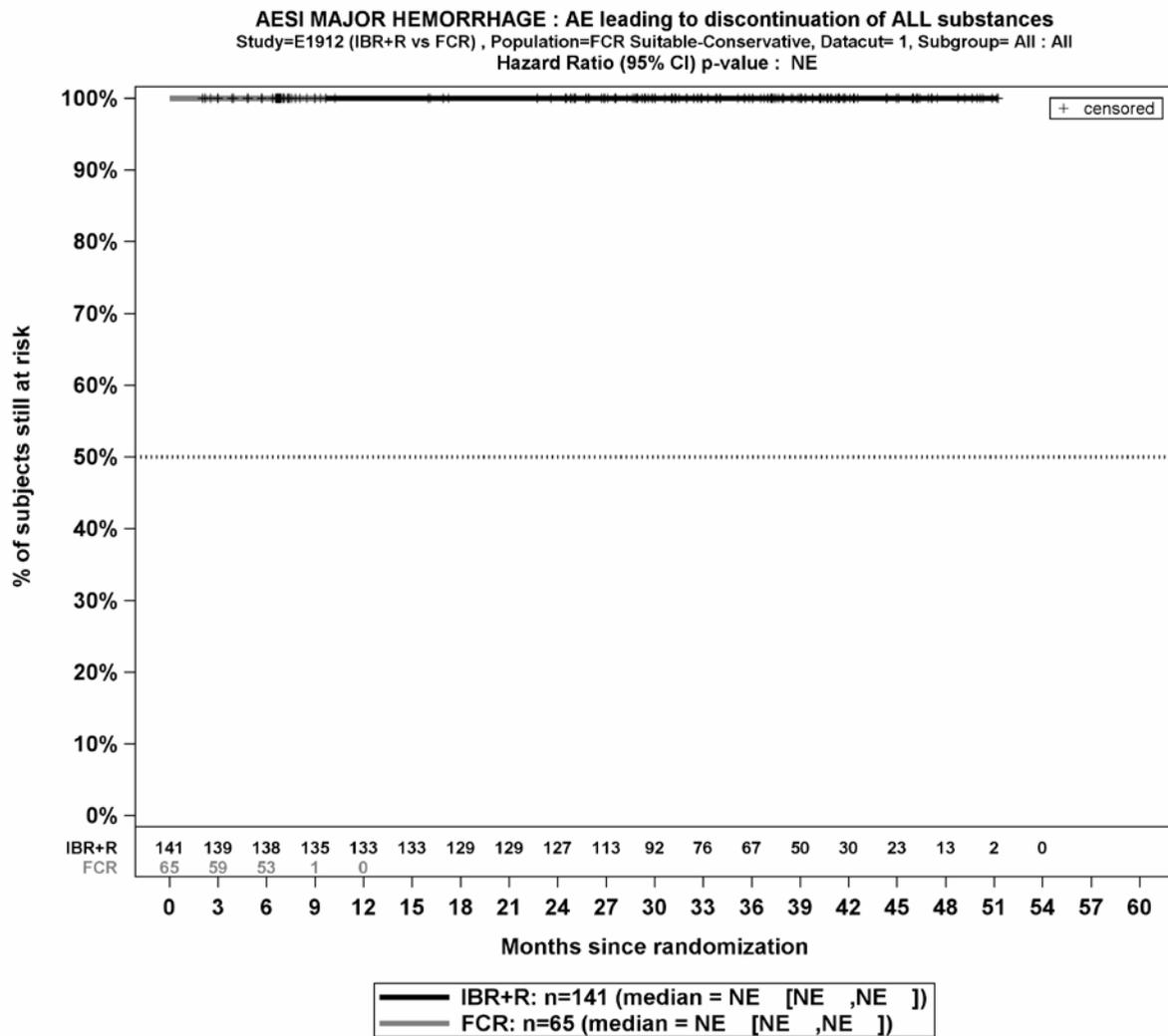


Abbildung 4-28: Kaplan-Meier Kurve für *unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)* für *unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (schwere Blutungen)* für die Teilpopulation 1 der FCR-geeigneten Patienten der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt

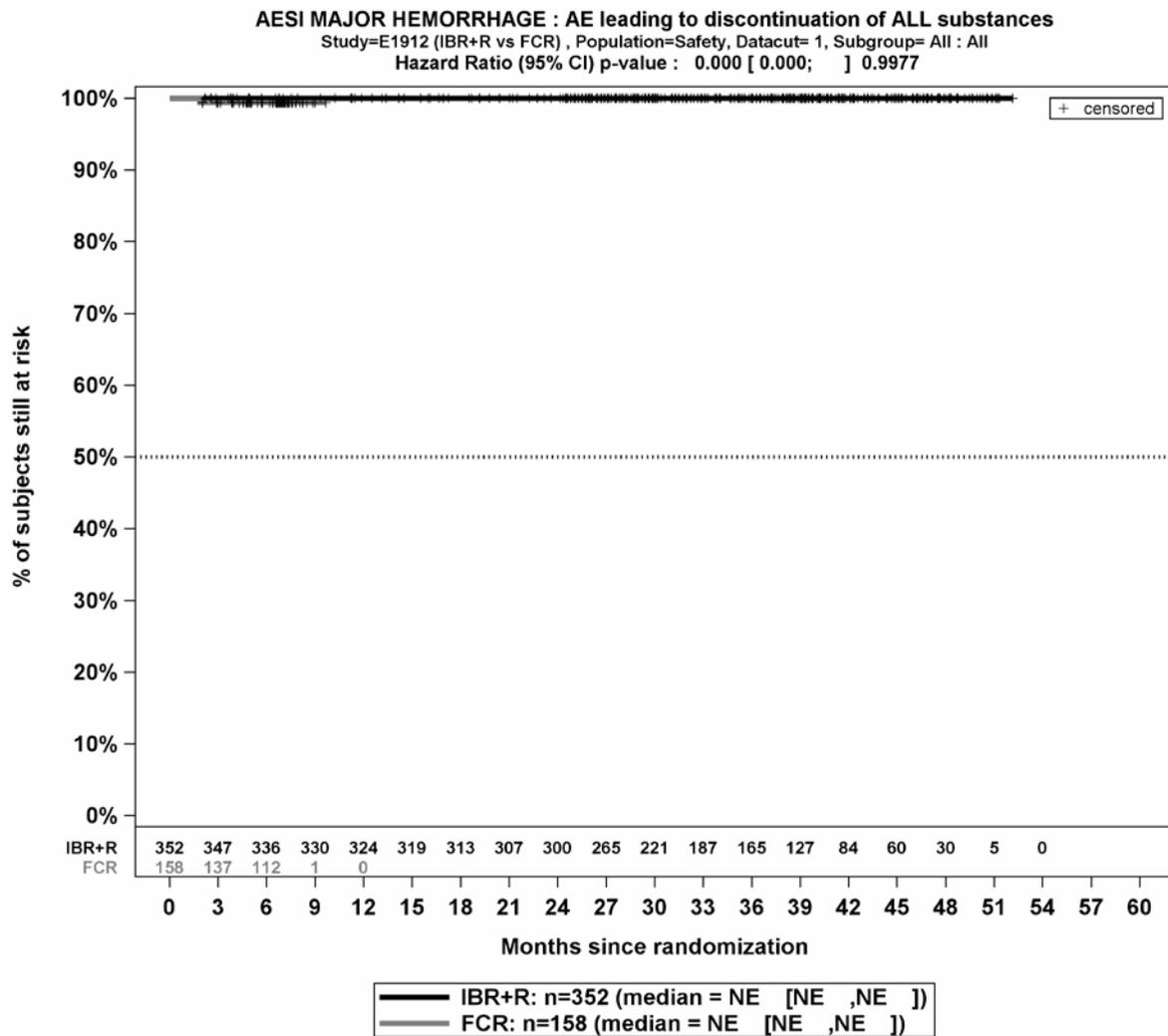


Abbildung 4-29: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (schwere Blutungen) für die Safety-Population der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt

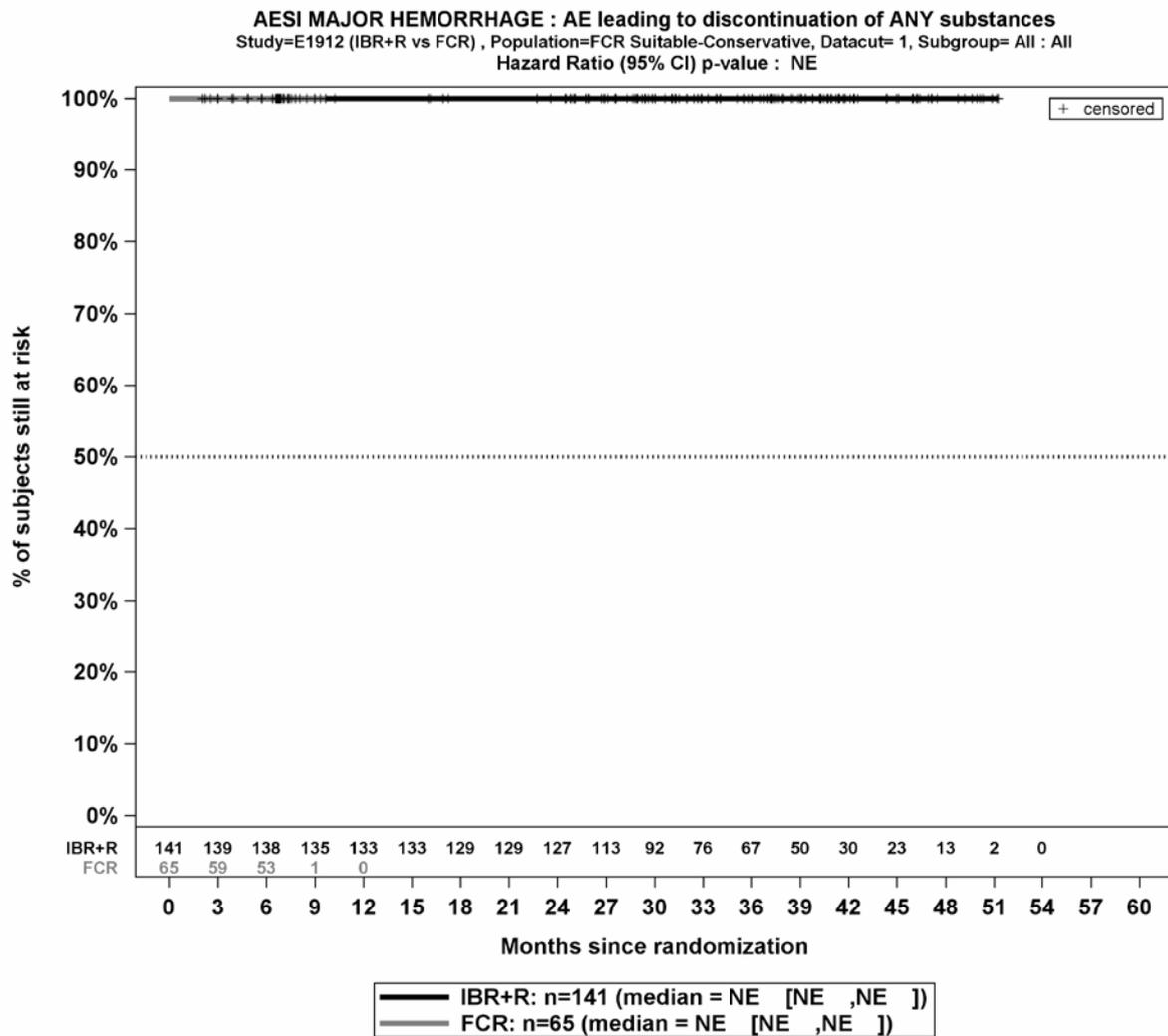


Abbildung 4-30: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (irgendeine Komponente) für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (schwere Blutungen) für die Teilpopulation 1 der FCR-geeigneten Patienten der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt

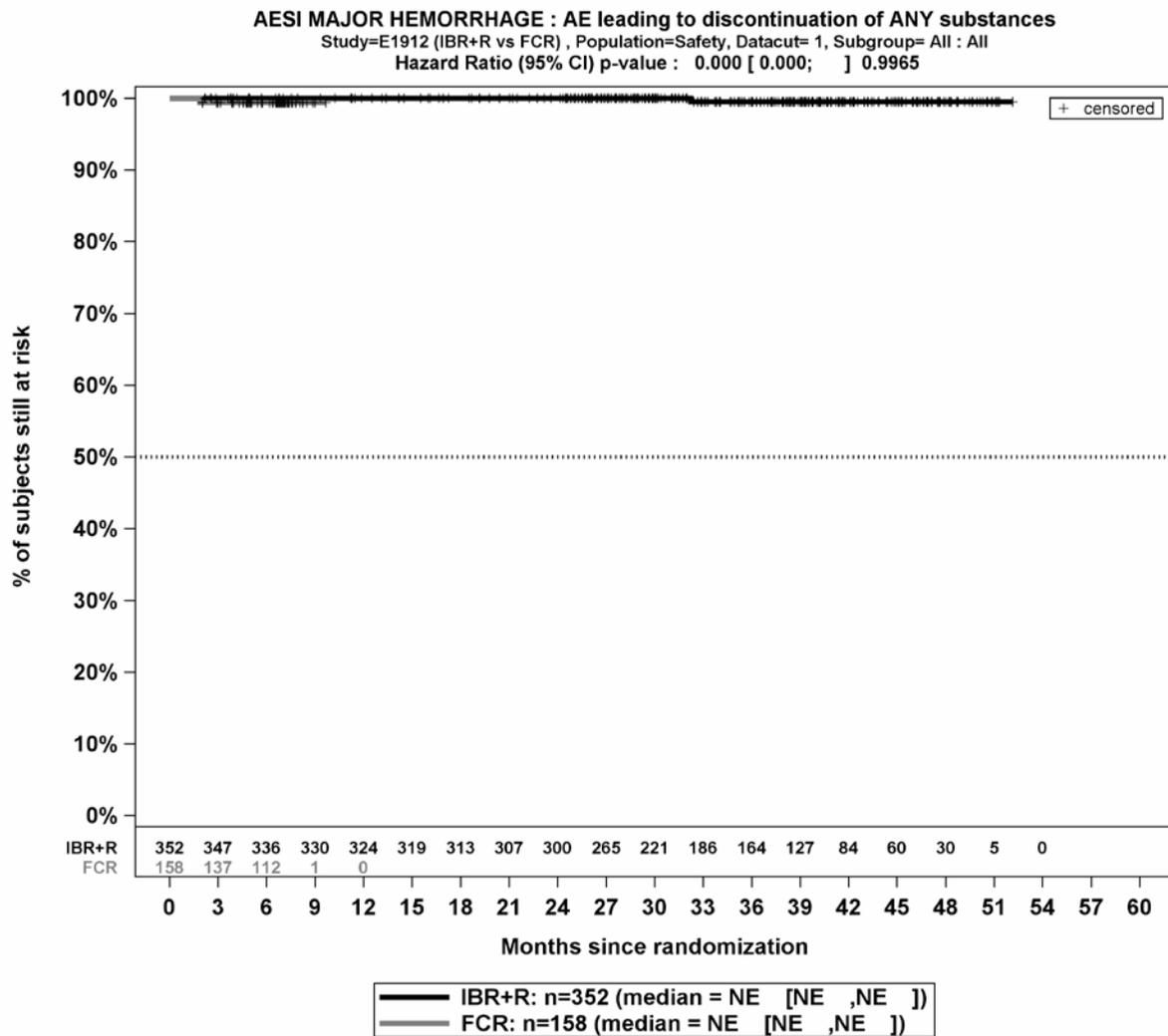


Abbildung 4-31: Kaplan-Meier Kurve für unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (irgendeine Komponente) für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (schwere Blutungen) für die Safety-Population der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt

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

Tabelle 4-49: Ergebnisse für *unerwünschte Ereignisse: andere bösartige Erkrankungen* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
<i>Unerwünschte Ereignisse: andere bösartige Erkrankungen</i>								
Hauptanalyse (FCR-geeignet)								
ECOG-E1912	13/141 (9,2 %)	NA [NA; NA] - ^e	8/65 (12,3%)	NA [NA; NA] - ^e	0,72 [0,28; 1,84] p = 0,4971	0,75 [0,33; 1,72] p = 0,4953	-3,10 % [-12,40 %; 6,20 %] p = 0,5154	NA [NA; NA] NA - ^e
Studienpopulation ^d								
ECOG-E1912	35/352 (9,9 %)	NA [NA; NA] - ^e	14/158 (8,9%)	NA [NA; NA] - ^e	1,14 [0,59; 2,18] p = 0,7016	1,12 [0,62; 2,03] p = 0,7021	1,10 % [-4,30 %; 6,50 %] p = 0,6956	NA [NA; NA] NA - ^e
<p>a: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. b: <i>Odds Ratio</i> (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. c: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen. Ein HR < 1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Rituximab an. p-Wert berechnet mittels Wald-Test. d: Analyse-Population: <i>Safety</i>-Population. e: Aufgrund der vergleichbaren Beobachtungsdauern in beiden Studienarmen erfolgte keine Berechnung von Median und Hazard Ratio.</p> <p>Abkürzungen: CTCAE: <i>Common Terminology Criteria of Adverse Events</i>; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: <i>Odds Ratio</i>; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: <i>versus</i>.</p> <p>Quellen: (32)</p>								

Unerwünschte Ereignisse: andere bösartige Erkrankungen

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *unerwünschte Ereignisse: andere bösartige Erkrankungen* für die Teilpopulation der FCR-geeigneten Patienten im Behandlungsarm 9,2 % Ereignisse (n = 13) und im Kontrollarm 12,3 % Ereignisse (n = 8). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *unerwünschte Ereignisse: andere bösartige Erkrankungen* für die Studienpopulation im Behandlungsarm 9,9 % Ereignisse (n = 35) und im Kontrollarm 8,9 % Ereignisse (n = 14). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

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

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

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

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

4.3.1.3.1.5.2 Unerwünschte Ereignisse – Detaildarstellung SOC und PT für die Teilpopulation der FCR-geeigneten Patienten

Die Darstellung der *unerwünschten Ereignisse auf SOC und PT Ebene* erfolgt für den Zuschnitt der Teilpopulation 1 der FCR geeigneten Patienten (siehe auch Tabelle 4-21).

Jegliche unerwünschten Ereignisse

Tabelle 4-50: Detaildarstellung *jeglicher unerwünschter Ereignisse* mit einer Häufigkeit von $\geq 10\%$ und zusätzlich bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm nach der Klassifikation *System Organ Class (SOC)* und *Preferred Term (PT)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation FCR-geeignet

UE	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	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	129/141 (91,5 %)	1,87 [NA; NA]	57/65 (87,7 %)	0,95 [NA; NA]	1,51 [0,58; 3,89] p = 0,3935	1,04 [0,94; 1,16] p = 0,4246	3,80 % [-5,40 %; 13,00 %] p = 0,4195	0,73 [0,53; 1,01] p = 0,0565
Ermüdung	115/141 (81,6 %)	1,87 [1,87; 2,79]	52/65 (80,0 %)	0,95 [0,95; 1,87]	1,11 [0,53; 2,32] p = 0,7910	1,02 [0,88; 1,18] p = 0,7936	1,60 % [-10,10 %; 13,20 %] p = 0,7928	0,73 [0,52; 1,02] p = 0,0683
Fieber	46/141 (32,6 %)	NA [NA; NA]	19/65 (29,2 %)	NA [NA; NA]	1,17 [0,62; 2,22] p = 0,6271	1,12 [0,71; 1,74] p = 0,6297	3,40 % [-10,10 %; 16,90 %] p = 0,6221	0,55 [0,30; 1,00] p = 0,0506
Ödem peripher	38/141 (27,0 %)	NA [NA; NA]	13/65 (20,0 %)	NA [NA; NA]	1,48 [0,72; 3,01] p = 0,2839	1,35 [0,77; 2,35] p = 0,2939	7,00 % [-5,20 %; 19,10 %] p = 0,2631	0,78 [0,40; 1,54] p = 0,4779
Schmerz	33/141 (23,4 %)	NA [NA; NA]	7/65 (10,8 %)	NA [NA; NA]	2,53 [1,05; 6,08] p = 0,0336	2,17 [1,02; 4,65] p = 0,0455	12,60 % [2,40 %; 22,90 %] p = 0,0160	0,94 [0,39; 2,31] p = 0,8996

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

UE	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
Schüttelfrost	18/141 (12,8 %)	NA [NA; NA]	13/65 (20,0 %)	NA [NA; NA]	0,58 [0,27; 1,28] p = 0,1782	0,64 [0,33; 1,22] p = 0,1758	-7,20 % [-18,40 %; 3,90 %] p = 0,2045	0,49 [0,23; 1,03] p = 0,0610
Grippeähnliche Erkrankung	12/141 (8,5 %)	NA [NA; NA]	1/65 (1,5 %)	NA [NA; NA]	5,95 [0,76; 46,80] p = 0,0564	5,53 [0,73; 41,65] p = 0,0968	7,00 % [1,50 %; 12,50 %] p = 0,0128	3,13 [0,39; 25,29] p = 0,2853
Lokalisiertes Ödem	12/141 (8,5 %)	NA [NA; NA]	2/65 (3,1 %)	NA [NA; NA]	2,93 [0,64; 13,49] p = 0,1508	2,77 [0,64; 12,00] p = 0,1743	5,40 % [-0,80 %; 11,70 %] p = 0,0875	2,02 [0,44; 9,35] p = 0,3685
Untersuchungen								
Gesamte SOC	129/141 (91,5 %)	0,95 [0,95; 1,87]	63/65 (96,9 %)	0,95 [NA; NA]	0,34 [0,07; 1,57] p = 0,1508	0,94 [0,88; 1,01] p = 0,0886	-5,40 % [-11,70 %; 0,80 %] p = 0,0875	0,69 [0,51; 0,94] p = 0,0184
Lymphozytenzahl erhöht	104/141 (73,8 %)	1,87 [NA; NA]	24/65 (36,9 %)	NA [4,63; NA]	4,80 [2,56; 9,00] p < 0,0001	2,00 [1,43; 2,79] p < 0,0001	36,80 % [23,00 %; 50,60 %] p < 0,0001	2,19 [1,41; 3,43] p = 0,0005
Thrombozytenzahl erniedrigt	68/141 (48,2 %)	NA [5,55; NA]	50/65 (76,9 %)	1,87 [1,87; 2,79]	0,28 [0,14; 0,54] p = 0,0001	0,63 [0,51; 0,78] p < 0,0001	-28,70 % [-41,80 %; -15,50 %] p < 0,0001	0,42 [0,29; 0,61] p < 0,0001
Neutrophilenzahl erniedrigt	66/141 (46,8 %)	43,27 [15,05; NA]	45/65 (69,2 %)	1,87 [1,87; 3,71]	0,39 [0,21; 0,73] p = 0,0028	0,68 [0,53; 0,86] p = 0,0013	-22,40 % [-36,30 %; -8,50 %] p = 0,0016	0,31 [0,20; 0,47] p < 0,0001
Kreatinin im Blut erhöht	51/141 (36,2 %)	NA [34,99; NA]	7/65 (10,8 %)	NA [NA; NA]	4,70 [1,99; 11,05] p = 0,0002	3,36 [1,61; 6,99] p = 0,0012	25,40 % [14,50 %; 36,30 %] p < 0,0001	1,60 [0,69; 3,69] p = 0,2730

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

UE	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
Leukozytenzahl erniedrigt	43/141 (30,5 %)	NA [NA; NA]	53/65 (81,5 %)	1,87 [1,87; 2,79]	0,10 [0,05; 0,20] p < 0,0001	0,37 [0,28; 0,49] p < 0,0001	-51,00 % [-63,20 %; -38,90 %] p < 0,0001	0,08 [0,05; 0,14] p < 0,0001
Bilirubin im Blut erhöht	40/141 (28,4 %)	NA [NA; NA]	12/65 (18,5 %)	NA [NA; NA]	1,75 [0,85; 3,61] p = 0,1291	1,54 [0,86; 2,73] p = 0,1426	9,90 % [-2,10 %; 21,90 %] p = 0,1060	1,04 [0,53; 2,04] p = 0,9151
Aspartataminotransferase erhöht	39/141 (27,7 %)	NA [NA; NA]	21/65 (32,3 %)	NA [NA; NA]	0,80 [0,42; 1,52] p = 0,4960	0,86 [0,55; 1,33] p = 0,4906	-4,60 % [-18,20 %; 8,90 %] p = 0,5015	0,47 [0,26; 0,86] p = 0,0134
Lymphozytenzahl erniedrigt	34/141 (24,1 %)	NA [NA; NA]	57/65 (87,7 %)	1,87 [1,87; 2,79]	0,04 [0,02; 0,10] p < 0,0001	0,28 [0,20; 0,37] p < 0,0001	-63,60 % [-74,20 %; -52,90 %] p < 0,0001	0,06 [0,04; 0,11] p < 0,0001
Gewicht erhöht	29/141 (20,6 %)	NA [NA; NA]	3/65 (4,6 %)	NA [NA; NA]	5,35 [1,57; 18,28] p = 0,0034	4,46 [1,41; 14,10] p = 0,0110	16,00 % [7,60 %; 24,40 %] p = 0,0002	2,11 [0,61; 7,31] p = 0,2398
Alaninaminotransferase erhöht	21/141 (14,9 %)	NA [NA; NA]	15/65 (23,1 %)	NA [NA; NA]	0,58 [0,28; 1,22] p = 0,1516	0,65 [0,36; 1,17] p = 0,1484	-8,20 % [-20,00 %; 3,60 %] p = 0,1744	0,39 [0,19; 0,81] p = 0,0110
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	21/141 (14,9 %)	NA [NA; NA]	15/65 (23,1 %)	NA [NA; NA]	0,58 [0,28; 1,22] p = 0,1516	0,65 [0,36; 1,17] p = 0,1484	-8,20 % [-20,00 %; 3,60 %] p = 0,1744	0,31 [0,14; 0,67] p = 0,0030

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

UE	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>								
Gesamte SOC	126/141 (89,4 %)	1,87 [0,95; 1,87]	52/65 (80,0 %)	0,95 [0,95; 1,87]	2,10 [0,93; 4,72] p = 0,0691	1,12 [0,98; 1,28] p = 0,1061	9,40 % [-1,60 %; 20,30 %] p = 0,0946	0,89 [0,64; 1,24] p = 0,4961
Diarrhö	79/141 (56,0 %)	12,91 [6,47; 50,17]	18/65 (27,7 %)	NA [NA; NA]	3,33 [1,76; 6,29] p = 0,0002	2,02 [1,33; 3,08] p = 0,0010	28,30 % [14,70 %; 42,00 %] p < 0,0001	1,65 [0,97; 2,79] p = 0,0633
Übelkeit	69/141 (48,9 %)	37,75 [12,91; NA]	45/65 (69,2 %)	0,95 [0,95; 2,79]	0,43 [0,23; 0,79] p = 0,0066	0,71 [0,56; 0,89] p = 0,0036	-20,30 % [-34,20 %; -6,40 %] p = 0,0043	0,42 [0,28; 0,62] p < 0,0001
Stomatitis	35/141 (24,8 %)	NA [NA; NA]	3/65 (4,6 %)	NA [NA; NA]	6,82 [2,02; 23,11] p = 0,0005	5,38 [1,72; 16,85] p = 0,0039	20,20 % [11,40 %; 29,00 %] p < 0,0001	3,75 [1,13; 12,46] p = 0,0307
Obstipation	29/141 (20,6 %)	NA [NA; NA]	22/65 (33,8 %)	NA [NA; NA]	0,51 [0,26; 0,98] p = 0,0406	0,61 [0,38; 0,97] p = 0,0377	-13,30 % [-26,60 %; 0,00 %] p = 0,0503	0,33 [0,18; 0,61] p = 0,0005
Erbrechen	28/141 (19,9 %)	NA [NA; NA]	20/65 (30,8 %)	NA [NA; NA]	0,56 [0,28; 1,09] p = 0,0859	0,65 [0,39; 1,06] p = 0,0816	-10,90 % [-23,90 %; 2,10 %] p = 0,1002	0,30 [0,15; 0,58] p = 0,0004
Dyspepsie	27/141 (19,1 %)	NA [NA; NA]	4/65 (6,2 %)	NA [NA; NA]	3,61 [1,21; 10,80] p = 0,0156	3,11 [1,14; 8,53] p = 0,0273	13,00 % [4,30 %; 21,70 %] p = 0,0035	2,40 [0,82; 7,00] p = 0,1084
Abdominalschmerz	23/141 (16,3 %)	NA [NA; NA]	6/65 (9,2 %)	NA [NA; NA]	1,92 [0,74; 4,96] p = 0,1755	1,77 [0,76; 4,13] p = 0,1887	7,10 % [-2,20 %; 16,40 %] p = 0,1361	1,09 [0,42; 2,81] p = 0,8565

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

UE	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
Gastroösophageale Refluxerkrankung	21/141 (14,9 %)	NA [NA; NA]	3/65 (4,6 %)	NA [NA; NA]	3,62 [1,04; 12,60] p = 0,0330	3,23 [1,00; 10,43] p = 0,0504	10,30 % [2,50 %; 18,10 %] p = 0,0096	1,99 [0,57; 6,97] p = 0,2816
Mundtrockenheit	19/141 (13,5 %)	NA [NA; NA]	2/65 (3,1 %)	NA [NA; NA]	4,91 [1,11; 21,73] p = 0,0222	4,38 [1,05; 18,25] p = 0,0425	10,40 % [3,40 %; 17,40 %] p = 0,0037	2,83 [0,64; 12,60] p = 0,1719
Bauch aufgetrieben	10/141 (7,1 %)	NA [NA; NA]	2/65 (3,1 %)	NA [NA; NA]	2,40 [0,51; 11,30] p = 0,2540	2,31 [0,52; 10,22] p = 0,2718	4,00 % [-1,90 %; 10,00 %] p = 0,1870	2,03 [0,44; 9,40] p = 0,3647
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i>								
Gesamte SOC	108/141 (76,6 %)	3,71 [2,79; 5,55]	35/65 (53,8 %)	4,63 [2,79; NA]	2,81 [1,50; 5,24] p = 0,0010	1,42 [1,12; 1,81] p = 0,0045	22,70 % [8,80 %; 36,70 %] p = 0,0014	1,08 [0,72; 1,60] p = 0,7160
Myalgie	61/141 (43,3 %)	NA [23,95; NA]	22/65 (33,8 %)	NA [NA; NA]	1,49 [0,81; 2,75] p = 0,2015	1,28 [0,87; 1,89] p = 0,2161	9,40 % [-4,70 %; 23,50 %] p = 0,1910	0,62 [0,36; 1,06] p = 0,0813
Arthralgie	59/141 (41,8 %)	NA [29,47; NA]	9/65 (13,8 %)	NA [NA; NA]	4,48 [2,05; 9,76] p < 0,0001	3,02 [1,60; 5,71] p = 0,0007	28,00 % [16,30 %; 39,70 %] p < 0,0001	1,87 [0,90; 3,88] p = 0,0937
Rückenschmerzen	40/141 (28,4 %)	NA [NA; NA]	12/65 (18,5 %)	NA [NA; NA]	1,75 [0,85; 3,61] p = 0,1291	1,54 [0,86; 2,73] p = 0,1426	9,90 % [-2,10 %; 21,90 %] p = 0,1060	0,69 [0,34; 1,41] p = 0,3071
Schmerz in einer Extremität	37/141 (26,2 %)	NA [NA; NA]	8/65 (12,3 %)	NA [NA; NA]	2,54 [1,11; 5,81] p = 0,0248	2,13 [1,05; 4,32] p = 0,0354	13,90 % [3,10 %; 24,70 %] p = 0,0114	1,20 [0,53; 2,70] p = 0,6633

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

UE	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
Muskelspasmen	19/141 (13,5 %)	NA [NA; NA]	2/65 (3,1 %)	NA [NA; NA]	4,91 [1,11; 21,73] p = 0,0222	4,38 [1,05; 18,25] p = 0,0425	10,40 % [3,40 %; 17,40 %] p = 0,0037	1,66 [0,35; 7,80] p = 0,5180
Arthritis	12/141 (8,5 %)	NA [NA; NA]	1/65 (1,5 %)	NA [NA; NA]	5,95 [0,76; 46,80] p = 0,0564	5,53 [0,73; 41,65] p = 0,0968	7,00 % [1,50 %; 12,50 %] p = 0,0128	3,63 [0,45; 29,01] p = 0,2241
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes								
Gesamte SOC	100/141 (70,9 %)	6,47 [3,71; 12,91]	30/65 (46,2 %)	NA [2,79; NA]	2,85 [1,55; 5,23] p = 0,0006	1,54 [1,16; 2,04] p = 0,0029	24,80 % [10,50 %; 39,00 %] p = 0,0007	1,11 [0,73; 1,71] p = 0,6158
Ausschlag makulo-papulös	67/141 (47,5 %)	37,75 [18,43; NA]	17/65 (26,2 %)	NA [NA; NA]	2,56 [1,34; 4,87] p = 0,0038	1,82 [1,17; 2,83] p = 0,0084	21,40 % [7,90 %; 34,90 %] p = 0,0019	1,35 [0,78; 2,34] p = 0,2884
Pruritus	17/141 (12,1 %)	NA [NA; NA]	8/65 (12,3 %)	NA [NA; NA]	0,98 [0,40; 2,40] p = 0,9592	0,98 [0,45; 2,15] p = 0,9591	-0,30 % [-9,90 %; 9,40 %] p = 0,9593	0,65 [0,27; 1,60] p = 0,3525
Trockene Haut	14/141 (9,9 %)	NA [NA; NA]	3/65 (4,6 %)	NA [NA; NA]	2,28 [0,63; 8,22] p = 0,1988	2,15 [0,64; 7,23] p = 0,2153	5,30 % [-1,80 %; 12,40 %] p = 0,1423	1,03 [0,27; 3,99] p = 0,9631

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

UE	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>								
Gesamte SOC	97/141 (68,8 %)	4,63 [2,79; 12,91]	44/65 (67,7 %)	2,79 [1,87; 4,63]	1,05 [0,56; 1,98] p = 0,8746	1,02 [0,83; 1,24] p = 0,8751	1,10 % [-12,60 %; 14,80 %] p = 0,8747	0,66 [0,46; 0,96] p = 0,0309
Hyperglykämie	40/141 (28,4 %)	NA [NA; NA]	20/65 (30,8 %)	NA [NA; NA]	0,89 [0,47; 1,69] p = 0,7252	0,92 [0,59; 1,45] p = 0,7230	-2,40 % [-15,90 %; 11,10 %] p = 0,7267	0,50 [0,28; 0,91] p = 0,0226
Hypokalzämie	33/141 (23,4 %)	NA [NA; NA]	17/65 (26,2 %)	NA [NA; NA]	0,86 [0,44; 1,70] p = 0,6696	0,90 [0,54; 1,48] p = 0,6670	-2,70 % [-15,50 %; 10,00 %] p = 0,6729	0,53 [0,28; 0,99] p = 0,0479
Hyperurikämie	23/141 (16,3 %)	NA [NA; NA]	5/65 (7,7 %)	NA [NA; NA]	2,34 [0,85; 6,46] p = 0,0942	2,12 [0,84; 5,33] p = 0,1098	8,60 % [-0,30 %; 17,50 %] p = 0,0576	1,25 [0,45; 3,46] p = 0,6637
Appetit vermindert	21/141 (14,9 %)	NA [NA; NA]	17/65 (26,2 %)	NA [NA; NA]	0,49 [0,24; 1,02] p = 0,0534	0,57 [0,32; 1,00] p = 0,0520	-11,30 % [-23,50 %; 0,90 %] p = 0,0703	0,37 [0,18; 0,74] p = 0,0051
Hyponatriämie	19/141 (13,5 %)	NA [NA; NA]	10/65 (15,4 %)	NA [NA; NA]	0,86 [0,37; 1,96] p = 0,7149	0,88 [0,43; 1,78] p = 0,7134	-1,90 % [-12,30 %; 8,50 %] p = 0,7196	0,48 [0,21; 1,13] p = 0,0919
Hypoglykämie	16/141 (11,3 %)	NA [NA; NA]	2/65 (3,1 %)	NA [NA; NA]	4,03 [0,90; 18,09] p = 0,0513	3,69 [0,87; 15,57] p = 0,0757	8,30 % [1,60 %; 15,00 %] p = 0,0157	2,63 [0,59; 11,73] p = 0,2049
Hypokaliämie	16/141 (11,3 %)	NA [NA; NA]	9/65 (13,8 %)	NA [NA; NA]	0,80 [0,33; 1,91] p = 0,6107	0,82 [0,38; 1,76] p = 0,6087	-2,50 % [-12,40 %; 7,40 %] p = 0,6206	0,45 [0,18; 1,11] p = 0,0820

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

UE	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
Hypophosphatämie	15/141 (10,6 %)	NA [NA; NA]	5/65 (7,7 %)	NA [NA; NA]	1,43 [0,50; 4,11] p = 0,5079	1,38 [0,53; 3,64] p = 0,5117	2,90 % [-5,30 %; 11,20 %] p = 0,4834	0,97 [0,34; 2,77] p = 0,9483
Hyperkaliämie	13/141 (9,2 %)	NA [NA; NA]	3/65 (4,6 %)	NA [NA; NA]	2,10 [0,58; 7,64] p = 0,2523	2,00 [0,59; 6,77] p = 0,2665	4,60 % [-2,40 %; 11,60 %] p = 0,1965	1,41 [0,38; 5,18] p = 0,6060
Hypoalbuminämie	12/141 (8,5 %)	NA [NA; NA]	6/65 (9,2 %)	NA [NA; NA]	0,92 [0,33; 2,56] p = 0,8653	0,92 [0,36; 2,35] p = 0,8648	-0,70 % [-9,10 %; 7,70 %] p = 0,8667	0,39 [0,12; 1,22] p = 0,1062
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems								
Gesamte SOC	96/141 (68,1 %)	1,87 [NA; NA]	52/65 (80,0 %)	1,87 [0,95; 2,79]	0,53 [0,26; 1,08] p = 0,0779	0,85 [0,72; 1,00] p = 0,0568	-11,90 % [-24,30 %; 0,50 %] p = 0,0597	0,72 [0,51; 1,01] p = 0,0567
Anämie	89/141 (63,1 %)	1,87 [1,87; 4,63]	52/65 (80,0 %)	1,87 [0,95; 2,79]	0,43 [0,21; 0,86] p = 0,0157	0,79 [0,66; 0,94] p = 0,0080	-16,90 % [-29,40 %; -4,30 %] p = 0,0085	0,63 [0,44; 0,89] p = 0,0084
Leukozytose	21/141 (14,9 %)	NA [NA; NA]	1/65 (1,5 %)	NA [NA; NA]	11,20 [1,47; 85,18] p = 0,0040	9,68 [1,33; 70,43] p = 0,0249	13,40 % [6,80 %; 19,90 %] p < 0,0001	8,02 [1,07; 60,28] p = 0,0430
Febrile Neutropenie	2/141 (1,4 %)	NA [NA; NA]	8/65 (12,3 %)	NA [NA; NA]	0,10 [0,02; 0,50] p = 0,0007	0,12 [0,03; 0,53] p = 0,0054	-10,90 % [-19,10 %; -2,70 %] p = 0,0094	0,05 [0,01; 0,41] p = 0,0052

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

UE	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>								
Gesamte SOC	92/141 (65,2 %)	6,47 [3,71; 18,43]	36/65 (55,4 %)	3,71 [1,87; NA]	1,51 [0,83; 2,75] p = 0,1760	1,18 [0,92; 1,51] p = 0,1974	9,90 % [-4,60 %; 24,30 %] p = 0,1799	0,84 [0,56; 1,25] p = 0,3805
Kopfschmerz	63/141 (44,7 %)	46,03 [21,19; NA]	23/65 (35,4 %)	NA [NA; NA]	1,48 [0,80; 2,71] p = 0,2097	1,26 [0,87; 1,84] p = 0,2244	9,30 % [-4,90 %; 23,50 %] p = 0,2004	0,95 [0,58; 1,55] p = 0,8281
Schwindelgefühl	28/141 (19,9 %)	NA [NA; NA]	9/65 (13,8 %)	NA [NA; NA]	1,54 [0,68; 3,49] p = 0,2974	1,43 [0,72; 2,86] p = 0,3065	6,00 % [-4,70 %; 16,70 %] p = 0,2695	0,99 [0,45; 2,17] p = 0,9763
Periphere sensorische Neuropathie	25/141 (17,7 %)	NA [NA; NA]	10/65 (15,4 %)	NA [NA; NA]	1,19 [0,53; 2,64] p = 0,6777	1,15 [0,59; 2,26] p = 0,6789	2,30 % [-8,50 %; 13,10 %] p = 0,6703	0,57 [0,25; 1,28] p = 0,1748
Geschmacksstörung	9/141 (6,4 %)	NA [NA; NA]	7/65 (10,8 %)	NA [NA; NA]	0,56 [0,20; 1,59] p = 0,2755	0,59 [0,23; 1,52] p = 0,2770	-4,40 % [-12,90 %; 4,20 %] p = 0,3146	0,36 [0,12; 1,05] p = 0,0607
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>								
Gesamte SOC	90/141 (63,8 %)	21,19 [12,91; 26,71]	24/65 (36,9 %)	NA [5,55; NA]	3,02 [1,64; 5,55] p = 0,0003	1,73 [1,23; 2,43] p = 0,0017	26,90 % [12,70 %; 41,10 %] p = 0,0002	0,78 [0,48; 1,28] p = 0,3231
Infektion der oberen Atemwege	50/141 (35,5 %)	NA [40,51; NA]	17/65 (26,2 %)	NA [NA; NA]	1,55 [0,81; 2,98] p = 0,1862	1,36 [0,85; 2,16] p = 0,1997	9,30 % [-4,00 %; 22,60 %] p = 0,1697	0,31 [0,15; 0,63] p = 0,0013
Hautinfektion	16/141 (11,3 %)	NA [NA; NA]	2/65 (3,1 %)	NA [NA; NA]	4,03 [0,90; 18,09] p = 0,0513	3,69 [0,87; 15,57] p = 0,0757	8,30 % [1,60 %; 15,00 %] p = 0,0157	1,14 [0,23; 5,72] p = 0,8753

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

UE	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
Harnwegsinfektion	15/141 (10,6 %)	NA [NA; NA]	3/65 (4,6 %)	NA [NA; NA]	2,46 [0,69; 8,82] p = 0,1558	2,31 [0,69; 7,68] p = 0,1741	6,00 % [-1,20 %; 13,20 %] p = 0,1014	0,90 [0,23; 3,59] p = 0,8800
Lungeninfektion	13/141 (9,2 %)	NA [NA; NA]	4/65 (6,2 %)	NA [NA; NA]	1,55 [0,48; 4,95] p = 0,4584	1,50 [0,51; 4,42] p = 0,4637	3,10 % [-4,50 %; 10,60 %] p = 0,4258	0,70 [0,20; 2,43] p = 0,5703
Sinusitis	11/141 (7,8 %)	NA [NA; NA]	3/65 (4,6 %)	NA [NA; NA]	1,75 [0,47; 6,49] p = 0,3996	1,69 [0,49; 5,86] p = 0,4076	3,20 % [-3,60 %; 9,90 %] p = 0,3552	0,47 [0,10; 2,15] p = 0,3297
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums								
Gesamte SOC	89/141 (63,1 %)	12,91 [7,39; 23,95]	35/65 (53,8 %)	5,55 [2,79; NA]	1,47 [0,81; 2,66] p = 0,2074	1,17 [0,91; 1,52] p = 0,2274	9,30 % [-5,20 %; 23,80 %] p = 0,2100	0,67 [0,44; 1,01] p = 0,0570
Husten	48/141 (34,0 %)	NA [NA; NA]	18/65 (27,7 %)	NA [NA; NA]	1,35 [0,71; 2,57] p = 0,3652	1,23 [0,78; 1,94] p = 0,3739	6,40 % [-7,00 %; 19,70 %] p = 0,3529	0,44 [0,23; 0,83] p = 0,0113
Dyspnoe	33/141 (23,4 %)	NA [NA; NA]	19/65 (29,2 %)	NA [NA; NA]	0,74 [0,38; 1,43] p = 0,3721	0,80 [0,49; 1,30] p = 0,3659	-5,80 % [-18,90 %; 7,30 %] p = 0,3826	0,43 [0,23; 0,81] p = 0,0091
Schmerzen im Oropharynx	23/141 (16,3 %)	NA [NA; NA]	1/65 (1,5 %)	NA [NA; NA]	12,47 [1,65; 94,52] p = 0,0022	10,60 [1,46; 76,83] p = 0,0195	14,80 % [8,00 %; 21,60 %] p < 0,0001	6,47 [0,85; 49,10] p = 0,0709
Nasenverstopfung	15/141 (10,6 %)	NA [NA; NA]	9/65 (13,8 %)	NA [NA; NA]	0,74 [0,31; 1,79] p = 0,5059	0,77 [0,35; 1,66] p = 0,5036	-3,20 % [-13,00 %; 6,60 %] p = 0,5219	0,40 [0,16; 1,02] p = 0,0557

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

UE	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
Allergische Rhinitis	14/141 (9,9 %)	NA [NA; NA]	3/65 (4,6 %)	NA [NA; NA]	2,28 [0,63; 8,22] p = 0,1988	2,15 [0,64; 7,23] p = 0,2153	5,30 % [-1,80 %; 12,40 %] p = 0,1423	0,76 [0,18; 3,11] p = 0,6976
Epistaxis ^d	11/141 (7,8 %)	NA [NA; NA]	0/65 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	10,65 ^e [0,64; 177,95] p = 0,0997	7,80 % [3,40 %; 12,20 %] p = 0,0006	NA [NA; NA] NA
Husten mit Auswurf	10/141 (7,1 %)	NA [NA; NA]	6/65 (9,2 %)	NA [NA; NA]	0,75 [0,26; 2,16] p = 0,5950	0,77 [0,29; 2,02] p = 0,5938	-2,10 % [-10,40 %; 6,10 %] p = 0,6098	0,41 [0,13; 1,27] p = 0,1212
Gefäßerkrankungen								
Gesamte SOC	78/141 (55,3 %)	15,67 [7,39; NA]	27/65 (41,5 %)	NA [4,63; NA]	1,74 [0,96; 3,16] p = 0,0666	1,33 [0,96; 1,84] p = 0,0834	13,80 % [-0,70 %; 28,30 %] p = 0,0629	0,84 [0,53; 1,33] p = 0,4514
Hypertonie	66/141 (46,8 %)	37,75 [21,19; NA]	15/65 (23,1 %)	NA [NA; NA]	2,93 [1,51; 5,70] p = 0,0012	2,03 [1,26; 3,27] p = 0,0037	23,70 % [10,60 %; 36,90 %] p = 0,0004	1,22 [0,68; 2,19] p = 0,5139
Hitzewallung	21/141 (14,9 %)	NA [NA; NA]	7/65 (10,8 %)	NA [NA; NA]	1,45 [0,58; 3,61] p = 0,4233	1,38 [0,62; 3,09] p = 0,4289	4,10 % [-5,40 %; 13,70 %] p = 0,3976	0,89 [0,36; 2,19] p = 0,7916
Hypotonie	6/141 (4,3 %)	NA [NA; NA]	9/65 (13,8 %)	NA [NA; NA]	0,28 [0,09; 0,81] p = 0,0140	0,31 [0,11; 0,83] p = 0,0195	-9,60 % [-18,60 %; -0,60 %] p = 0,0374	0,09 [0,02; 0,43] p = 0,0025

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

UE	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
<i>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</i>								
Gesamte SOC	64/141 (45,4 %)	NA [18,43; NA]	20/65 (30,8 %)	NA [NA; NA]	1,87 [1,00; 3,48] p = 0,0477	1,48 [0,98; 2,22] p = 0,0613	14,60 % [0,70 %; 28,50 %] p = 0,0394	0,96 [0,57; 1,62] p = 0,8812
Kontusion	41/141 (29,1 %)	NA [NA; NA]	3/65 (4,6 %)	NA [NA; NA]	8,47 [2,52; 28,54] p < 0,0001	6,30 [2,02; 19,60] p = 0,0015	24,50 % [15,40 %; 33,50 %] p < 0,0001	4,47 [1,36; 14,70] p = 0,0137
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	18/141 (12,8 %)	NA [NA; NA]	16/65 (24,6 %)	NA [NA; NA]	0,45 [0,21; 0,95] p = 0,0337	0,52 [0,28; 0,95] p = 0,0337	-11,80 % [-23,70 %; 0,00 %] p = 0,0497	0,43 [0,21; 0,84] p = 0,0145
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>								
Gesamte SOC	48/141 (34,0 %)	NA [NA; NA]	20/65 (30,8 %)	NA [NA; NA]	1,16 [0,62; 2,18] p = 0,6432	1,11 [0,72; 1,70] p = 0,6457	3,30 % [-10,40 %; 17,00 %] p = 0,6390	0,83 [0,48; 1,42] p = 0,4874
Schlaflosigkeit	28/141 (19,9 %)	NA [NA; NA]	14/65 (21,5 %)	NA [NA; NA]	0,90 [0,44; 1,86] p = 0,7814	0,92 [0,52; 1,63] p = 0,7801	-1,70 % [-13,60 %; 10,30 %] p = 0,7832	0,75 [0,39; 1,45] p = 0,3942
Angst	24/141 (17,0 %)	NA [NA; NA]	9/65 (13,8 %)	NA [NA; NA]	1,28 [0,56; 2,93] p = 0,5646	1,23 [0,61; 2,49] p = 0,5674	3,20 % [-7,30 %; 13,60 %] p = 0,5511	0,77 [0,34; 1,74] p = 0,5302
Depression	20/141 (14,2 %)	NA [NA; NA]	5/65 (7,7 %)	NA [NA; NA]	1,98 [0,71; 5,54] p = 0,1859	1,84 [0,72; 4,70] p = 0,1995	6,50 % [-2,20 %; 15,20 %] p = 0,1421	0,87 [0,30; 2,56] p = 0,8051

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

UE	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	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 Nieren und Harnwege								
Gesamte SOC	34/141 (24,1 %)	NA [NA; NA]	14/65 (21,5 %)	NA [NA; NA]	1,16 [0,57; 2,35] p = 0,6853	1,12 [0,65; 1,94] p = 0,6866	2,60 % [-9,70 %; 14,80 %] p = 0,6800	0,36 [0,17; 0,78] p = 0,0089
Hämaturie	18/141 (12,8 %)	NA [NA; NA]	3/65 (4,6 %)	NA [NA; NA]	3,02 [0,86; 10,66] p = 0,0731	2,77 [0,84; 9,06] p = 0,0928	8,20 % [0,60 %; 15,70 %] p = 0,0333	0,58 [0,13; 2,55] p = 0,4753
Pollakisurie	8/141 (5,7 %)	NA [NA; NA]	8/65 (12,3 %)	NA [NA; NA]	0,43 [0,15; 1,20] p = 0,0991	0,46 [0,18; 1,17] p = 0,1045	-6,60 % [-15,50 %; 2,20 %] p = 0,1419	0,18 [0,05; 0,63] p = 0,0073
Herzerkrankungen								
Gesamte SOC	32/141 (22,7 %)	NA [NA; NA]	6/65 (9,2 %)	NA [NA; NA]	2,89 [1,14; 7,30] p = 0,0209	2,46 [1,08; 5,59] p = 0,0317	13,50 % [3,60 %; 23,30 %] p = 0,0075	1,13 [0,44; 2,88] p = 0,8047
Palpitationen	13/141 (9,2 %)	NA [NA; NA]	1/65 (1,5 %)	NA [NA; NA]	6,50 [0,83; 50,79] p = 0,0423	5,99 [0,80; 44,84] p = 0,0812	7,70 % [2,00 %; 13,30 %] p = 0,0075	3,18 [0,39; 25,64] p = 0,2773
Vorhofflimmern	12/141 (8,5 %)	NA [NA; NA]	1/65 (1,5 %)	NA [NA; NA]	5,95 [0,76; 46,80] p = 0,0564	5,53 [0,73; 41,65] p = 0,0968	7,00 % [1,50 %; 12,50 %] p = 0,0128	1,57 [0,17; 14,05] p = 0,6867

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

UE	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
Augenerkrankungen								
Gesamte SOC	28/141 (19,9 %)	NA [NA; NA]	4/65 (6,2 %)	NA [NA; NA]	3,78 [1,27; 11,27] p = 0,0118	3,23 [1,18; 8,82] p = 0,0224	13,70 % [4,90 %; 22,50 %] p = 0,0023	2,02 [0,68; 5,95] p = 0,2051
Sehen verschwommen	15/141 (10,6 %)	NA [NA; NA]	1/65 (1,5 %)	NA [NA; NA]	7,62 [0,98; 58,98] p = 0,0237	6,92 [0,93; 51,24] p = 0,0584	9,10 % [3,20 %; 15,00 %] p = 0,0025	3,98 [0,51; 31,46] p = 0,1897
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse								
Gesamte SOC	18/141 (12,8 %)	NA [NA; NA]	1/65 (1,5 %)	NA [NA; NA]	9,37 [1,22; 71,76] p = 0,0098	8,30 [1,13; 60,83] p = 0,0374	11,20 % [5,00 %; 17,50 %] p = 0,0004	3,18 [0,40; 25,62] p = 0,2770
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths								
Gesamte SOC	15/141 (10,6 %)	NA [NA; NA]	5/65 (7,7 %)	NA [NA; NA]	1,43 [0,50; 4,11] p = 0,5079	1,38 [0,53; 3,64] p = 0,5117	2,90 % [-5,30 %; 11,20 %] p = 0,4834	0,60 [0,19; 1,89] p = 0,3875
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)								
Gesamte SOC	12/141 (8,5 %)	NA [NA; NA]	5/65 (7,7 %)	8,71 [8,71; NA]	1,12 [0,38; 3,31] p = 0,8431	1,11 [0,41; 3,01] p = 0,8431	0,80 % [-7,10 %; 8,80 %] p = 0,8401	0,25 [0,06; 1,02] p = 0,0529

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

UE	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
<p>a: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>b: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, unstratifiziert.</p> <p>c: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen, unstratifiziert. Ein HR < 1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Rituximab an. p-Wert berechnet mittels Wald-Test.</p> <p>d: Korrespondierende Kaplan-Meier-Kurve ist in Anhang 4-G dargestellt.</p> <p>e: Zur Berechnung von Relativen Risiken mit Nullzellen-Korrektur kam das R Paket <i>meta</i> (Version 4.9.6) zum Einsatz. Ein RR < 1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Rituximab an.</p> <p>Abkürzungen: einschl.: einschließlich; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: <i>Odds Ratio</i>; PT: Bevorzugter Begriff (<i>Preferred Term</i>); RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (<i>System Organ Class</i>); UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: <i>versus</i>.</p> <p>Quellen: (32, 40)</p>								

Für den Endpunkt *jegliche unerwünschte Ereignisse* wurden diejenigen SOC und PT mit einer Häufigkeit von 10 % oder mehr in mindestens einem Studienarm ausgewertet. Zusätzlich wurden alle SOC und PT betrachtet, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

Für einen Teil der *jedlichen unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT* treten in der Teilpopulation der FCR-geeigneten Patienten statistisch signifikante Unterschiede in der zeitadjustierten Analyse zwischen den Studienarmen auf. Als signifikante SOC und PT werden diejenigen SOC und PT identifiziert, bei denen das Hazard Ratio signifikant ist (p-Wert < 0,05).

In der Teilpopulation der FCR-geeigneten Patienten zeigen sich zum ersten Datenschnitt bei der zeitadjustierten Analyse in der SOC *Untersuchungen* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (HR = 0,69 [0,51; 0,94]; p = 0,0184). Innerhalb der SOC ergeben sich zudem signifikante Unterschiede folgender PT: *Lymphozytenzahl erhöht* (HR = 2,19 [1,41; 3,43]; p = 0,0005), *Thrombozytenzahl erniedrigt* (HR = 0,42 [0,29; 0,61]; p < 0,0001), *Neutrophilenzahl erniedrigt* (HR = 0,31 [0,20; 0,47]; p < 0,0001), *Leukozytenzahl erniedrigt* (HR = 0,08 [0,05; 0,14]; p < 0,0001), *Aspartataminotransferase erhöht* (HR = 0,47 [0,26; 0,86]; p = 0,0134), *Lymphozytenzahl erniedrigt* (HR = 0,06 [0,04; 0,11]; p < 0,0001), *Alaninaminotransferase erhöht* (HR = 0,39 [0,19; 0,81]; p = 0,0110) und *Alkalische Phosphatase im Blut erhöht* (HR = 0,31 [0,14; 0,67]; p = 0,0030).

Es zeigen sich bei Betrachtung der zeitadjustierten Analyse in der SOC *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts* signifikante Unterschiede für folgende PT: *Übelkeit* (HR = 0,42 [0,28; 0,62]; p < 0,0001), *Stomatitis* (HR = 3,75 [1,13; 12,46]; p = 0,0307), *Obstipation* (HR = 0,33 [0,18; 0,61]; p = 0,0005) und *Erbrechen* (HR = 0,30 [0,15; 0,58]; p = 0,0004).

Bei der zeitadjustierten Analyse zeigen sich in der SOC *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (HR = 0,66 [0,46; 0,96]; p = 0,0309). Innerhalb der SOC ergeben sich signifikante Unterschiede für folgende PT: *Hyperglykämie* (HR = 0,50 [0,28; 0,91]; p = 0,0226), *Hypokalzämie* (HR = 0,53 [0,28; 0,99]; p = 0,0479) und *Appetit vermindert* (HR = 0,37 [0,18; 0,74]; p = 0,0051).

Es zeigen sich bei Betrachtung der zeitadjustierten Analyse in der SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* signifikante Unterschiede für folgende PT: *Anämie* (HR = 0,63 [0,44; 0,89]; p = 0,0084), *Leukozytose* (HR = 8,02 [1,07; 60,28]; p = 0,0430) und *Febrile Neutropenie* (HR = 0,05 [0,01; 0,41]; p = 0,0052).

Es zeigen sich bei Betrachtung der zeitadjustierten Analyse in der SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* signifikante Unterschiede des folgenden PT: *Infektion der oberen Atemwege* (HR = 0,31 [0,15; 0,63]; p = 0,0013).

Es zeigen sich in der zeitadjustierten Analyse in der SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums* signifikante Unterschiede folgender PT: *Husten* (HR = 0,44 [0,23; 0,83]; p = 0,0113) und *Dyspnoe* (HR = 0,43 [0,23; 0,81]; p = 0,0091).

Es zeigen sich bei Betrachtung der zeitadjustierten Analyse in der SOC *Gefäßerkrankungen* signifikante Unterschiede des folgenden PT: *Hypotonie* (HR = 0,09 [0,02; 0,43]; p = 0,0025).

Es zeigen sich in der SOC *Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen* signifikante Unterschiede bei der zeitadjustierten Analyse folgender PT: *Kontusion* (HR = 4,47 [1,36; 14,70]; p = 0,0137) und *Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion* (HR = 0,43 [0,21; 0,84]; p = 0,0145).

Bei der zeitadjustierten Analyse der SOC *Erkrankungen der Nieren und Harnwege* zeigen sich signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (HR = 0,36 [0,17; 0,78]; p = 0,0089). Innerhalb der SOC ergeben sich signifikante Unterschiede für folgenden PT: *Pollakisurie* (HR = 0,18 [0,05; 0,63]; p = 0,0073).

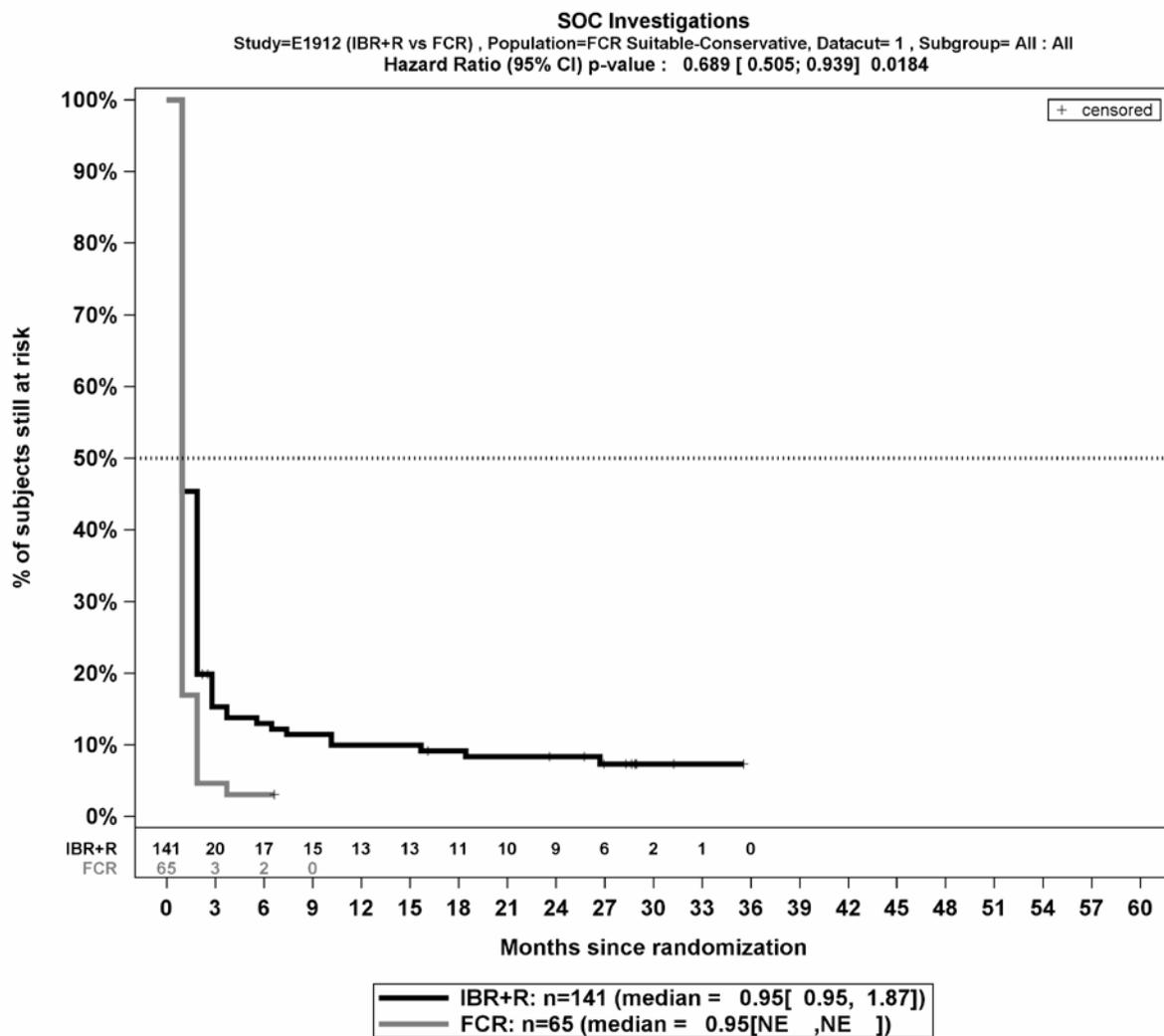


Abbildung 4-32: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschte Ereignisse* für die SOC *Untersuchungen* für die Teilpopulation 1 der FCR-geeigneten Patienten der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt

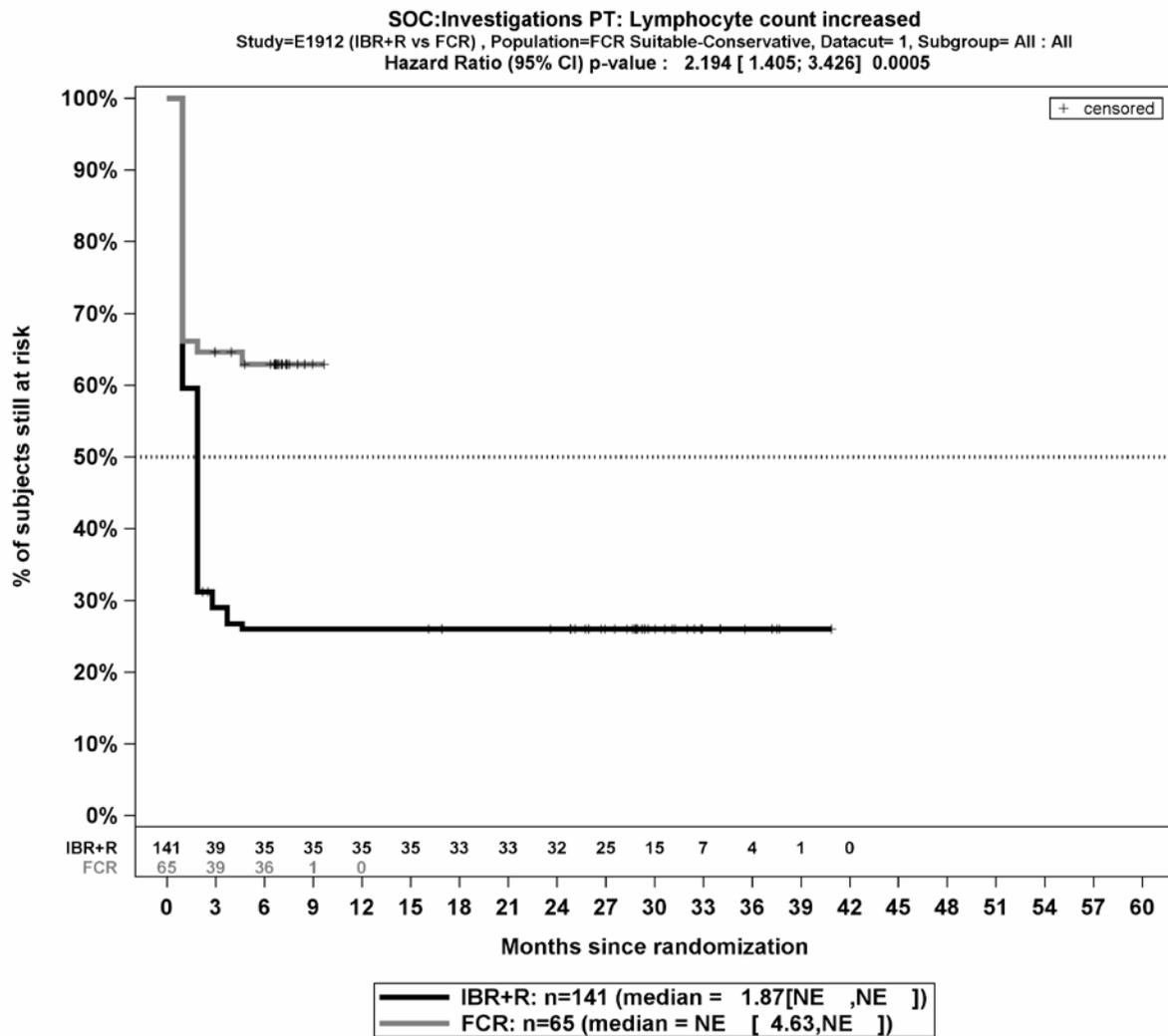


Abbildung 4-33: Kaplan-Meier Kurve für jegliche unerwünschte Ereignisse für die PT Lymphozytenzahl erhöht in der SOC Untersuchungen für die Teilpopulation 1 der FCR-geeigneten Patienten der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt

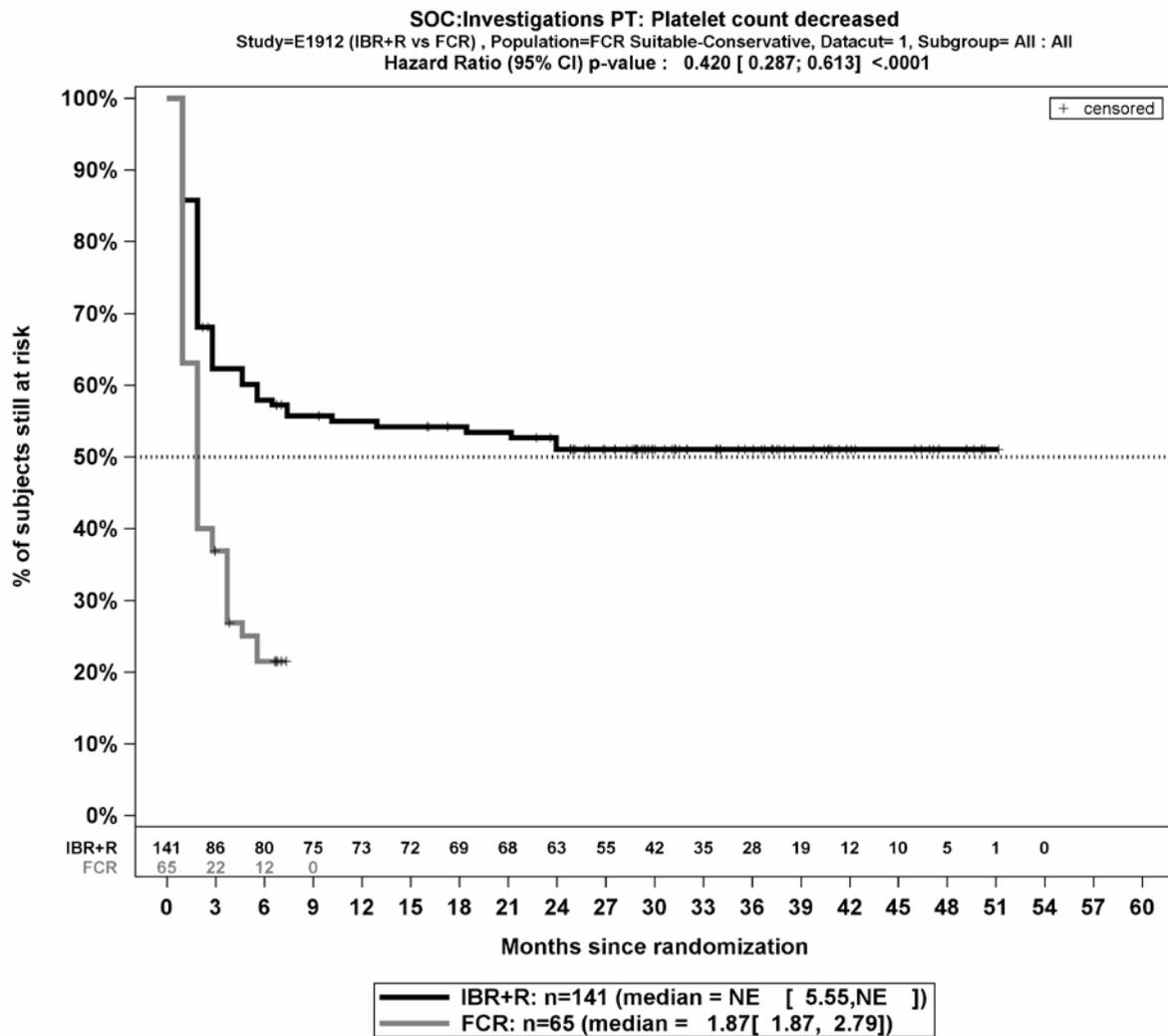


Abbildung 4-34: Kaplan-Meier Kurve für jegliche unerwünschte Ereignisse für die PT Thrombozytenzahl erniedrigt in der SOC Untersuchungen für die Teilpopulation 1 der FCR-geeigneten Patienten der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt

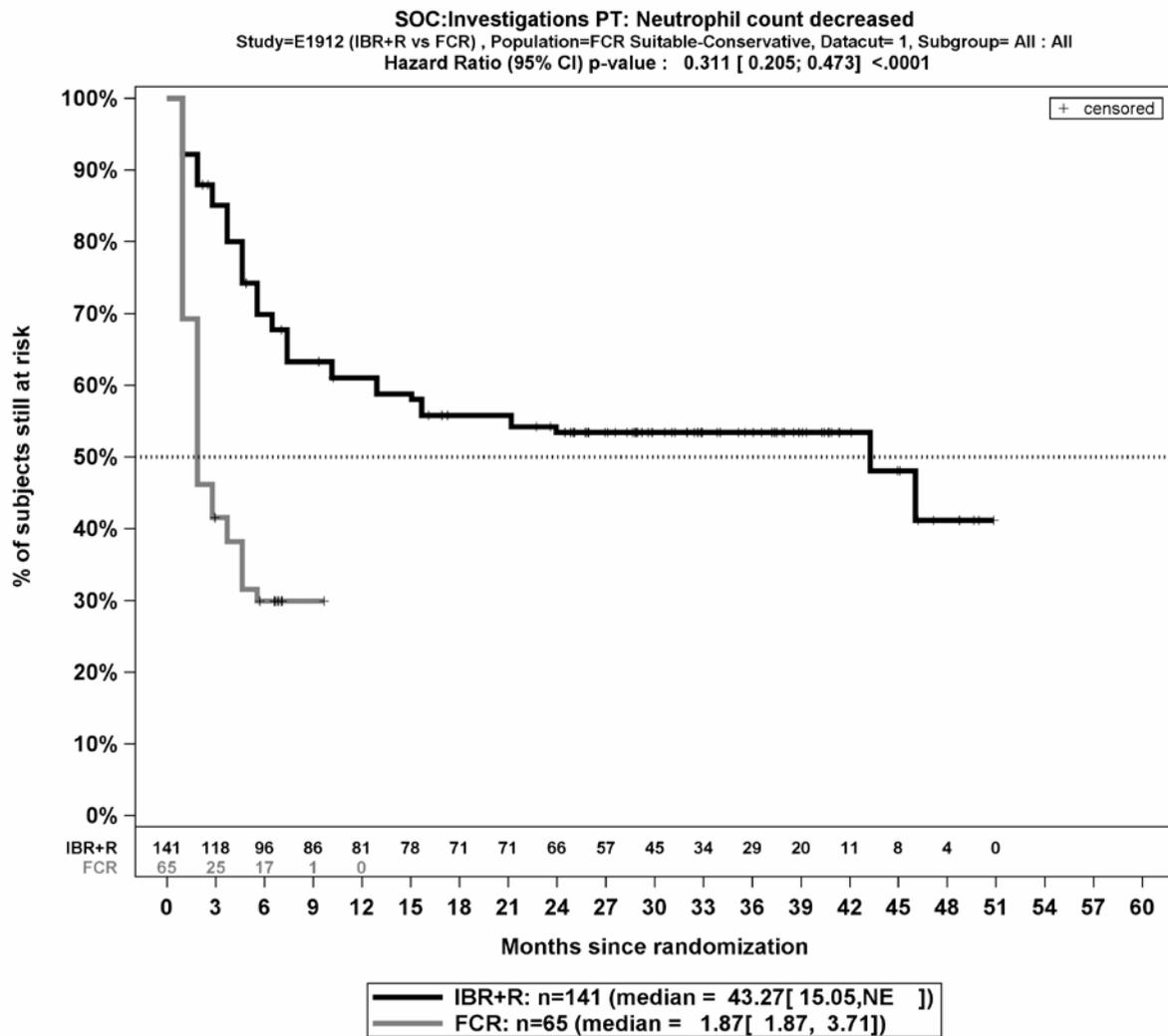


Abbildung 4-35: Kaplan-Meier Kurve für jegliche unerwünschte Ereignisse für die PT Neutrophilenzahl erniedrigt in der SOC Untersuchungen für die Teilpopulation 1 der FCR-geeigneten Patienten der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt

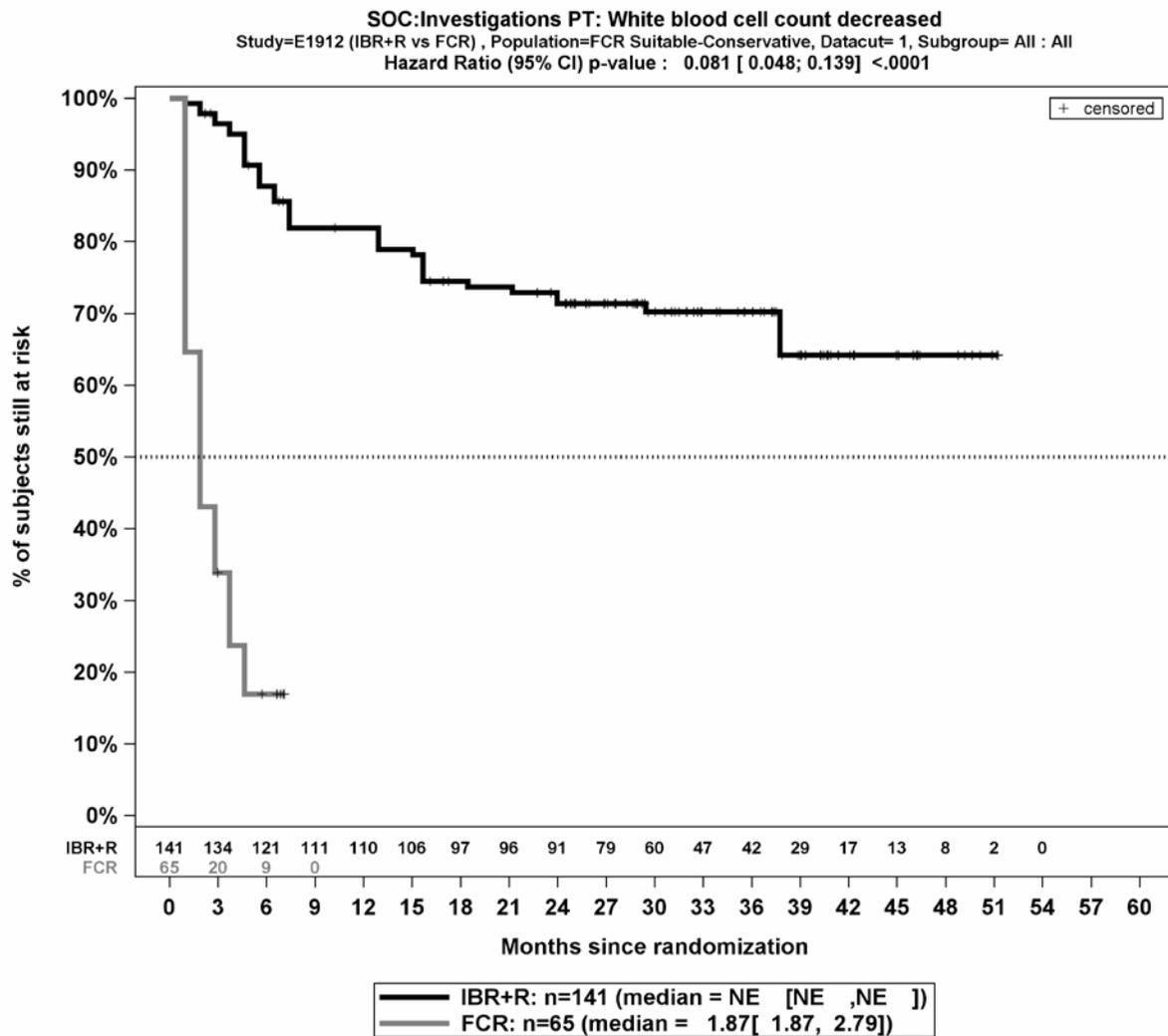


Abbildung 4-36: Kaplan-Meier Kurve für jegliche unerwünschte Ereignisse für die PT Leukozytenzahl erniedrigt in der SOC Untersuchungen für die Teilpopulation 1 der FCR-geeigneten Patienten der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt

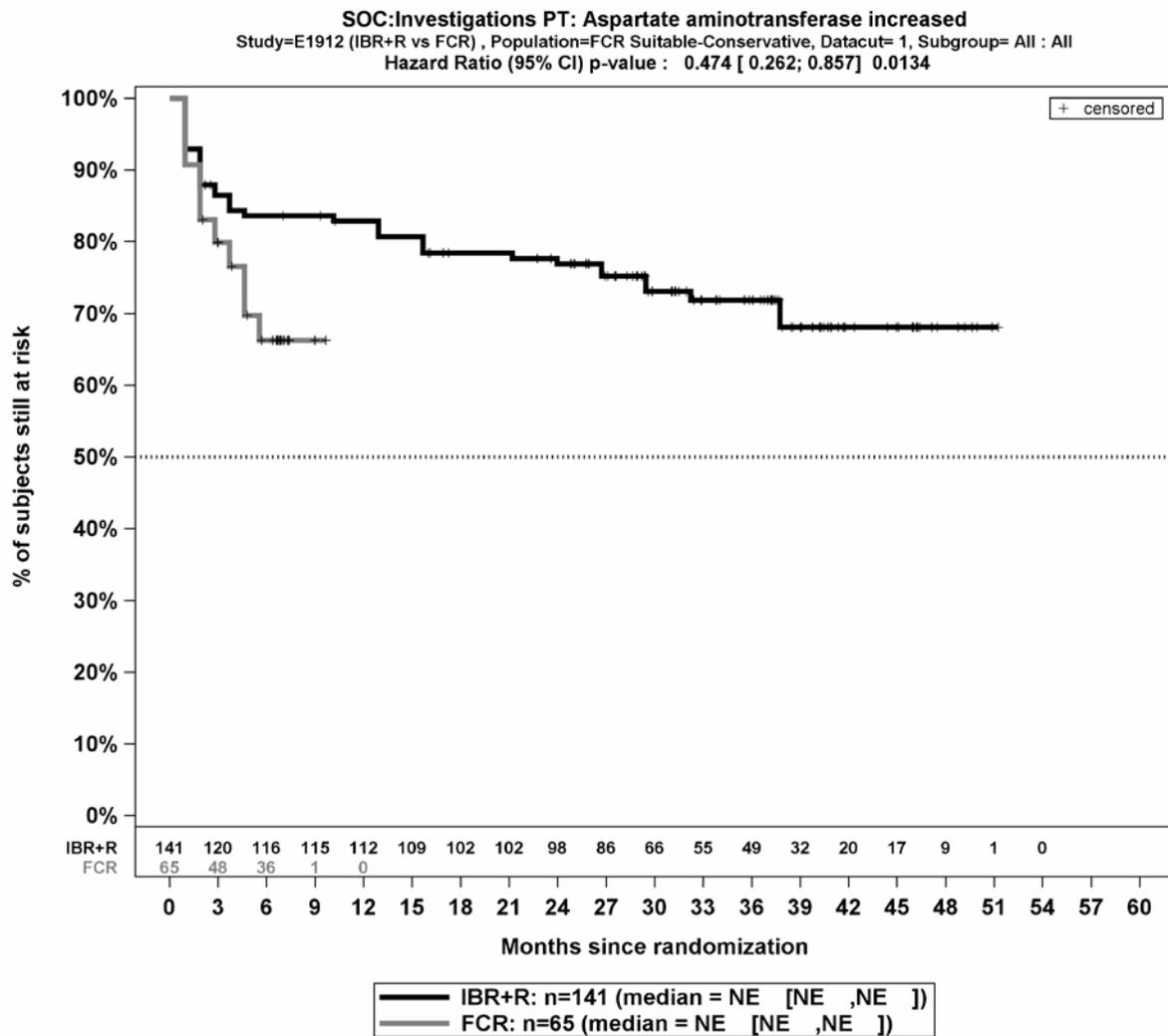


Abbildung 4-37: Kaplan-Meier Kurve für jegliche unerwünschte Ereignisse für die PT Aspartataminotransferase erhöht in der SOC Untersuchungen für die Teilpopulation 1 der FCR-geeigneten Patienten der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt

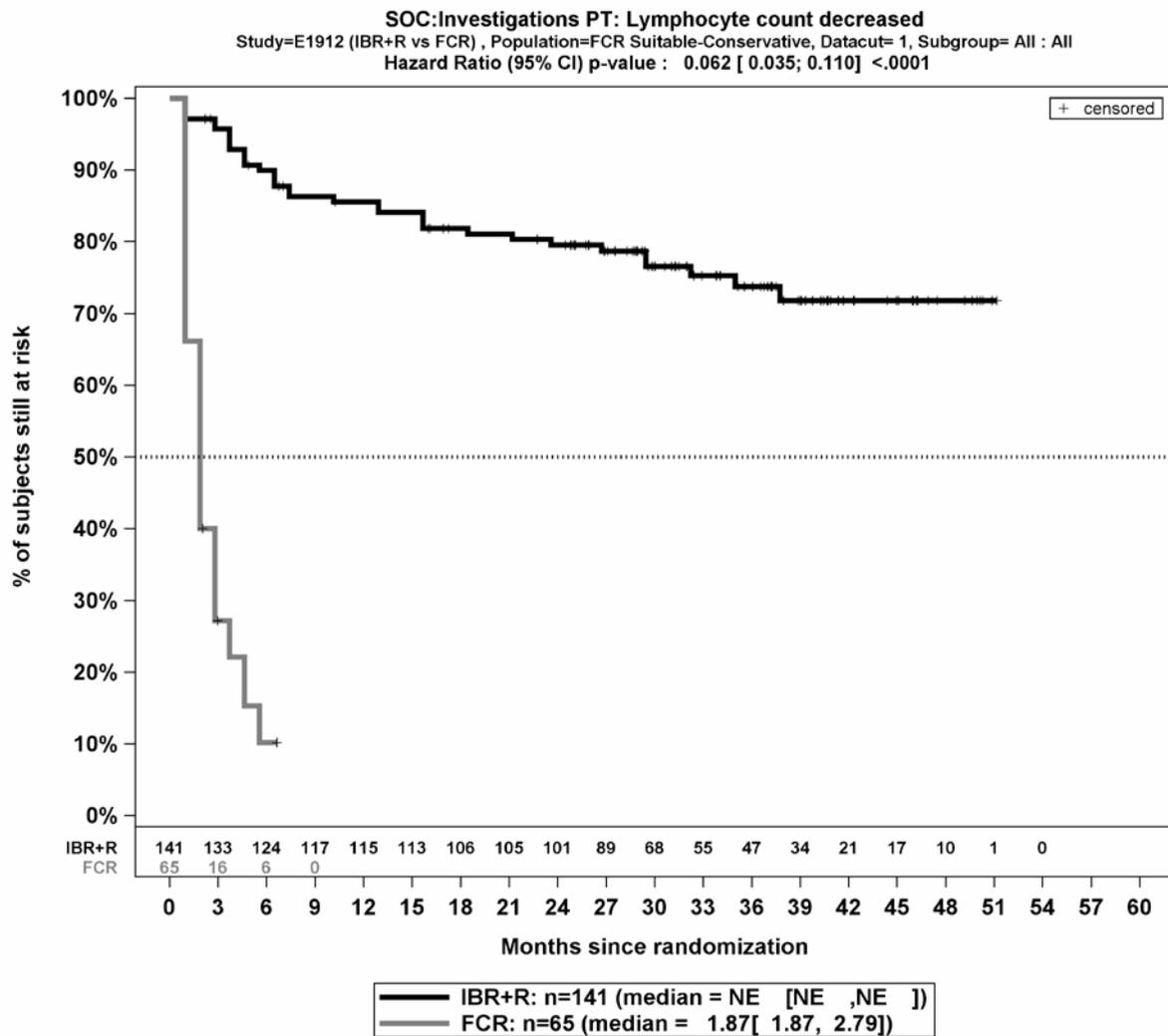


Abbildung 4-38: Kaplan-Meier Kurve für jegliche unerwünschte Ereignisse für die PT *Lymphozytenzahl erniedrigt* in der SOC Untersuchungen für die Teilpopulation 1 der FCR-geeigneten Patienten der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt

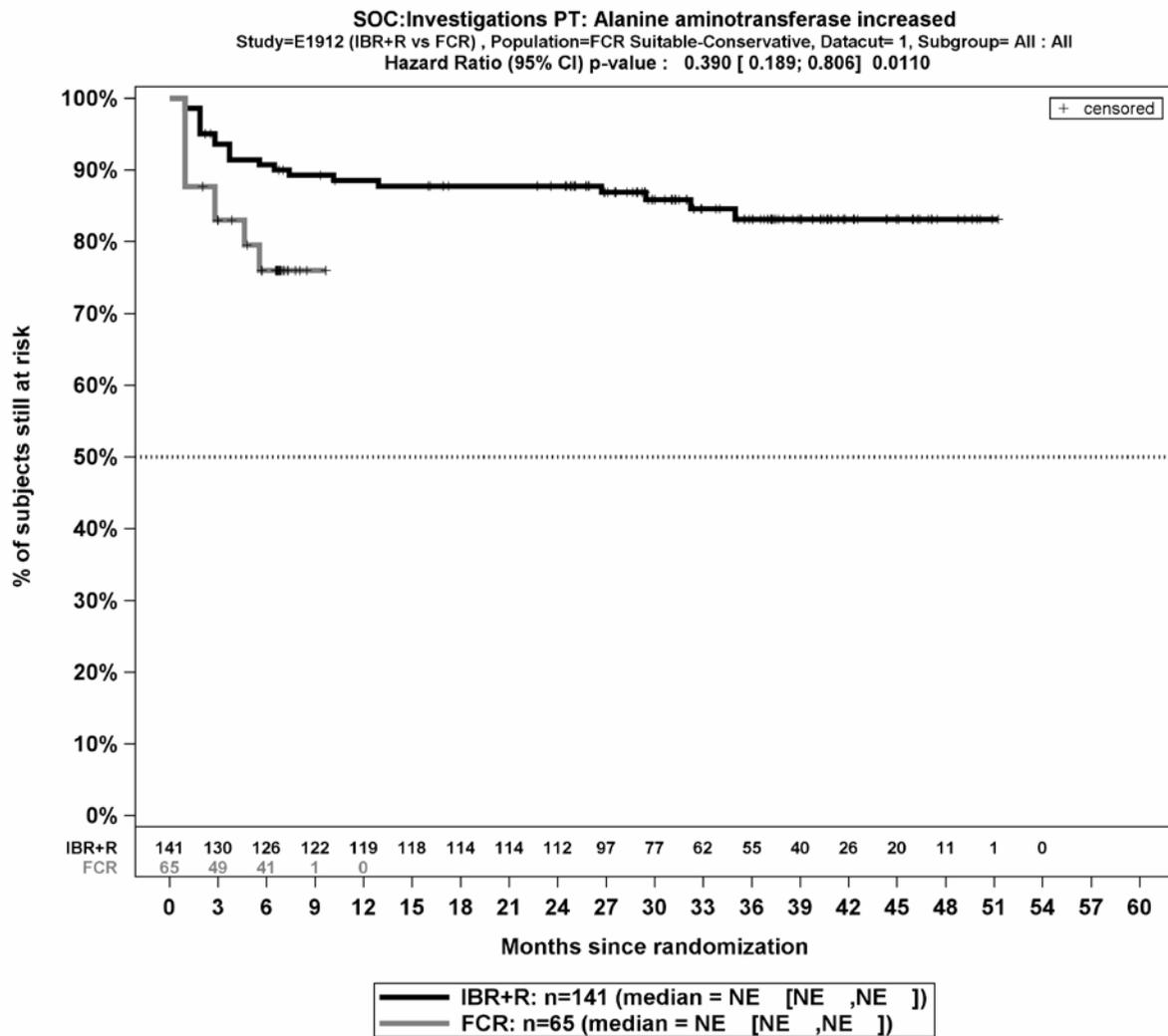


Abbildung 4-39: Kaplan-Meier Kurve für jegliche unerwünschte Ereignisse für die PT Alaninaminotransferase erhöht in der SOC Untersuchungen für die Teilpopulation 1 der FCR-geeigneten Patienten der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt

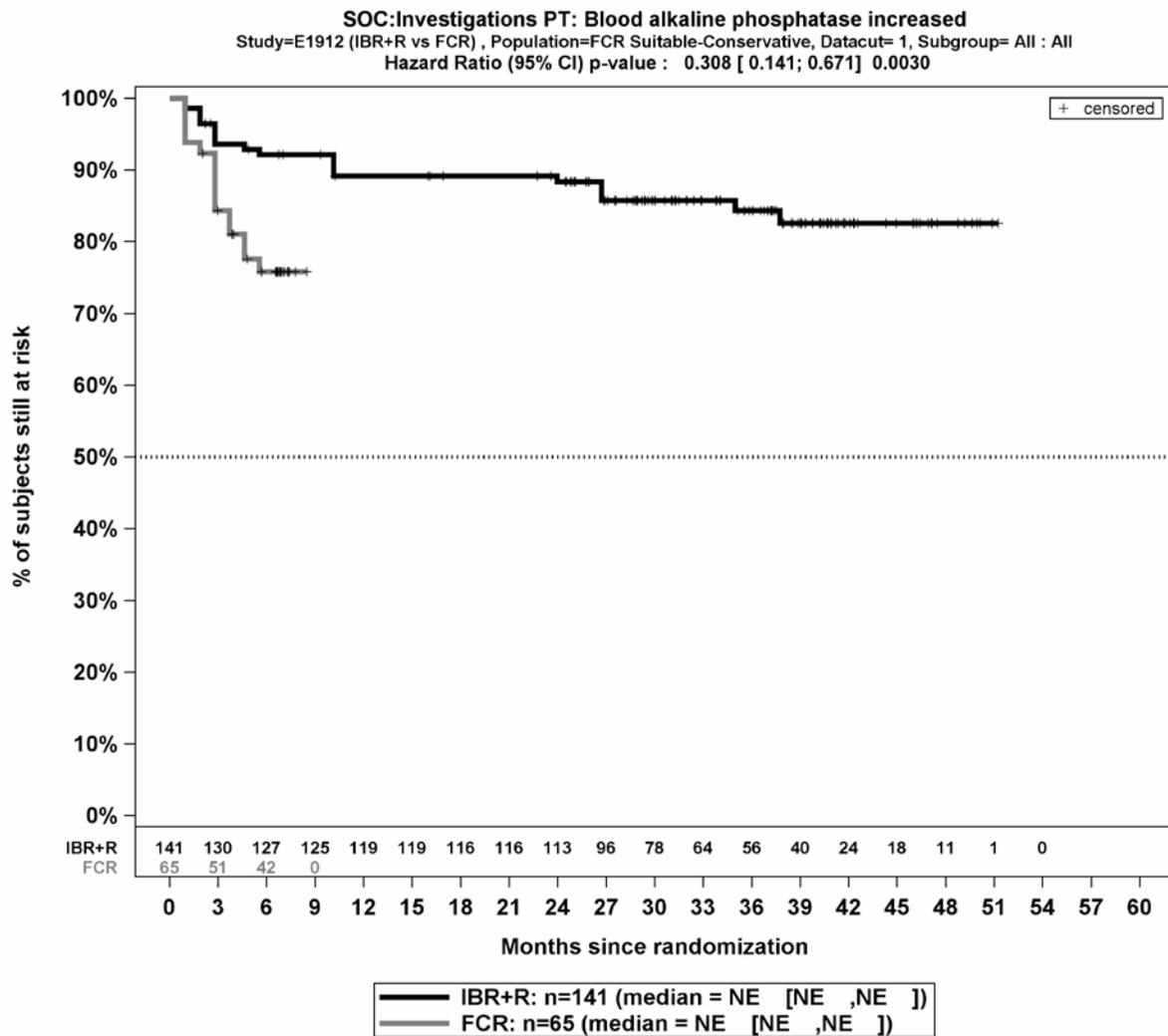


Abbildung 4-40: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschte Ereignisse* für die PT *Alkalische Phosphatase im Blut erhöht* in der SOC *Untersuchungen* für die Teilpopulation 1 der FCR-geeigneten Patienten der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt

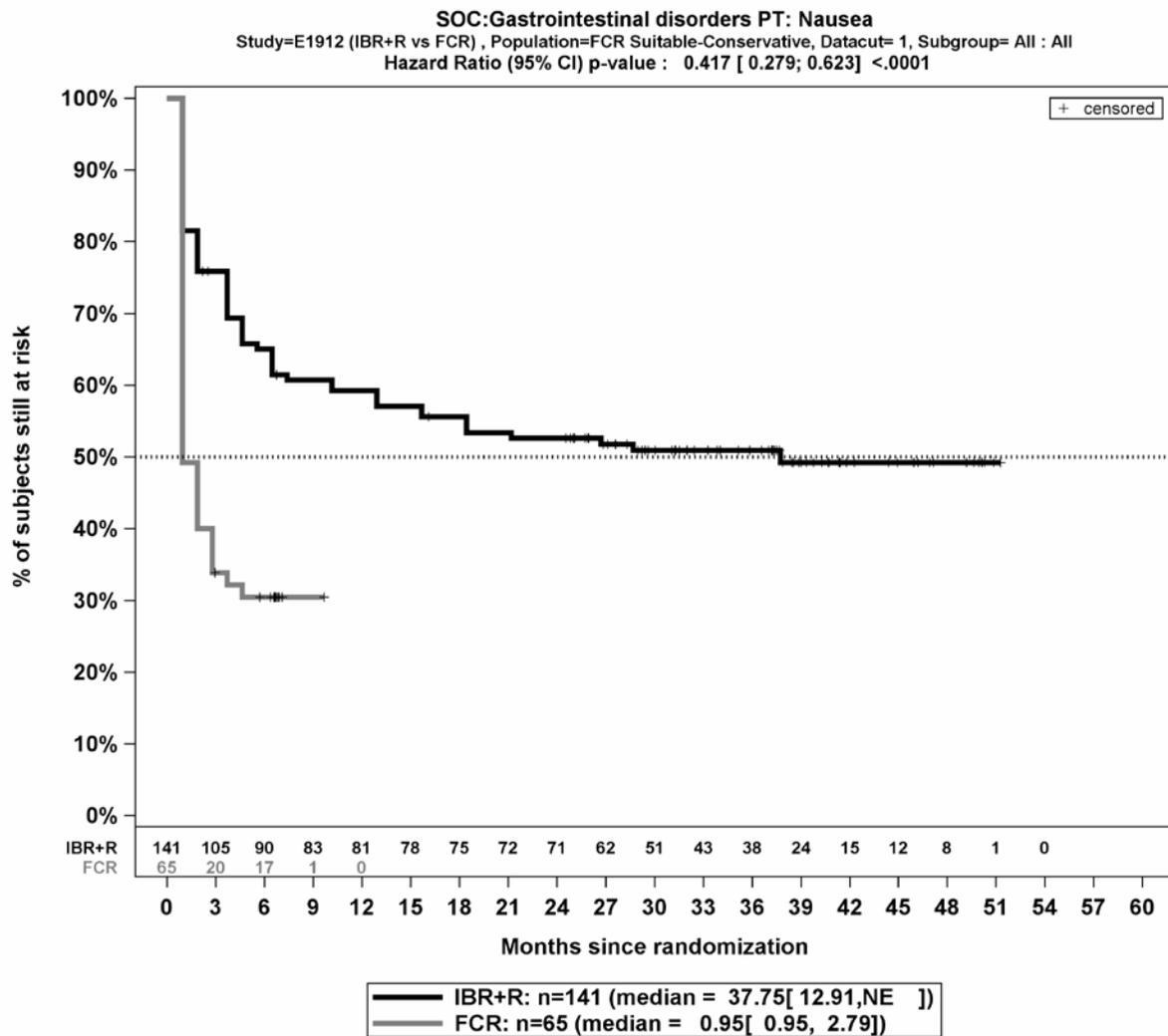


Abbildung 4-41: Kaplan-Meier Kurve für jegliche unerwünschte Ereignisse für die PT Übelkeit in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts für die Teilpopulation 1 der FCR-geeigneten Patienten der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt

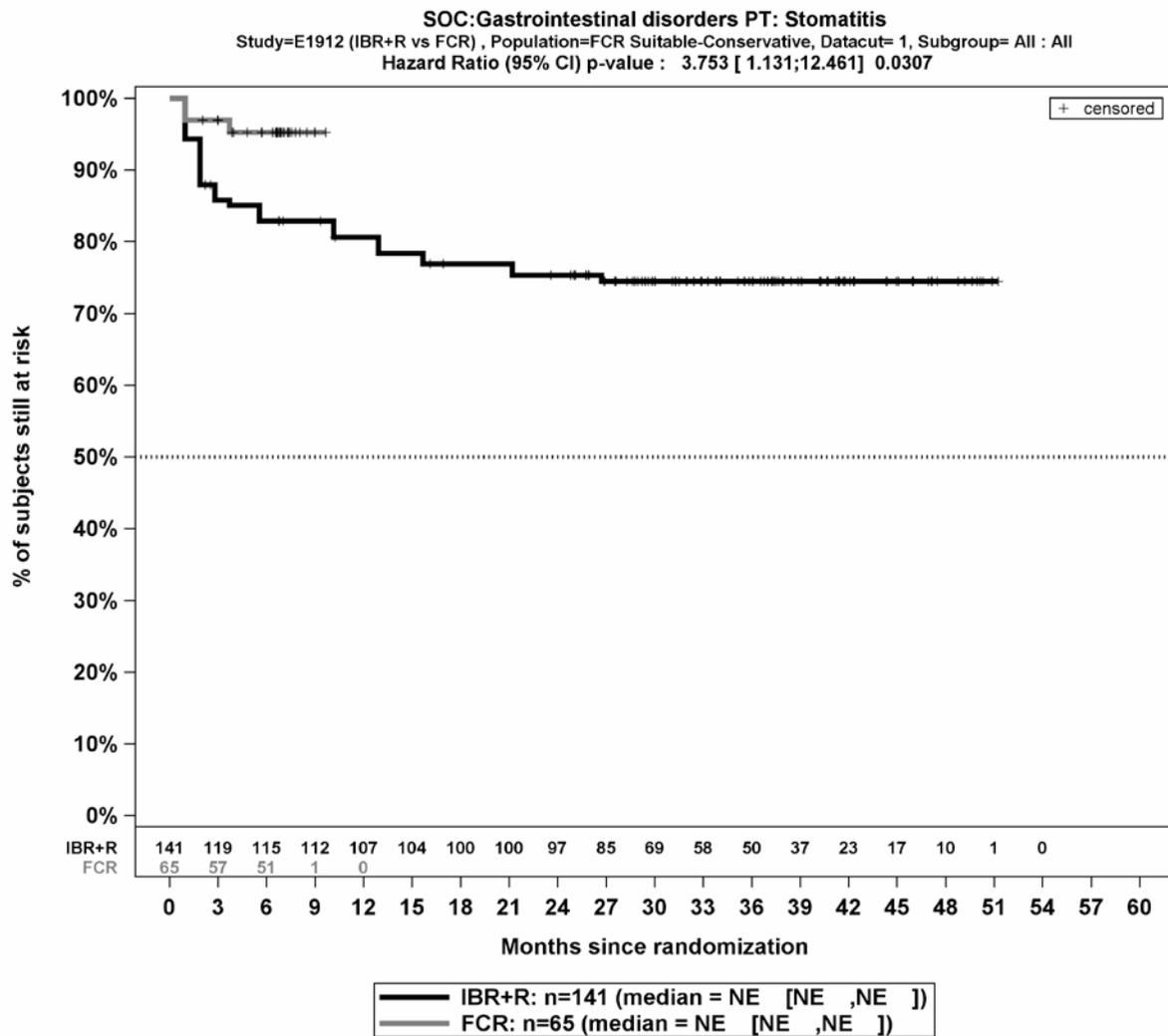


Abbildung 4-42: Kaplan-Meier Kurve für jegliche unerwünschte Ereignisse für die PT *Stomatitis* in der SOC *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts* für die Teilpopulation 1 der FCR-geeigneten Patienten der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt

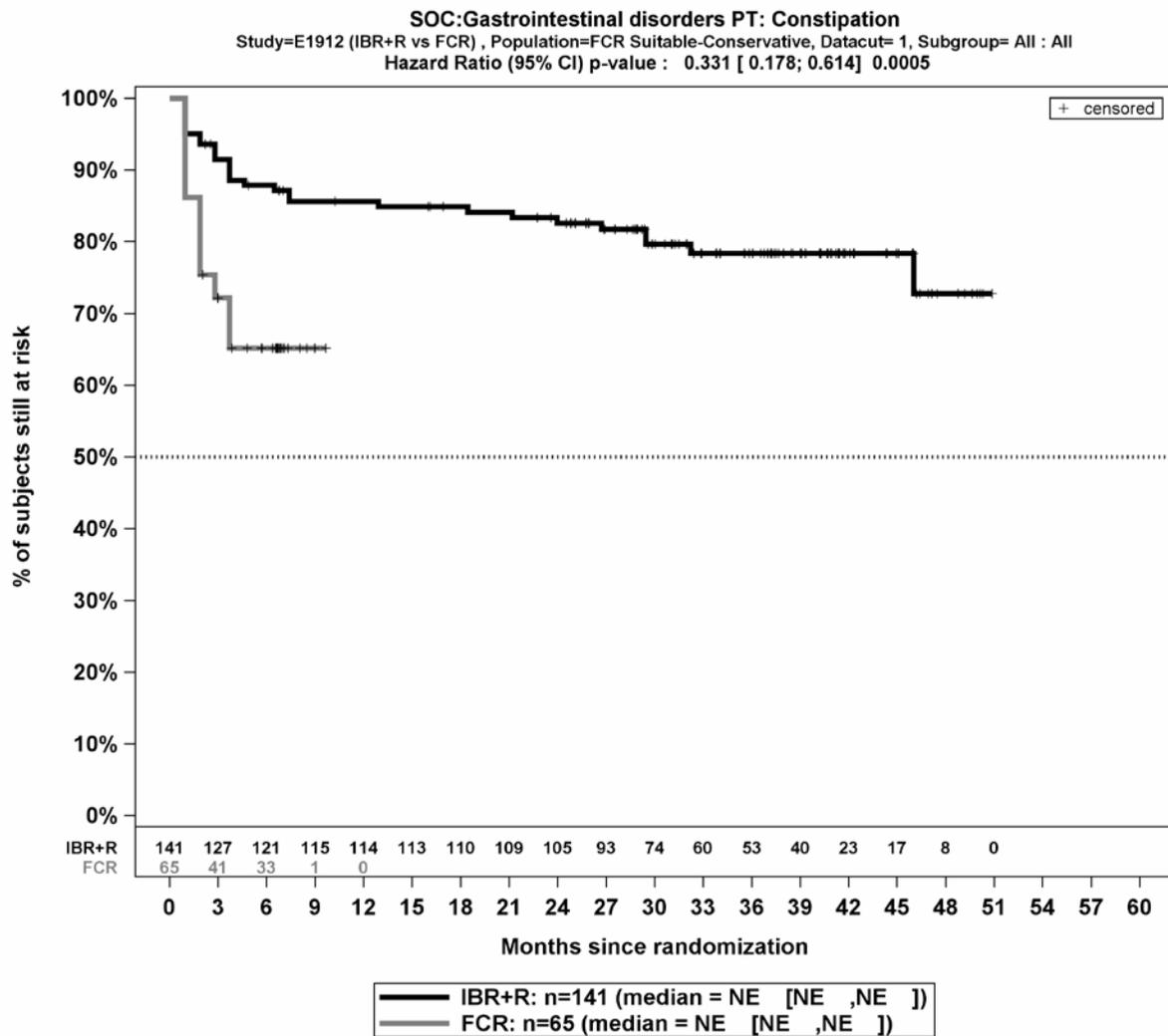


Abbildung 4-43: Kaplan-Meier Kurve für jegliche unerwünschte Ereignisse für die PT Obstipation in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts für die Teilpopulation 1 der FCR-geeigneten Patienten der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt

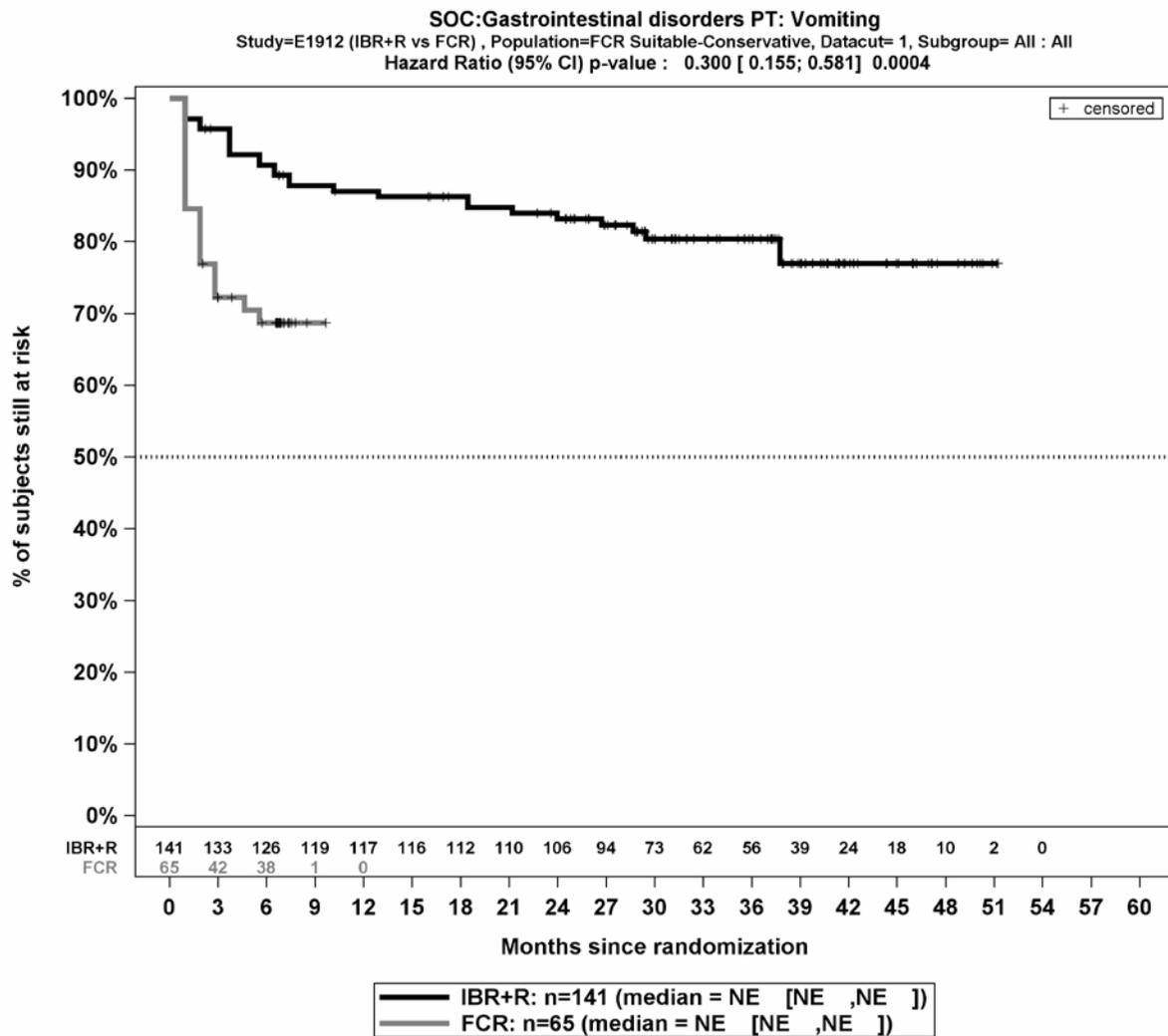


Abbildung 4-44: Kaplan-Meier Kurve für jegliche unerwünschte Ereignisse für die PT Erbrechen in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts für die Teilpopulation 1 der FCR-geeigneten Patienten der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt

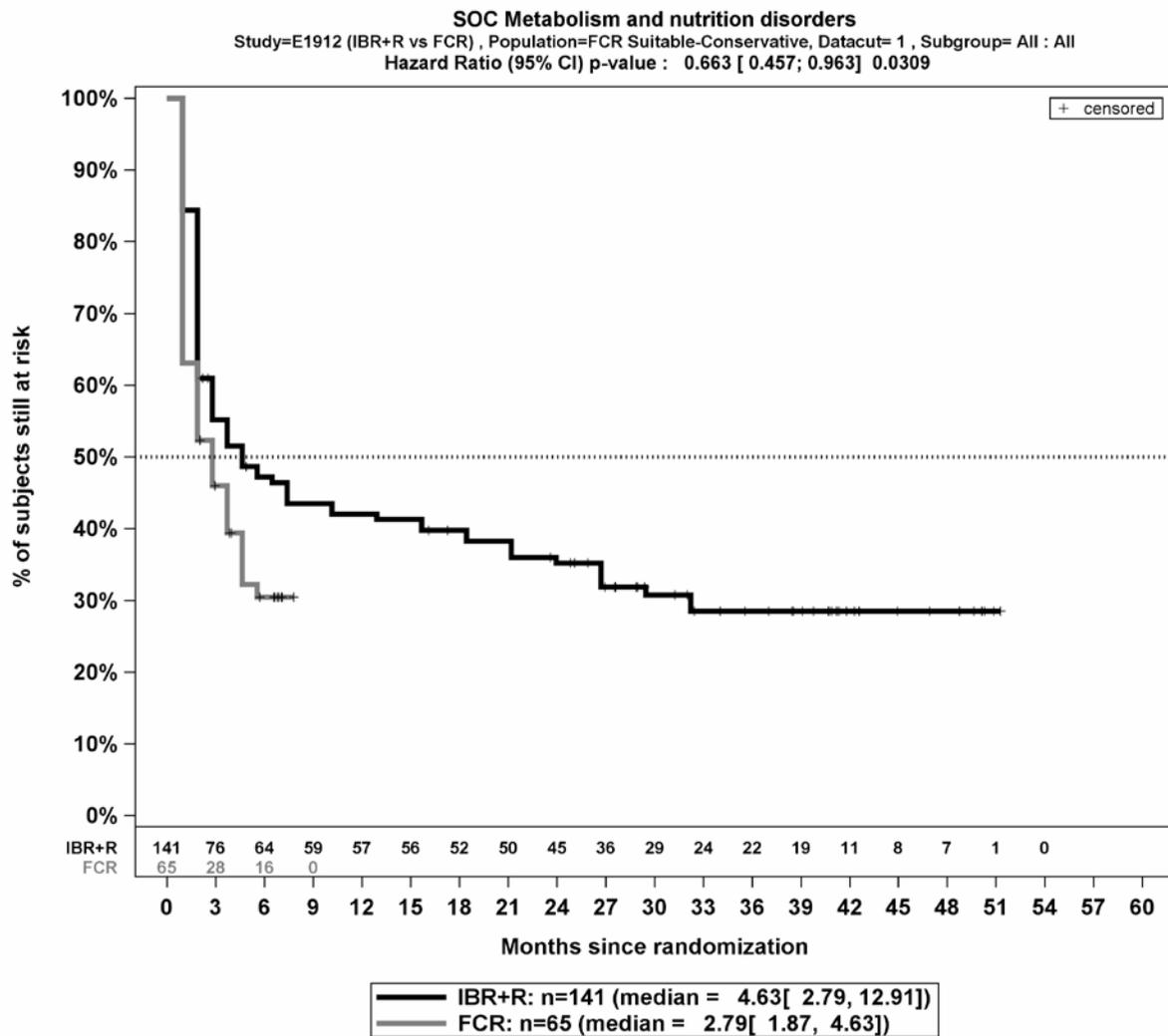


Abbildung 4-45: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschte Ereignisse* für die SOC *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen* für die Teilpopulation 1 der FCR-geeigneten Patienten der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt

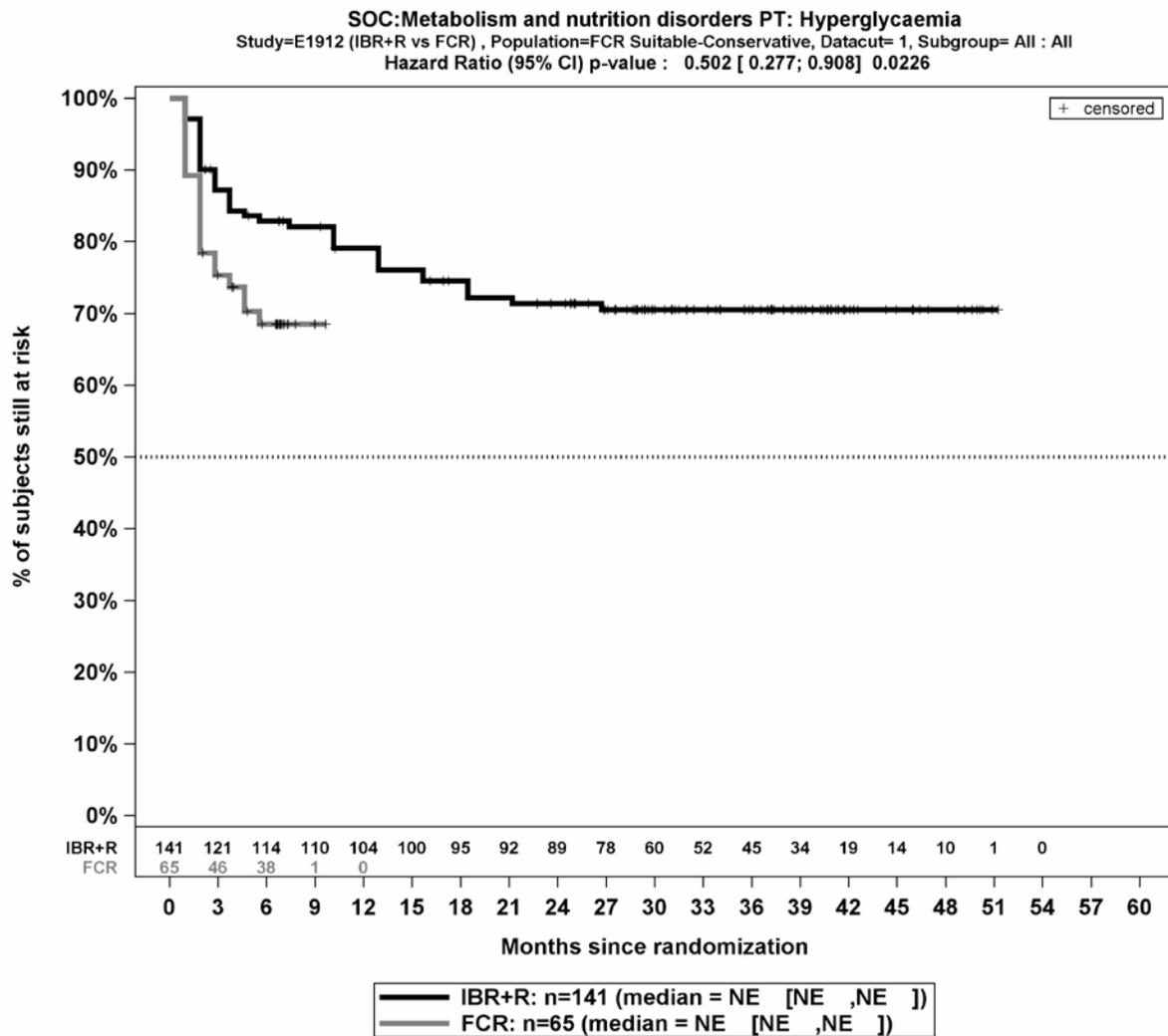


Abbildung 4-46: Kaplan-Meier Kurve für jegliche unerwünschte Ereignisse für die PT Hyperglykämie in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen für die Teilpopulation 1 der FCR-geeigneten Patienten der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt

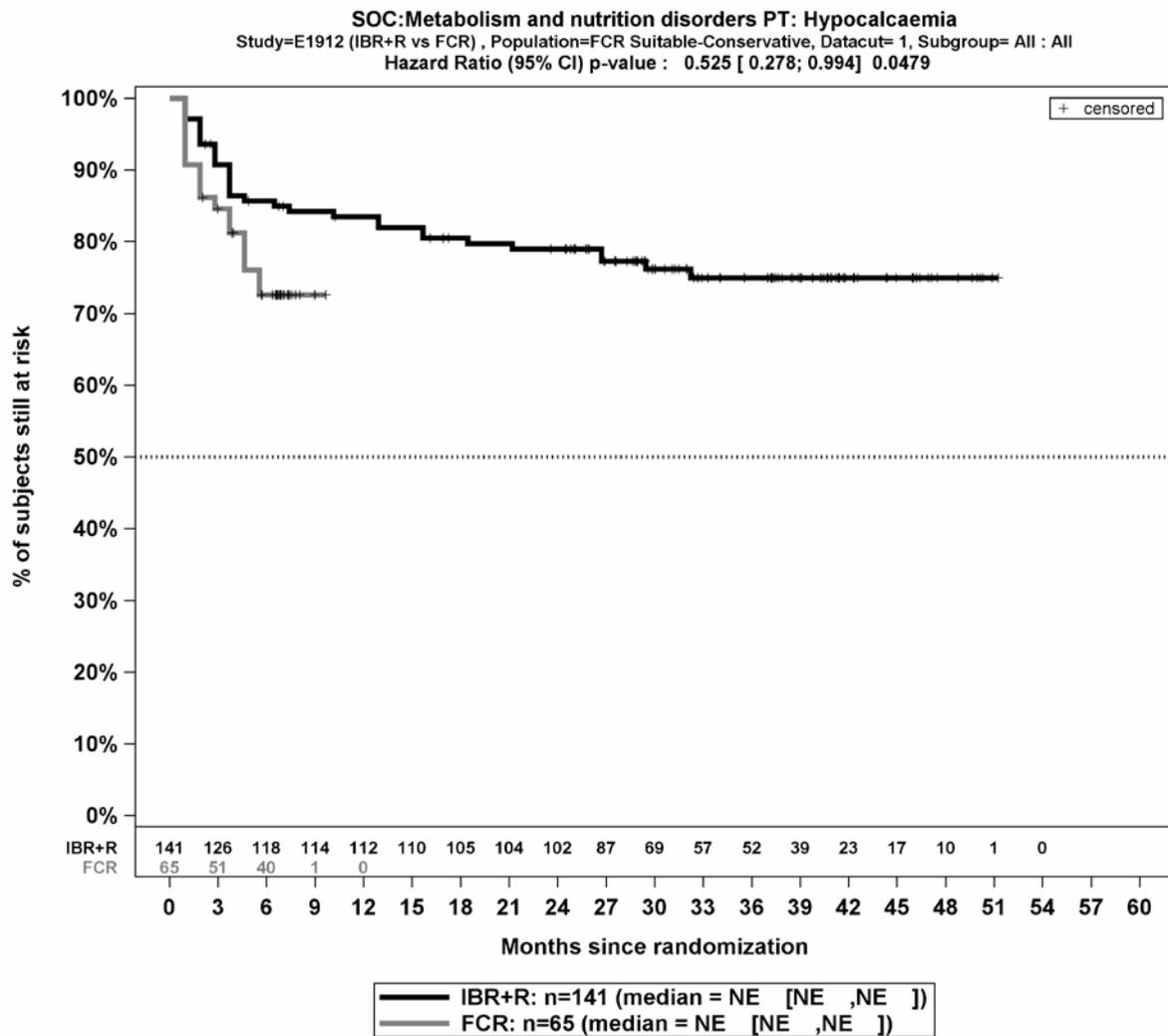


Abbildung 4-47: Kaplan-Meier Kurve für jegliche unerwünschte Ereignisse für die PT Hypokalzämie in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen für die Teilpopulation 1 der FCR-geeigneten Patienten der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt

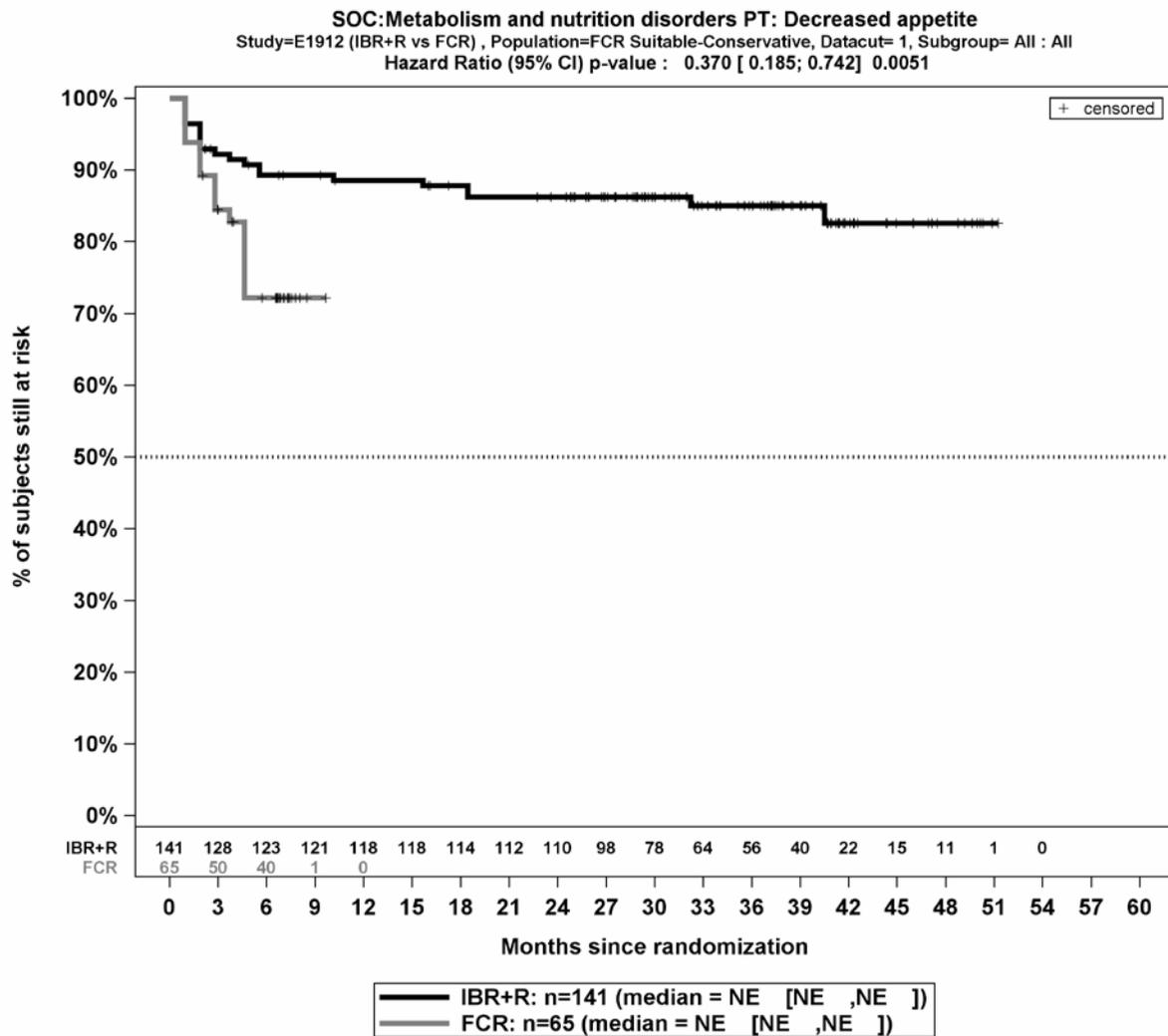


Abbildung 4-48: Kaplan-Meier Kurve für jegliche unerwünschte Ereignisse für die PT *Appetit vermindert* in der SOC *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen* für die Teilpopulation 1 der FCR-geeigneten Patienten der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt

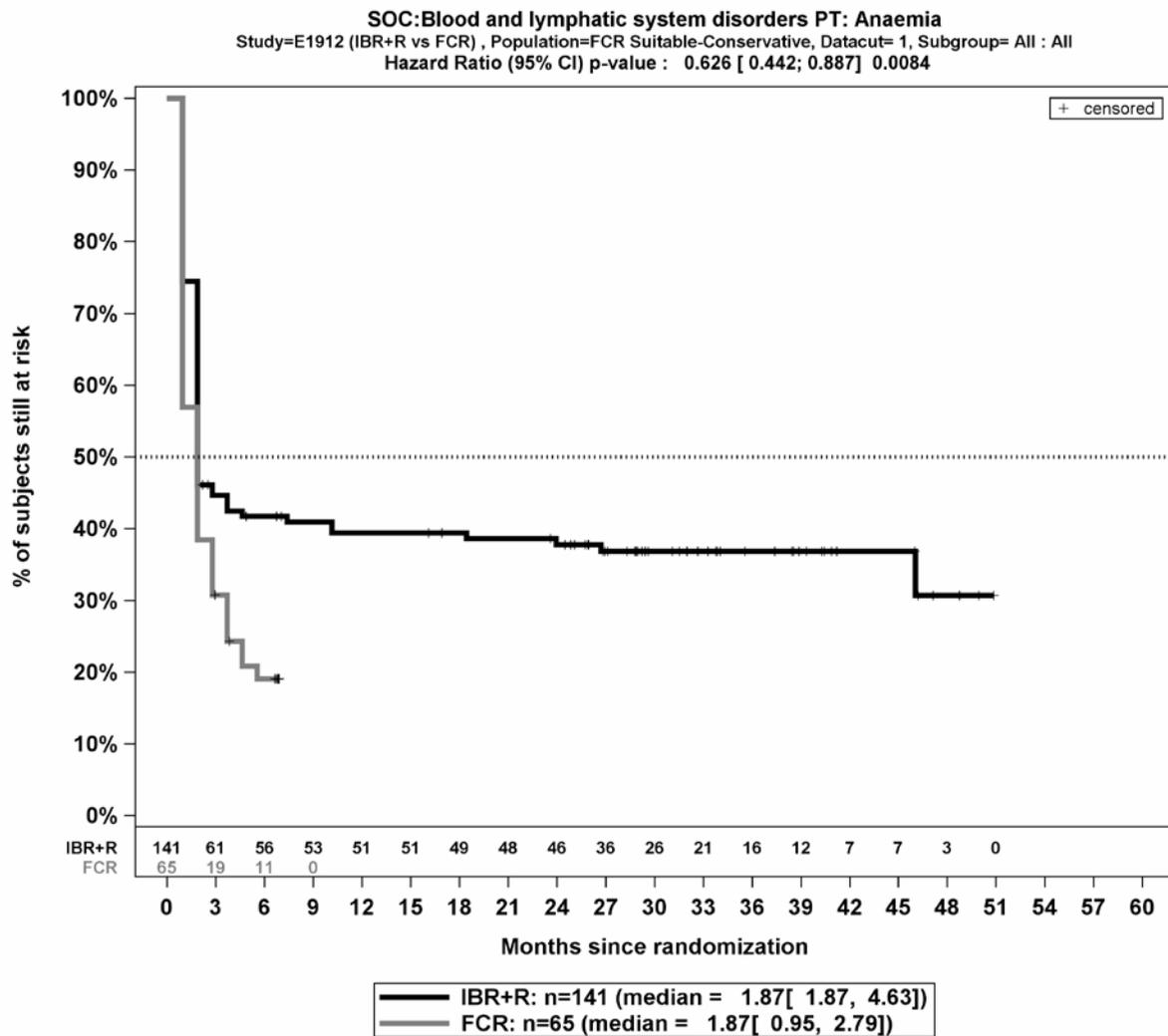


Abbildung 4-49: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschte Ereignisse* für die PT *Anämie* in der SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* für die Teilpopulation 1 der FCR-geeigneten Patienten der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt

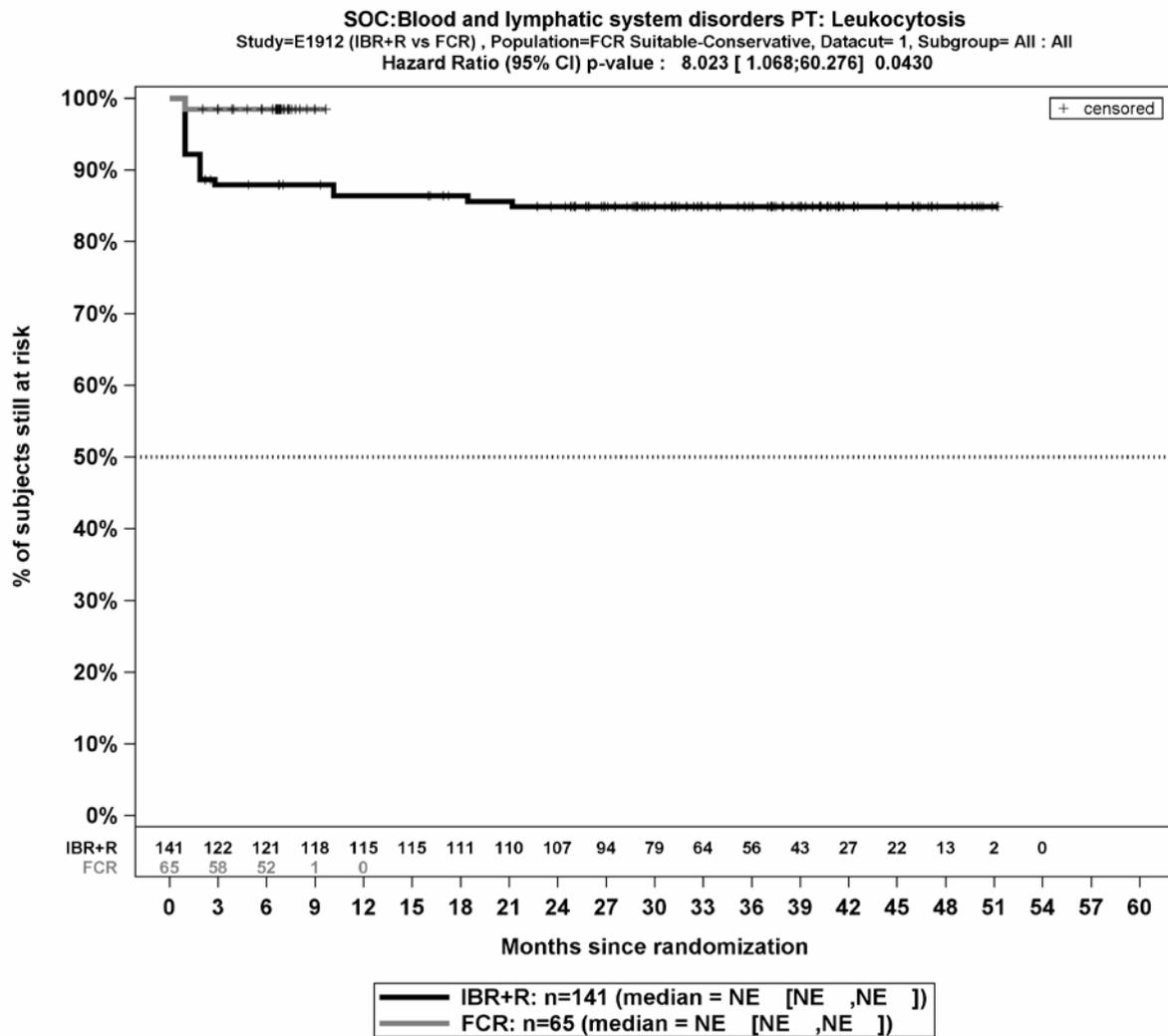


Abbildung 4-50: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschte Ereignisse* für die PT *Leukozytose* in der SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* für die Teilpopulation 1 der FCR-geeigneten Patienten der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt

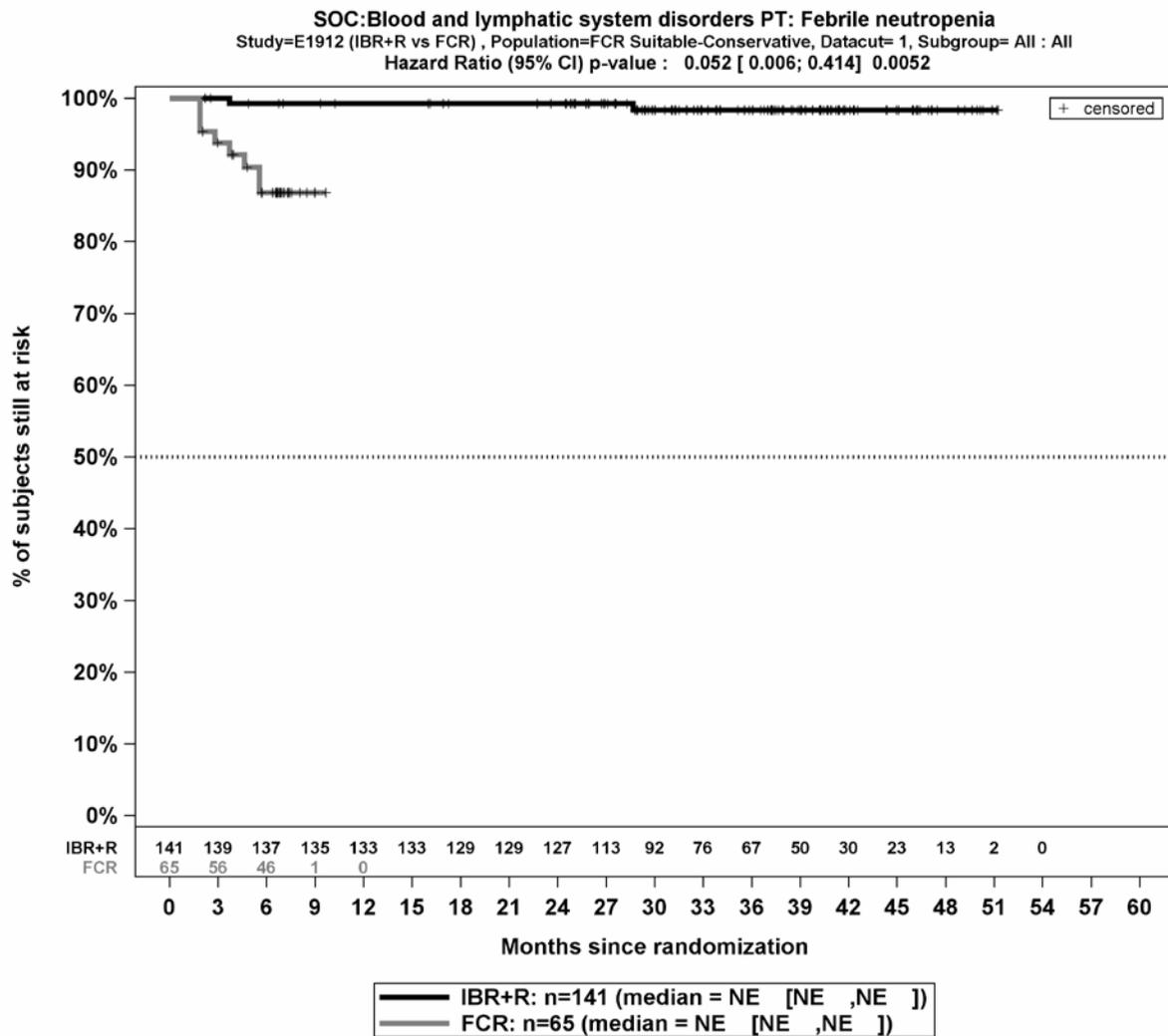


Abbildung 4-51: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschte Ereignisse* für die PT *Febrile Neutropenie* in der SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* für die Teilpopulation 1 der FCR-geeigneten Patienten der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt

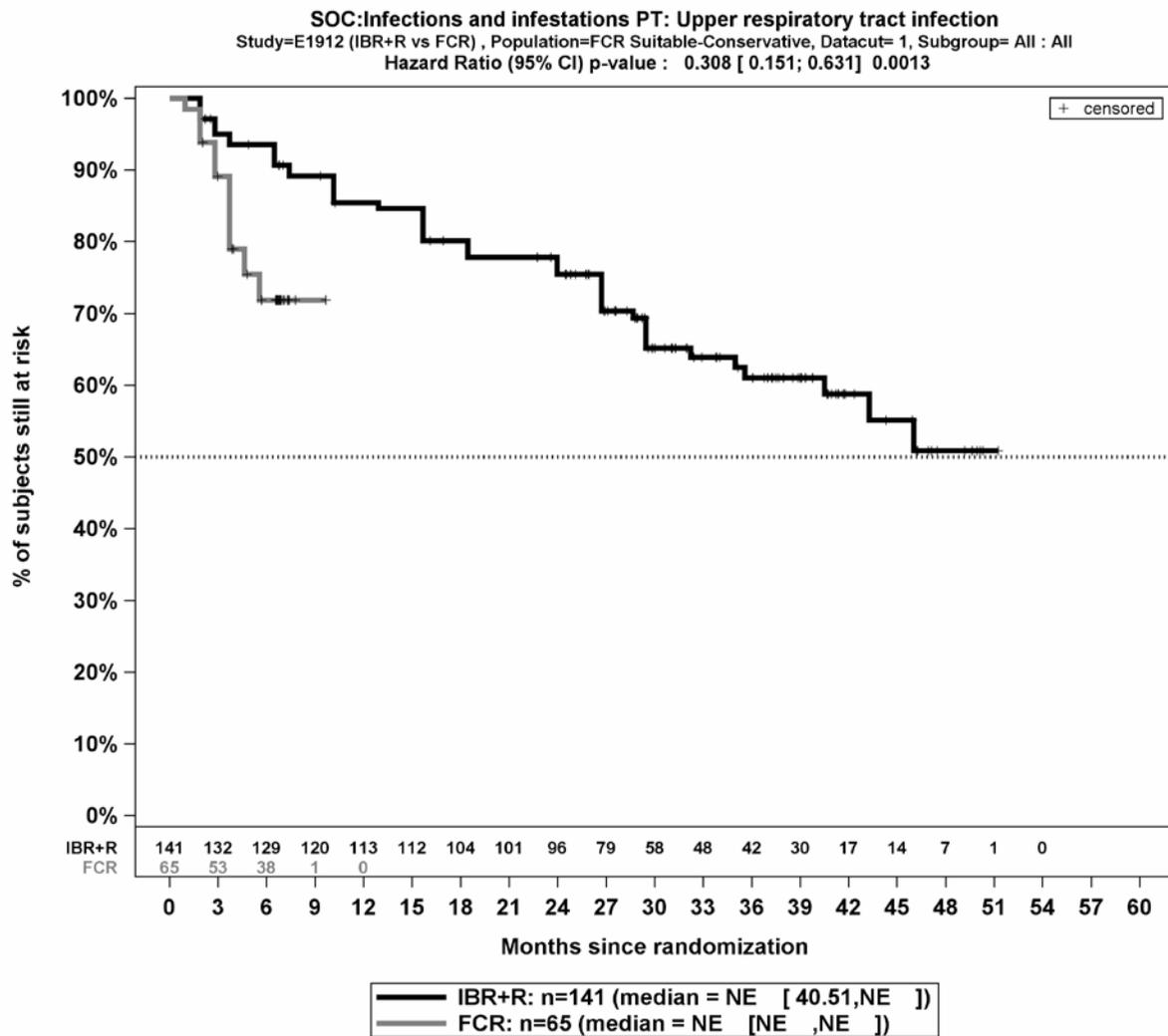


Abbildung 4-52: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschte Ereignisse* für die PT *Infektion der oberen Atemwege* in der SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* für die Teilpopulation 1 der FCR-geeigneten Patienten der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt

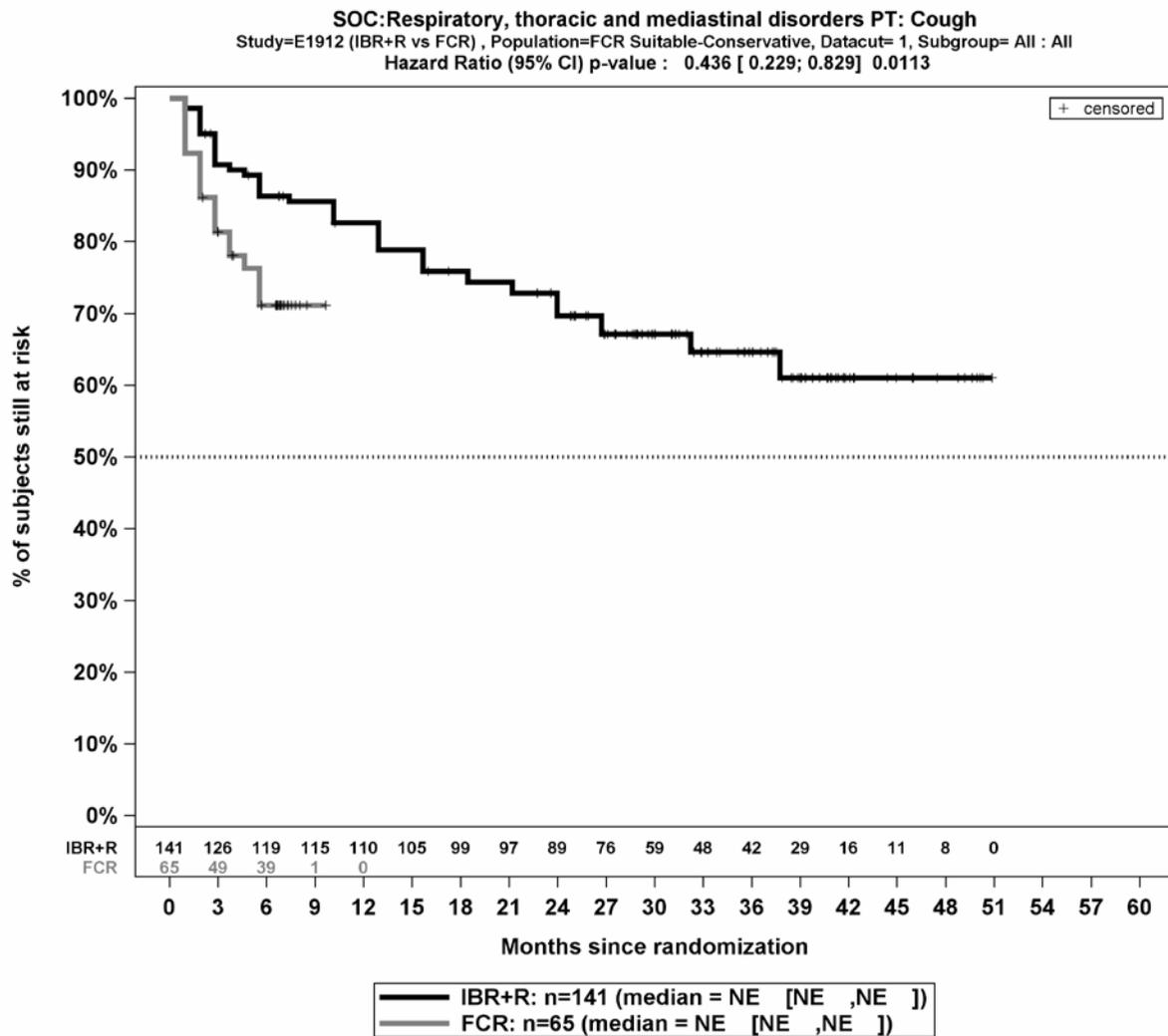


Abbildung 4-53: Kaplan-Meier Kurve für jegliche unerwünschte Ereignisse für die PT Husten in der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums für die Teilpopulation 1 der FCR-geeigneten Patienten der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt

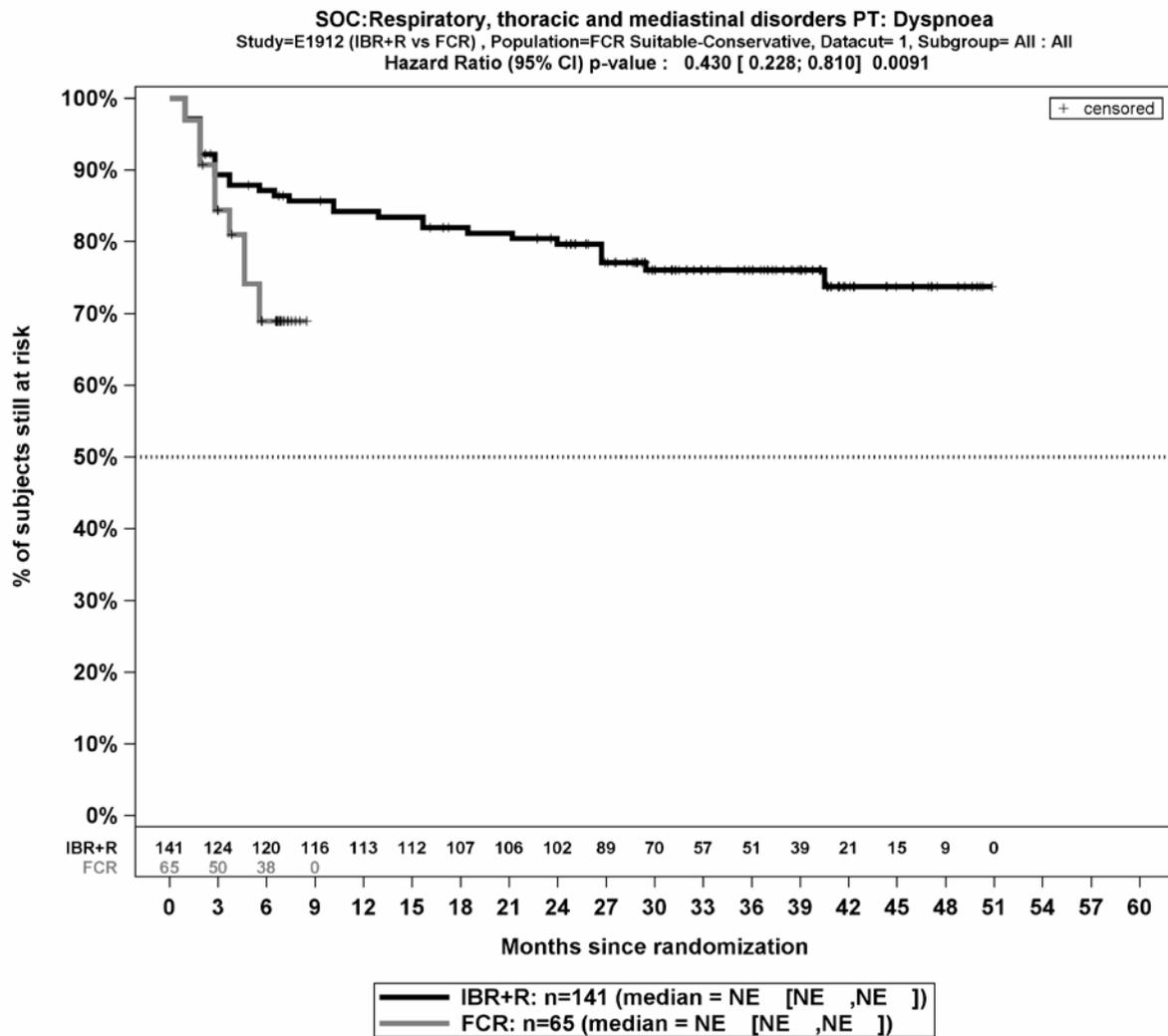


Abbildung 4-54: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschte Ereignisse* für die PT *Dyspnoe* in der SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums* für die Teilpopulation 1 der FCR-geeigneten Patienten der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt

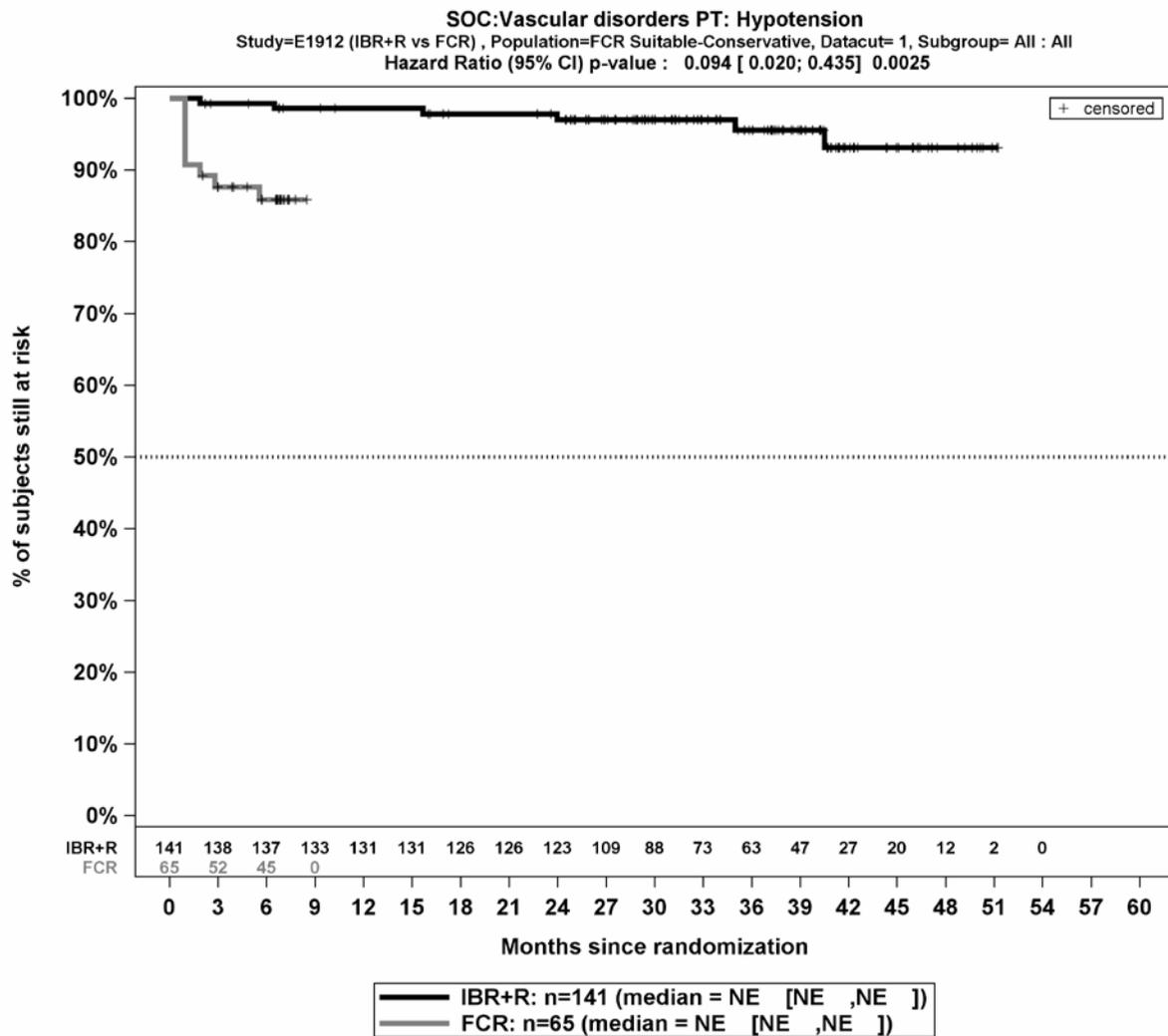


Abbildung 4-55: Kaplan-Meier Kurve für jegliche unerwünschte Ereignisse für die PT Hypotonie in der SOC Gefäßerkrankungen für die Teilpopulation 1 der FCR-geeigneten Patienten der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt

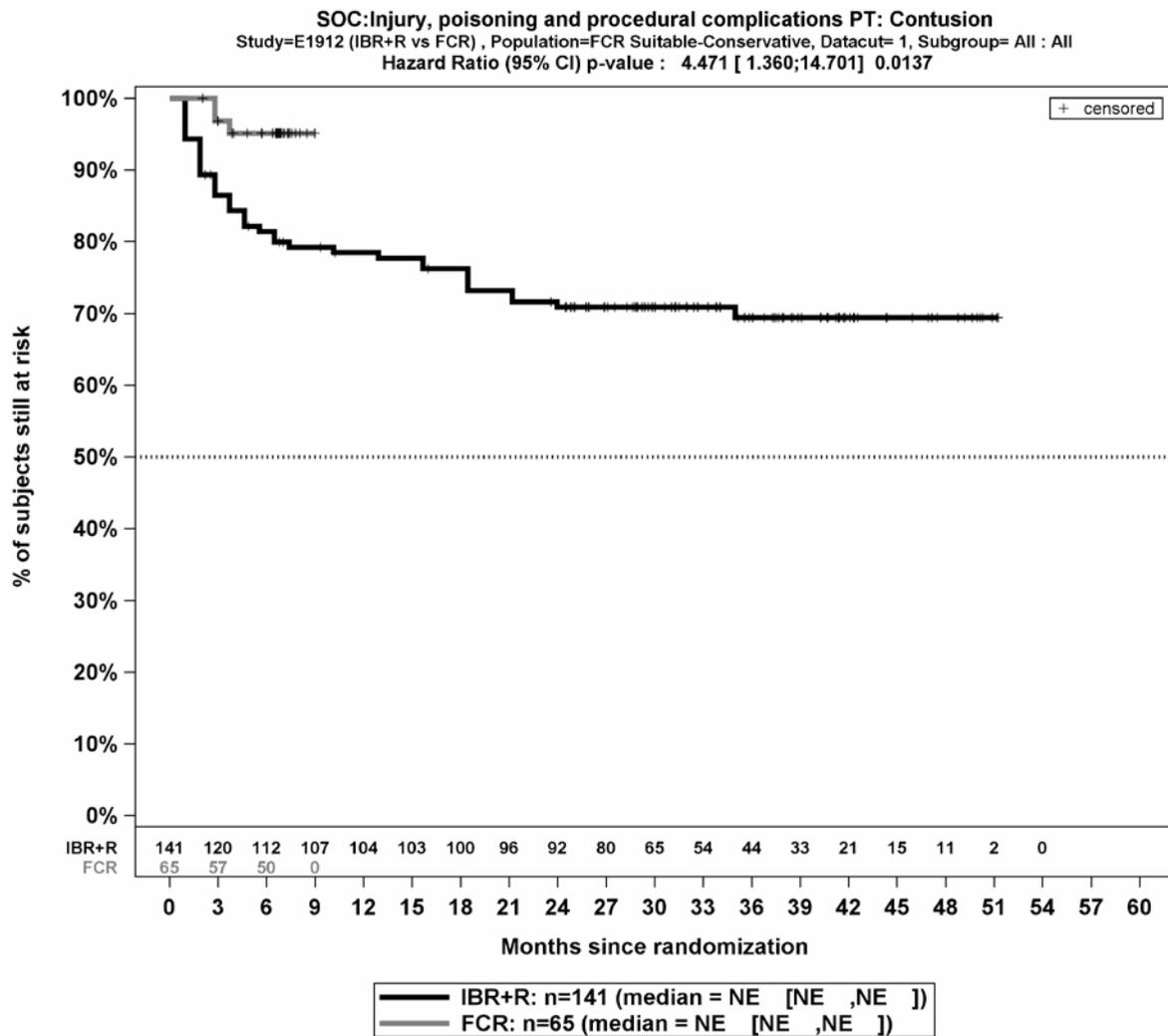


Abbildung 4-56: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschte Ereignisse* für die PT *Kontusion* in der SOC *Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen* für die Teilpopulation 1 der FCR-geeigneten Patienten der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt

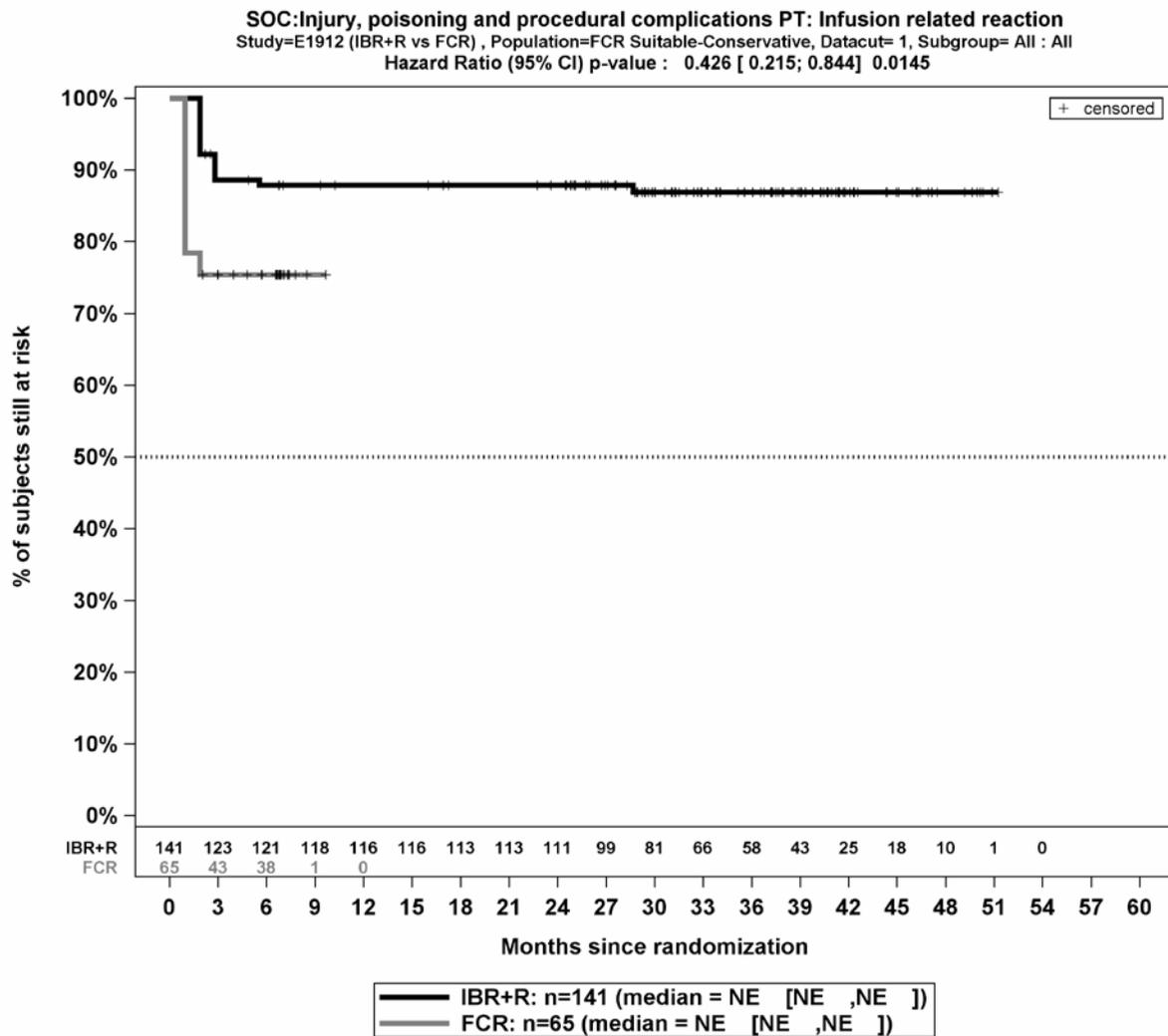


Abbildung 4-57: Kaplan-Meier Kurve für jegliche unerwünschte Ereignisse für die PT Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion in der SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen für die Teilpopulation 1 der FCR-geeigneten Patienten der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt

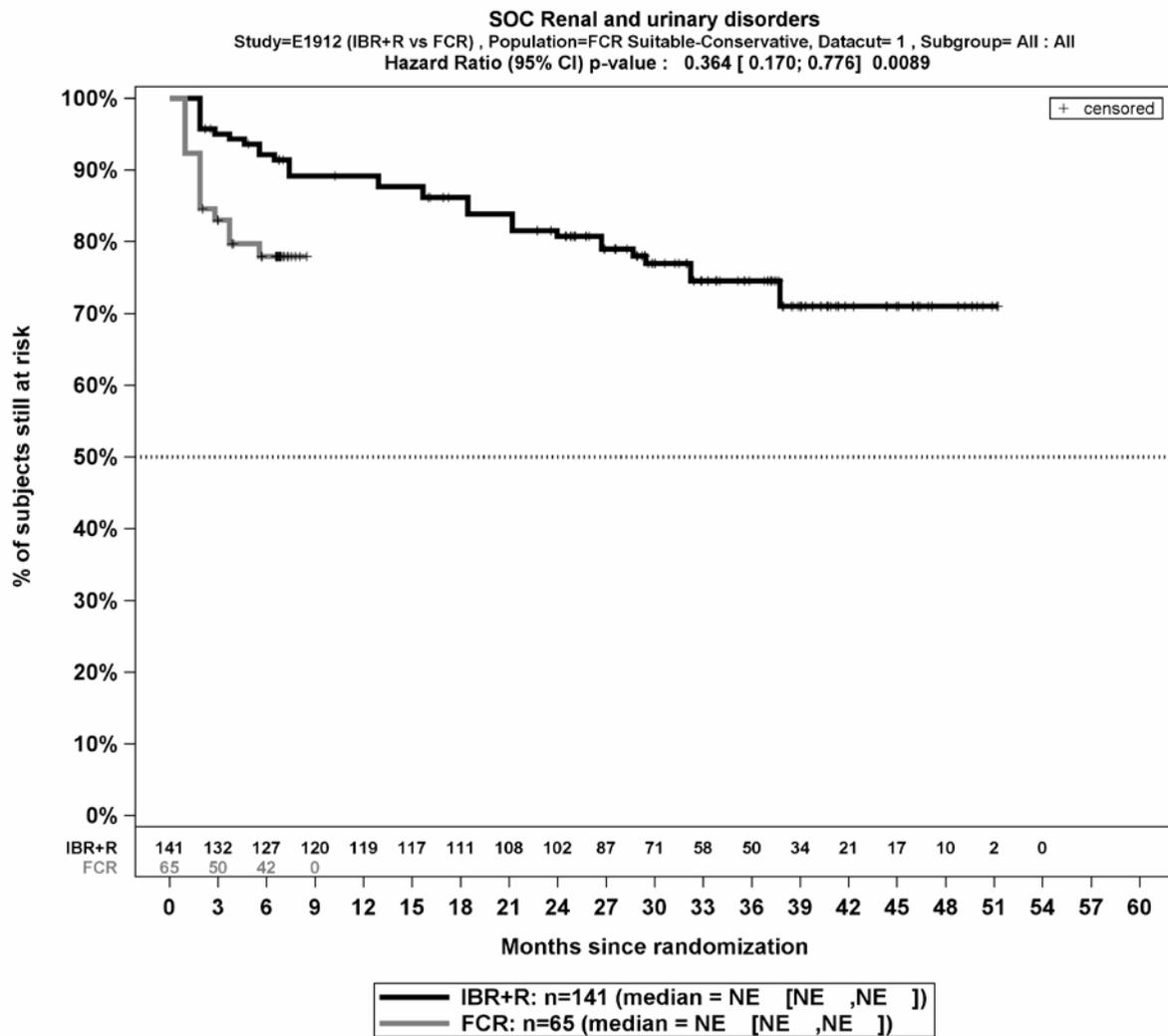


Abbildung 4-58: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschte Ereignisse* für die SOC *Erkrankungen der Nieren und Harnwege* für die Teilpopulation 1 der FCR-geeigneten Patienten der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt

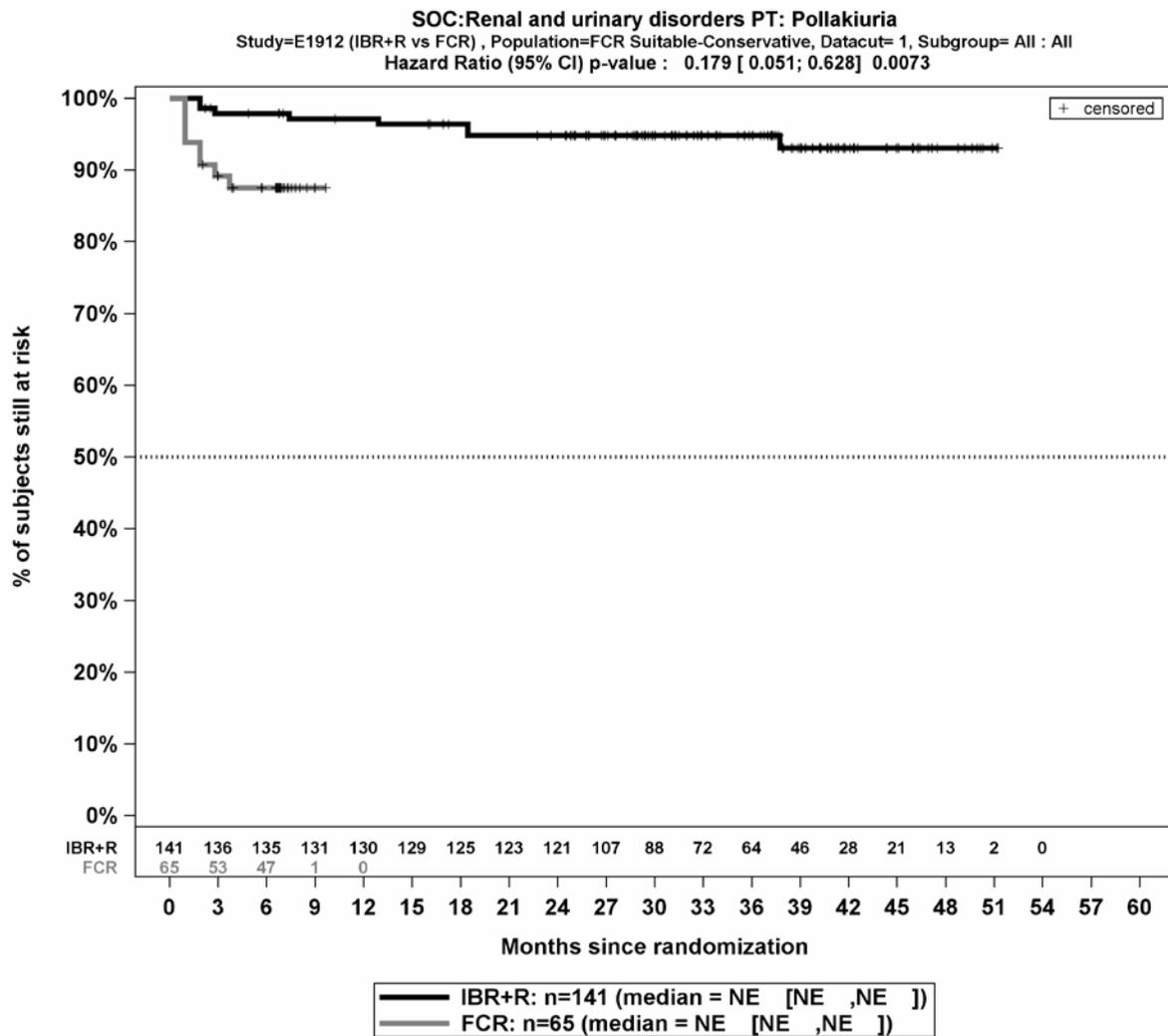


Abbildung 4-59: Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschte Ereignisse* für die PT *Pollakisurie* in der SOC *Erkrankungen der Nieren und Harnwege* für die Teilpopulation 1 der FCR-geeigneten Patienten der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt

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

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

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

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

Schwere unerwünschten Ereignisse (CTCAE ≥ 3)

Tabelle 4-51: Detaildarstellung *schwerer unerwünschter Ereignisse (CTCAE ≥ 3)* mit einer Häufigkeit ≥ 5 % und zusätzlich bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm nach der Klassifikation *System Organ Class (SOC)* und *Preferred Term (PT)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation FCR-geeignet

UE	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	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	98/141 (69,5 %)	1,87 [NA; NA]	57/65 (87,7 %)	0,95 [0,95; 1,87]	0,32 [0,14; 0,73] p = 0,0050	0,79 [0,69; 0,91] p = 0,0014	-18,20 % [-29,20 %; -7,20 %] p = 0,0012	0,60 [0,43; 0,84] p = 0,0029
Lymphozytenzahl erhöht	78/141 (55,3 %)	1,87 [1,87; NA]	17/65 (26,2 %)	NA [NA; NA]	3,50 [1,83; 6,66] p < 0,0001	2,12 [1,37; 3,27] p = 0,0007	29,20 % [15,70 %; 42,60 %] p < 0,0001	2,16 [1,28; 3,66] p = 0,0040
Neutrophilenzahl erniedrigt	37/141 (26,2 %)	NA [NA; NA]	30/65 (46,2 %)	NA [3,71; NA]	0,41 [0,22; 0,77] p = 0,0047	0,57 [0,39; 0,83] p = 0,0037	-19,90 % [-34,00 %; -5,80 %] p = 0,0057	0,26 [0,15; 0,44] p < 0,0001
Lymphozytenzahl erniedrigt	12/141 (8,5 %)	NA [NA; NA]	49/65 (75,4 %)	2,79 [1,87; 3,71]	0,03 [0,01; 0,07] p < 0,0001	0,11 [0,07; 0,20] p < 0,0001	-66,90 % [-78,30 %; -55,40 %] p < 0,0001	0,03 [0,01; 0,08] p < 0,0001
Leukozytenzahl erniedrigt	11/141 (7,8 %)	NA [NA; NA]	25/65 (38,5 %)	NA [5,55; NA]	0,14 [0,06; 0,30] p < 0,0001	0,20 [0,11; 0,39] p < 0,0001	-30,70 % [-43,30 %; -18,00 %] p < 0,0001	0,06 [0,02; 0,17] p < 0,0001
Thrombozytenzahl vermindert	2/141 (1,4 %)	NA [NA; NA]	4/65 (6,2 %)	NA [NA; NA]	0,22 [0,04; 1,23] p = 0,0610	0,23 [0,04; 1,23] p = 0,0853	-4,70 % [-10,90 %; 1,40 %] p = 0,1319	0,11 [0,01; 0,97] p = 0,0468

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

UE	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
<i>Gefäßerkrankungen</i>								
Gesamte SOC	33/141 (23,4 %)	NA [NA; NA]	8/65 (12,3 %)	NA [NA; NA]	2,18 [0,94; 5,03] p = 0,0644	1,90 [0,93; 3,88] p = 0,0778	11,10 % [0,50 %; 21,70 %] p = 0,0404	0,67 [0,27; 1,61] p = 0,3670
Hypertonie	33/141 (23,4 %)	NA [NA; NA]	8/65 (12,3 %)	NA [NA; NA]	2,18 [0,94; 5,03] p = 0,0644	1,90 [0,93; 3,88] p = 0,0778	11,10 % [0,50 %; 21,70 %] p = 0,0404	0,67 [0,27; 1,61] p = 0,3670
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>								
Gesamte SOC	23/141 (16,3 %)	NA [NA; NA]	13/65 (20,0 %)	NA [NA; NA]	0,78 [0,37; 1,66] p = 0,5182	0,82 [0,44; 1,51] p = 0,5148	-3,70 % [-15,20 %; 7,80 %] p = 0,5289	0,67 [0,33; 1,36] p = 0,2666
Leukozytose	21/141 (14,9 %)	NA [NA; NA]	1/65 (1,5 %)	NA [NA; NA]	11,20 [1,47; 85,18] p = 0,0040	9,68 [1,33; 70,43] p = 0,0249	13,40 % [6,80 %; 19,90 %] p < 0,0001	8,02 [1,07; 60,28] p = 0,0430
Anämie	3/141 (2,1 %)	NA [NA; NA]	4/65 (6,2 %)	NA [NA; NA]	0,33 [0,07; 1,53] p = 0,1392	0,35 [0,08; 1,50] p = 0,1561	-4,00 % [-10,30 %; 2,30 %] p = 0,2110	0,23 [0,04; 1,23] p = 0,0850
Febrile Neutropenie	1/141 (0,7 %)	NA [NA; NA]	8/65 (12,3 %)	NA [NA; NA]	0,05 [0,01; 0,42] p = 0,0002	0,06 [0,01; 0,45] p = 0,0066	-11,60 % [-19,70 %; -3,50 %] p = 0,0050	0,05 [0,01; 0,41] p = 0,0052
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>								
Gesamte SOC	16/141 (11,3 %)	NA [NA; NA]	6/65 (9,2 %)	NA [NA; NA]	1,26 [0,47; 3,38] p = 0,6484	1,23 [0,50; 3,00] p = 0,6497	2,10 % [-6,70 %; 10,90 %] p = 0,6362	0,54 [0,18; 1,58] p = 0,2585

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

UE	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen								
Gesamte SOC	15/141 (10,6 %)	NA [NA; NA]	7/65 (10,8 %)	NA [NA; NA]	0,99 [0,38; 2,55] p = 0,9775	0,99 [0,42; 2,31] p = 0,9774	-0,10 % [-9,20 %; 9,00 %] p = 0,9775	0,38 [0,13; 1,12] p = 0,0802
Hyperglykämie	6/141 (4,3 %)	NA [NA; NA]	4/65 (6,2 %)	NA [NA; NA]	0,68 [0,18; 2,49] p = 0,5567	0,69 [0,20; 2,37] p = 0,5568	-1,90 % [-8,60 %; 4,80 %] p = 0,5801	0,15 [0,02; 0,96] p = 0,0450
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen								
Gesamte SOC	13/141 (9,2 %)	NA [NA; NA]	3/65 (4,6 %)	NA [NA; NA]	2,10 [0,58; 7,64] p = 0,2523	2,00 [0,59; 6,77] p = 0,2665	4,60 % [-2,40 %; 11,60 %] p = 0,1965	1,09 [0,29; 4,17] p = 0,8944
Arthralgie	9/141 (6,4 %)	NA [NA; NA]	1/65 (1,5 %)	NA [NA; NA]	4,36 [0,54; 35,19] p = 0,1336	4,15 [0,54; 32,07] p = 0,1727	4,80 % [-0,20 %; 9,90 %] p = 0,0587	2,78 [0,34; 22,95] p = 0,3425
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort								
Gesamte SOC	12/141 (8,5 %)	NA [NA; NA]	2/65 (3,1 %)	NA [NA; NA]	2,93 [0,64; 13,49] p = 0,1508	2,77 [0,64; 12,00] p = 0,1743	5,40 % [-0,80 %; 11,70 %] p = 0,0875	1,09 [0,21; 5,60] p = 0,9214
Herzkrankungen								
Gesamte SOC ^d	11/141 (7,8 %)	NA [NA; NA]	0/65 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	10,65 ^e [0,64; 177,95] p = 0,0997	7,80 % [3,40 %; 12,20 %] p = 0,0006	NA [NA; NA] NA

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

UE	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts								
Gesamte SOC	9/141 (6,4 %)	NA [NA; NA]	2/65 (3,1 %)	NA [NA; NA]	2,15 [0,45; 10,23] p = 0,3279	2,07 [0,46; 9,33] p = 0,3415	3,30 % [-2,50 %; 9,10 %] p = 0,2658	1,04 [0,20; 5,39] p = 0,9588
Erkrankungen des Nervensystems								
Gesamte SOC	9/141 (6,4 %)	NA [NA; NA]	2/65 (3,1 %)	NA [NA; NA]	2,15 [0,45; 10,23] p = 0,3279	2,07 [0,46; 9,33] p = 0,3415	3,30 % [-2,50 %; 9,10 %] p = 0,2658	0,69 [0,12; 4,00] p = 0,6752
<p>a: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>b: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.</p> <p>c: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen. Ein HR < 1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Rituximab an. p-Wert berechnet mittels Wald-Test.</p> <p>d: Korrespondierende Kaplan-Meier-Kurve ist in Anhang 4-G dargestellt.</p> <p>e: Zur Berechnung von Relativen Risiken mit Nullzellen-Korrektur kam das R Paket <i>meta</i> (Version 4.9.6) zum Einsatz. Ein RR < 1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Rituximab an.</p> <p>Abkürzungen: CTCAE: <i>Common Terminology Criteria of Adverse Events</i>; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; inkl.: inklusive; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: <i>Odds Ratio</i>; PT: Bevorzugter Begriff (<i>Preferred Term</i>); RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (<i>System Organ Class</i>); UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: <i>versus</i>.</p> <p>Quellen: (32, 40).</p>								

Für den Endpunkt *schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE ≥ 3)* wurden die UE nach der SOC- und PT-Klassifikation ausgewertet.

Als signifikante SOC und PT werden diejenigen SOC und PT identifiziert, bei denen das Hazard Ratio signifikant ist (p-Wert < 0,05).

In der Teilpopulation der FCR-geeigneten Patienten zeigen sich zum ersten Datenschnitt bei der zeitadjustierten Analyse in der SOC *Untersuchungen* signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen (HR = 0,60 [0,43; 0,84]; p = 0,0029). Innerhalb der SOC ergeben sich signifikante Unterschiede folgender PT: *Lymphozytenzahl erhöht* (HR = 2,16 [1,28; 3,66]; p = 0,0040), *Neutrophilenzahl erniedrigt* (HR = 0,26 [0,15; 0,44]; p < 0,0001), *Lymphozytenzahl erniedrigt* (HR = 0,03 [0,01; 0,08]; p < 0,0001), *Leukozytenzahl erniedrigt* (HR = 0,06 [0,02; 0,17]; p < 0,0001) und *Thrombozytenzahl vermindert* (HR = 0,11 [0,01; 0,97]; p = 0,0468).

Es zeigen sich in der SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* signifikante Unterschiede bei der zeitadjustierten Analyse folgender PT: *Leukozytose* (HR = 8,02 [1,07; 60,28]; p = 0,0430) und *Febrile Neutropenie* (HR = 0,05 [0,01; 0,41]; p = 0,0052).

Es zeigen sich bei Betrachtung der zeitadjustierten Analyse in der SOC *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen* signifikante Unterschiede des folgenden PT: *Hyperglykämie* (HR = 0,15 [0,02; 0,96]; p = 0,0450).

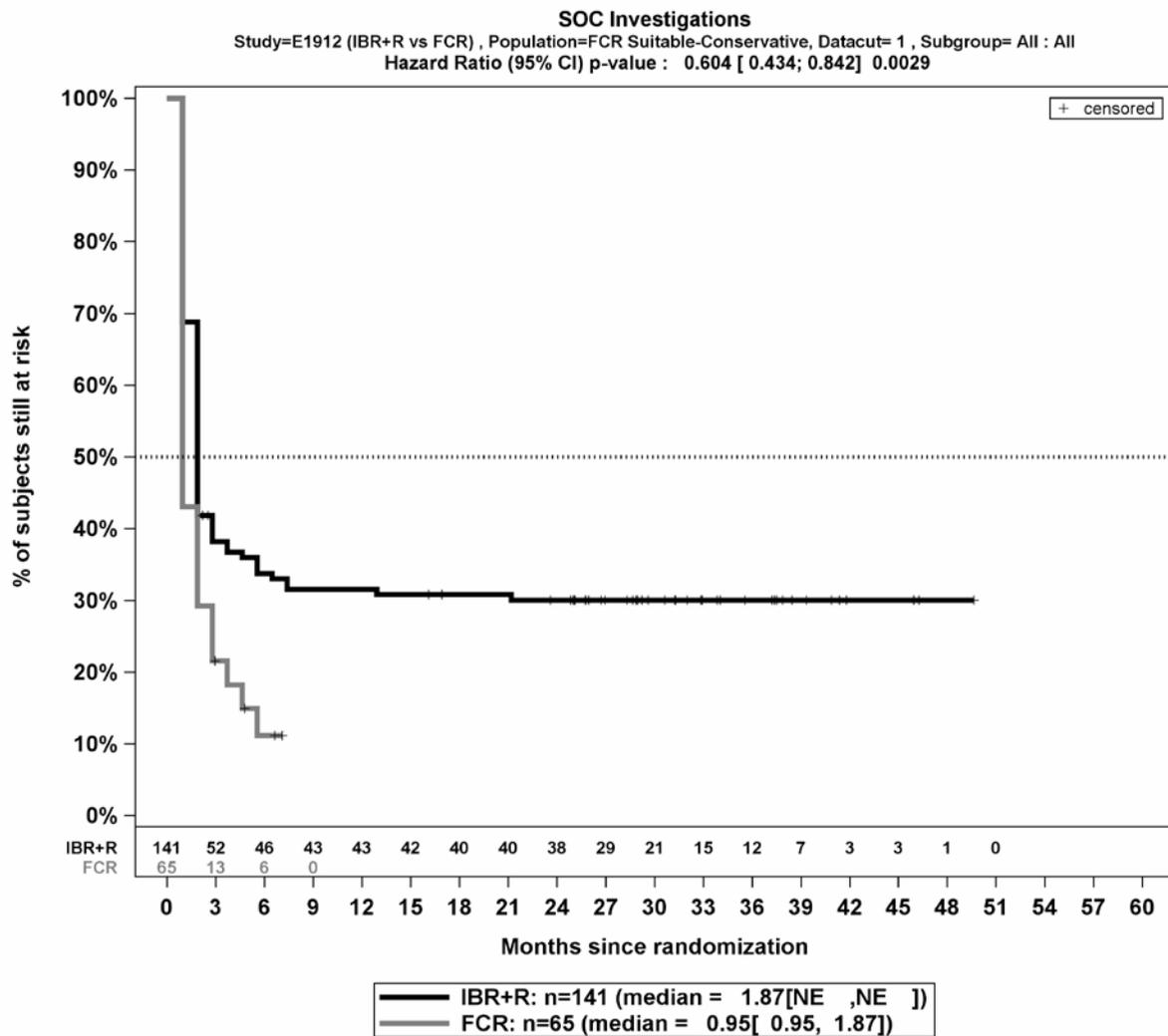


Abbildung 4-60: Kaplan-Meier Kurve für *schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE ≥ 3)* für die SOC Untersuchungen für die Teilpopulation 1 der FCR-geeigneten Patienten der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt

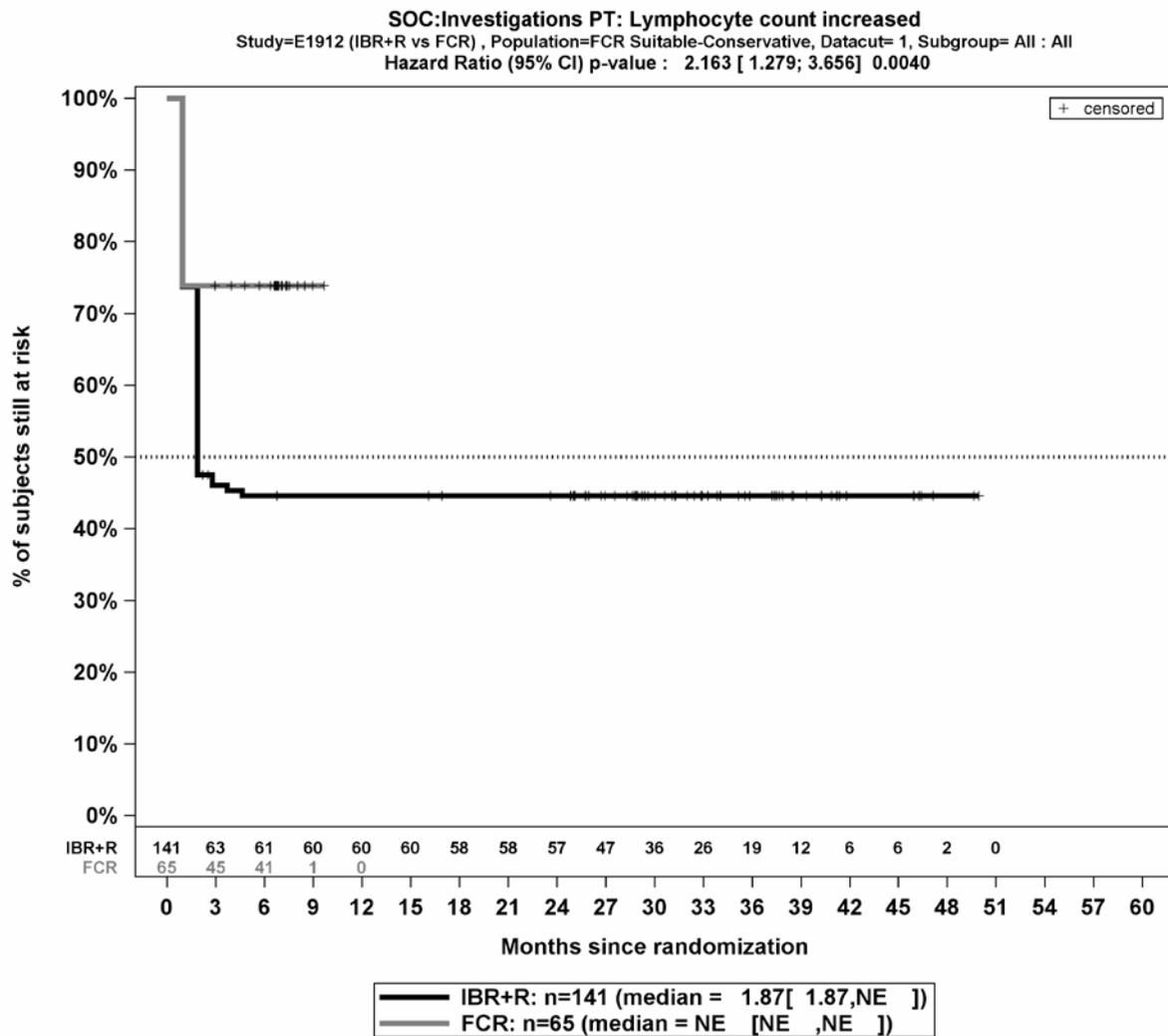


Abbildung 4-61: Kaplan-Meier Kurve für *schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE ≥ 3)* für die PT *Lymphozytenzahl erhöht* in der SOC *Untersuchungen* für die Teilpopulation 1 der FCR-geeigneten Patienten der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt

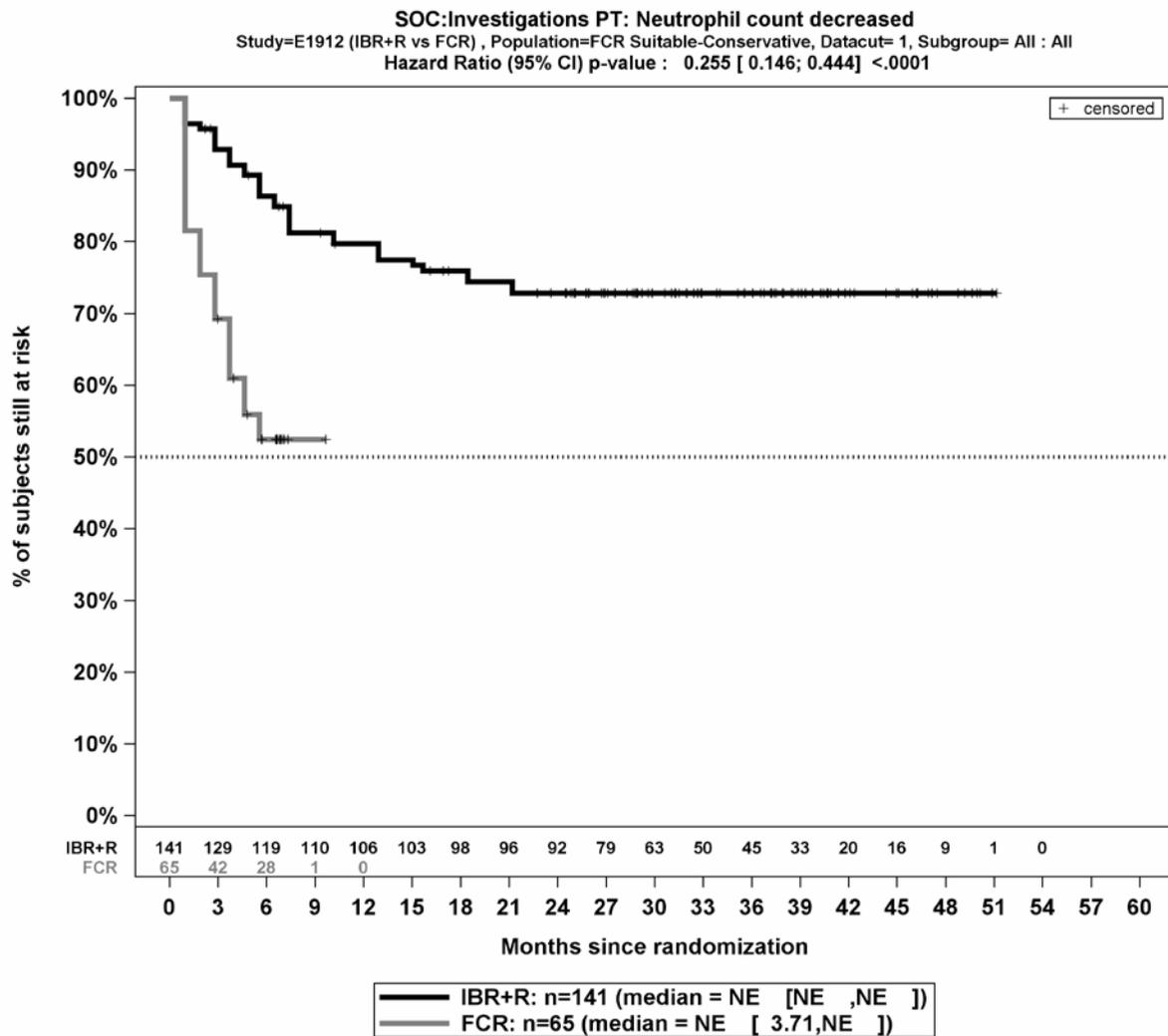


Abbildung 4-62: Kaplan-Meier Kurve für *schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE ≥ 3)* für die PT *Neutrophilenzahl erniedrigt* in der SOC *Untersuchungen* für die Teilpopulation 1 der FCR-geeigneten Patienten der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt

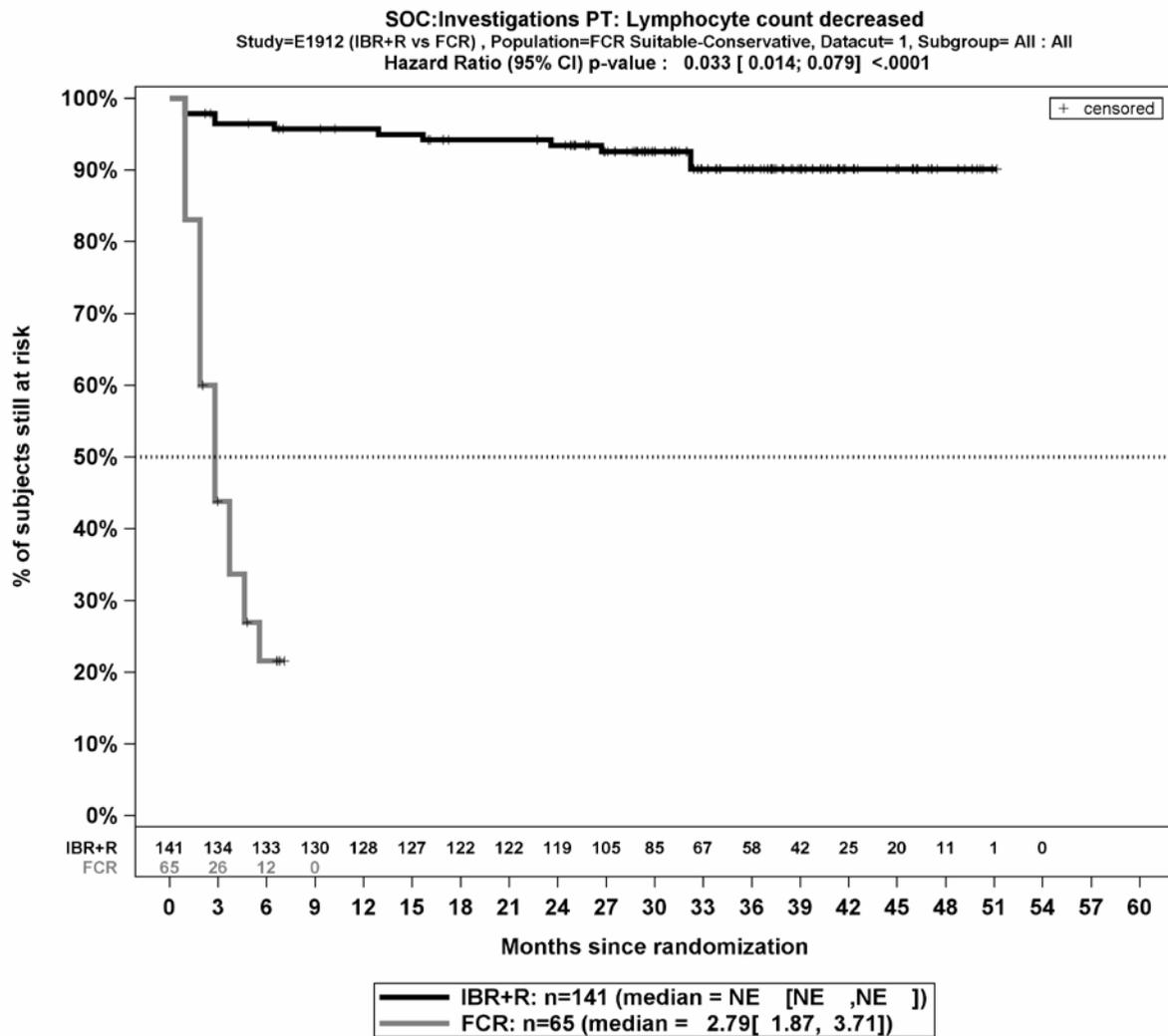


Abbildung 4-63: Kaplan-Meier Kurve für *schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE ≥ 3)* für die PT *Lymphozytenzahl erniedrigt* in der SOC *Untersuchungen* für die Teilpopulation 1 der FCR-geeigneten Patienten der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt

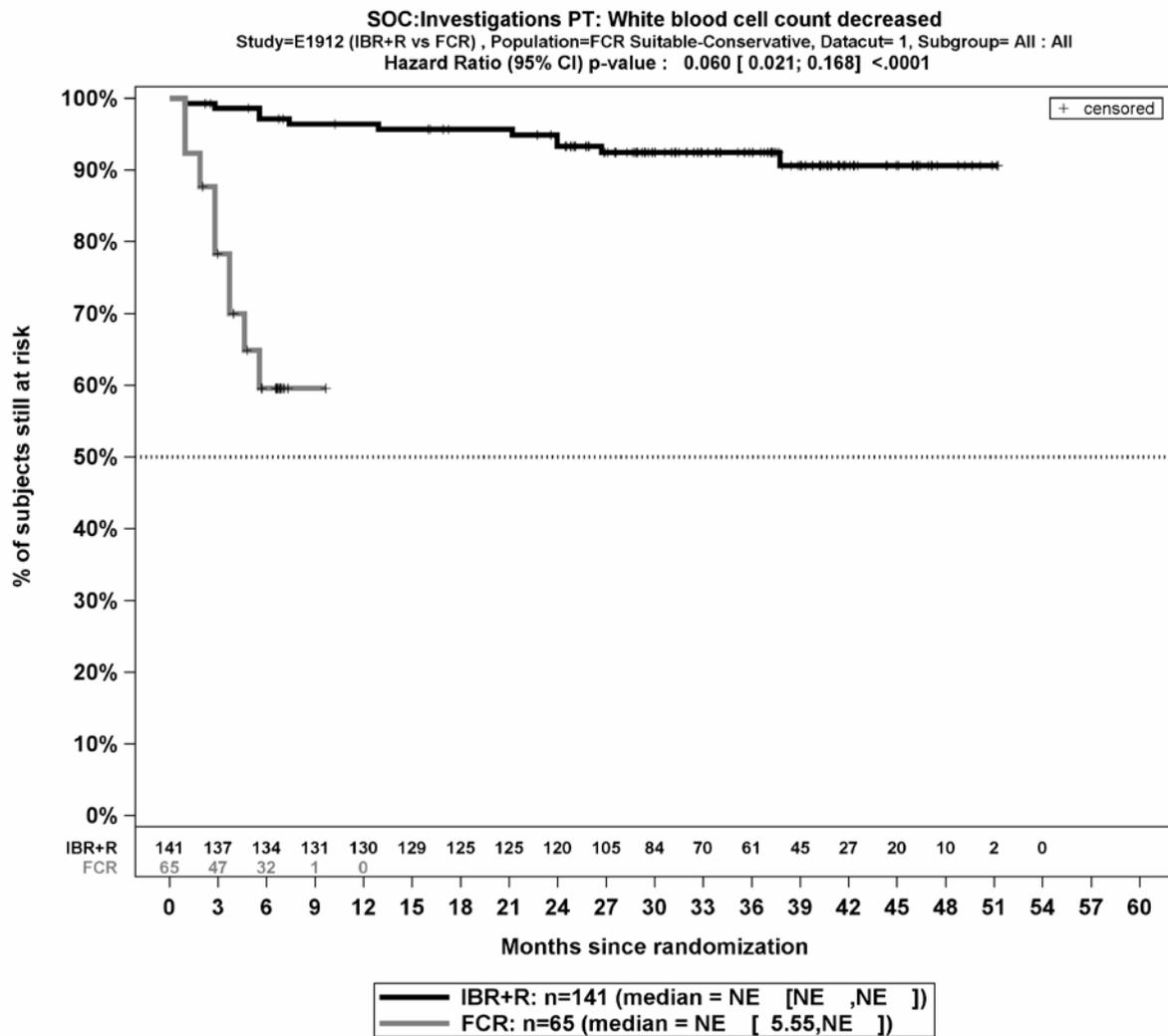


Abbildung 4-64: Kaplan-Meier Kurve für *schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE ≥ 3)* für die PT *Leukozytenzahl erniedrigt* in der SOC *Untersuchungen* für die Teilpopulation 1 der FCR-geeigneten Patienten der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt

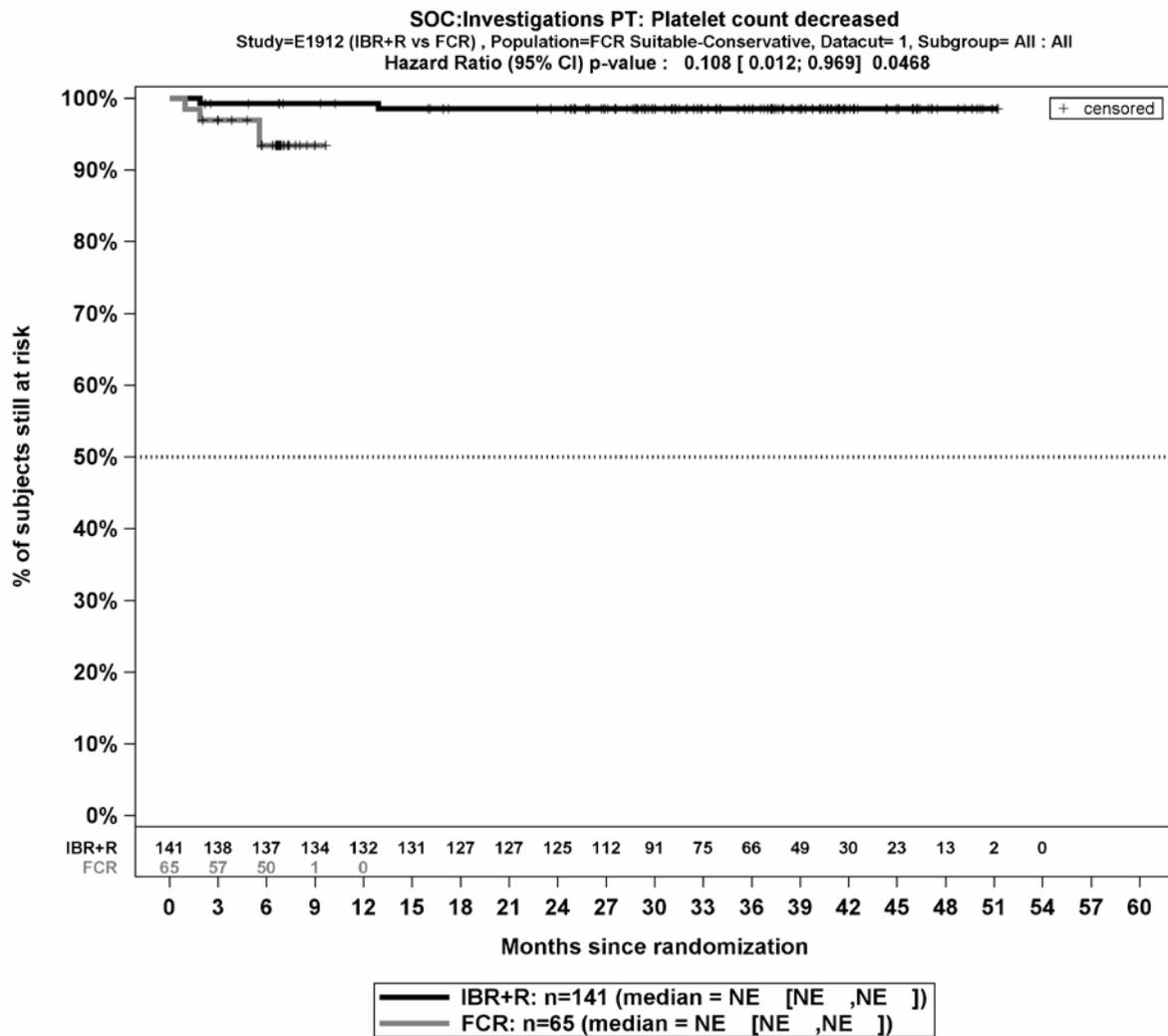


Abbildung 4-65: Kaplan-Meier Kurve für *schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE ≥ 3)* für die PT *Thrombozytenzahl vermindert* in der SOC *Untersuchungen* für die Teilpopulation 1 der FCR-geeigneten Patienten der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt

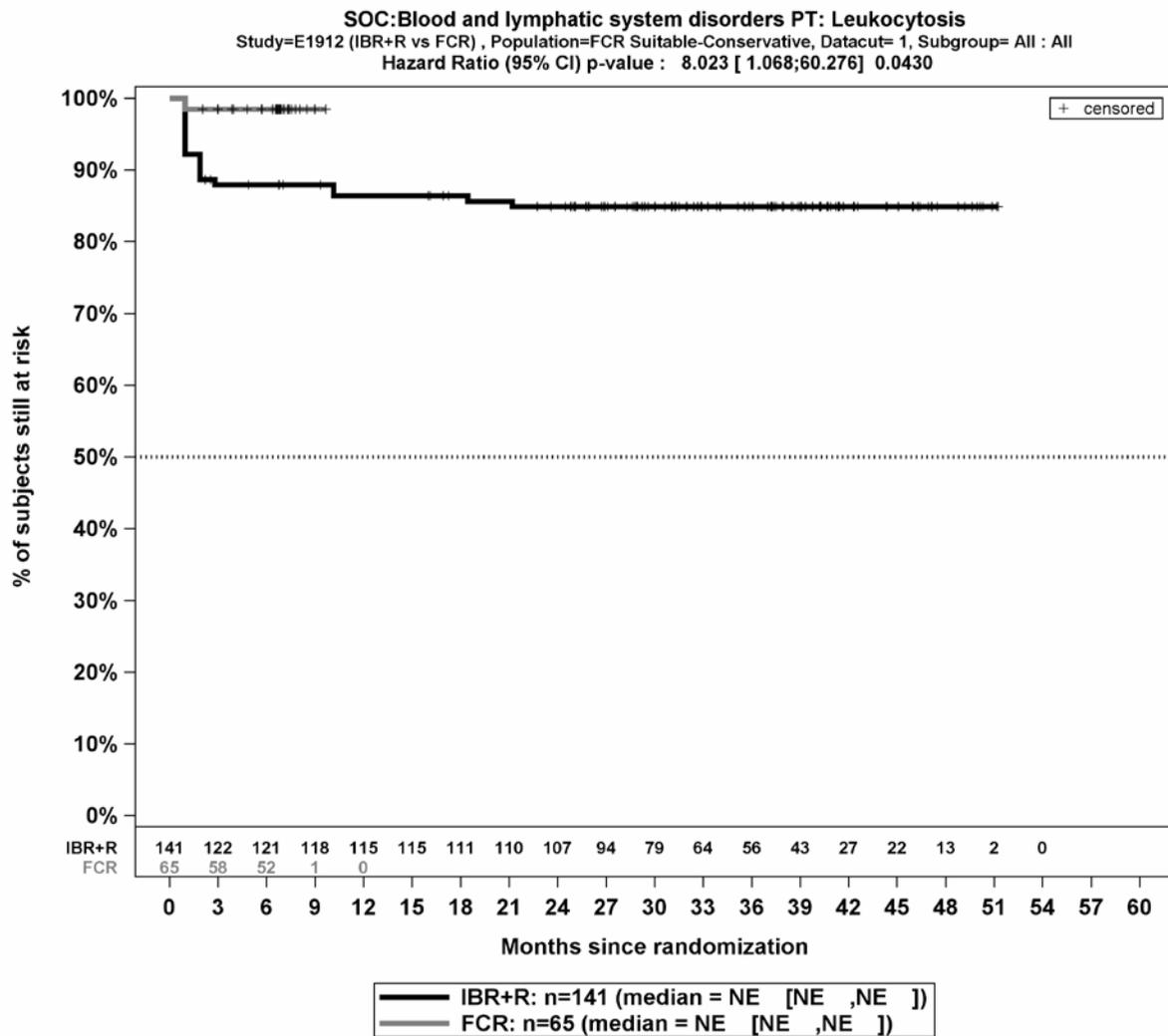


Abbildung 4-66: Kaplan-Meier Kurve für *schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE ≥ 3)* für die PT *Leukozytose* in der SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* für die Teilpopulation 1 der FCR-geeigneten Patienten der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt

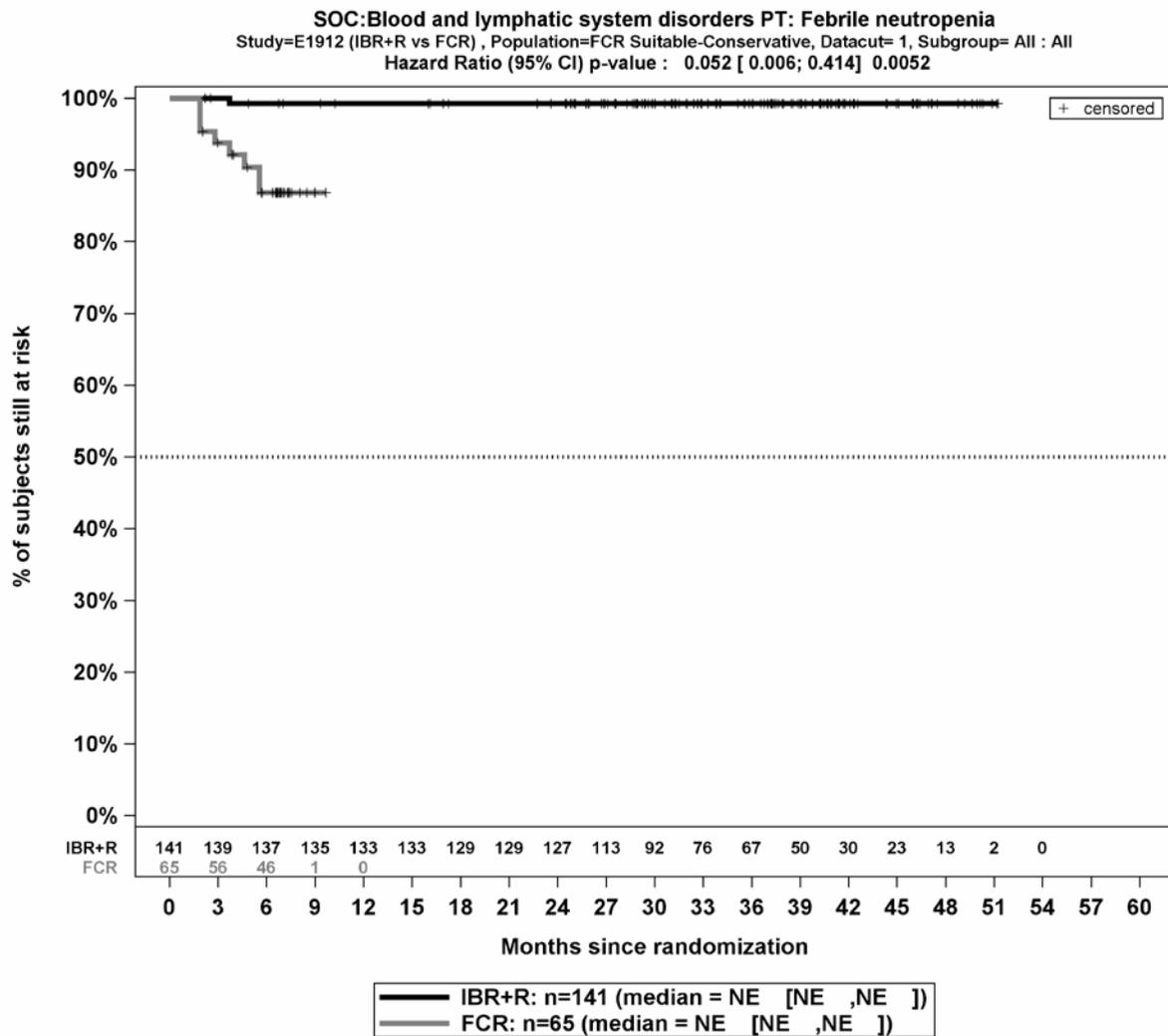


Abbildung 4-67: Kaplan-Meier Kurve für *schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE ≥ 3)* für die PT *Febrile Neutropenie* in der SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* für die Teilpopulation 1 der FCR-geeigneten Patienten der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt

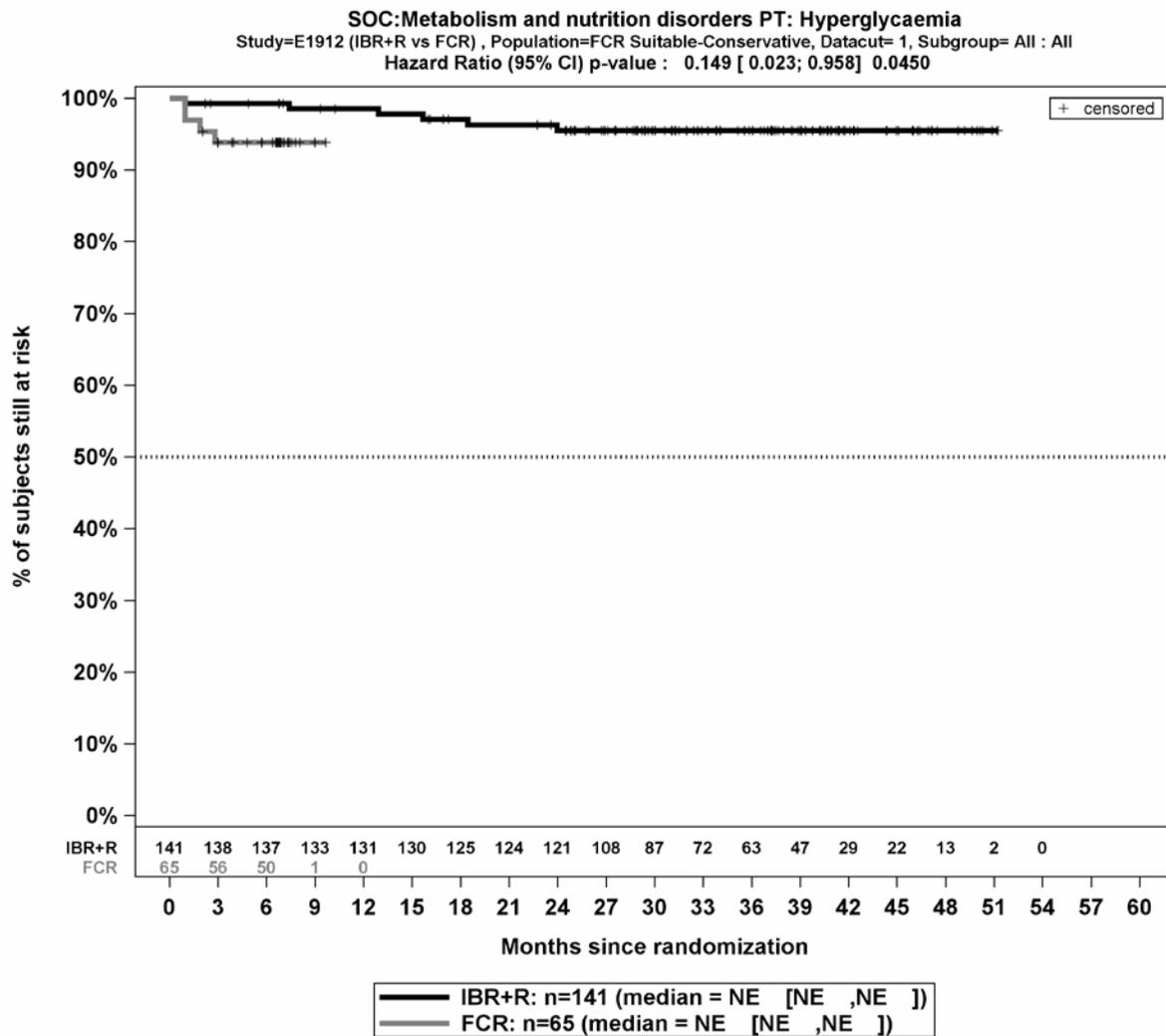


Abbildung 4-68: Kaplan-Meier Kurve für *schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE ≥ 3)* für die PT *Hyperglykämie* in der SOC *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen* für die Teilpopulation 1 der FCR-geeigneten Patienten der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt

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

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

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

Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führenTabelle 4-52: Detaildarstellung *unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)* nach der Klassifikation *System Organ Class (SOC)* und *Preferred Term (PT)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation FCR-geeignet

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
Herzerkrankungen								
Gesamte SOC	2/141 (1,4 %)	NA [NA; NA]	0/65 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,40 % [-0,50 %; 3,40 %] p = 0,1543	NA [NA; NA] NA
Akutes Koronarsyndrom	1/141 (0,7 %)	NA [NA; NA]	0/65 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,70 % [-0,70 %; 2,10 %] p = 0,3156	NA [NA; NA] NA
Palpitationen	1/141 (0,7 %)	NA [NA; NA]	0/65 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,70 % [-0,70 %; 2,10 %] p = 0,3156	NA [NA; NA] NA
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums								
Gesamte SOC	1/141 (0,7 %)	NA [NA; NA]	0/65 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,70 % [-0,70 %; 2,10 %] p = 0,3156	NA [NA; NA] NA
Schluckauf	1/141 (0,7 %)	NA [NA; NA]	0/65 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,70 % [-0,70 %; 2,10 %] p = 0,3156	NA [NA; NA] NA

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>								
Gesamte SOC	0/141 (0,0 %)	NA [NA; NA]	1/65 (1,5 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,50 % [-4,50 %; 1,50 %] p = 0,3136	NA [NA; NA] p = 0,9979
Anämie	0/141 (0,0 %)	NA [NA; NA]	1/65 (1,5 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,50 % [-4,50 %; 1,50 %] p = 0,3136	NA [NA; NA] p = 0,9979
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>								
Gesamte SOC	0/141 (0,0 %)	NA [NA; NA]	2/65 (3,1 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-3,10 % [-7,30 %; 1,10 %] p = 0,1509	NA [NA; NA] p = 0,9969
Ermüdung	0/141 (0,0 %)	NA [NA; NA]	1/65 (1,5 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,50 % [-4,50 %; 1,50 %] p = 0,3136	NA [NA; NA] p = 0,9978
Fieber	0/141 (0,0 %)	NA [NA; NA]	1/65 (1,5 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,50 % [-4,50 %; 1,50 %] p = 0,3136	NA [NA; NA] p = 0,9978
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>								
Gesamte SOC	0/141 (0,0 %)	NA [NA; NA]	1/65 (1,5 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,50 % [-4,50 %; 1,50 %] p = 0,3136	NA [NA; NA] p = 0,9978
Sepsis	0/141 (0,0 %)	NA [NA; NA]	1/65 (1,5 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,50 % [-4,50 %; 1,50 %] p = 0,3136	NA [NA; NA] p = 0,9978

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	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	0/141 (0,0 %)	NA [NA; NA]	5/65 (7,7 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-7,70 % [-14,20 %; -1,20 %] p = 0,0199	NA [NA; NA] p = 0,9951
Lymphozytenzahl erniedrigt	0/141 (0,0 %)	NA [NA; NA]	2/65 (3,1 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-3,10 % [-7,30 %; 1,10 %] p = 0,1509	NA [NA; NA] p = 0,9969
Neutrophilenzahl erniedrigt	0/141 (0,0 %)	NA [NA; NA]	4/65 (6,2 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-6,20 % [-12,00 %; -0,30 %] p = 0,0390	NA [NA; NA] p = 0,9956
Thrombozytenzahl vermindert	0/141 (0,0 %)	NA [NA; NA]	3/65 (4,6 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-4,60 % [-9,70 %; 0,50 %] p = 0,0761	NA [NA; NA] p = 0,9962
Leukozytenzahl erniedrigt	0/141 (0,0 %)	NA [NA; NA]	2/65 (3,1 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-3,10 % [-7,30 %; 1,10 %] p = 0,1509	NA [NA; NA] p = 0,9969
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes								
Gesamte SOC	0/141 (0,0 %)	NA [NA; NA]	1/65 (1,5 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,50 % [-4,50 %; 1,50 %] p = 0,3136	NA [NA; NA] p = 0,9977
Pruritus	0/141 (0,0 %)	NA [NA; NA]	1/65 (1,5 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,50 % [-4,50 %; 1,50 %] p = 0,3136	NA [NA; NA] p = 0,9977
Ausschlag makulo-papulös	0/141 (0,0 %)	NA [NA; NA]	1/65 (1,5 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,50 % [-4,50 %; 1,50 %] p = 0,3136	NA [NA; NA] p = 0,9977

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
<p>a: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>b: <i>Odds Ratio</i> (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.</p> <p>c: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen. Ein HR < 1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Rituximab an. p-Wert berechnet mittels Wald-Test.</p> <p>Abkürzungen: FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: <i>Odds Ratio</i>; PT: Bevorzugter Begriff (<i>Preferred Term</i>); RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (<i>System Organ Class</i>); UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: <i>versus</i>.</p> <p>Quellen: (32)</p>								

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

Tabelle 4-53: Detaildarstellung unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (irgendeine Komponente) nach der Klassifikation System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation FCR-geeignet

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	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 ^d	8/141 (5,7 %)	NA [NA; NA]	0/65 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	7,87 ^e [0,46; 134,30] p = 0,1541	5,70 % [1,90 %; 9,50 %] p = 0,0036	NA [NA; NA] NA
Vorhofflimmern	3/141 (2,1 %)	NA [NA; NA]	0/65 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,10 % [-0,30 %; 4,50 %] p = 0,0800	NA [NA; NA] NA
Palpitationen	2/141 (1,4 %)	NA [NA; NA]	0/65 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,40 % [-0,50 %; 3,40 %] p = 0,1543	NA [NA; NA] NA
Akutes Koronarsyndrom	1/141 (0,7 %)	NA [NA; NA]	0/65 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,70 % [-0,70 %; 2,10 %] p = 0,3156	NA [NA; NA] NA
Angina pectoris	1/141 (0,7 %)	NA [NA; NA]	0/65 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,70 % [-0,70 %; 2,10 %] p = 0,3156	NA [NA; NA] NA
Kardiomegalie	1/141 (0,7 %)	NA [NA; NA]	0/65 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,70 % [-0,70 %; 2,10 %] p = 0,3156	NA [NA; NA] NA
Tachykardie supraventrikulär	1/141 (0,7 %)	NA [NA; NA]	0/65 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,70 % [-0,70 %; 2,10 %] p = 0,3156	NA [NA; NA] NA

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i>								
Gesamte SOC	4/141 (2,8 %)	NA [NA; NA]	0/65 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,80 % [0,10 %; 5,60 %] p = 0,0425	NA [NA; NA] NA
Arthralgie	3/141 (2,1 %)	NA [NA; NA]	0/65 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,10 % [-0,30 %; 4,50 %] p = 0,0800	NA [NA; NA] NA
Muskelspasmen	1/141 (0,7 %)	NA [NA; NA]	0/65 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,70 % [-0,70 %; 2,10 %] p = 0,3156	NA [NA; NA] NA
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>								
Gesamte SOC	3/141 (2,1 %)	NA [NA; NA]	2/65 (3,1 %)	NA [NA; NA]	0,69 [0,11; 4,20] p = 0,6815	0,69 [0,12; 4,04] p = 0,6820	-0,90 % [-5,80 %; 3,90 %] p = 0,6999	NA [NA; NA] p = 0,9952
Ermüdung	1/141 (0,7 %)	NA [NA; NA]	1/65 (1,5 %)	NA [NA; NA]	0,46 [0,03; 7,42] p = 0,5736	0,46 [0,03; 7,26] p = 0,5819	-0,80 % [-4,10 %; 2,50 %] p = 0,6220	NA [NA; NA] p = 0,9966
Ödem peripher	1/141 (0,7 %)	NA [NA; NA]	0/65 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,70 % [-0,70 %; 2,10 %] p = 0,3156	NA [NA; NA] NA
Schmerz	1/141 (0,7 %)	NA [NA; NA]	0/65 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,70 % [-0,70 %; 2,10 %] p = 0,3156	NA [NA; NA] NA
Fieber	0/141 (0,0 %)	NA [NA; NA]	1/65 (1,5 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,50 % [-4,50 %; 1,50 %] p = 0,3136	NA [NA; NA] p = 0,9978

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>								
Gesamte SOC	2/141 (1,4 %)	NA [NA; NA]	1/65 (1,5 %)	NA [NA; NA]	0,92 [0,08; 10,34] p = 0,9468	0,92 [0,09; 9,99] p = 0,9467	-0,10 % [-3,70 %; 3,50 %] p = 0,9475	0,15 [0,01; 3,40] p = 0,2310
Lungeninfektion	1/141 (0,7 %)	NA [NA; NA]	1/65 (1,5 %)	NA [NA; NA]	0,46 [0,03; 7,42] p = 0,5736	0,46 [0,03; 7,26] p = 0,5819	-0,80 % [-4,10 %; 2,50 %] p = 0,6220	0,15 [0,01; 3,40] p = 0,2310
Hautinfektion	1/141 (0,7 %)	NA [NA; NA]	0/65 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,70 % [-0,70 %; 2,10 %] p = 0,3156	NA [NA; NA] NA
Sepsis	0/141 (0,0 %)	NA [NA; NA]	1/65 (1,5 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,50 % [-4,50 %; 1,50 %] p = 0,3136	NA [NA; NA] p = 0,9978
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>								
Gesamte SOC	2/141 (1,4 %)	NA [NA; NA]	0/65 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,40 % [-0,50 %; 3,40 %] p = 0,1543	NA [NA; NA] NA
Schwindelgefühl	1/141 (0,7 %)	NA [NA; NA]	0/65 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,70 % [-0,70 %; 2,10 %] p = 0,3156	NA [NA; NA] NA
Kopfschmerz	1/141 (0,7 %)	NA [NA; NA]	0/65 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,70 % [-0,70 %; 2,10 %] p = 0,3156	NA [NA; NA] NA
Periphere sensorische Neuropathie	1/141 (0,7 %)	NA [NA; NA]	0/65 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,70 % [-0,70 %; 2,10 %] p = 0,3156	NA [NA; NA] NA

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	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	1/141 (0,7 %)	NA [NA; NA]	7/65 (10,8 %)	NA [NA; NA]	0,06 [0,01; 0,49] p = 0,0005	0,07 [0,01; 0,52] p = 0,0102	-10,10 % [-17,70 %; -2,40 %] p = 0,0101	0,06 [0,01; 0,49] p = 0,0087
Alaninaminotransferase erhöht	1/141 (0,7 %)	NA [NA; NA]	0/65 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,70 % [-0,70 %; 2,10 %] p = 0,3156	NA [NA; NA] NA
Aspartataminotransferase erhöht	1/141 (0,7 %)	NA [NA; NA]	0/65 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,70 % [-0,70 %; 2,10 %] p = 0,3156	NA [NA; NA] NA
Lymphozytenzahl erniedrigt	0/141 (0,0 %)	NA [NA; NA]	2/65 (3,1 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-3,10 % [-7,30 %; 1,10 %] p = 0,1509	NA [NA; NA] p = 0,9969
Neutrophilenzahl erniedrigt	0/141 (0,0 %)	NA [NA; NA]	4/65 (6,2 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-6,20 % [-12,00 %; -0,30 %] p = 0,0390	NA [NA; NA] p = 0,9956
Thrombozytenzahl vermindert	0/141 (0,0 %)	NA [NA; NA]	5/65 (7,7 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-7,70 % [-14,20 %; -1,20 %] p = 0,0199	NA [NA; NA] p = 0,9951
Leukozytenzahl erniedrigt	0/141 (0,0 %)	NA [NA; NA]	3/65 (4,6 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-4,60 % [-9,70 %; 0,50 %] p = 0,0761	NA [NA; NA] p = 0,9962

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>								
Gesamte SOC	1/141 (0,7 %)	NA [NA; NA]	0/65 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,70 % [-0,70 %; 2,10 %] p = 0,3156	NA [NA; NA] NA
Schluckauf	1/141 (0,7 %)	NA [NA; NA]	0/65 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,70 % [-0,70 %; 2,10 %] p = 0,3156	NA [NA; NA] NA
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</i>								
Gesamte SOC	1/141 (0,7 %)	NA [NA; NA]	1/65 (1,5 %)	NA [NA; NA]	0,46 [0,03; 7,42] p = 0,5736	0,46 [0,03; 7,26] p = 0,5819	-0,80 % [-4,10 %; 2,50 %] p = 0,6220	NA [NA; NA] p = 0,9965
Psoriasis	1/141 (0,7 %)	NA [NA; NA]	0/65 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,70 % [-0,70 %; 2,10 %] p = 0,3156	NA [NA; NA] NA
Ausschlag makulo-papulös	1/141 (0,7 %)	NA [NA; NA]	1/65 (1,5 %)	NA [NA; NA]	0,46 [0,03; 7,42] p = 0,5736	0,46 [0,03; 7,26] p = 0,5819	-0,80 % [-4,10 %; 2,50 %] p = 0,6220	NA [NA; NA] p = 0,9965
Pruritus	0/141 (0,0 %)	NA [NA; NA]	1/65 (1,5 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,50 % [-4,50 %; 1,50 %] p = 0,3136	NA [NA; NA] p = 0,9977

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>								
Gesamte SOC	0/141 (0,0 %)	NA [NA; NA]	1/65 (1,5 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,50 % [-4,50 %; 1,50 %] p = 0,3136	NA [NA; NA] p = 0,9979
Anämie	0/141 (0,0 %)	NA [NA; NA]	1/65 (1,5 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,50 % [-4,50 %; 1,50 %] p = 0,3136	NA [NA; NA] p = 0,9979

a: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

b: *Odds Ratio* (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

c: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen. Ein HR < 1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Rituximab an. p-Wert berechnet mittels Wald-Test.

d: Korrespondierende Kaplan-Meier-Kurve ist in Anhang 4-G dargestellt.

e: Zur Berechnung von Relativen Risiken mit Nullzellen-Korrektur kam das R Paket *meta* (Version 4.9.6) zum Einsatz. Ein RR < 1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Rituximab an.

Abkürzungen: FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: *Odds Ratio*; PT: Bevorzugter Begriff (*Preferred Term*); RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (*Randomized Controlled Trial*); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (*System Organ Class*); UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: *versus*.

Quellen: (32, 40)

In der Teilpopulation der FCR-geeigneten Patienten zeigen sich zum ersten Datenschnitt bei der zeitadjustierten Analyse der *unerwünschten Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)* auf SOC- und PT-Ebene keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

In der Teilpopulation der FCR-geeigneten Patienten zeigen sich zum ersten Datenschnitt bei der zeitadjustierten Analyse der *unerwünschten Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (irgendeine Komponente)* auf SOC- und PT-Ebene keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

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

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

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

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (schwere Blutungen)

Tabelle 4-54: Detaildarstellung jeglicher unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse (schwere Blutungen) nach der Klassifikation System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation FCR-geeignet

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI] ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts								
Gesamte SOC	1/141 (0,7 %)	NA [NA; NA]	0/65 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,70 % [-0,70 %; 2,10 %] p = 0,3156	NA [NA; NA] NA
Rektalblutung	1/141 (0,7 %)	NA [NA; NA]	0/65 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,70 % [-0,70 %; 2,10 %] p = 0,3156	NA [NA; NA] NA
Erkrankungen des Nervensystems								
Gesamte SOC	1/141 (0,7 %)	NA [NA; NA]	0/65 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,70 % [-0,70 %; 2,10 %] p = 0,3156	NA [NA; NA] NA
Intrakranielle Blutung	1/141 (0,7 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,70 % [-0,70 %; 2,10 %] p = 0,3156	NA [NA; NA] NA

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI] ^a	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 Nieren und Harnwege								
Gesamte SOC	1/141 (0,7 %)	NA [NA; NA]	0/65 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,70 % [-0,70 %; 2,10 %] p = 0,3156	NA [NA; NA] NA
Hämaturie	1/141 (0,7 %)	NA [NA; NA]	0/65 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,70 % [-0,70 %; 2,10 %] p = 0,3156	NA [NA; NA] NA
<p>a: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. b: <i>Odds Ratio</i> (inkl. 95 %-KI und p-Wert), <i>Relatives Risiko</i> (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und <i>Risikodifferenz</i> (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. c: <i>Hazard Ratio</i> (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen. Ein HR < 1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Rituximab an. p-Wert berechnet mittels Wald-Test.</p> <p>Abkürzungen: FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; PT: Bevorzugter Begriff (<i>Preferred Term</i>); RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (<i>System Organ Class</i>); UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus.</p> <p>Quellen: (32)</p>								

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse nach der Klassifikation System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT)* im Behandlungsarm 1 Ereignis (0,7 %) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0 %). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht.

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

Tabelle 4-55: Detaildarstellung *schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE ≥ Grad 3) von besonderem Interesse (schwere Blutungen)* nach der Klassifikation *System Organ Class (SOC)* und *Preferred Term (PT)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation FCR-geeignet

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI] ^a	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 Nieren und Harnwege								
Gesamte SOC	1/141 (0,7 %)	NA [NA; NA]	0/65 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,70 % [-0,70 %; 2,10 %] p = 0,3156	NA [NA; NA] NA
Hämaturie	1/141 (0,7 %)	NA [NA; NA]	0/65 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,70 % [-0,70 %; 2,10 %] p = 0,3156	NA [NA; NA] NA

a: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

b: *Odds Ratio* (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

c: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen. Ein HR < 1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Rituximab an. p-Wert berechnet mittels Wald-Test.

Abkürzungen: FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: *Odds Ratio*; PT: Bevorzugter Begriff (*Preferred Term*); RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (*Randomized Controlled Trial*); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (*System Organ Class*); UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: *versus*.

Quellen: (32)

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *schwere unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse* nach der Klassifikation *System Organ Class (SOC)* und *Preferred Term (PT)* im Behandlungsarm 0,7 % Ereignisse (n = 1) und im Kontrollarm 0,0 % Ereignisse (n = 0). Für das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht.

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

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

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

Unerwünschte Ereignisse zu anderen bösartigen ErkrankungenTabelle 4-56: Detaildarstellung *unerwünschter Ereignisse zu anderen bösartigen Erkrankungen nach der Klassifikation System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation FCR-geeignet*

ECOG-E1912 ^a	Ibrutinib + Rituximab	FCR	Ibrutinib + Rituximab vs. FCR		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
<i>Nichtmelanozytärer Hautkrebs</i>					
Gesamte Kategorie	7/141 (5,0 %)	3/65 (4,6 %)	1,08 [0,27; 4,32] p = 0,9139	1,08 [0,29; 4,03] p = 0,9138	0,30 % [-5,90 %; 6,60 %] p = 0,9126
Basalzellkarzinom	6/141 (4,3 %)	2/65 (3,1 %)	1,40 [0,28; 7,13] p = 0,6849	1,38 [0,29; 6,67] p = 0,6862	1,20 % [-4,20 %; 6,50 %] p = 0,6665
Plattenepithelkarzinom	3/141 (2,1 %)	1/65 (1,5 %)	1,39 [0,14; 13,64] p = 0,7763	1,38 [0,15; 13,04] p = 0,7770	0,60 % [-3,20 %; 4,40 %] p = 0,7627
Plattenepithelkarzinom der Haut	1/141 (0,7 %)	1/65 (1,5 %)	0,46 [0,03; 7,42] p = 0,5736	0,46 [0,03; 7,26] p = 0,5819	-0,80 % [-4,10 %; 2,50 %] p = 0,6220
<i>Maligner Nicht-Hautkrebs</i>					
Gesamte Kategorie	5/141 (3,5 %)	6/65 (9,2 %)	0,36 [0,11; 1,23] p = 0,0925	0,38 [0,12; 1,21] p = 0,1029	-5,70 % [-13,40 %; 2,00 %] p = 0,1463
Prostatakarzinom	3/141 (2,1 %)	0/65 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,10 % [-0,30 %; 4,50 %] p = 0,0800
Essenzielle Thrombozythämie	1/141 (0,7 %)	0/65 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,70 % [-0,70 %; 2,10 %] p = 0,3156

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

ECOG-E1912 ^a	Ibrutinib + Rituximab	FCR	Ibrutinib + Rituximab vs. FCR		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Papilläres Schilddrüsenkarzinom	1/141 (0,7 %)	0/65 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,70 % [-0,70 %; 2,10 %] p = 0,3156
Brustkrebs Stadium I	0/141 (0,0 %)	1/65 (1,5 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,50 % [-4,50 %; 1,50 %] p = 0,3136
Kolonkrebs mit Metastasen	0/141 (0,0 %)	1/65 (1,5 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,50 % [-4,50 %; 1,50 %] p = 0,3136
Leukämie	0/141 (0,0 %)	1/65 (1,5 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,50 % [-4,50 %; 1,50 %] p = 0,3136
Myelodysplastisches Syndrom	0/141 (0,0 %)	2/65 (3,1 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-3,10 % [-7,30 %; 1,10 %] p = 0,1509
Rhabdomyosarcoma	0/141 (0,0 %)	1/65 (1,5 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,50 % [-4,50 %; 1,50 %] p = 0,3136
Sarkomatoides Lungenkarzinom	0/141 (0,0 %)	1/65 (1,5 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,50 % [-4,50 %; 1,50 %] p = 0,3136

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

ECOG-E1912 ^a	Ibrutinib + Rituximab	FCR	Ibrutinib + Rituximab vs. FCR		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b
Melanozytärer Hautkrebs					
Gesamte Kategorie	1/141 (0,7 %)	0/65 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,70 % [-0,70 %; 2,10 %] p = 0,3156
Bösartiges Melanom	1/141 (0,7 %)	0/65 (0,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,70 % [-0,70 %; 2,10 %] p = 0,3156
<p>a: Für die Darstellung der <i>unerwünschten Ereignisse zu anderen bösartigen Erkrankungen</i> war es nicht möglich Hazard Ratios zu berechnen, da teilweise nach Therapieabschluss im FCR-Arm die Angaben zum jeweiligen Patientenbesuch des erhobenen unerwünschten Ereignisses fehlen. Die medianen Nachbeobachtungszeiten für den Zuschnitt der FCR-geeigneten Population sind hinreichend ähnlich (Interventionsarm: 37,5 Monate; Kontrollarm: 35,4 Monate), sodass eine Betrachtung des Relativen Risikos hierbei zielführend ist.</p> <p>b: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.</p> <p>Abkürzungen: FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: <i>Odds Ratio</i>; PT: Bevorzugter Begriff (<i>Preferred Term</i>); RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (<i>System Organ Class</i>); vs.: <i>versus</i>.</p> <p>Quellen: (32)</p>					

In der Teilpopulation der FCR-geeigneten Patienten zeigen sich zum ersten Datenschnitt bei Betrachtung der Analyse der *unerwünschten Ereignisse zu anderen bösartigen Erkrankungen* auf SOC und PT Ebene keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

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

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

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.¹⁷

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren

¹⁶ unbesetzt

Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

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

Tabelle 4-57: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Studie	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (< 60 Jahre vs. ≥ 60 Jahre)	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Ethnie (weiß vs. nicht weiß)	ECOG Status (0 vs. 1-2)	Rai Stadium (0-II vs. III-IV)	Deletion 11q (ja vs. nein)	Bulky Disease (Lymphknotendurchmesser < 5 cm vs. ≥ 5cm)	IGHV Status (unmutiert vs. mutiert)	Hohes Risiko: TP 53 mutiert oder Deletion 11q oder IGHV unmutiert (ja vs. nein)	Beta2-Mikroglobulin (≤ 3,5 mg/L vs. > 3,5 mg/L)	Kreatinin Clearance (< 60 ml/min vs. ≥ 60 ml/min) ^a	Hämoglobin (≤ 110 g/l vs. > 110 g/l)	Thrombozyten (≤ 100 x 10 ⁹ vs. > 100 x 10 ⁹) ^a
Gesamtüberleben														
ECOG-E1912	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Progressionsfreies Überleben														
ECOG-E1912	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Ansprechen														
ECOG-E1912	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Gesundheitsbezogene Lebensqualität														
ECOG-E1912	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Unerwünschte Ereignisse														
ECOG-E1912	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
<p>•: A priori geplante Subgruppenanalyse a: Für die Hauptanalyse (FCR-geeignet) der präspezifizierten Effektmodifikatoren Kreatinin Clearance und Thrombozyten können keine Subgruppenanalysen durchgeführt werden, da es sich dabei um Zuschnittskriterien handelt. Abkürzungen: cm: Zentimeter; ECOG: <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>; g: Gramm; IGHV: <i>Immunoglobulin heavy-chain variable region</i>; l: Liter; mg: Milligramm; min.: Minute; TP 53: <i>Tumor Protein p53</i>; vs.: <i>versus</i>.</p>														

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-57 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Die Ergebnisse der Interaktionstests zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität sind im Folgenden für die ECOG-E1912 Studie für die Hauptanalyse der Teilpopulation 1 der FCR-geeigneten Patienten (siehe Tabelle 4-21) dargestellt.

Im Anschluss werden für alle Subgruppen, für die ein Beleg für eine Interaktion vorliegt (p-Wert der Interaktionstests $< 0,05$) und bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen, sofern bei binären Endpunkten in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind, die detaillierten Ergebnisse berichtet. In Anhang 4-H werden zusätzlich zu den in diesem Abschnitt 4.3.1.3.2 präsentierten Subgruppen alle Subgruppenanalysen unabhängig von ihrem p-Interaktionswert präsentiert, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen, sofern bei binären Endpunkten in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.

Die Subgruppen zur Kreatinin Clearance (< 60 ml/min vs. ≥ 60 ml/min) und zur Anzahl der Thrombozyten ($\leq 100,000/\mu\text{l}$ vs. $> 100,000/\mu\text{l}$) zählen aufgrund der Zuschnittskriterien (≥ 70 ml/min Kreatinin Clearance bzw. $\geq 100,000/\mu\text{l}$ Thrombozyten) keine bzw. nur einen Patienten im Interventionsarm und keinen Patienten im Kontrollarm. Daher werden diese Subgruppen hier nicht berichtet.

Aufgrund der Onkopedia-Leitlinie (20) und dem allgemeinen wissenschaftlichen Interesse an der Wirksamkeit in Abhängigkeit vom IGHV-Status werden zusätzlich die Endpunkte *Gesamtüberleben* und *progressionsfreies Überleben* zum 2. Datenschnitt für die Subgruppe der Patienten mit mutiertem bzw. unmutiertem IGHV-Status dargestellt, auch wenn der p-Interaktionswert in der Subgruppe jeweils $> 0,05$ ist und damit nicht auf eine Interaktion innerhalb der Subgruppenkategorie hinweist.

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

Tabelle 4-58: Ergebnisse der Interaktionsterme der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Endpunktkategorien *Mortalität*, *Morbidität* und *gesundheitsbezogene Lebensqualität* für die FCR-geeigneten Patienten in der Studie ECOG-E1912

Endpunkt Studie	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (< 60 Jahre vs. ≥ 60 Jahre)	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Ethnie (weiß vs. nicht weiß)	ECOG Status (0 vs. 1-2)	Rai Stadium (0-II vs. III-IV)	Deletion 11q (ja vs. nein)	Bulky Disease (Lymphknotendurchmesser < 5 cm vs. ≥ 5 cm)	IGHV Status (unmutiert vs. mutiert)	Hohes Risiko: TP53 mutiert oder Deletion 11q oder IGHV unmutiert (ja vs. nein)	Beta2-Mikroglobulin (≤ 3,5 mg/L vs. > 3,5 mg/L)	Hämoglobin (≤ 110 g/l vs. > 110 g/l)
Gesamtüberleben^a, 1. Datenschnitt												
ECOG-E1912	0,9987	1,000	0,9996	0,9992	0,9981	0,9991	0,9999	1,000	0,9997	0,9996	0,9998	1,000
Gesamtüberleben^a, 2. Datenschnitt												
ECOG-E1912	0,9986	1,000	0,9994	0,9992	0,9995	0,9990	0,9999	0,9999	0,9999	0,9996	0,9997	1,000
Progressionsfreies Überleben^a, 1. Datenschnitt												
ECOG-E1912	0,641	0,9371	0,9997	0,9899	0,0902	0,5028	0,6545	0,0311	0,1175	0,6371	0,7045	0,2000
Progressionsfreies Überleben^a, 2. Datenschnitt												
ECOG-E1912	0,7729	0,3141	0,9996	0,9890	0,1459	0,4751	0,8740	0,0549	0,1295	0,7314	0,6350	0,2142
Gesamtansprechen^b												
ECOG-E1912	1,000	0,2025	1,000	1,000	0,442	n. b.	1,000	0,1691	0,2775	1,000	1,000	n. b.
FACT-Leu TOI Veränderung zur Baseline nach 12 Monaten^c												
ECOG-E1912	0,7985	0,6386	0,5814	0,2009	0,3272	0,7821	0,2488	0,6674	0,6228	0,5277	0,8495	0,5440
FACT-Leu TOI Veränderung zur Baseline über den gesamten Studienverlauf^c												
ECOG-E1912	0,7575	0,6355	0,5558	0,2307	0,3130	0,7791	0,2434	0,6898	0,6106	0,5168	0,8339	0,5308
FACT-LeuS - Veränderung zur Baseline nach 12 Monaten^c												
ECOG-E1912	0,9245	0,6796	0,7307	0,1915	0,2805	0,9533	0,3414	0,8627	0,6392	0,5746	0,7709	0,5563

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

Studie	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (< 60 Jahre vs. ≥ 60 Jahre)	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Ethnie (weiß vs. nicht weiß)	ECOG Status (0 vs. 1-2)	Rai Stadium (0-II vs. III-IV)	Deletion 11q (ja vs. nein)	Bulky Disease (Lymphknotendurchmesser < 5 cm vs. ≥ 5 cm)	IGHV Status (unmutiert vs. mutiert)	Hohes Risiko: TP53 mutiert oder Deletion 11q oder IGHV unmutiert (ja vs. nein)	Beta2-Mikroglobulin (≤ 3,5 mg/L vs. > 3,5 mg/L)	Hämoglobin (≤ 110 g/l vs. > 110 g/l)
FACT-LeuS - Veränderung zur Baseline über den gesamten Studienverlauf ^c												
ECOG-E1912	0,9056	0,6757	0,7180	0,2056	0,2691	0,9515	0,3386	0,8441	0,6070	0,5581	0,7673	0,5502
FACT-FWB - Veränderung zur Baseline nach 12 Monaten ^c												
ECOG-E1912	0,7668	0,9528	0,6715	0,8972	0,419	0,3484	0,0367	0,1383	0,5833	0,3494	0,8836	0,3368
FACT-FWB - Veränderung zur Baseline über den gesamten Studienverlauf ^c												
ECOG-E1912	0,7195	0,9598	0,6327	0,8404	0,4111	0,3397	0,0379	0,1484	0,6039	0,3558	0,8846	0,3210
FACT-PWB - Veränderung zur Baseline nach 12 Monaten ^c												
ECOG-E1912	0,6724	0,1856	0,7143	0,1935	0,7531	0,6087	0,8283	0,8661	0,8712	0,9334	0,9046	0,9648
FACT-PWB - Veränderung zur Baseline über den gesamten Studienverlauf ^c												
ECOG-E1912	0,6325	0,1825	0,6772	0,2236	0,7351	0,6344	0,8108	0,8956	0,8619	0,8968	0,9415	0,9751

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

Endpunkt	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (< 60 Jahre vs. ≥ 60 Jahre)	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Ethnie (weiß vs. nicht weiß)	ECOG Status (0 vs. 1-2)	Rai Stadium (0-II vs. III-IV)	Deletion 11q (ja vs. nein)	Bulky Disease (Lymphknotendurchmesser < 5 cm vs. ≥ 5 cm)	IGHV Status (unmutiert vs. mutiert)	Hohes Risiko: TP53 mutiert oder Deletion 11q oder IGHV unmutiert (ja vs. nein)	Beta2-Mikroglobulin ($\leq 3,5$ mg/L vs. $> 3,5$ mg/L)	Hämoglobin (≤ 110 g/l vs. > 110 g/l)
Studie												
<p>a: Unstratifiziertes Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlungsarm, Subgruppenvariable und Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppe. Es wird der p-Wert des Typ III Sum of Square-Tests des Interaktionsterms dargestellt.</p> <p>b: Logistisches Regressions-Modell mit Behandlungsarm, Subgruppenvariable und Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppe. Es wird der p-Wert des Typ III Sum of Square-Tests des Interaktionsterms dargestellt.</p> <p>c: Unstratifizierte MMRM-Methode mit Basiswert, Behandlungsarm und Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppe.</p> <p>Bei der Angabe „n. b.“ lassen sich aus statistischen Gründen keine p-Interaktionsterme berechnen.</p> <p>Abkürzungen: cm: Zentimeter; ECOG: <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>; FACT-Leu: Functional Assessment of Cancer Therapy – Leukemia; FACT-LeuS: <i>Functional Assessment of Cancer Therapy – Leukemia-specific Subscale</i>; FWB: <i>Functional Well-being</i>; g: Gramm; IGHV: <i>Immunoglobulin heavy-chain variable region</i>; l: Liter; mg: Milligramm; MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen (<i>Mixed Model Repeated Measures</i>); n. b.: nicht berechenbar; PWB: <i>Physical Well-being</i>; TOI: <i>Total Outcome Index</i>; TP 53: <i>Tumor Protein p53</i>; vs.: <i>versus</i>.</p> <p>Quelle: (32, 33)</p>												

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

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.

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

4.3.1.3.2.1 Subgruppenanalysen – Mortalität

Aufgrund der Onkopedia-Leitlinie (20) und dem allgemeinen wissenschaftlichen Interesse an der Wirksamkeit in Abhängigkeit vom IGHV-Status wird im Folgenden zusätzlich der Endpunkt OS zum 2. Datenschnitt für die Subgruppe der Patienten mit mutiertem bzw. unmutiertem IGHV-Status dargestellt, auch wenn der p-Interaktionswert in der Subgruppe $> 0,05$ ist und damit nicht auf eine Interaktion innerhalb der Subgruppenkategorie hinweist.

Tabelle 4-59: Zusätzliche Subgruppenanalyse IGHV-Mutationsstatus für den Endpunkt *Gesamtüberleben* (OS) zum 2. Datenschnitt

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI] ^a	HR [95%-KI] p-Wert ^b	RR ^c [95 %-KI] p-Wert	Interaktions-term
Hauptanalyse (FCR-geeignet) – IGHV-Mutationsstatus							
Mutiert	0/28 (0,0 %)	NA [NA; NA]	2/20 (10,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,14 [0,01; 2,84] p = 0,203	0,9999
Unmutiert	0/98 (0,0 %)	NA [NA; NA]	5/32 (15,6 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,03 [0,00; 0,53] p = 0,017	
Studienpopulation – IGHV-Mutationsstatus ^d							
Mutiert	2/69 (2,9 %)	NA [NA; NA]	2/43 (4,7 %)	NA [NA; NA]	0,59 [0,08; 4,17] p = 0,5947	e-	0,4073
Unmutiert	6/210 (2,9 %)	NA [NA; NA]	8/71 (11,3 %)	NA [NA; NA]	0,20 [0,07; 0,58] p = 0,0031	e-	
<p>a: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. b: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen. Ein HR < 1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Rituximab an. p-Wert berechnet mittels Wald-Test. c: Zur Berechnung von Relativen Risiken mit Nullzellen-Korrektur kam das R Paket meta (Version 4.9.6) zum Einsatz. Ein RR < 1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Rituximab an. d: Analyse-Population: ITT-Population. e: Für die Studienpopulation wurde kein Relatives Risiko für das Gesamtüberleben in der Subgruppenanalyse IGHV-Mutationsstatus berechnet.</p> <p>Abkürzungen: FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; HR: Hazard Ratio; IGHV: Immunglobulin heavy-chain variable region; inkl.: inklusive; ITT: <i>Intention to treat</i>; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OS: Gesamtüberleben (<i>Overall Survival</i>); RR: relatives Risiko; vs.: <i>versus</i>.</p> <p>Quelle: (33, 40)</p>							

In der Teilpopulation der FCR-geeigneten Patienten ergibt sich zum zweiten Datenschnitt für den Endpunkt *Gesamtüberleben* in der zusätzlichen Analyse der Subgruppe IGHV-Mutationsstatus ein Interaktions-p-Wert von 0,9999. Somit liegt keine Interaktion zwischen den Subgruppenkategorien vor.

Die Effektschätzer für Patienten mit mutiertem und unmutiertem IGHV-Mutationsstatus sind sowohl in der gesamten Studienpopulation als auch in der Teilpopulation der FCR-geeigneten Patienten in beiden Kategorien gleichgerichtet.

Auch wenn die Effektschätzer für die Kategorie *Mutiert* statistisch jeweils nicht signifikant und für die Kategorie *Unmutiert* jeweils statistisch signifikant sind, liegt formal durch die negativen Interaktionstests sowohl in der gesamten Studienpopulation als auch in der Teilpopulation der FCR-geeigneten Patienten keine Interaktion für beide Gruppen vor.

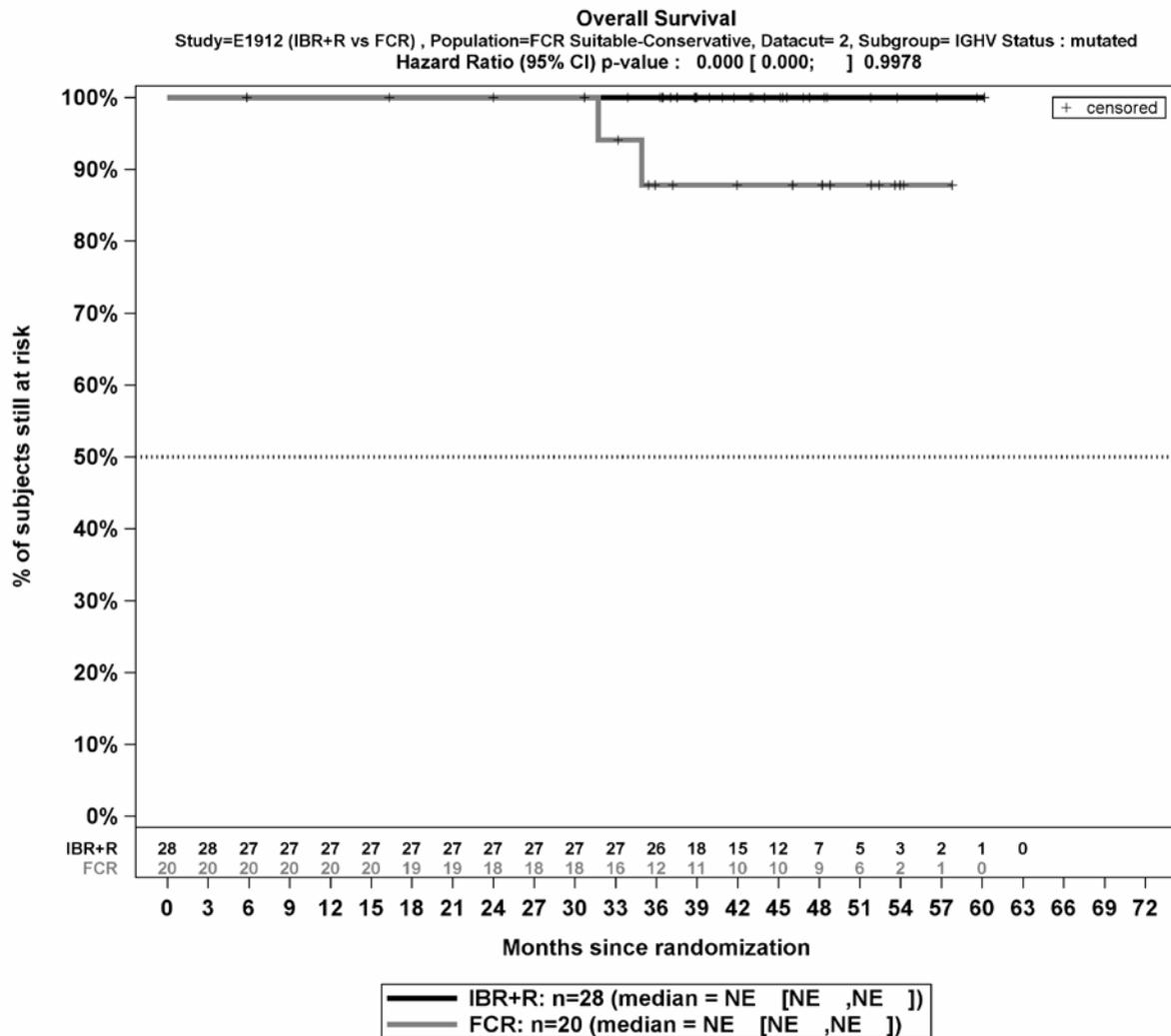


Abbildung 4-69: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zu *IGHV-Mutationsstatus - mutiert* für den Endpunkt *Gesamtüberleben* für die Teilpopulation 1 der FCR-geeigneten Patienten der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 2. Datenschnitt

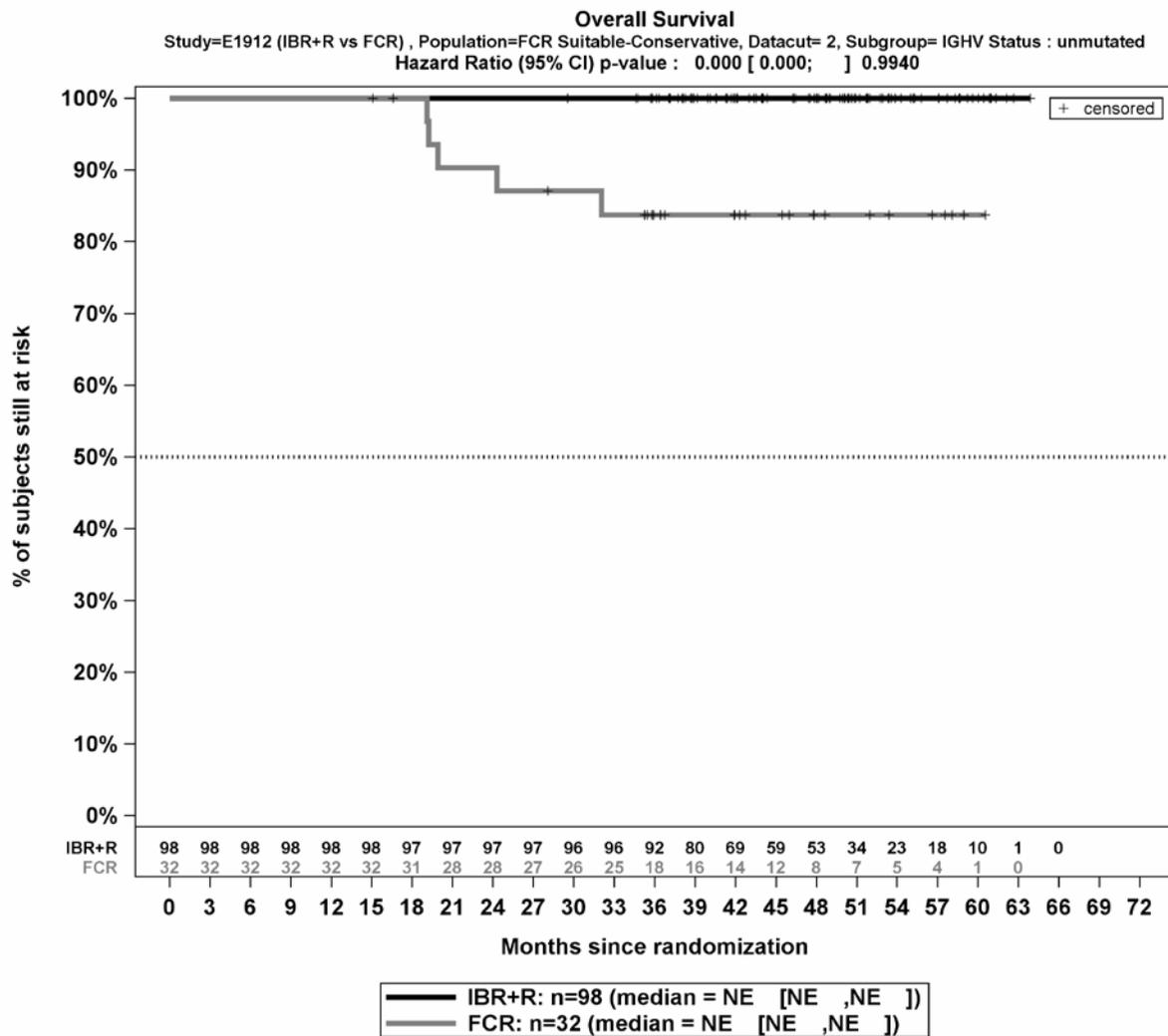


Abbildung 4-70: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zu *IGHV-Mutationsstatus - unmutiert* für den Endpunkt *Gesamtüberleben* für die Teilpopulation 1 der FCR-geeigneten Patienten der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 2. Datenschnitt

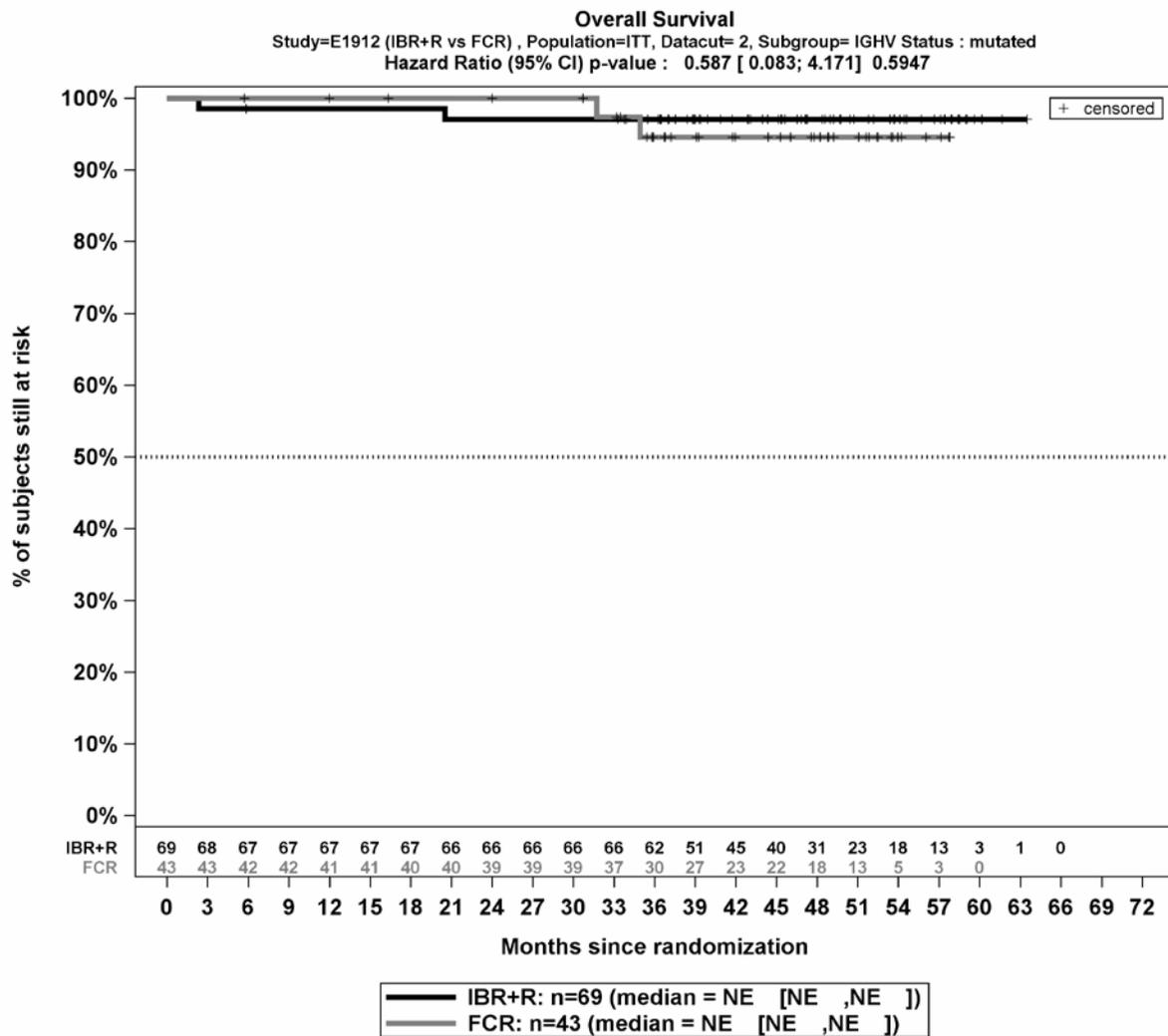


Abbildung 4-71: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zu *IGHV-Mutationsstatus – mutiert* für den Endpunkt *Gesamtüberleben* für die ITT Population der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 2. Datenschnitt

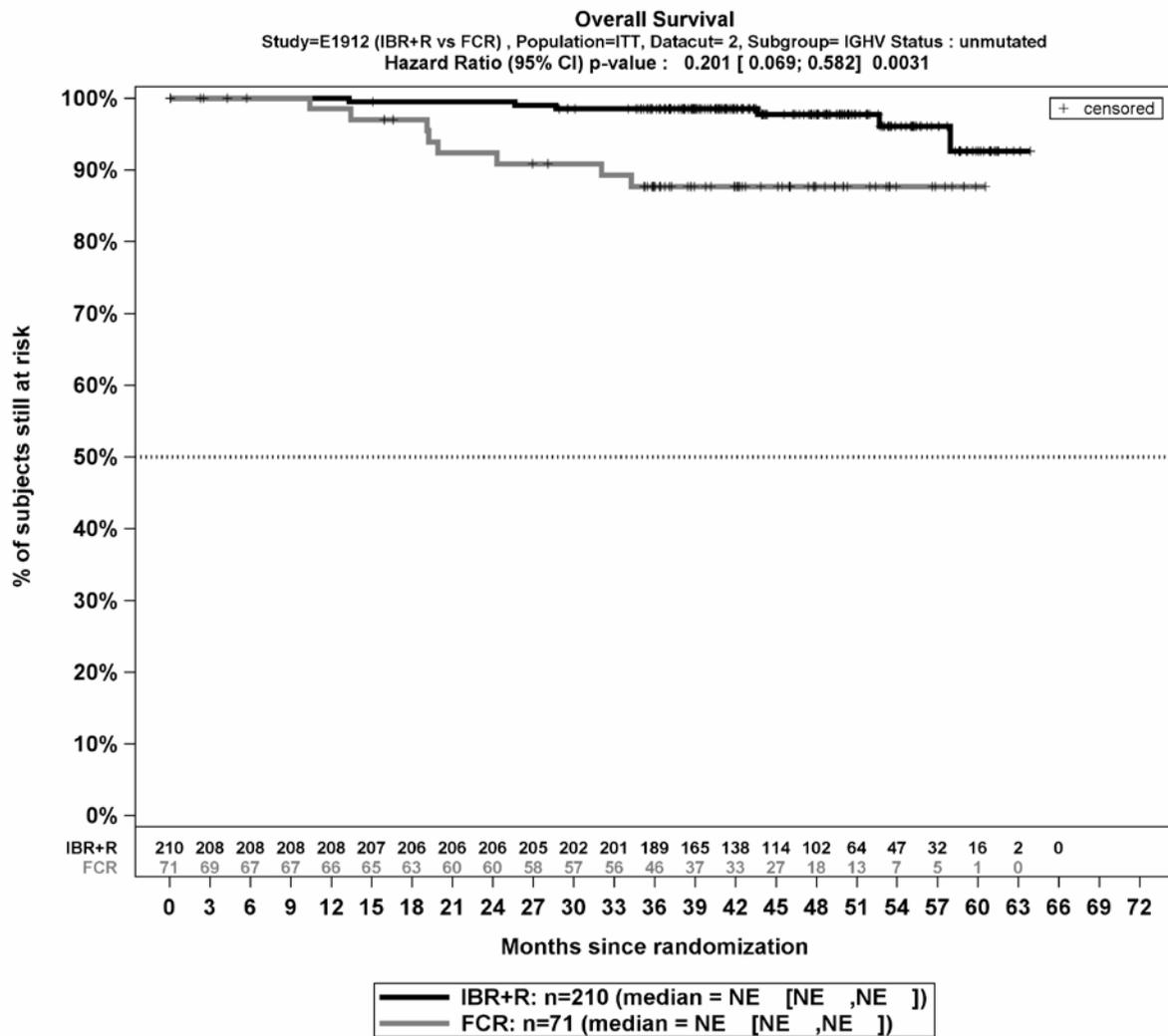


Abbildung 4-72: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zu *IGHV-Mutationsstatus – unmutiert* für den Endpunkt *Gesamtüberleben* für die ITT Population der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 2. Datenschnitt

4.3.1.3.2.2 Subgruppenanalysen – Morbidität

4.3.1.3.2.2.1 Progressionsfreies Überleben

Tabelle 4-60: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt *progressionsfreies Überleben* (PFS) aus der ECOG-E1912-Studie für die Hauptanalyse (FCR-geeignet)

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI] ^a	HR [95%-KI] p-Wert ^b
Progressionsfreies Überleben, Subgruppe: Bulky Disease					
Lymphknotendurchmesser < 5 cm	10/86 (11,6 %)	NA [47,31; NA]	6/37 (16,2 %)	NA [NA; NA]	0,70 [0,25; 1,94] p = 0,4918
Lymphknotendurchmesser ≥ 5 cm	5/51 (9,8 %)	49,38 [NA; NA]	11/25 (44,0 %)	36,44 [25,10; NA]	0,13 [0,04; 0,40] p = 0,0005
<p>a: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. b: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen. Ein HR < 1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Rituximab an. p-Wert berechnet mittels Wald-Test.</p> <p>Abkürzungen: cm: Zentimeter; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; PFS: progressionsfreies Überleben (<i>Progression-free Survival</i>); vs.: <i>versus</i>. Quelle: (32)</p>					

Zum ersten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Progressionsfreies Überleben* nach ECOG-ACRIN Evaluation in der Analyse der Subgruppe Bulky Disease ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0311. In der Kategorie < 5 cm zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR = 0,70 [0,25; 1,94] p = 0,4918). In der Kategorie ≥ 5 cm zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR = 0,13 [0,04; 0,40] p = 0,0005). Die Effekte in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

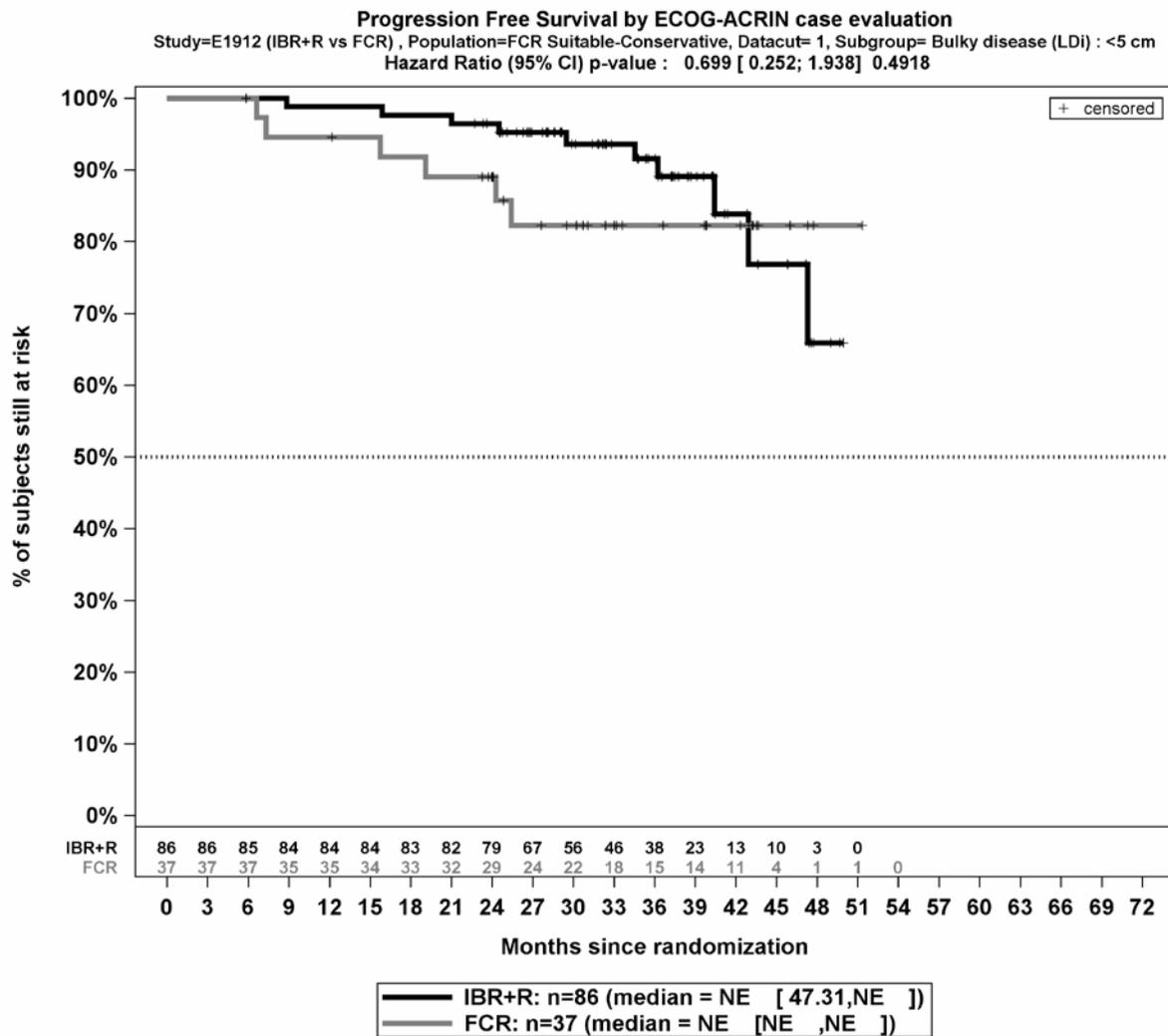


Abbildung 4-73: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zu *Lymphknotendurchmesser < 5 cm* für den Endpunkt *progressionsfreies Überleben* für die Teilpopulation 1 der FCR-geeigneten Patienten der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt

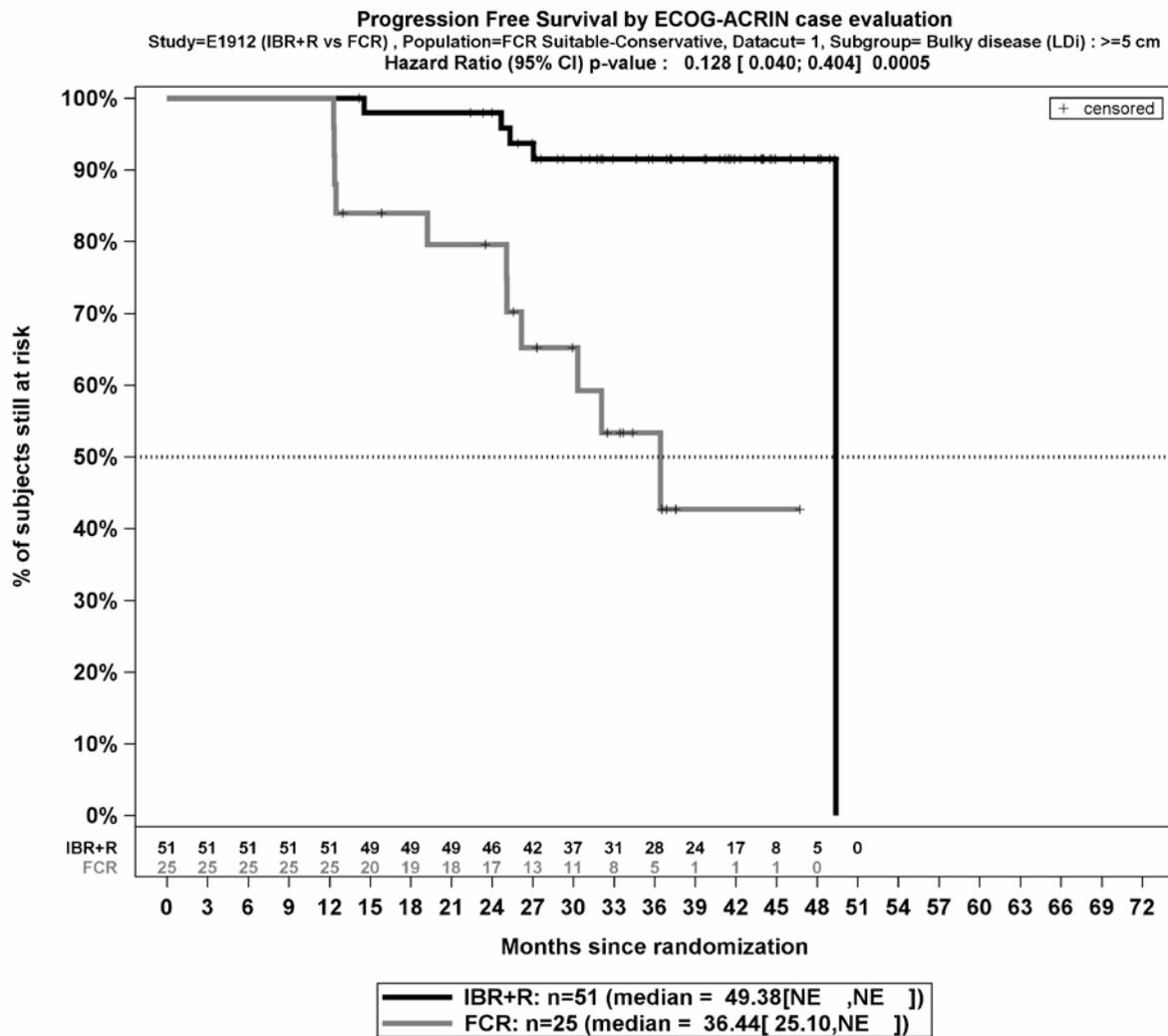


Abbildung 4-74: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zu *Lymphknotendurchmesser* ≥ 5 cm für den Endpunkt *progressionsfreies Überleben* für die Teilpopulation 1 der FCR-geeigneten Patienten der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt

Aufgrund der Onkopedia-Leitlinie (20) und dem allgemeinen wissenschaftlichen Interesse an der Wirksamkeit in Abhängigkeit vom IGHV-Status wird im Folgenden zusätzlich der Endpunkt PFS für die Subgruppe der Patienten mit mutiertem bzw. unmutiertem IGHV-Status dargestellt, auch wenn der p-Interaktionswert in der Subgruppe $> 0,05$ ist.

Tabelle 4-61: Zusätzliche Subgruppenanalyse *IGHV-Mutationsstatus* für den Endpunkt *progressionsfreies Überleben* (PFS) zum 2. Datenschnitt

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI] a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI] a	HR [95%-KI] p-Wert ^b	Interaktionsterm
Hauptanalyse (FCR-geeignet) – IGHV-Mutationsstatus						
Mutiert	4/28 (14,3 %)	NA [49,38; NA]	5/20 (25,0 %)	NA [35,58; NA]	0,56 [0,15; 2,10] p = 0,3854	0,1295
Unmutiert	13/98 (13,3 %)	NA [NA; NA]	17/32 (53,1 %)	43,99 [25,43; 57,53]	0,16 [0,08; 0,33] p < 0,0001	
Studienpopulation – IGHV-Mutationsstatus ^c						
Mutiert	10/69 (14,5 %)	NA [NA; NA]	8/43 (18,6 %)	NA [NA; NA]	0,69 [0,27; 1,75] p = 0,4364	0,0930
Unmutiert	35/210 (16,7 %)	NA [NA; NA]	30/71 (42,3 %)	45,47 [36,44; NA]	0,26 [0,16; 0,42] p < 0,0001	
<p>a: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. b: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen. Ein HR < 1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Rituximab an. p-Wert berechnet mittels Wald-Test. c: Analyse-Population: ITT-Population.</p> <p>Abkürzungen: FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; HR: Hazard Ratio; IGHV: <i>Immunoglobulin heavy-chain variable region</i>; inkl.: inklusive; ITT: <i>Intention to treat</i>; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; vs.: <i>versus</i>.</p> <p>Quelle: (33)</p>						

In der Teilpopulation der FCR-geeigneten Patienten ergibt sich zum zweiten Datenschnitt für den Endpunkt *Progressionsfreies Überleben* in der zusätzlichen Analyse der Subgruppe IGHV-Mutationsstatus ein Interaktions-p-Wert von 0,1295. Somit liegt keine Interaktion zwischen den Subgruppenkategorien vor.

Die Effektschätzer für Patienten mit mutiertem und unmutiertem IGHV-Mutationsstatus sind sowohl in der gesamten Studienpopulation als auch in der Teilpopulation der FCR-geeigneten Patienten in beiden Kategorien gleichgerichtet.

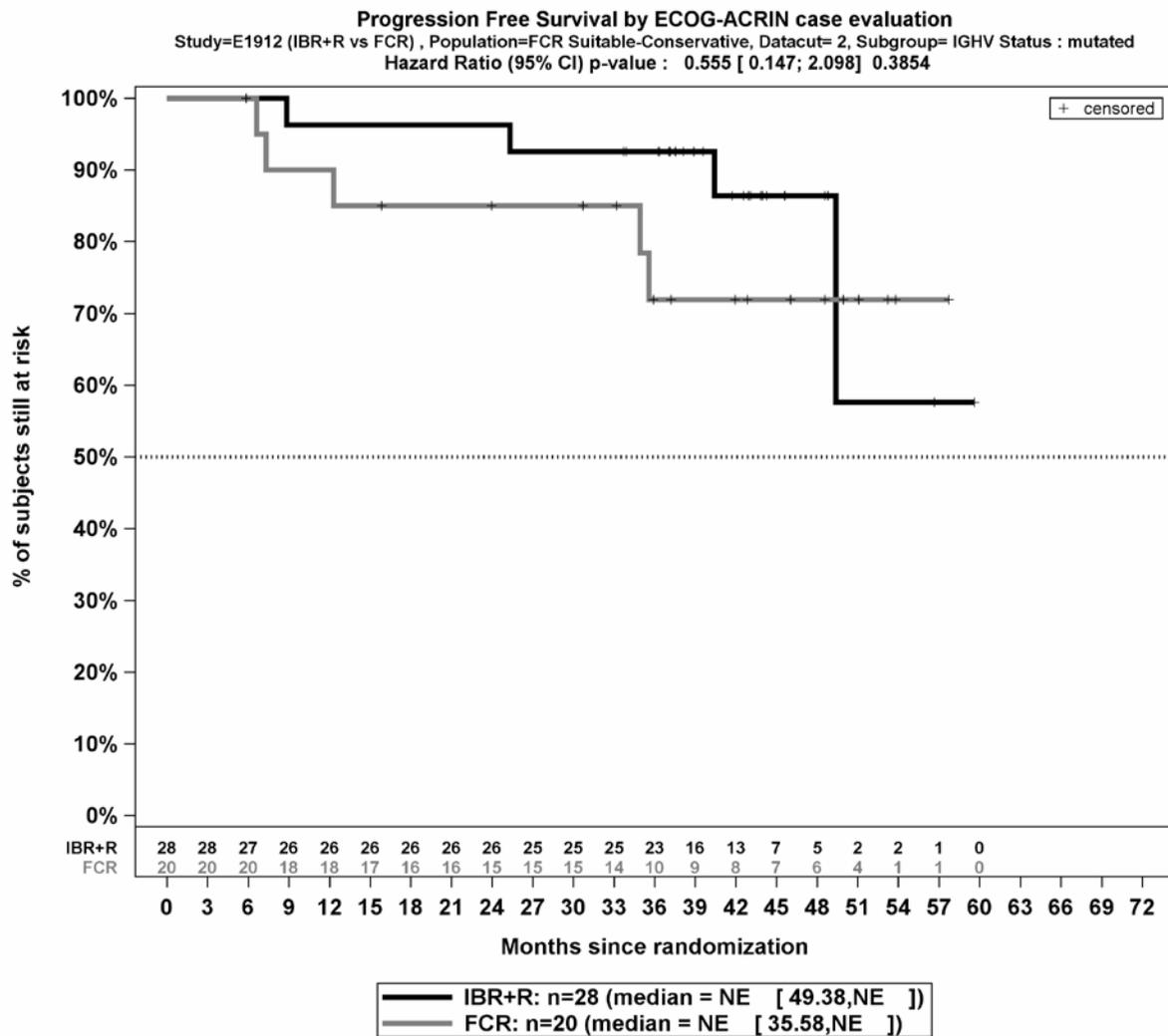


Abbildung 4-75: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zu *IGHV-Mutationsstatus-mutiert* für den Endpunkt *progressionsfreies Überleben* für die Teilpopulation 1 der FCR-geeigneten Patienten der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 2. Datenschnitt

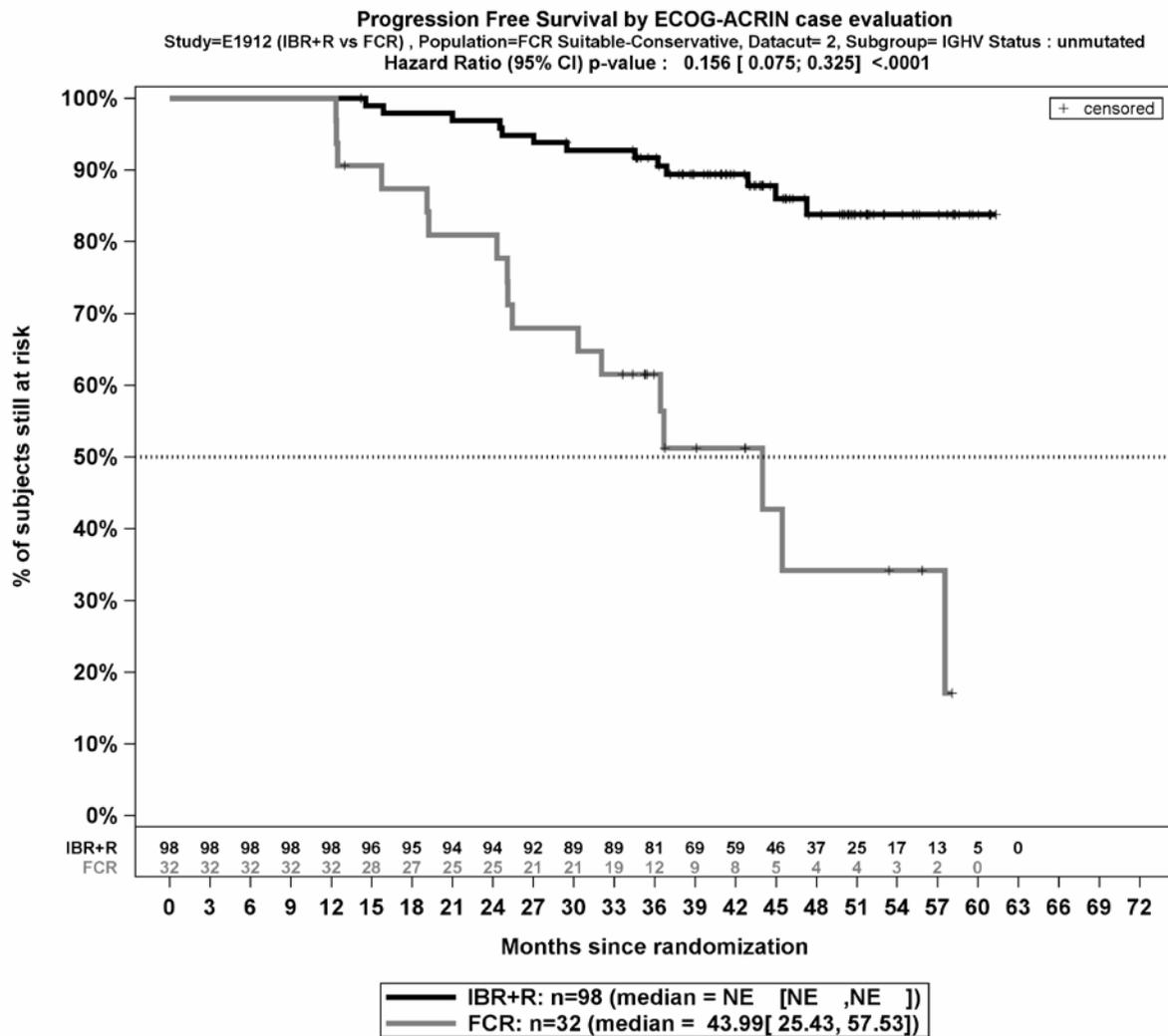


Abbildung 4-76: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zu *IGHV-Mutationsstatus-unmutiert* für den Endpunkt *progressionsfreies Überleben* für die Teilpopulation 1 der FCR-geeigneten Patienten der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 2. Datenschnitt

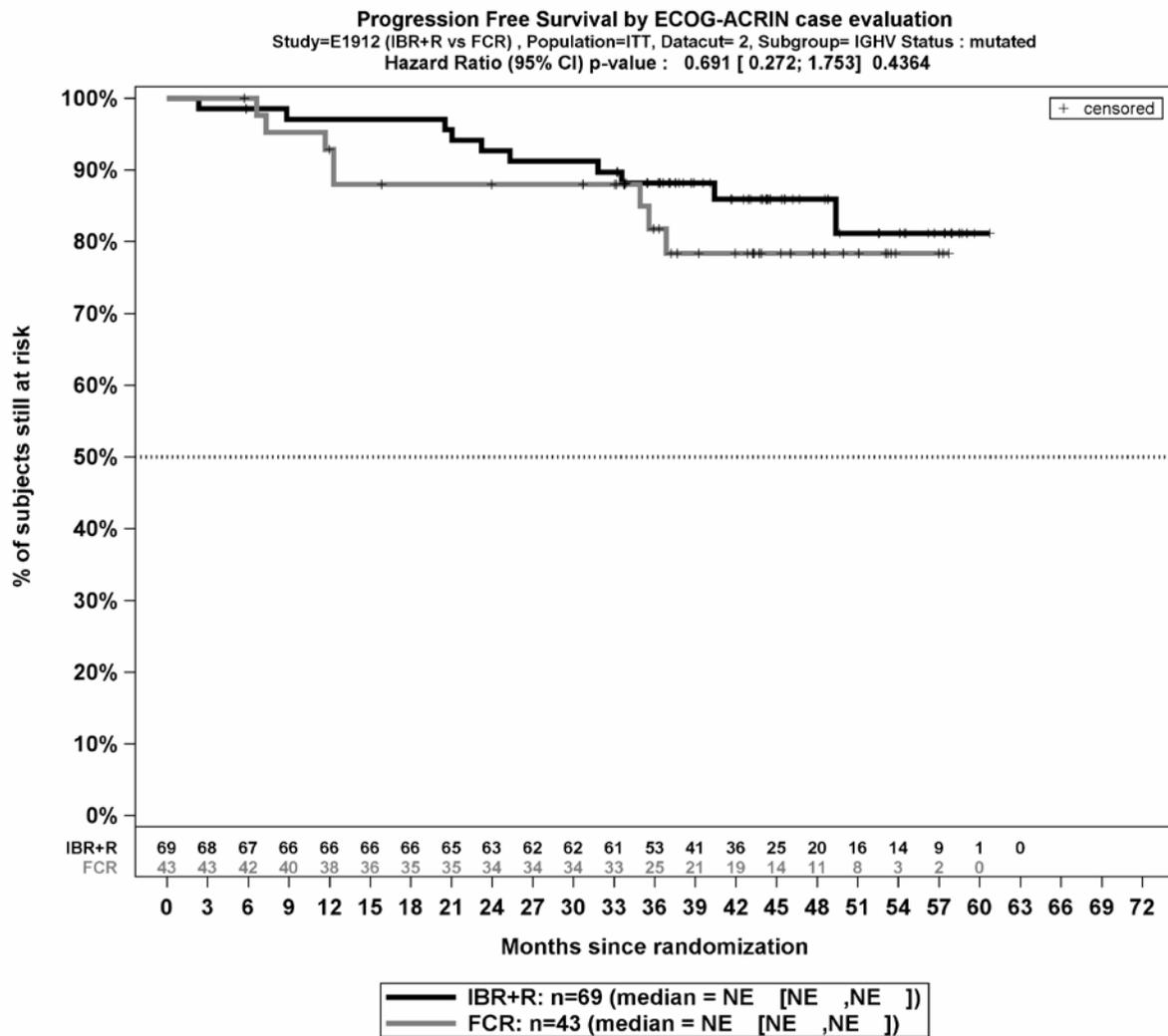


Abbildung 4-77: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zu *IGHV-Mutationsstatus-mutiert* für den Endpunkt *progressionsfreies Überleben* für die ITT Population der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 2. Datenschnitt

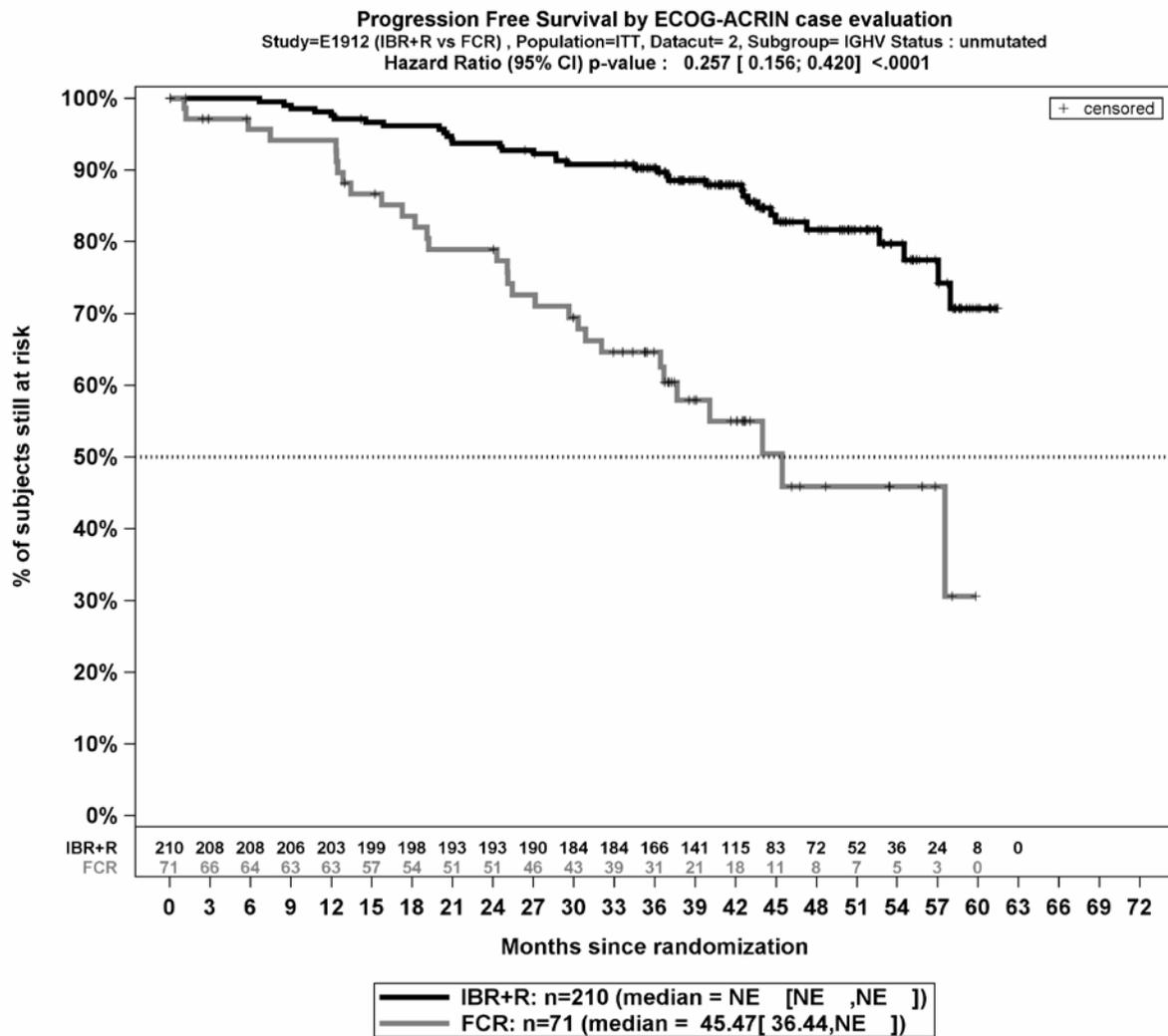


Abbildung 4-78: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zu *IGHV-Mutationsstatus-mutiert* für den Endpunkt *progressionsfreies Überleben* für die ITT Population der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 2. Datenschnitt

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

4.3.1.3.2.3 Subgruppenanalysen – Gesundheitsbezogene Lebensqualität

4.3.1.3.2.3.1 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-Leu)

Tabelle 4-62: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt FACT-FWB – Veränderung zur Baseline nach 12 Monaten aus der Studie ECOG-E1912 für die Hauptanalyse (FCR-geeignet)

Kategorie	Ibrutinib + Rituximab				FCR				Ibrutinib + Rituximab vs. FCR		
	Baseline MW (SD)	LS MW (SE)	N	Veränderung zu Baseline	Baseline MW (SD)	LS MW (SE)	N	Veränderung zu Baseline	Differenz LS MW ^a	Hedges'g [95%-KI]	p-Wert Interaktion ^b
FACT-FWB – Veränderung zur Baseline nach 12 Monaten, Subgruppe: Deletion 11q ^c											
Ja	21,41 (5,70)	22,09 (0,56)	35	0,71 (0,63)	20,40 (5,54)	20,32 (0,94)	12	-0,98 (1,04)	1,69 [-0,71; 4,10] p = 0,1662	0,45 [-0,21; 1,11]	0,0367
Nein	20,27 (5,63)	21,54 (0,40)	93	1,09 (0,42)	20,30 (5,50)	23,38 (0,59)	40	2,95 (0,63)	-1,86 [-3,35; -0,37] p = 0,0146	-0,46 [-0,83; -0,08]	
<p>a: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgte anhand der Mixed-Effect Model Repeated Measure-Methode (MMRM). Als Korrelationsstruktur wurde eine compound symmetry-Matrix zugrunde gelegt.</p> <p>b: Unstratifizierte MMRM-Methode mit Basiswert, Behandlungsarm und Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppe.</p> <p>c: Probanden mit einem Basiswert und einem Wert zu Monat 12 einbezogen.</p> <p>Abkürzungen: FACT: Functional Assessment of Cancer Therapy; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; FWB: <i>Functional Well-being</i>; KI: Konfidenzintervall; LS MW: Differenzen der Kleinsten-Quadrat-Mittelwerte (<i>Least Square Mean Differences</i>); MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen (<i>Mixed-Effect Model Repeated Measures</i>); MW: Mittelwert; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; SD: Standardabweichung (<i>Standard Deviation</i>); SE: Standardfehler (<i>Standard Error</i>); vs.: <i>versus</i>.</p> <p>Quelle: (32)</p>											

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

Tabelle 4-63: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt FACT-FWB - Veränderung zur Baseline über den gesamten Studienverlauf aus der ECOG-E1912 Studie für die Hauptanalyse (FCR-geeignet)

Kategorie	Ibrutinib + Rituximab				FCR				Ibrutinib + Rituximab vs. FCR		
	Baseline MW (SD)	LS MW (SE)	N	Veränderung zu Baseline	Baseline MW (SD)	LS MW (SE)	N	Veränderung zu Baseline	Differenz LS MW ^a	Hedges'g [95%-KI]	p-Wert Interaktion ^b
FACT-FWB - Veränderung zur Baseline über den gesamten Studienverlauf, Subgruppe: Deletion 11q ^c											
Ja	21,41 (5,70)	21,89 (0,41)	37	0,60 (0,52)	20,40 (5,54)	20,97 (0,68)	15	-0,62 (0,85)	1,22 [-0,79; 3,23] p = 0,2273	0,38 [-0,23; 0,98]	0,0379
Nein	20,27 (5,63)	21,53 (0,28)	102	1,28 (0,34)	20,30 (5,50)	22,55 (0,41)	50	2,56 (0,50)	-1,28 [-2,46; -0,10] p = 0,0337	-0,37 [-0,71; -0,03]	
<p>a: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgte anhand der Mixed-Effect Model Repeated Measure-Methode (MMRM). Als Korrelationsstruktur wurde eine compound symmetry-Matrix zugrunde gelegt.</p> <p>b: Unstratifizierte MMRM-Methode mit Basiswert, Behandlungsarm und Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppe.</p> <p>c: Probanden mit einem Basiswert und mindestens einem Post-Basislinienwert einbezogen.</p> <p>Abkürzungen: FACT: Functional Assessment of Cancer Therapy; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; FWB: <i>Functional Well-being</i>; KI: Konfidenzintervall; LS MW: Differenzen der Kleinsten-Quadrat-Mittelwerte (<i>Least Square Mean Differences</i>); MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen (<i>Mixed-Effect Model Repeated Measures</i>); MW: Mittelwert; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (<i>Standard Deviation</i>); SE: Standardfehler (<i>Standard Error</i>); vs.: <i>versus</i>.</p> <p>Quelle: (32)</p>											

Für die Hauptanalyse der Teilpopulation 1 der FCR-geeigneten Patienten ergibt sich für den Endpunkt *FACT-FWB - Veränderung zur Baseline nach 12 Monaten* in der Analyse der Subgruppe *Deletion 11q* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0367. In der Kategorie *Deletion 11q – Ja* beträgt die LS-Mittelwertdifferenz 1,69 [-0,71; 4,10], $p = 0,1662$ mit einem Hedges' g von 0,45 [-0,21; 1,11]. In der Kategorie *Deletion 11q – Nein* zeigt sich eine LS-Mittelwertdifferenz von -1,86 [-3,35; -0,37], $p = 0,0146$ mit einem Hedges' g von -0,46 [-0,83; -0,08]. Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Für die Hauptanalyse der Teilpopulation 1 der FCR-geeigneten Patienten ergibt sich für den Endpunkt *FACT-FWB - Veränderung zur Baseline über den gesamten Studienverlauf* in der Analyse der Subgruppe *Deletion 11q* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0379. In der Kategorie *Deletion 11q – Ja* beträgt die LS-Mittelwertdifferenz 1,22 [-0,79; 3,23] $p = 0,2273$ mit einem Hedges' g von 0,38 [-0,23; 0,98]. In der Kategorie *Deletion 11q – Nein* zeigt sich eine LS-Mittelwertdifferenz von -1,28 [-2,46; -0,10] $p = 0,0337$ mit einem Hedges' g von -0,37 [-0,71; -0,03]. Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

4.3.1.3.2.4 Subgruppenanalysen – Unerwünschte Ereignisse

Die Ergebnisse der Interaktionstests zu den Endpunkten der Endpunktkategorie *Verträglichkeit - Unerwünschte Ereignisse* sind für die Gesamtrate der *Unerwünschten Ereignisse, für die signifikanten SOC bzw. signifikanten PT* und für die *Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse* im Folgenden für die Studie ECOG-E1912 dargestellt.

Im Anschluss werden für alle Subgruppen, für die ein Beleg für eine Interaktion vorliegt (p-Wert der Interaktionstests $< 0,05$) und bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen, sofern bei binären Endpunkten in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind, die detaillierten Ergebnisse berichtet. In Anhang 4-H werden zusätzlich zu dem in diesem Abschnitt 4.3.1.3.2.4 präsentierten Subgruppen alle Subgruppenanalysen unabhängig von ihrem p-Interaktionswert präsentiert, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen, sofern bei binären Endpunkten in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.

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

Tabelle 4-64: Ergebnisse der Interaktionsterme der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Endpunktkategorie Verträglichkeit Studie ECOG-E1912

Endpunkt Studie ^{a, b}	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (< 60 Jahre vs. ≥ 60 Jahre)	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Ethnie (weiß vs. nicht weiß)	ECOG Status (0 vs. 1-2)	Rai Stadium (0-II vs. III-IV)	Deletion 11q (ja vs. nein)	Bulky Disease (Lymphknotendurchmesser < 5 cm vs. ≥ 5cm)	IGHV Status (unmutiert vs. mutiert)	Hohes Risiko: TP53 mutiert oder Deletion 11q oder IGHV unmutiert (ja vs. nein)	Beta2-Mikroglobulin (≤ 3,5 mg/L vs. > 3,5 mg/L)	Hämoglobin (≤ 110 g/l vs. > 110 g/l)
Unerwünschte Ereignisse												
Jegliche UE												
ECOG-E1912	0,7714	0,765	0,8715	0,7181	0,7336	0,7819	0,9186	0,6625	0,9430	0,9229	0,8168	0,6229
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)												
ECOG-E1912	0,5166	0,7033	0,3343	0,2657	0,9268	0,1118	0,7190	0,6271	0,7779	0,5576	0,5545	0,1534
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)												
ECOG-E1912	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.											
UE, die zum Therapieabbruch führen (irgendeine Komponente)												
ECOG-E1912	0,2317	0,9682	0,6107	0,9997	0,8170	0,1841	0,5929	0,7514	0,7345	0,9406	0,9081	0,5266
Unerwünschte Ereignisse: andere bösartige Erkrankungen												
ECOG-E1912	0,1150	0,6157	0,6900	1,000	0,9245	0,1271	0,4735	0,5076	0,9524	0,7624	0,2330	0,0549
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (schwere Blutungen)												
Jegliches UE von besonderem Interesse												
ECOG-E1912	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.											

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

Endpunkt												
Studie ^{a, b}												
Geschlecht (männlich vs. weiblich)												
Alter (< 60 Jahre vs. ≥ 60 Jahre)												
Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)												
Ethnie (weiß vs. nicht weiß)												
ECOG Status (0 vs. 1-2)												
Rai Stadium (0-II vs. III-IV)												
Deletion 11q (ja vs. nein)												
Bulky Disease (Lymphknotendurchmesser < 5 cm vs. ≥ 5cm)												
IGHV Status (unmutiert vs. mutiert)												
Hohes Risiko: TP53 mutiert oder Deletion 11q oder IGHV unmutiert (ja vs. nein)												
Beta2-Mikroglobulin (≤ 3,5 mg/L vs. > 3,5 mg/L)												
Hämoglobin (≤ 110 g/l vs. > 110 g/l)												
Schwere UE von besonderem Interesse												
ECOG-E1912 Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.												
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)												
ECOG-E1912 Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.												
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, die zum Therapieabbruch führen (irgendeine Komponente)												
ECOG-E1912 Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.												
Signifikante SOC – jegliche UE												
Untersuchungen												
ECOG-E1912	0,4670	0,6016	0,7550	0,2243	0,9546	0,6736	0,7911	0,1889	0,5378	0,6486	0,3498	0,8173
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen												
ECOG-E1912	0,1843	0,6316	0,8056	0,9244	0,2860	0,3836	0,1259	0,0417	0,3883	0,1411	0,6876	0,6796
Erkrankungen der Nieren und Harnwege												
ECOG-E1912	0,9910	0,8996	0,5827	0,4232	0,1177	0,7413	0,3997	0,3944	0,4616	0,3599	0,5103	0,9849

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

Studie ^{a, b}	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (< 60 Jahre vs. ≥ 60 Jahre)	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Ethnie (weiß vs. nicht weiß)	ECOG Status (0 vs. 1-2)	Rai Stadium (0-II vs. III-IV)	Deletion 11q (ja vs. nein)	Bulky Disease (Lymphknotendurchmesser < 5 cm vs. ≥ 5cm)	IGHV Status (unmutiert vs. mutiert)	Hohes Risiko: TP53 mutiert oder Deletion 11q oder IGHV unmutiert (ja vs. nein)	Beta2-Mikroglobulin (≤ 3,5 mg/L vs. > 3,5 mg/L)	Hämoglobin (≤ 110 g/l vs. > 110 g/l)
Signifikante PT – jegliche UE												
<i>Lymphozytenzahl erhöht</i>												
ECOG-E1912	0,9550	0,0761	0,9790	0,1568	0,5440	0,5318	0,8921	0,3202	0,6795	0,9270	0,7073	0,7676
<i>Thrombozytenzahl vermindert</i>												
ECOG-E1912	0,7034	0,2185	0,5500	0,0336	0,5041	0,7942	0,7527	0,8163	0,4453	0,4507	0,3013	0,9441
<i>Neutrophilenzahl erniedrigt</i>												
ECOG-E1912	0,5189	0,1591	0,9827	0,0436	0,2464	0,0343	0,9903	0,5002	0,2800	0,1704	0,3612	0,0708
<i>Leukozytenzahl erniedrigt</i>												
ECOG-E1912	0,3027	0,8058	0,7493	0,0176	0,8203	0,0240	0,0787	0,9245	0,8135	0,7384	0,2897	0,3848
<i>Aspartataminotransferase erhöht</i>												
ECOG-E1912	0,6522	0,4157	0,9871	0,2220	0,7343	0,0323	0,5563	0,0047	0,6448	0,1142	0,3034	0,2360
<i>Lymphozytenzahl erniedrigt</i>												
ECOG-E1912	0,5149	0,9360	0,9828	0,5250	0,2486	0,4290	0,5199	0,7280	0,9956	0,8762	0,1800	0,7991
<i>Alaninaminotransferase erhöht</i>												
ECOG-E1912	0,5454	0,4442	0,9997	0,6377	0,0162	0,5336	0,3042	0,0180	0,1160	0,0538	0,0613	0,9018

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

Endpunkt Studie ^{a, b}	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (< 60 Jahre vs. ≥ 60 Jahre)	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Ethnie (weiß vs. nicht weiß)	ECOG Status (0 vs. 1-2)	Rai Stadium (0-II vs. III-IV)	Deletion 11q (ja vs. nein)	Bulky Disease (Lymphknotendurchmesser < 5 cm vs. ≥ 5cm)	IGHV Status (unmutiert vs. mutiert)	Hohes Risiko: TP53 mutiert oder Deletion 11q oder IGHV unmutiert (ja vs. nein)	Beta2-Mikroglobulin (≤ 3,5 mg/L vs. > 3,5 mg/L)	Hämoglobin (≤ 110 g/l vs. > 110 g/l)
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht												
ECOG-E1912	0,4147	0,4285	0,5792	0,0587	0,0213	0,9841	0,7114	0,3955	0,8402	0,1999	0,5832	0,9857
Übelkeit												
ECOG-E1912	0,4549	0,7292	0,5763	0,8238	0,3564	0,4921	0,5654	0,1981	0,7286	0,8969	0,5319	0,5520
Stomatitis												
ECOG-E1912	0,9850	0,9885	0,9914	0,9919	0,9855	0,1331	0,9868	0,9887	0,9889	0,9873	0,6730	0,9911
Obstipation												
ECOG-E1912	0,6564	0,8461	0,9890	0,8354	0,1410	0,2072	0,9891	0,3675	0,7917	0,6345	0,5704	0,7180
Erbrechen												
ECOG-E1912	0,3205	0,1481	0,6441	0,5255	0,3580	0,5893	0,3753	0,5362	0,6269	0,9997	0,7491	0,1704
Hyperglykämie												
ECOG-E1912	0,0666	0,3111	0,9875	0,6698	0,1206	0,3123	0,0480	0,0082	0,4562	0,2028	0,1723	0,9864
Hypokalzämie												
ECOG-E1912	0,1486	0,7332	0,5606	0,1773	0,4573	0,8187	0,1224	0,1440	0,5664	0,7533	0,6625	0,8146

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

Endpunkt Studie ^{a, b}	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (< 60 Jahre vs. ≥ 60 Jahre)	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Ethnie (weiß vs. nicht weiß)	ECOG Status (0 vs. 1-2)	Rai Stadium (0-II vs. III-IV)	Deletion 11q (ja vs. nein)	Bulky Disease (Lymphknotendurchmesser < 5 cm vs. ≥ 5cm)	IGHV Status (unmutiert vs. mutiert)	Hohes Risiko: TP53 mutiert oder Deletion 11q oder IGHV unmutiert (ja vs. nein)	Beta2-Mikroglobulin (≤ 3,5 mg/L vs. > 3,5 mg/L)	Hämoglobin (≤ 110 g/l vs. > 110 g/l)
<i>Appetit vermindert</i>												
ECOG-E1912	0,9358	0,3327	0,9902	0,2114	0,5896	0,2285	0,6386	0,0903	0,5144	0,1981	0,7834	0,9957
<i>Anämie</i>												
ECOG-E1912	0,6457	0,8421	0,5539	0,1929	0,6460	0,9350	0,4852	0,3146	0,2256	0,1169	0,5690	0,8704
<i>Leukozytose</i>												
ECOG-E1912	0,9925	0,9928	0,9994	0,9995	0,9913	0,9924	0,9900	0,9892	0,9909	0,9906	0,9907	0,9933
<i>Febrile Neutropenie</i>												
ECOG-E1912	0,7028	0,9942	0,9995	0,9936	0,6569	0,9940	0,9995	0,9932	0,9570	0,9375	0,9925	0,9932
<i>Infektion der oberen Atemwege</i>												
ECOG-E1912	0,1509	0,3417	0,9872	0,9806	0,0145	0,1840	0,6979	0,7610	0,7430	0,6430	0,5083	0,5932
<i>Husten</i>												
ECOG-E1912	0,6974	0,9043	0,9125	0,3738	0,3819	0,6443	0,7007	0,9127	0,8464	0,3822	0,8464	0,6636
<i>Dyspnoe</i>												
ECOG-E1912	0,7031	0,8632	0,6311	0,8449	0,2703	0,6007	0,4016	0,0890	0,3437	0,0894	0,4922	0,9879

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

Endpunkt Studie ^{a, b}	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (< 60 Jahre vs. ≥ 60 Jahre)	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Ethnie (weiß vs. nicht weiß)	ECOG Status (0 vs. 1-2)	Rai Stadium (0-II vs. III-IV)	Deletion 11q (ja vs. nein)	Bulky Disease (Lymphknotendurchmesser < 5 cm vs. ≥ 5cm)	IGHV Status (unmutiert vs. mutiert)	Hohes Risiko: TP53 mutiert oder Deletion 11q oder IGHV unmutiert (ja vs. nein)	Beta2-Mikroglobulin (≤ 3,5 mg/L vs. > 3,5 mg/L)	Hämoglobin (≤ 110 g/l vs. > 110 g/l)
Hypotonie												
ECOG-E1912	0,3931	0,8761	0,9938	0,9914	0,0717	0,9927	0,7908	0,3993	0,9926	0,9901	0,4057	0,7829
Kontusion												
ECOG-E1912	0,3883	0,2648	0,9869	0,1733	0,6213	0,4842	0,9645	0,9897	0,1833	0,5490	0,4945	0,9901
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion												
ECOG-E1912	0,1967	0,9840	0,9887	0,3676	0,3021	0,1467	0,9759	0,2204	0,2404	0,1279	0,6578	0,4639
Pollakisurie												
ECOG-E1912	0,2063	0,9130	0,8281	0,9916	0,2464	0,9912	0,8538	0,9906	0,8117	0,5896	0,6499	0,9917
Signifikante SOC – Schwere UE (CTCAE ≥ 3)												
Untersuchungen												
ECOG-E1912	0,7091	0,3429	0,5611	0,3214	0,7026	0,1419	0,9930	0,4371	0,9410	0,8909	0,8007	0,2294
Signifikante PT – Schwere UE (CTCAE ≥ 3)												
Lymphozytenzahl erhöht												
ECOG-E1912	0,2617	0,0986	0,9832	0,9819	0,5073	0,5598	0,8831	0,1965	0,9002	0,9253	0,6089	0,6697

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

Endpunkt Studie ^{a, b}	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (< 60 Jahre vs. ≥ 60 Jahre)	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Ethnie (weiß vs. nicht weiß)	ECOG Status (0 vs. 1-2)	Rai Stadium (0-II vs. III-IV)	Deletion 11q (ja vs. nein)	Bulky Disease (Lymphknotendurchmesser < 5 cm vs. ≥ 5cm)	IGHV Status (unmutiert vs. mutiert)	Hohes Risiko: TP53 mutiert oder Deletion 11q oder IGHV unmutiert (ja vs. nein)	Beta2-Mikroglobulin (≤ 3,5 mg/L vs. > 3,5 mg/L)	Hämoglobin (≤ 110 g/l vs. > 110 g/l)
Neutrophilenzahl erniedrigt												
ECOG-E1912	0,1022	0,4318	0,9834	0,0829	0,5479	0,6728	0,4876	0,3056	0,5711	0,6963	0,1801	0,1509
Lymphozytenzahl erniedrigt												
ECOG-E1912	0,3853	0,3089	0,9877	0,0840	0,8241	0,7572	0,0404	0,2589	0,9560	0,5454	0,3989	0,5448
Leukozytenzahl erniedrigt												
ECOG-E1912	0,8400	0,3934	0,9990	0,0799	0,2738	0,8499	0,5118	0,0849	0,9302	0,8455	0,1898	0,1406
Thrombozytenzahl erniedrigt												
ECOG-E1912	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.											
Leukozytose												
ECOG-E1912	0,9925	0,9928	0,9994	0,9995	0,9913	0,9924	0,9900	0,9892	0,9909	0,9906	0,9907	0,9933
Febrile Neutropenie												
ECOG-E1912	Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.											
Hyperglykämie												
ECOG-E1912	0,9941	0,6977	0,9998	0,9998	0,1804	0,9938	0,9924	0,1827	0,4199	0,2783	0,9938	0,9941

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

<p>Endpunkt Studie ^{a, b}</p>	<p>Geschlecht (männlich vs. weiblich)</p> <p>Alter (< 60 Jahre vs. ≥ 60 Jahre)</p> <p>Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)</p> <p>Ethnie (weiß vs. nicht weiß)</p> <p>ECOG Status (0 vs. 1-2)</p> <p>Rai Stadium (0-II vs. III-IV)</p> <p>Deletion 11q (ja vs. nein)</p> <p>Bulky Disease (Lymphknotendurchmesser < 5 cm vs. ≥ 5cm)</p> <p>IGHV Status (unmutiert vs. mutiert)</p> <p>Hohes Risiko: TP53 mutiert oder Deletion 11q oder IGHV unmutiert (ja vs. nein)</p> <p>Beta2-Mikroglobulin (≤ 3,5 mg/L vs. > 3,5 mg/L)</p> <p>Hämoglobin (≤ 110 g/l vs. > 110 g/l)</p>
<p>Signifikante SOC UE, die zum Therapieabbruch führen (irgendeinde Komponente)</p>	
<p>Untersuchungen</p>	
<p>ECOG-E1912</p>	<p>Es treten in beiden Studienarmen zusammen weniger als 10 Ereignisse auf.</p>
<p>a: 1. Datenschnitt. b: Unstratifiziertes Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlungsarm, Subgruppenvariable und Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppe. Es wird der p-Wert des Typ III Sum of Square-Tests des Interaktionsterms dargestellt. Bei der Angabe „n. b.“ lassen sich aus statistischen Gründen keine p-Interaktionsterme berechnen. Abkürzungen: CTCAE: <i>Common Terminology Criteria of Adverse Events</i>; cm: Zentimeter; ECOG: <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>; FACT-Leu: <i>Functional Assessment of Cancer Therapy – Leukemia</i>; FWB: <i>Functional Well-being</i>; g: Gramm; IGHV: <i>Immunoglobulin heavy-chain variable region</i>; l: Liter; mg: Milligramm; n. b.: nicht berechenbar; PT: Bevorzugter Begriff (<i>Preferred Term</i>); PWB: <i>Physical Well-being</i>; SOC: Systemorganklass (<i>System Organ Class</i>); TOI: <i>Total Outcome Index</i>; TP 53: <i>Tumor Protein p53</i>; UE: unerwünschte Ereignisse; vs.: <i>versus</i>. Quelle: (32)</p>	

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

4.3.1.3.2.4.1 Signifikante SOC**Jegliche UE**Tabelle 4-65: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit einem Interaktionsterm von $p < 0,05$ für den Endpunkt *jegliche UE* nach der Klassifikation *System Organ Class* (SOC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation FCR-geeignet

UE	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
Jegliche UE – SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, Subgruppe: Bulky Disease								
Lymphknotendurchmesser < 5 cm	54/86 (62,8 %)	7,392 [3,713; 23,951]	27/37 (73,0 %)	1,873 [0,953; 4,632]	0,625 [0,268; 1,458]; p = 0,2767	0,860 [0,667; 1,110]; p = 0,2477	-10,2 % [-27,8 %; 7,4 %]; p = 0,2563	0,396 [0,228; 0,688] p = 0,0010
Lymphknotendurchmesser ≥ 5 cm	40/51 (78,4 %)	1,873 [1,873; 7,392]	15/25 (60,0 %)	3,713 [1,873; NA]	2,424 [0,855; 6,872]; p = 0,0935	1,307 [0,920; 1,857]; p = 0,1346	18,4 % [-3,8 %; 40,7 %]; p = 0,1049	1,159 [0,578; 2,326] p = 0,6778
<p>a: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. b: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. c: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärender Variablen. Ein HR < 1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Rituximab an. p-Wert berechnet mittels Wald-Test.</p> <p>Abkürzungen: cm: Zentimeter; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung (<i>Standard Deviation</i>); SE: Standardfehler (<i>Standard Error</i>); SOC: Systemorganklasse (<i>System Organ Class</i>); UE: <i>unerwünschtes Ereignis</i>; vs.: <i>versus</i>.</p> <p>Quellen: (32)</p>								

Für den Endpunkt *jegliche UE – SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen* ergibt sich in der Analyse der Subgruppe Bulky Disease ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0417. In der Kategorie $< 5\text{ cm}$ zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR = 0,369 [0,228; 0,688]; p = 0,0010). In der Kategorie $\geq 5\text{ cm}$ zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR = 1,159 [0,578; 2,326]; p = 0,6778). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

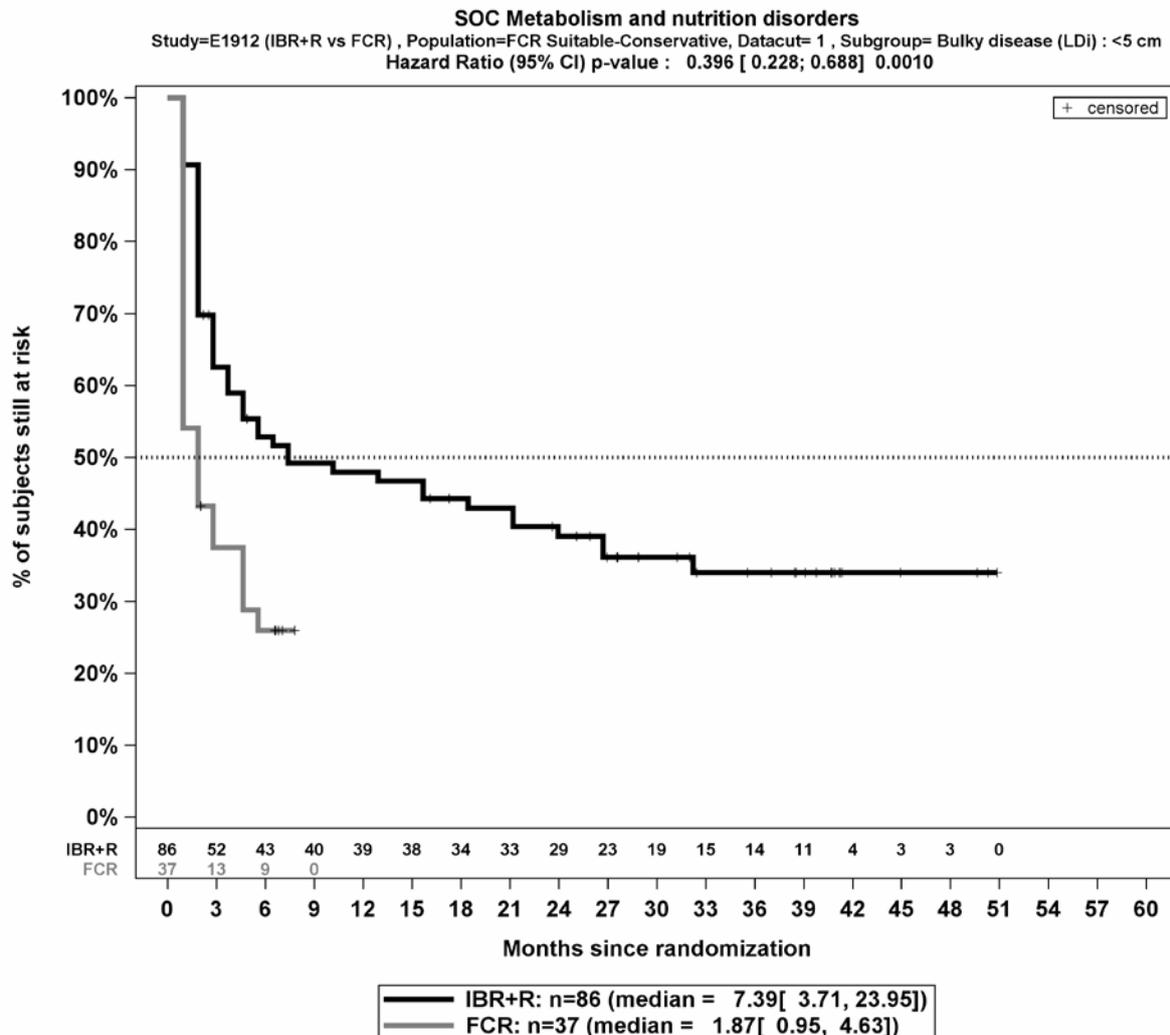


Abbildung 4-79: Kaplan-Meier Kurve *jegliche UE – SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen* in der Subgruppe *Lymphknotendurchmesser < 5 cm* für die Teilpopulation der FCR-geeigneten Patienten der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt

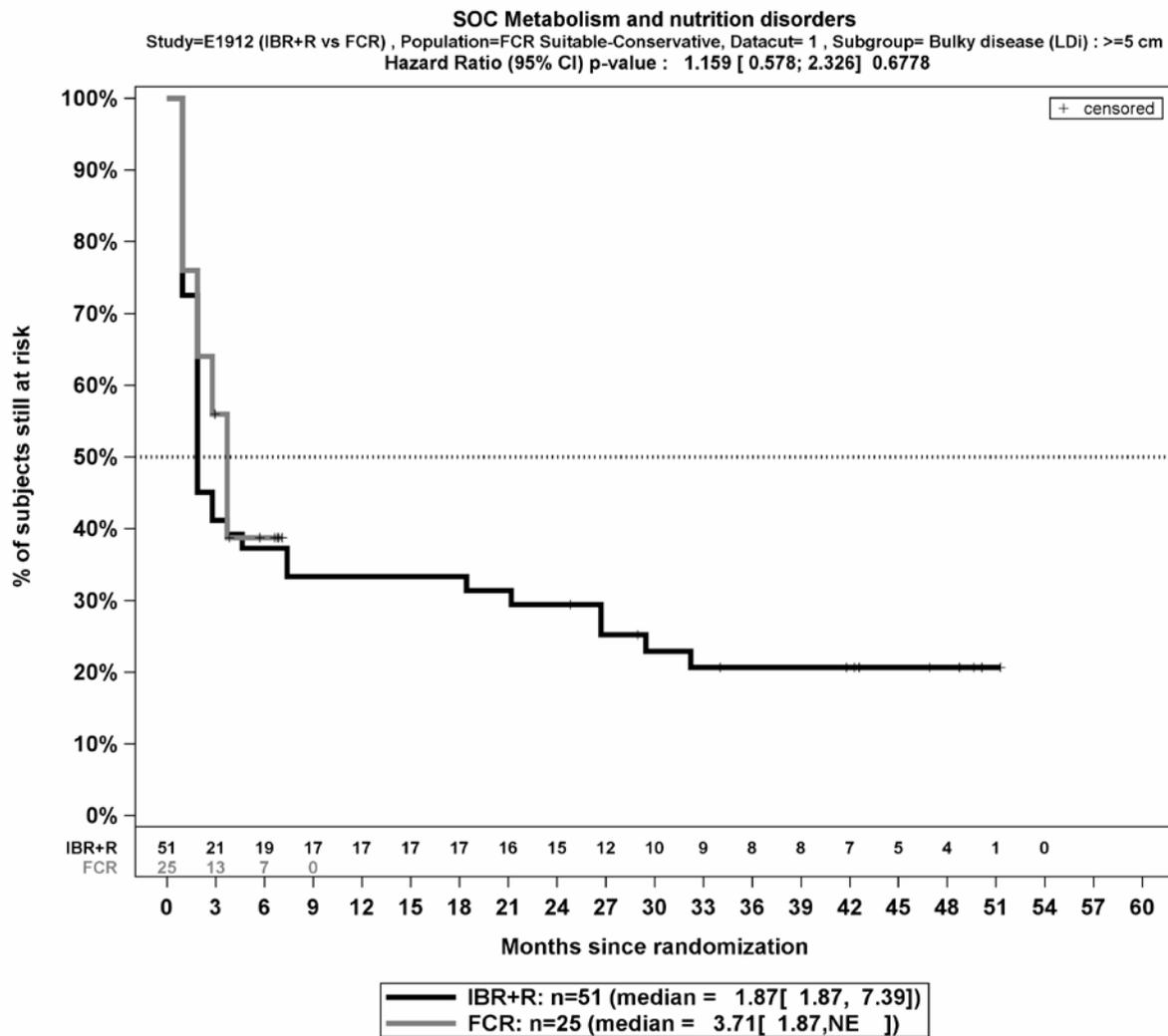


Abbildung 4-80: Kaplan-Meier Kurve jegliche UE – SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen in der Subgruppe Lymphknotendurchmesser ≥ 5 cm für die Teilpopulation der FCR-geeigneten Patienten der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt

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

4.3.1.3.2.4.2 Signifikante PT**Jegliche UE**Tabelle 4-66: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit einem Interaktionsterm von $p < 0,05$ für den Endpunkt *jegliche UE* nach der Klassifikation *Preferred Term* (PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation FCR-geeignet

UE	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
Jegliche UE – PT Thrombozytenzahl erniedrigt (SOC Untersuchungen), Subgruppe: Ethnie								
weiß	61/131 (46,6 %)	NA [7,392; NA]	47/58 (81,0 %)	1,873 [0,953; 1,873]	0,204 [0,097; 0,428]; p < 0,0001	0,575 [0,460; 0,717]; p < 0,0001	-34,5 % [-47,7 %; -21,3 %]; p < 0,0001	0,267 [0,168; 0,425] p < 0,0001
nicht weiß	7/10 (70,0 %)	4,172 [0,953; NA]	3/7 (42,9 %)	NA [0,953; NA]	3,111 [0,414; 23,393]; p = 0,2776	1,633 [0,634; 4,210]; p = 0,3098	27,1 % [-19,2 %; 73,5 %]; p = 0,2513	2,017 [0,481; 8,462] p = 0,3374
Jegliche UE – PT Neutrophilenzahl erniedrigt (SOC Untersuchungen), Subgruppe: Ethnie								
weiß	59/131 (45,0 %)	43,269 [15,671; NA]	42/58 (72,4 %)	1,873 [1,873; 3,713]	0,312 [0,160; 0,611]; p = 0,0005	0,622 [0,486; 0,796]; p = 0,0002	-27,4 % [-41,7 %; -13,1 %]; p = 0,0002	0,216 [0,134; 0,347] p < 0,0001
nicht weiß	7/10 (70,0 %)	4,632 [0,953; NA]	3/7 (42,9 %)	NA [0,953; NA]	3,111 [0,414; 23,393]; p = 0,2776	1,633 [0,634; 4,210]; p = 0,3098	27,1 % [-19,2 %; 73,5 %]; p = 0,2513	1,531 [0,339; 6,921] p = 0,5798
Jegliche UE – PT Neutrophilenzahl erniedrigt (SOC Untersuchungen), Subgruppe: Rai Stadium								
0-II	54/117 (46,2 %)	43,269 [15,047; NA]	36/56 (64,3 %)	2,793 [1,873; 4,632]	0,476 [0,247; 0,918]; p = 0,0259	0,718 [0,545; 0,947]; p = 0,0188	-18,1 % [-33,6 %; -2,7 %]; p = 0,0215	0,311 [0,190; 0,508] p < 0,0001
III-IV	12/24 (50,0 %)	21,191 [4,632; NA]	9/9 (100,0 %)	0,953 [0,953; 1,873]	NA	0,500 [0,335; 0,746]; p = 0,0007	-50,0 % [-70,0 %; -30,0 %]; p < 0,0001	0,038 [0,008; 0,176] p < 0,0001

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

UE	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
Jegliche UE – PT Leukozytenzahl erniedrigt (SOC Untersuchungen), Subgruppe: Ethnie								
weiß	37/131 (28,2 %)	NA [NA; NA]	49/58 (84,5 %)	1,873 [1,873; 2,793]	0,072 [0,032; 0,162]; p < 0,0001	0,334 [0,249; 0,449]; p < 0,0001	-56,2 % [-68,3 %; -44,1 %]; p < 0,0001	0,045 [0,024; 0,084] p < 0,0001
nicht weiß	6/10 (60,0 %)	15,671 [2,793; NA]	4/7 (57,1 %)	1,873 [0,953; NA]	1,125 [0,158; 7,986]; p = 0,9090	1,050 [0,464; 2,377]; p = 0,9068	2,9 % [-44,7 %; 50,5 %]; p = 0,9064	0,412 [0,093; 1,828] p = 0,2433
Jegliche UE – PT Leukozytenzahl erniedrigt (SOC Untersuchungen), Subgruppe: Rai Stadium								
0-II	37/117 (31,6 %)	NA [NA; NA]	44/56 (78,6 %)	2,333 [1,873; 3,713]	0,126 [0,060; 0,266]; p < 0,0001	0,402 [0,298; 0,543]; p < 0,0001	-46,9 % [-60,6 %; -33,3 %]; p < 0,0001	0,073 [0,040; 0,133] p < 0,0001
III-IV	6/24 (25,0 %)	NA [29,470; NA]	9/9 (100,0 %)	0,953 [0,953; 1,873]	NA	0,250 [0,125; 0,500]; p < 0,0001	-75,0 % [-92,3 %; -57,7 %]; p < 0,0001	0,000 [0,000; NA] p = 0,9946
Jegliche UE – PT Aspartataminotransferase erhöht (SOC Untersuchungen), Subgruppe: Rai Stadium								
0-II	36/117 (30,8 %)	NA [NA; NA]	16/56 (28,6 %)	NA [NA; NA]	1,111 [0,552; 2,238]; p = 0,7687	1,077 [0,656; 1,767]; p = 0,7693	2,2 % [-12,3 %; 16,7 %]; p = 0,7662	0,585 [0,299; 1,143] p = 0,1169
III-IV	3/24 (12,5 %)	NA [NA; NA]	5/9 (55,6 %)	5,552 [0,953; NA]	0,114 [0,019; 0,682]; p = 0,0114	0,225 [0,067; 0,754]; p = 0,0156	-43,1 % [-78,1 %; -8,0 %]; p = 0,0161	0,117 [0,022; 0,623] p = 0,0120

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

UE	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
Jegliche UE – PT Aspartataminotransferase erhöht (SOC Untersuchungen), Subgruppe: Bulky Disease								
Lymphknotendurchmesser < 5 cm	20/51 (39,2 %)	NA [32,230; NA]	3/25 (12,0 %)	NA [NA; NA]	4,731 [1,250; 17,904]; p = 0,0159	3,268 [1,071; 9,967]; p = 0,0374	27,2 % [8,7 %; 45,7 %]; p = 0,0039	2,423 [0,673; 8,726] p = 0,1757
Lymphknotendurchmesser ≥ 5 cm	19/86 (22,1 %)	NA [NA; NA]	15/37 (40,5 %)	NA [4,632; NA]	0,416 [0,181; 0,955]; p = 0,0367	0,545 [0,312; 0,951]; p = 0,0325	-18,4 % [-36,5 %; -0,4 %]; p = 0,0456	0,226 [0,100; 0,514] p = 0,0004
Jegliche UE – PT Alaninaminotransferase erhöht (SOC Untersuchungen), Subgruppe: ECOG Status								
0	15/78 (19,2 %)	NA [NA; NA]	6/39 (15,4 %)	NA [NA; NA]	1,310 [0,465; 3,691]; p = 0,6109	1,250 [0,526; 2,969]; p = 0,6132	3,8 % [-10,5 %; 18,2 %]; p = 0,5983	0,803 [0,291; 2,214] p = 0,6711
1-2	6/63 (9,5 %)	NA [NA; NA]	9/26 (34,6 %)	NA [2,793; NA]	0,199 [0,062; 0,638]; p = 0,0042	0,275 [0,109; 0,695]; p = 0,0063	-25,1 % [-44,8 %; -5,4 %]; p = 0,0124	0,146 [0,044; 0,489] p = 0,0018
Jegliche UE – PT Alaninaminotransferase erhöht (SOC Untersuchungen), Subgruppe: Bulky Disease								
Lymphknotendurchmesser < 5 cm	11/51 (21,6 %)	NA [NA; NA]	2/25 (8,0 %)	NA [NA; NA]	3,163 [0,644; 15,532]; p = 0,1426	2,696 [0,646; 11,251]; p = 0,1736	13,6 % [-1,9 %; 29,1 %]; p = 0,0864	1,767 [0,365; 8,555] p = 0,4793
Lymphknotendurchmesser ≥ 5 cm	10/86 (11,6 %)	NA [NA; NA]	11/37 (29,7 %)	NA [NA; NA]	0,311 [0,118; 0,817]; p = 0,0148	0,391 [0,182; 0,840]; p = 0,0161	-18,1 % [-34,3 %; -1,9 %]; p = 0,0286	0,222 [0,085; 0,581] p = 0,0022

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

UE	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
Jegliche UE – PT Alkalische Phosphatase im Blut erhöht (SOC Untersuchungen), Subgruppe: ECOG Status								
0	11/78 (14,1 %)	NA [NA; NA]	3/39 (7,7 %)	NA [NA; NA]	1,970 [0,516; 7,519]; p = 0,3160	1,833 [0,543; 6,193]; p = 0,3291	6,4 % [-5,0 %; 17,8 %]; p = 0,2697	0,816 [0,193; 3,449] p = 0,7817
1-2	10/63 (15,9 %)	NA [NA; NA]	12/26 (46,2 %)	NA [2,793; NA]	0,220 [0,079; 0,614]; p = 0,0027	0,344 [0,170; 0,695]; p = 0,0030	-30,3 % [-51,5 %; -9,1 %]; p = 0,0051	0,153 [0,056; 0,417] p = 0,0002
Jegliche UE – PT Hyperglykämie (SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen), Subgruppe: Deletion 11q								
ja	21/103 (20,4 %)	NA [NA; NA]	16/50 (32,0 %)	NA [NA; NA]	0,544 [0,254; 1,168]; p = 0,1168	0,637 [0,365; 1,111]; p = 0,1119	-11,6 % [-26,7 %; 3,5 %]; p = 0,1315	0,309 [0,143; 0,666] p = 0,0027
nein	19/37 (51,4 %)	21,191 [5,552; NA]	4/15 (26,7 %)	NA [1,873; NA]	2,903 [0,781; 10,796]; p = 0,1078	1,926 [0,786; 4,717]; p = 0,1517	24,7 % [-2,9 %; 52,3 %]; p = 0,0793	1,177 [0,369; 3,761] p = 0,7829
Jegliche UE – PT Hyperglykämie (SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen), Subgruppe: Bulky Disease								
Lymphknotendurchmesser < 5 cm	20/51 (39,2 %)	NA [18,431; NA]	4/25 (16,0 %)	NA [NA; NA]	3,387 [1,012; 11,336]; p = 0,0421	2,451 [0,938; 6,407]; p = 0,0675	23,2 % [3,6 %; 42,9 %]; p = 0,0206	1,511 [0,480; 4,760] p = 0,4805
Lymphknotendurchmesser ≥ 5 cm	19/86 (22,1 %)	NA [NA; NA]	15/37 (40,5 %)	NA [2,793; NA]	0,416 [0,181; 0,955]; p = 0,0367	0,545 [0,312; 0,951]; p = 0,0325	-18,4 % [-36,5 %; -0,4 %]; p = 0,0456	0,268 [0,122; 0,591] p = 0,0011

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

UE	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
Jegliche UE – PT Infektion der oberen Atemwege (SOC Infektionen und Infestationen), Subgruppe: ECOG Status								
0	31/78 (39,7 %)	46,029 [32,230; NA]	6/39 (15,4 %)	NA [NA; NA]	3,628 [1,360; 9,675]; p = 0,0078	2,583 [1,178; 5,664]; p = 0,0178	24,4 % [8,7 %; 40,0 %]; p = 0,0023	0,416 [0,130; 1,327] p = 0,1384
1-2	19/63 (30,2 %)	NA [43,269; NA]	11/26 (42,3 %)	NA [3,713; NA]	0,589 [0,229; 1,516]; p = 0,2729	0,713 [0,397; 1,280]; p = 0,2571	-12,1 % [-34,3 %; 10,0 %]; p = 0,2816	0,194 [0,074; 0,503] p = 0,0008
<p>a: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. b: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. c: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen. Ein HR < 1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Rituximab an. p-Wert berechnet mittels Wald-Test. Abkürzungen:cm: Zentimeter; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive;KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; OR: Odds Ratio; PT: Bevorzugter Begriff (<i>Preferred Term</i>); RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (<i>System Organ Class</i>); UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: <i>versus</i>.</p> <p>Quellen: (32)</p>								

Für den Endpunkt *jegliche UE – PT Thrombozytenzahl erniedrigt (SOC Untersuchungen)* ergibt sich in der Analyse der *Subgruppe Ethnie* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0336. In der Kategorie *weiß* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR = 0,267 [0,168; 0,425] $p < 0,0001$). In der Kategorie *nicht weiß* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR = 2,017 [0,481; 8,462] $p = 0,3374$). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Für den Endpunkt *jegliche UE – PT Neutrophilenzahl erniedrigt (SOC Untersuchungen)* ergibt sich in der Analyse der *Subgruppe Ethnie* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0436. In der Kategorie *weiß* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR = 0,216 [0,134; 0,347]; $p < 0,0001$). In der Kategorie *nicht weiß* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR = 1,531 [0,339; 6,921]; $p = 0,5798$). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Für den Endpunkt *jegliche UE – PT Neutrophilenzahl erniedrigt (SOC Untersuchungen)* ergibt sich in der Analyse der *Subgruppe Rai Stadium* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0436. In der Kategorie *0-II* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR = 0,311 [0,190; 0,508]; $p < 0,0001$). In der Kategorie *III-IV* zeigt sich im Hazard Ratio ebenfalls ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR = 0,038 [0,008; 0,176]; $p < 0,0001$). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Für den Endpunkt *jegliche UE – PT Leukozytenzahl erniedrigt (SOC Untersuchungen)* ergibt sich in der Analyse der *Subgruppe Ethnie* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0176. In der Kategorie *weiß* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR = 0,045 [0,024; 0,084] $p < 0,0001$). In der Kategorie *nicht weiß* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR = 0,412 [0,093; 1,828] $p = 0,2433$). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Für den Endpunkt *jegliche UE – PT Leukozytenzahl erniedrigt (SOC Untersuchungen)* ergibt sich in der Analyse der *Subgruppe Rai Stadium* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0240. In der Kategorie *0-II* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR = 0,073 [0,040; 0,133] $p < 0,0001$). In der Kategorie *III-IV* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR = 0,000 [0,000; NA] $p = 0,9946$). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Für den Endpunkt *jegliche UE – PT Aspartataminotransferase erhöht (SOC Untersuchungen)* ergibt sich in der Analyse der *Subgruppe Rai Stadium* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0323. In der Kategorie *0-II* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR = 0,585 [0,299; 1,143]; p = 0,1169). In der Kategorie *III-IV* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR = 0,117 [0,022; 0,623]; p = 0,0120). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Für den Endpunkt *jegliche UE – PT Aspartataminotransferase erhöht (SOC Untersuchungen)* ergibt sich in der Analyse der *Subgruppe Bulky Disease* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0047. In der Kategorie *Lymphknotendurchmesser < 5 cm* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR = 2,423 [0,673; 8,726] p = 0,1757). In der Kategorie *Lymphknotendurchmesser ≥ 5 cm* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR = 0,226 [0,100; 0,514] p = 0,0004). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Für den Endpunkt *jegliche UE – PT Alaninaminotransferase erhöht (SOC Untersuchungen)* ergibt sich in der Analyse der *Subgruppe ECOG Status* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0162. In der Kategorie *0* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR = 0,803 [0,291; 2,214] p = 0,6711). In der Kategorie *1-2* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR = 0,146 [0,044; 0,489] p = 0,0018). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Für den Endpunkt *jegliche UE – PT Alaninaminotransferase erhöht (SOC Untersuchungen)* ergibt sich in der Analyse der *Subgruppe Bulky Disease* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0180. In der Kategorie *Lymphknotendurchmesser < 5 cm* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR = 1,767 [0,365; 8,555] p = 0,4793). In der Kategorie *Lymphknotendurchmesser ≥ 5 cm* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR = 0,222 [0,085; 0,581] p = 0,0022). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Für den Endpunkt *jegliche UE – PT Alkalische Phosphatase im Blut erhöht (SOC Untersuchungen)* ergibt sich in der Analyse der *Subgruppe ECOG Status* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0213. In der Kategorie *0* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR = 0,816 [0,193; 3,449] p = 0,7817). In der Kategorie *1-2* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR = 0,153 [0,056; 0,417] p = 0,0002). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

Für den Endpunkt *jegliche UE – PT Hyperglykämie (SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen)* ergibt sich in der Analyse der *Subgruppe Deletion 11q* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0480. In der Kategorie *ja* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR = 0,309 [0,143; 0,666] p = 0,0027). In der Kategorie *nein* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR = 1,177 [0,369; 3,761] p = 0,7829). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Für den Endpunkt *jegliche UE – PT Hyperglykämie (SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen)* ergibt sich in der Analyse der *Subgruppe Bulky Disease* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0082. In der Kategorie *Lymphknotendurchmesser < 5 cm* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR = 1,511 [0,480; 4,760] p = 0,4805). In der Kategorie *Lymphknotendurchmesser ≥ 5 cm* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR = 0,268 [0,122; 0,591] p = 0,0011). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Für den Endpunkt *jegliche UE – PT Infektion der oberen Atemwege (SOC Infektionen und Infestationen)* ergibt sich in der Analyse der *Subgruppe ECOG Status* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0145. In der Kategorie *0* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR = 0,416 [0,130; 1,327] p = 0,1384). In der Kategorie *1-2* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR = 0,194 [0,074; 0,503] p = 0,0008). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

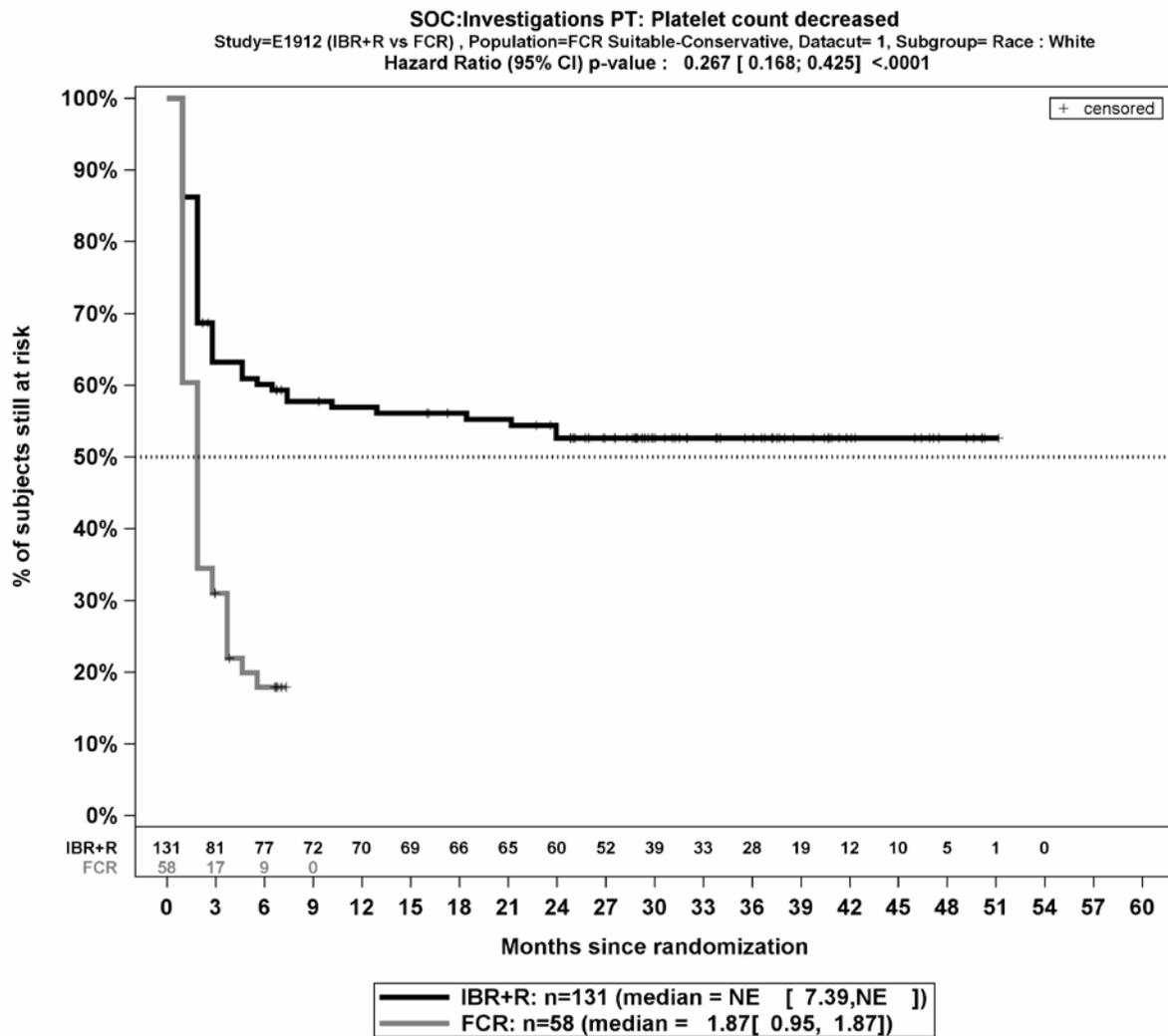


Abbildung 4-81: Kaplan-Meier Kurve jegliche UE - PT Thrombozytenzahl erniedrigt (SOC Untersuchungen) in der Subgruppe Ethnie-weiß für die Teilpopulation der FCR-geeigneten Patienten der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt

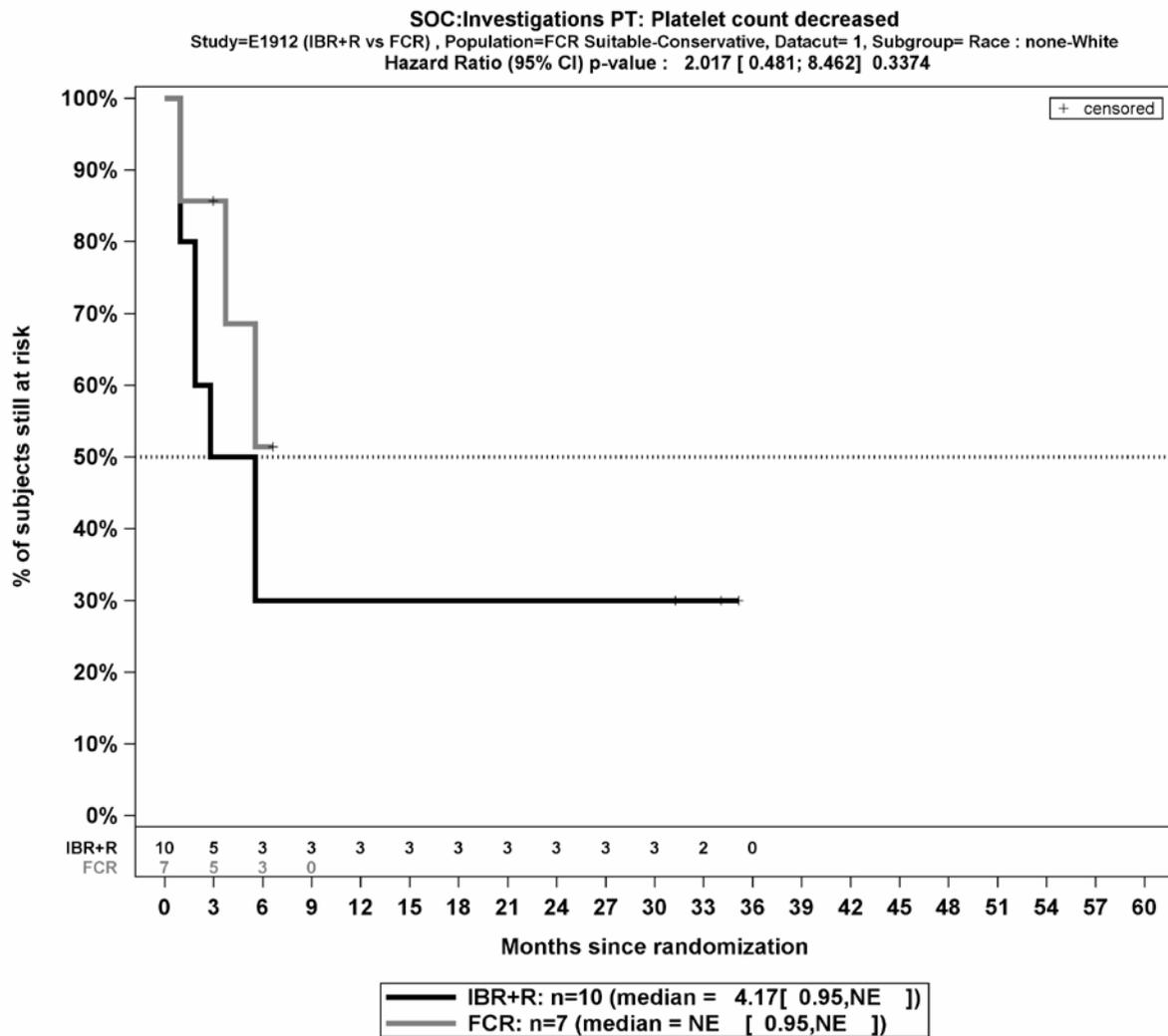


Abbildung 4-82: Kaplan-Meier Kurve jegliche UE - PT Thrombozytenzahl erniedrigt (SOC Untersuchungen) in der Subgruppe Ethnie-nicht weiß für die Teilpopulation der FCR-geeigneten Patienten der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt

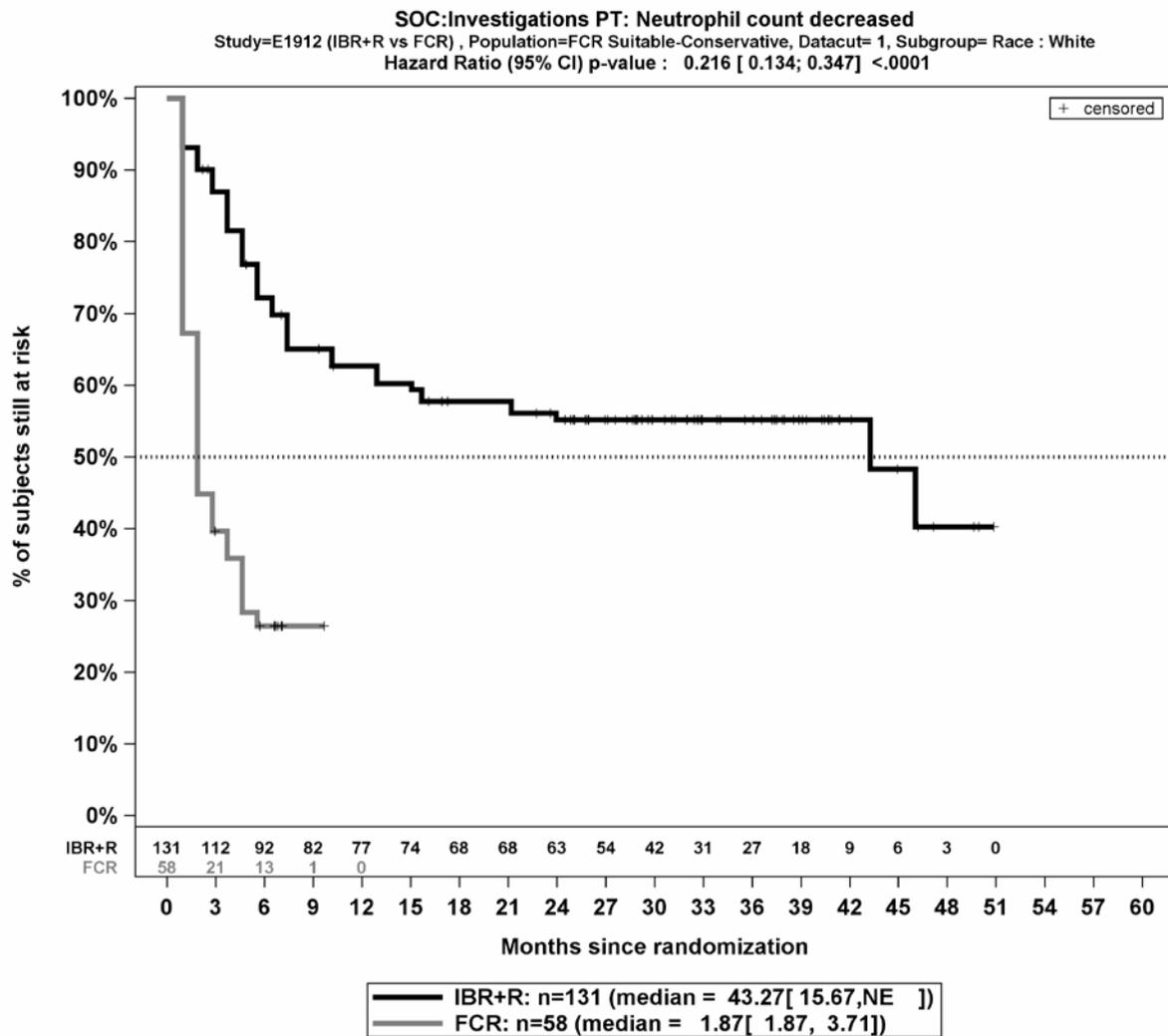


Abbildung 4-83: Kaplan-Meier Kurve jegliche UE – PT Neutrophilenzahl erniedrigt (SOC Untersuchungen) in der Subgruppe Ethnie-weiß für die Teilpopulation der FCR-geeigneten Patienten der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt

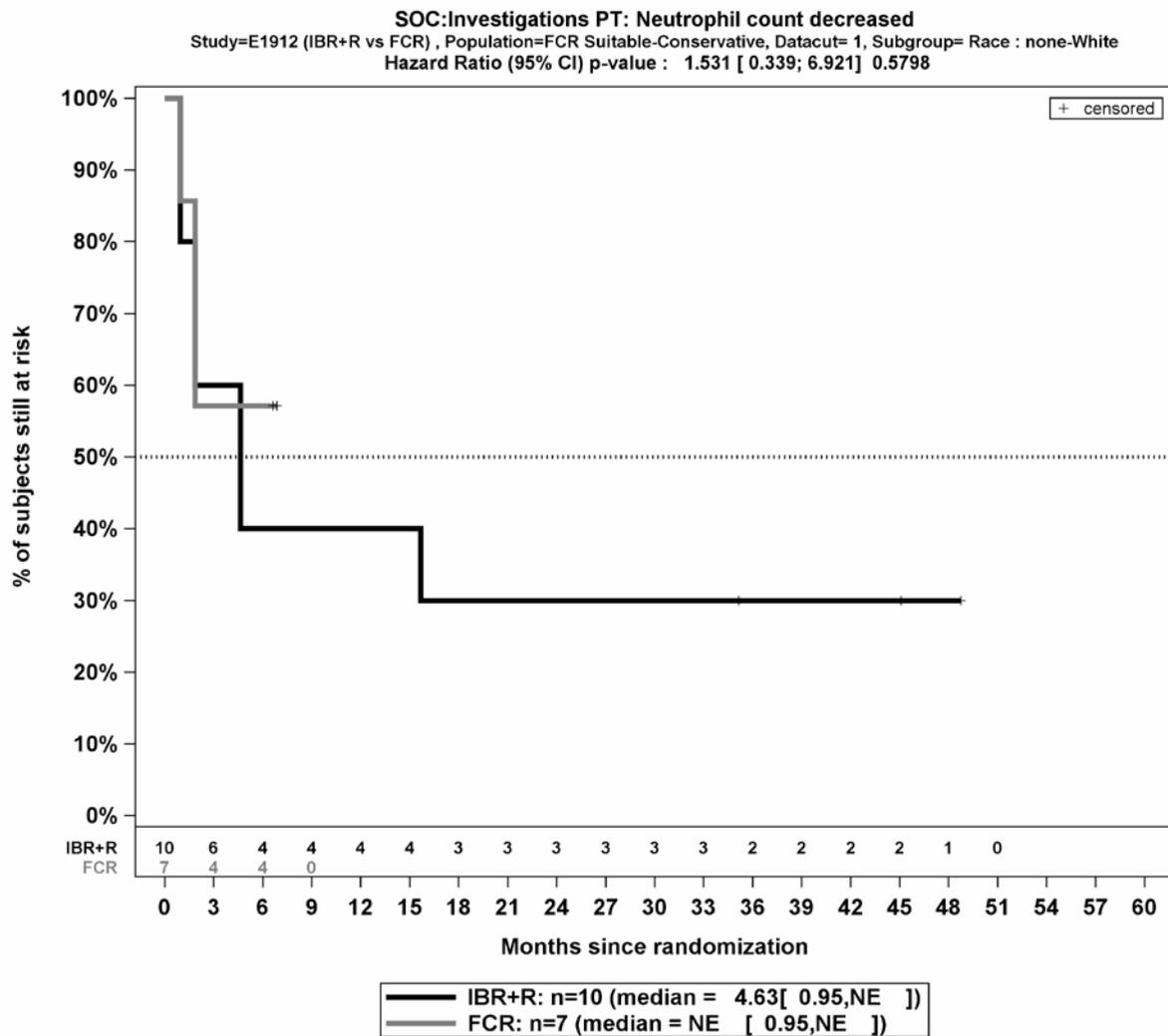


Abbildung 4-84: Kaplan-Meier Kurve jegliche UE – PT Neutrophilenzahl erniedrigt (SOC Untersuchungen) in der Subgruppe Ethnie-nicht weiß für die Teilpopulation der FCR-geeigneten Patienten der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt

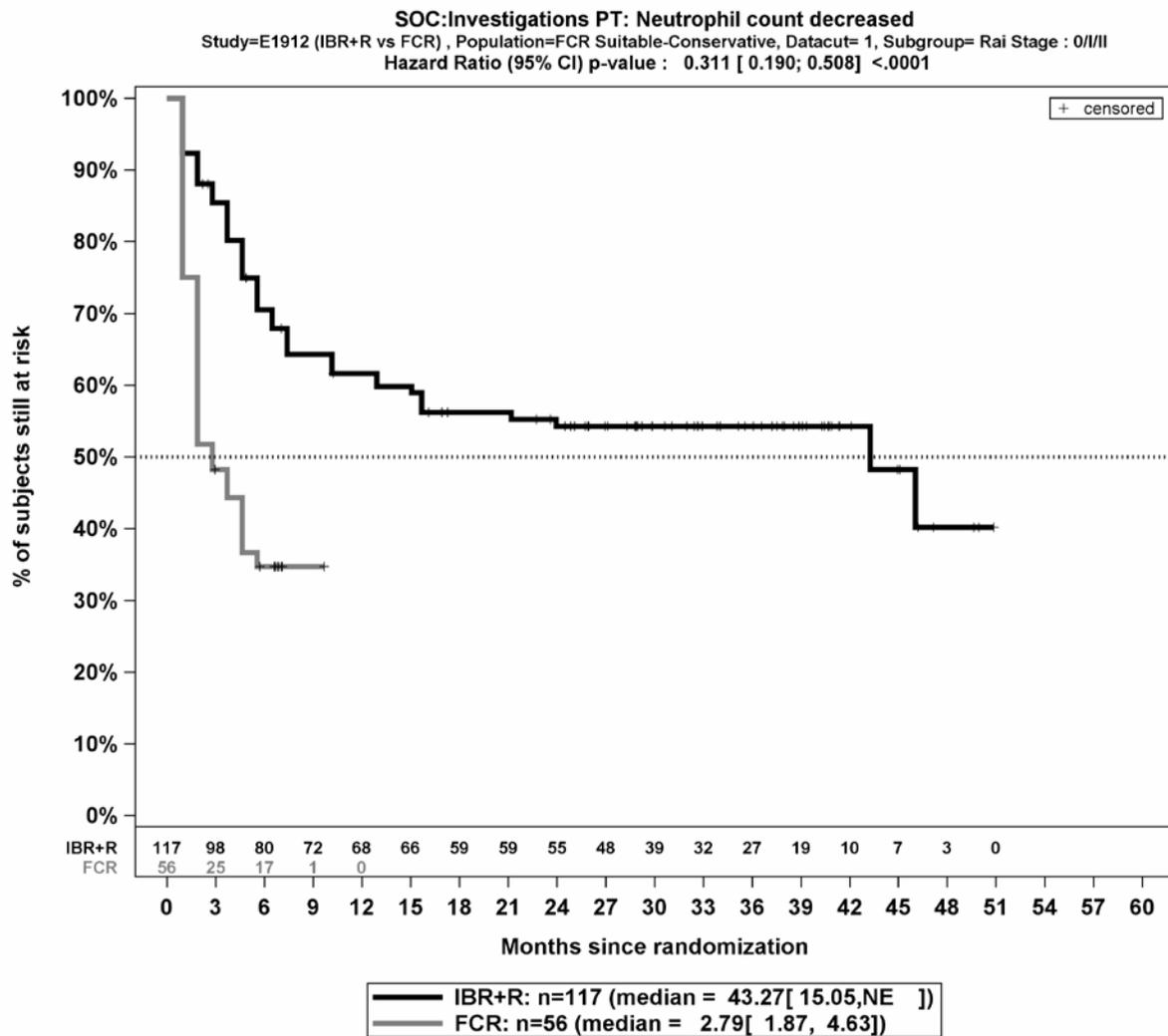


Abbildung 4-85: Kaplan-Meier Kurve jegliche UE – PT Neutrophilenzahl erniedrigt (SOC Untersuchungen) in der Subgruppe Rai Stadium – 0-II für die Teilpopulation der FCR-geeigneten Patienten der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt

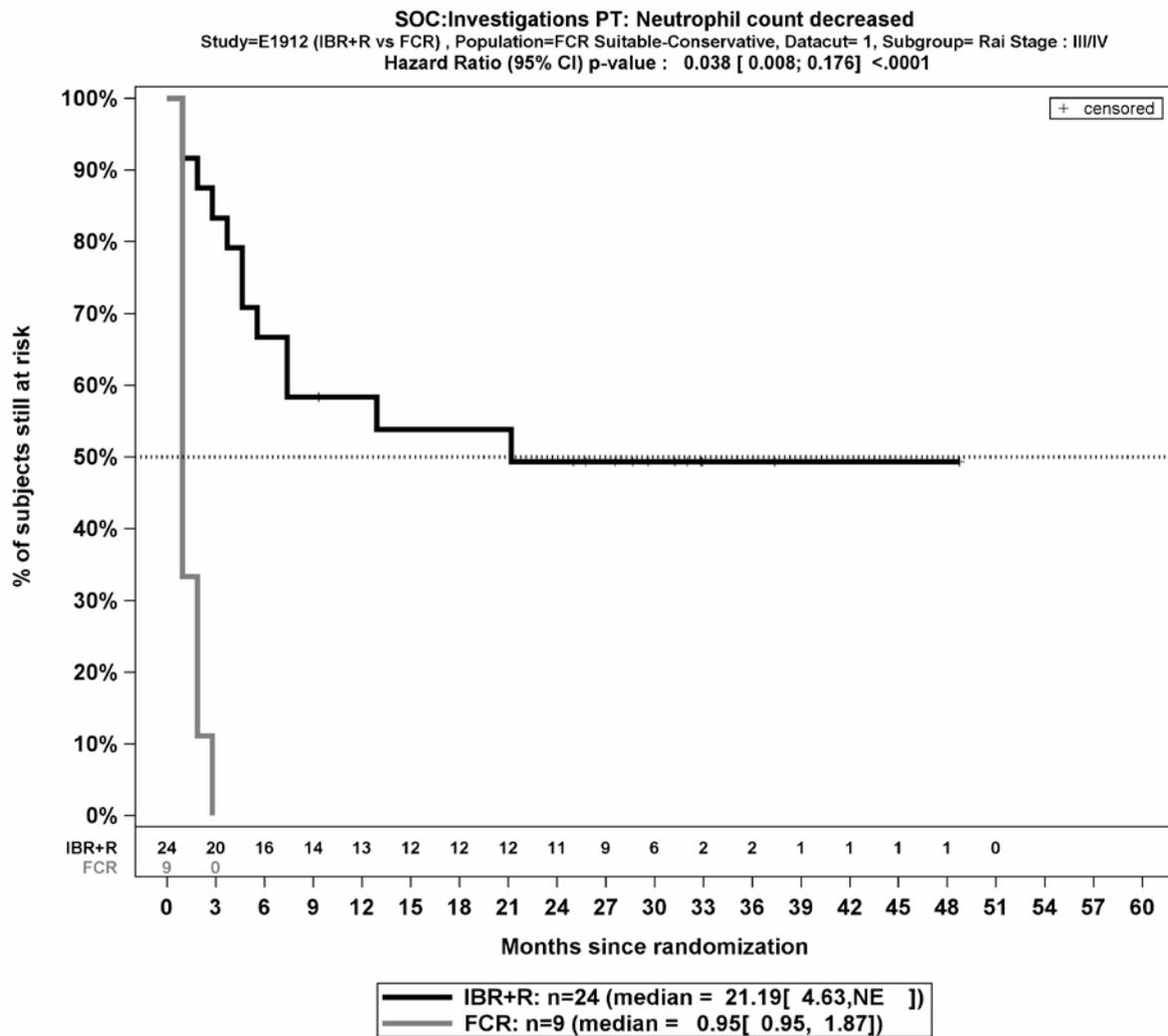


Abbildung 4-86: Kaplan-Meier Kurve jegliche UE – PT Neutrophilenzahl erniedrigt (SOC Untersuchungen) in der Subgruppe Rai Stadium – III/IV für die Teilpopulation der FCR-geeigneten Patienten der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt

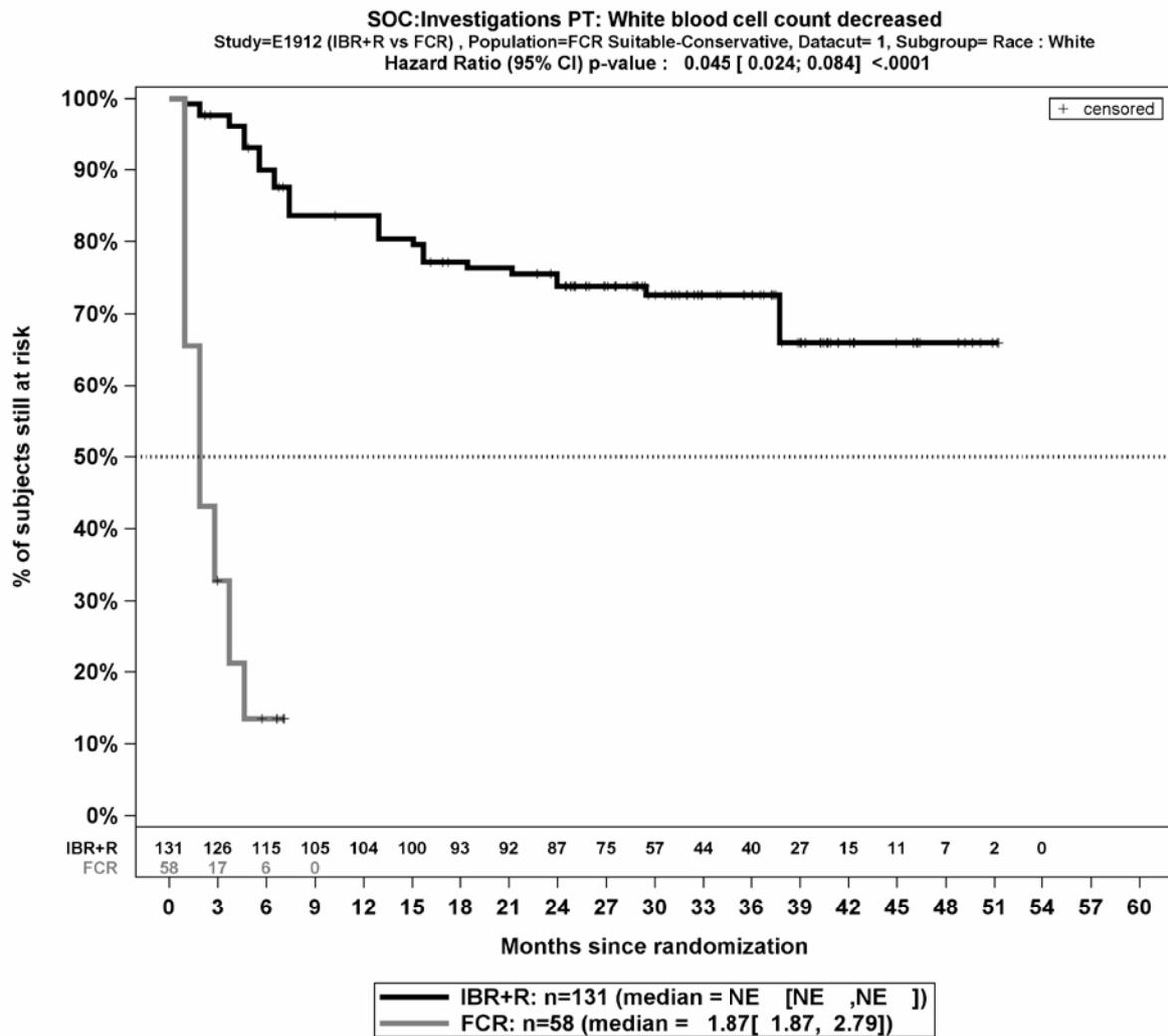


Abbildung 4-87: Kaplan-Meier Kurve jegliche UE – PT Leukozytenzahl erniedrigt (SOC Untersuchungen) in der Subgruppe Ethnie- weiß für die Teilpopulation der FCR-geeigneten Patienten der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt

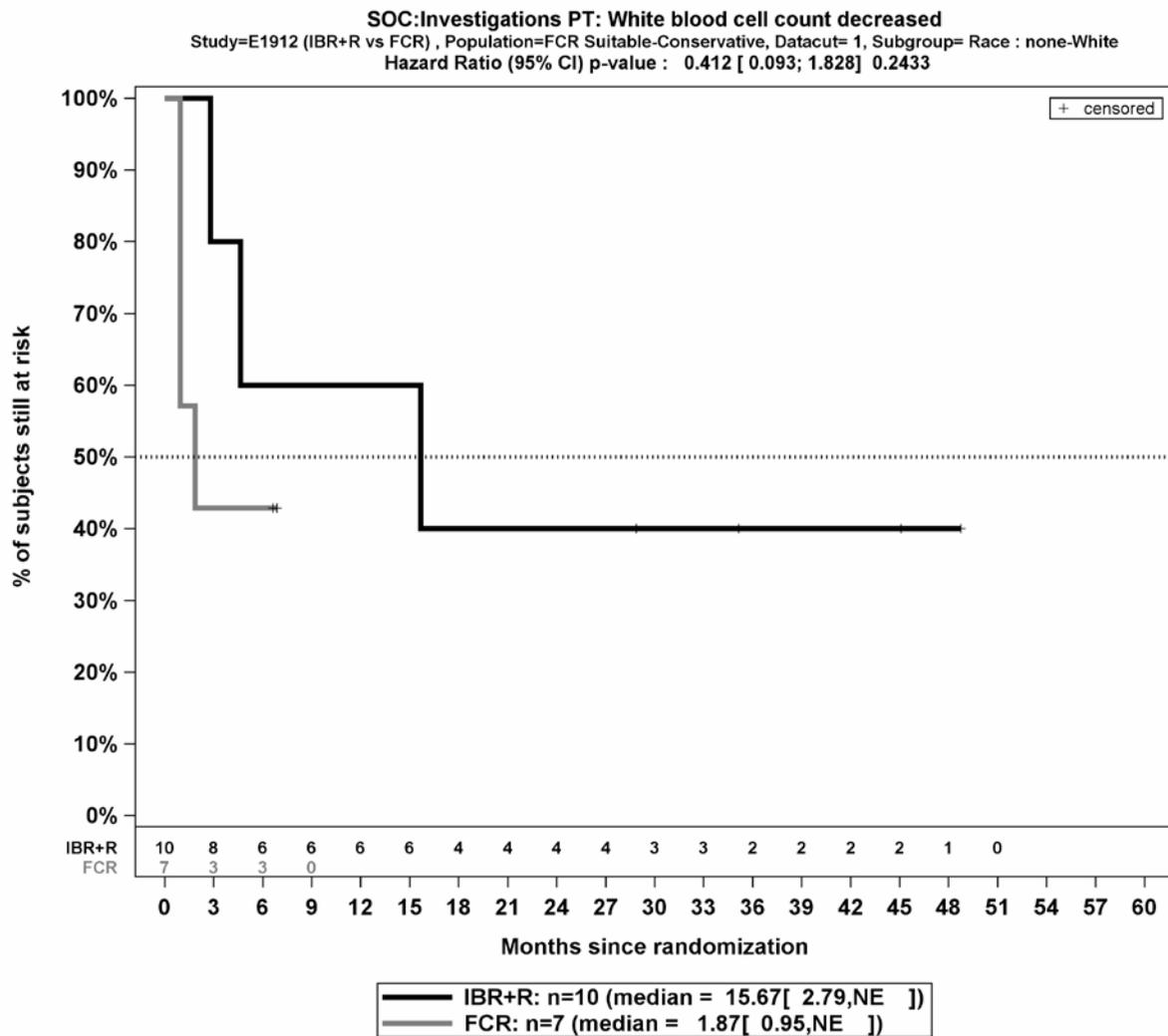


Abbildung 4-88: Kaplan-Meier Kurve jegliche UE – PT Leukozytenzahl erniedrigt (SOC Untersuchungen) in der Subgruppe Ethnie- nicht weiß für die Teilpopulation der FCR-geeigneten Patienten der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt

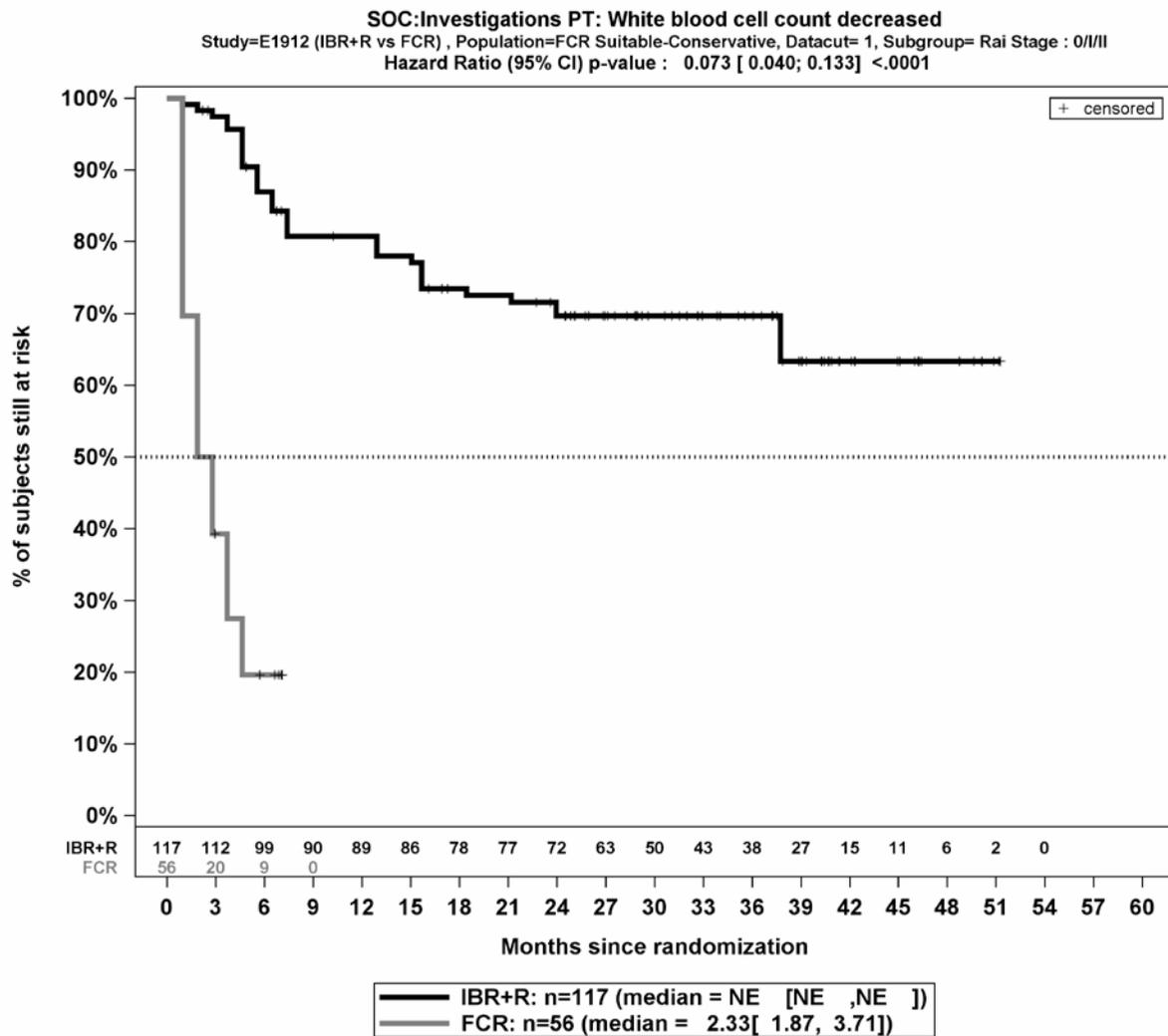


Abbildung 4-89: Kaplan-Meier Kurve jegliche UE – PT Leukozytenzahl erniedrigt (SOC Untersuchungen) in der Subgruppe Rai Stadium - 0-II für die Teilpopulation der FCR-geeigneten Patienten der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt

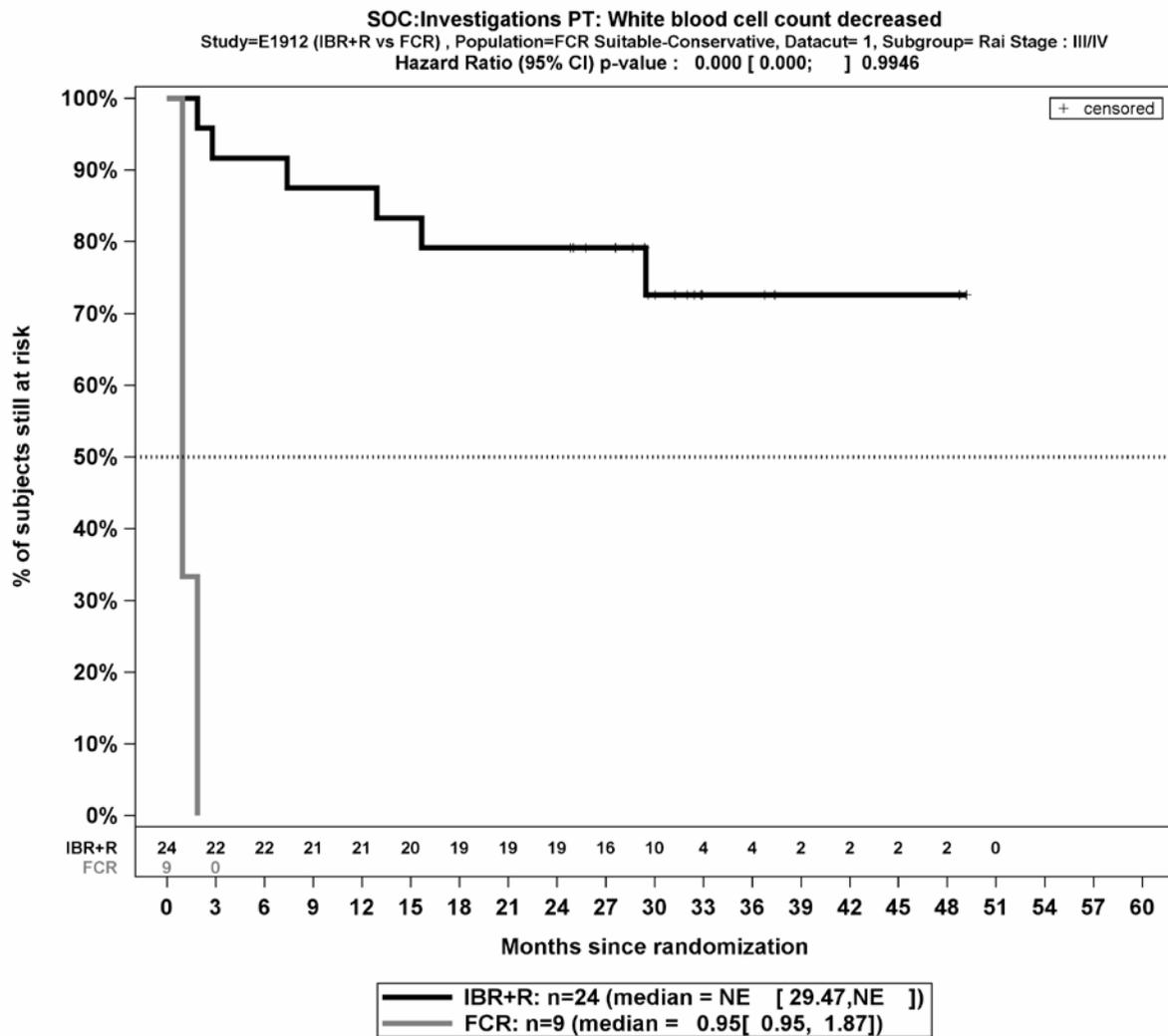


Abbildung 4-90: Kaplan-Meier Kurve jegliche UE – PT Leukozytenzahl erniedrigt (SOC Untersuchungen) in der Subgruppe Rai Stadium- III/IV für die Teilpopulation der FCR-geeigneten Patienten der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt

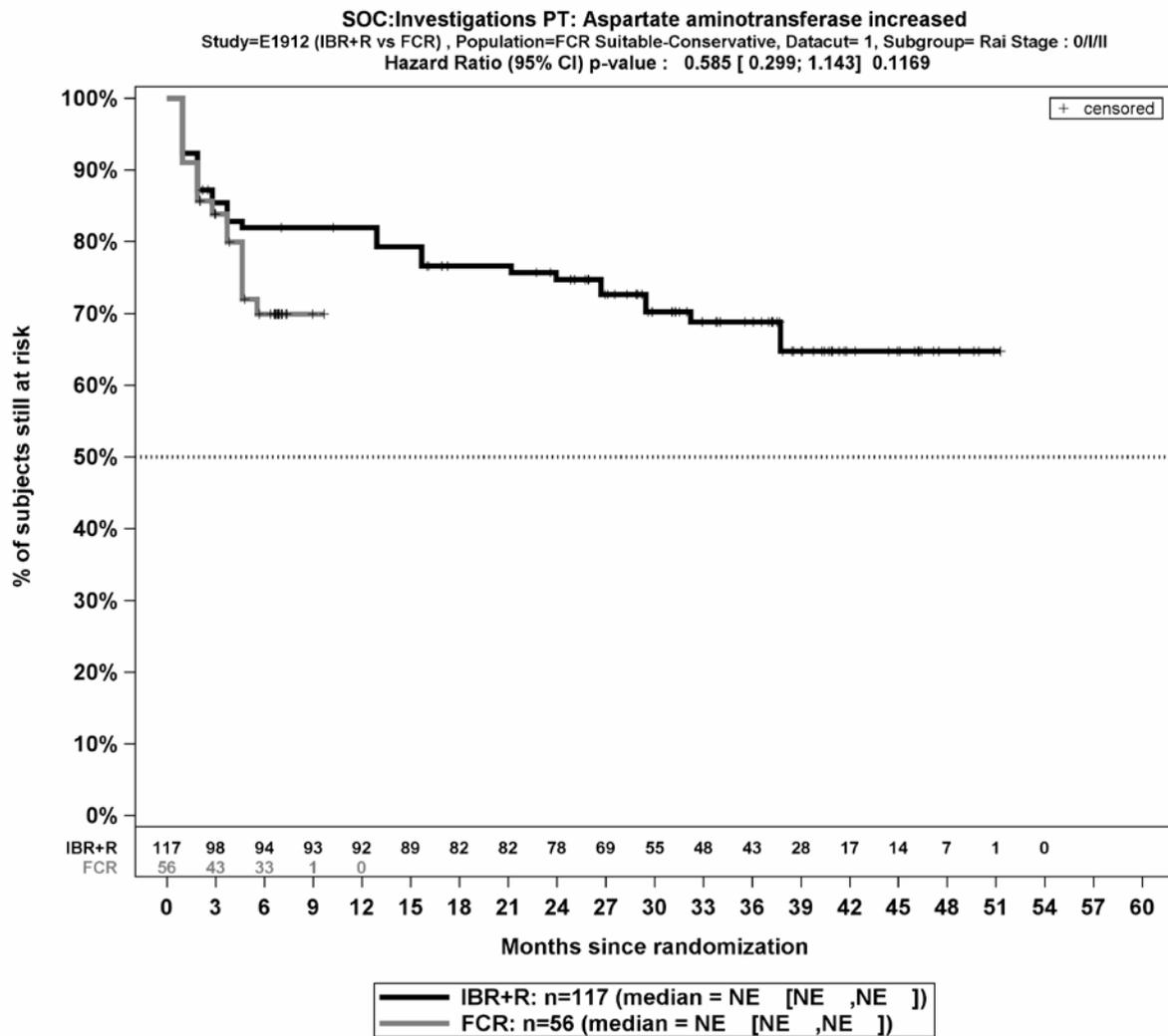


Abbildung 4-91: Kaplan-Meier Kurve jegliche UE – PT Aspartataminotransferase erhöht (SOC Untersuchungen) in der Subgruppe Rai Stadium - 0-II für die Teilpopulation der FCR-geeigneten Patienten der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt

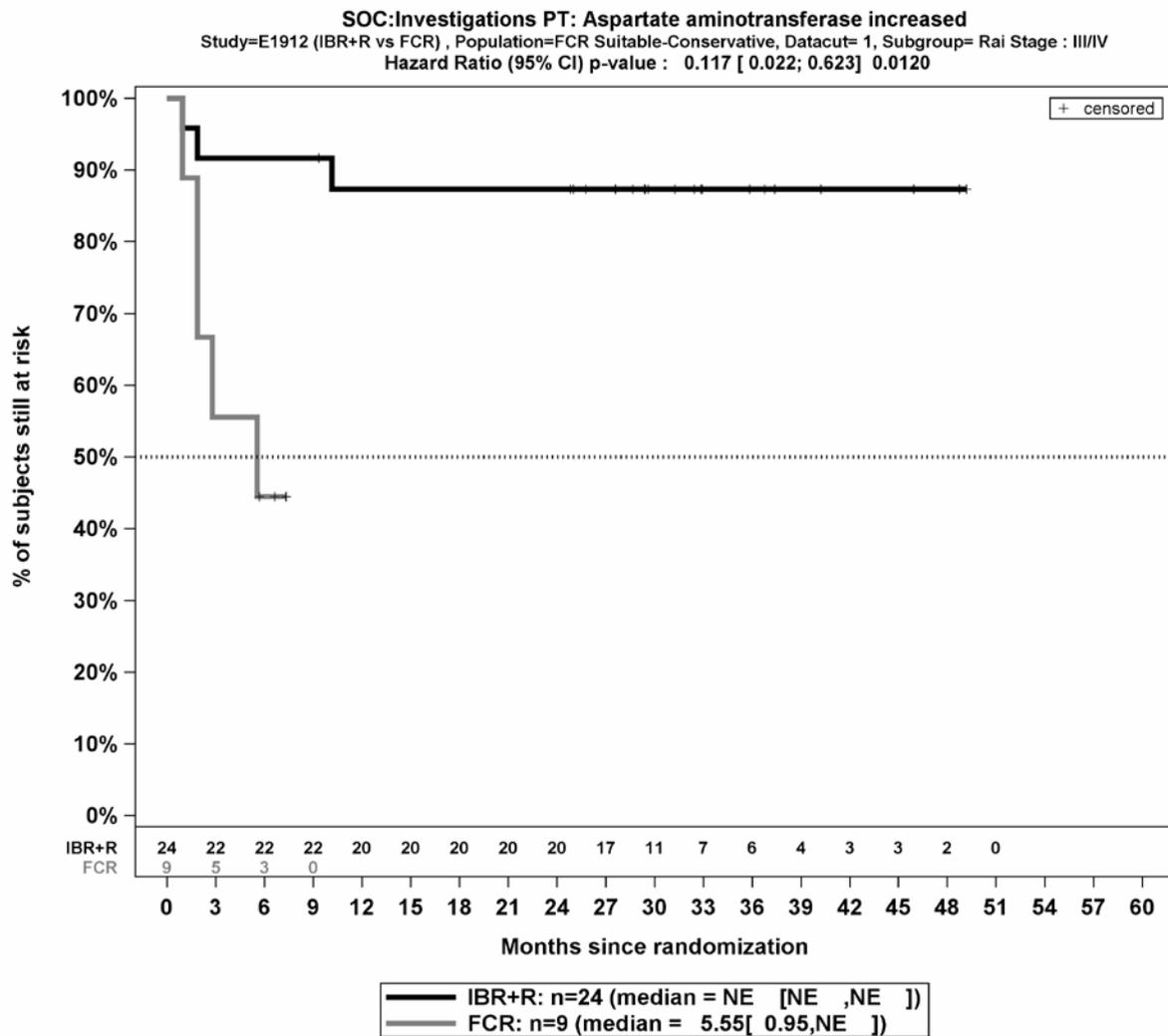


Abbildung 4-92: Kaplan-Meier Kurve jegliche UE – PT Aspartataminotransferase erhöht (SOC Untersuchungen) in der Subgruppe Rai Stadium – III/IV für die Teilpopulation der FCR-geeigneten Patienten der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt

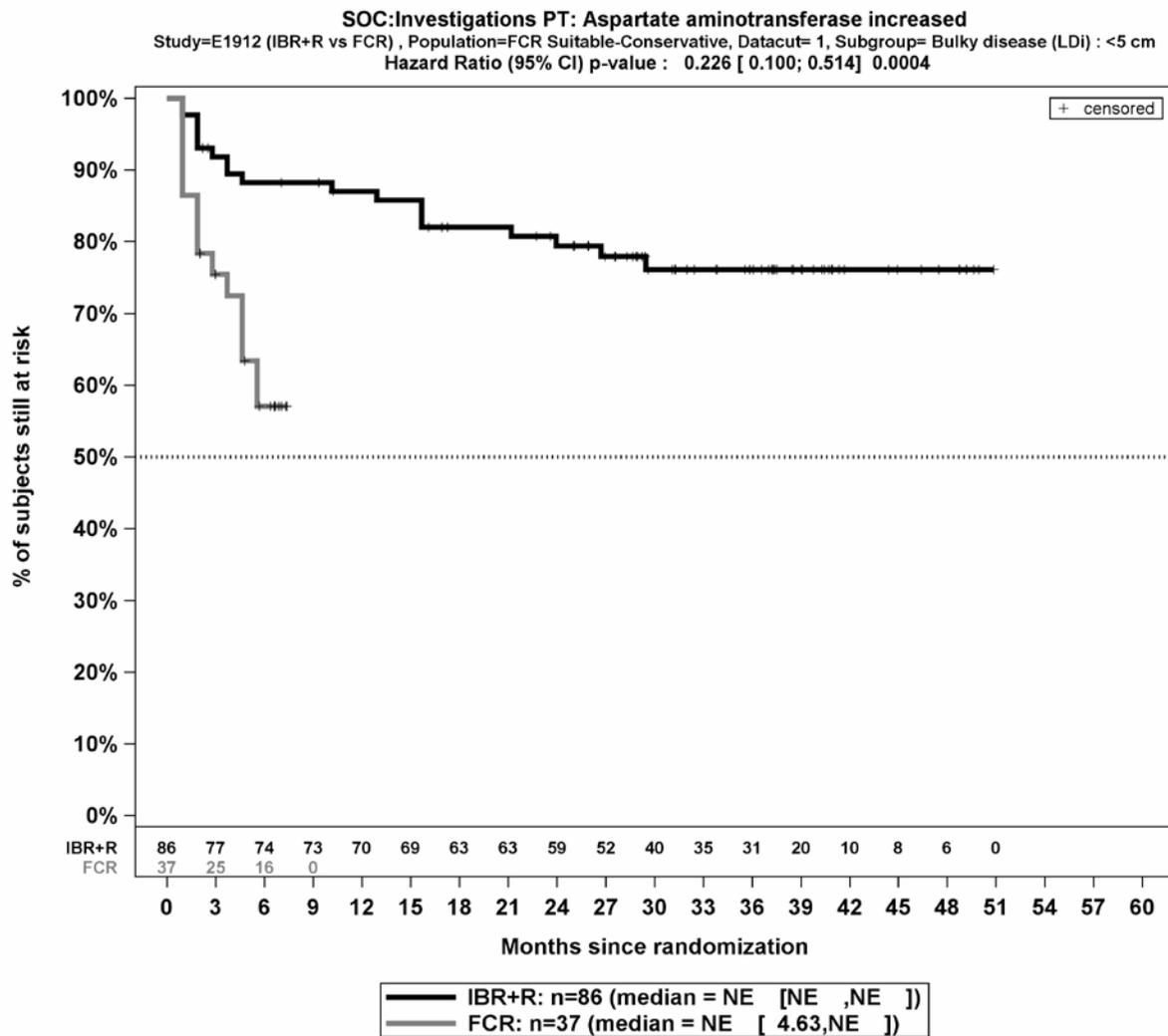


Abbildung 4-93: Kaplan-Meier Kurve jegliche UE – PT Aspartataminotransferase erhöht (SOC Untersuchungen) in der Subgruppe Lymphknotendurchmesser < 5 cm für die Teilpopulation der FCR-geeigneten Patienten der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt

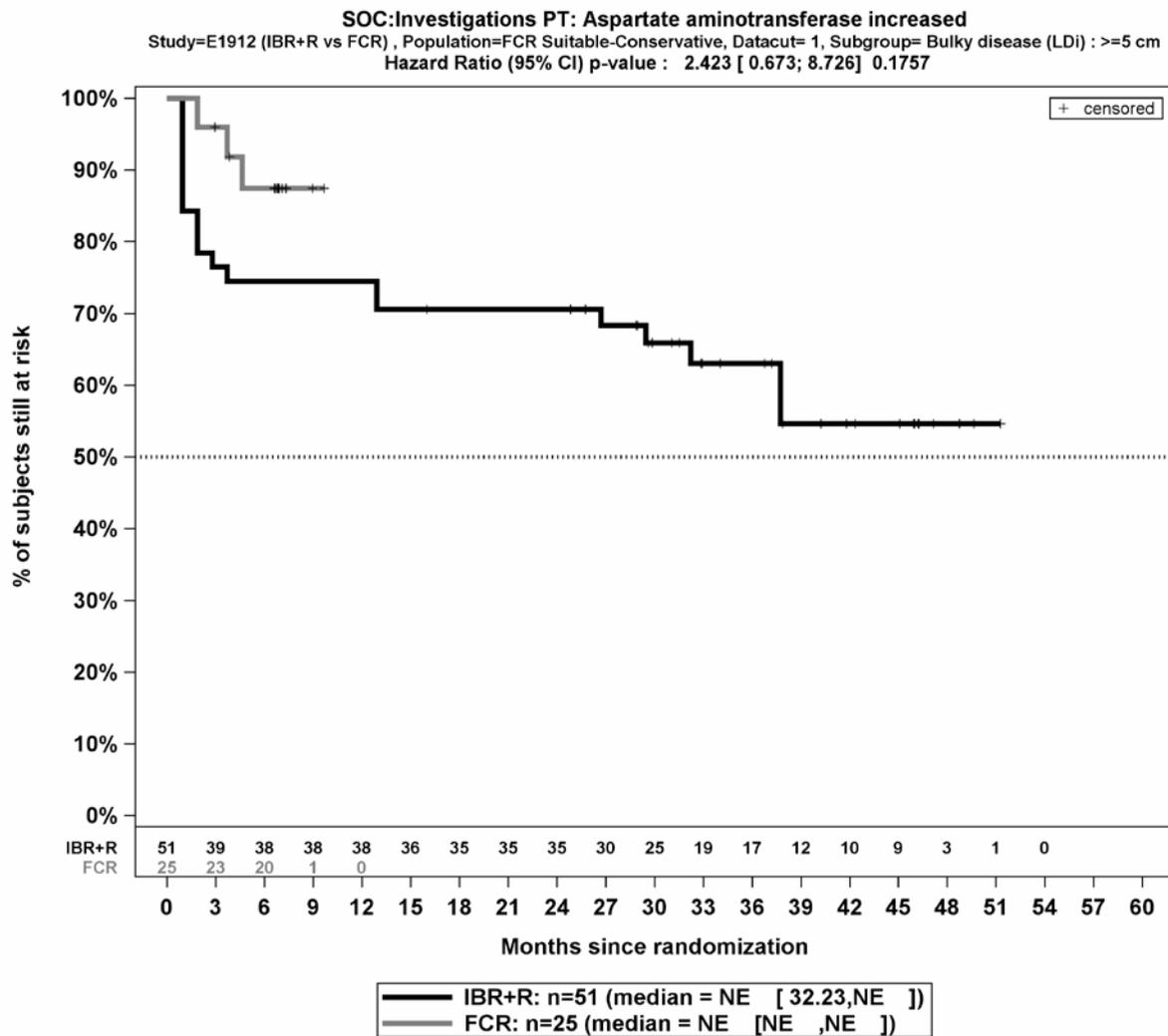


Abbildung 4-94: Kaplan-Meier Kurve jegliche UE – PT Aspartataminotransferase erhöht (SOC Untersuchungen) in der Subgruppe Lymphknotendurchmesser ≥ 5 cm für die Teilpopulation der FCR-geeigneten Patienten der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt

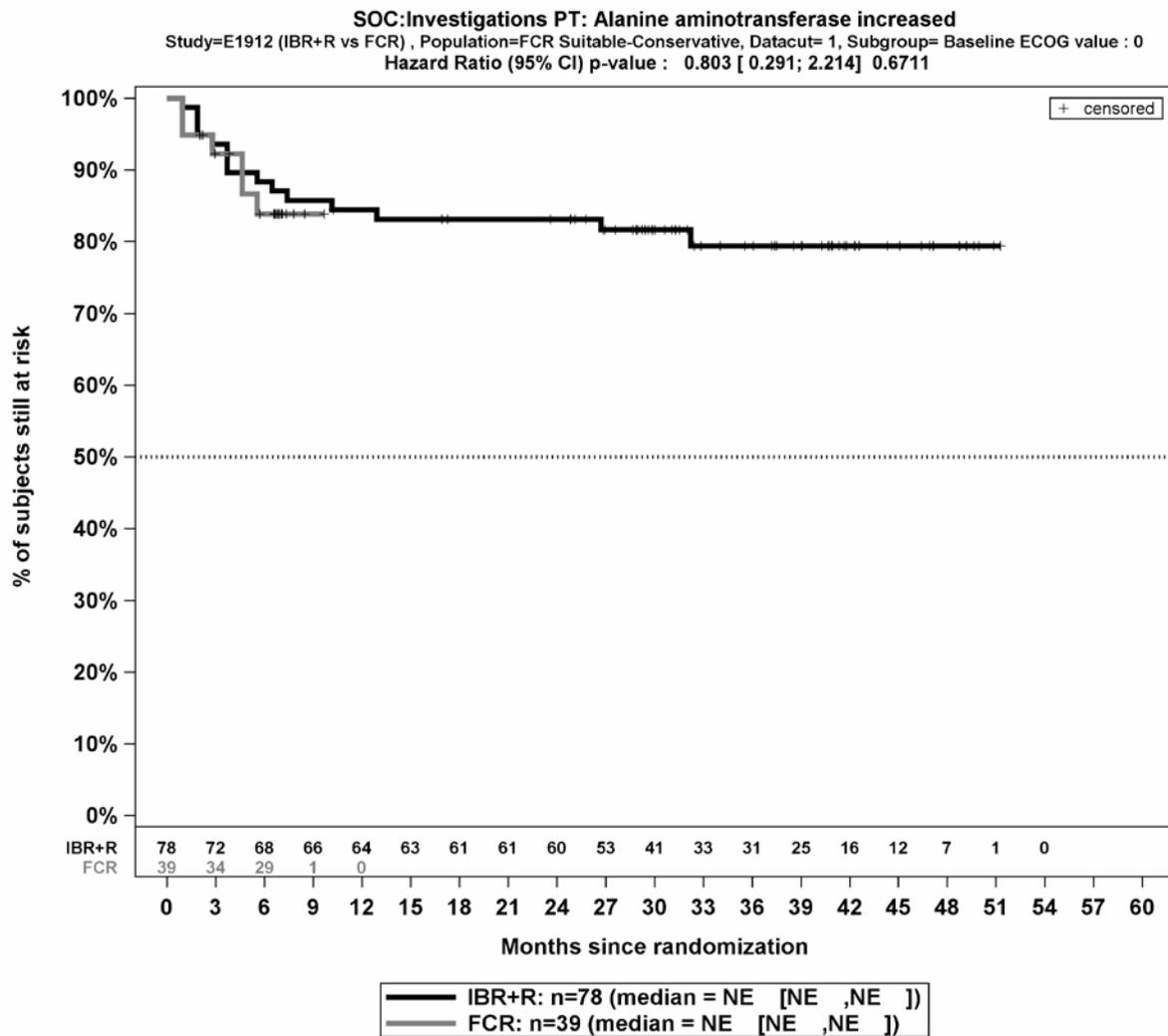


Abbildung 4-95: Kaplan-Meier Kurve jegliche UE – PT Alaninaminotransferase erhöht (SOC Untersuchungen) in der Subgruppe ECOG Status 0 für die Teilpopulation der FCR-geeigneten Patienten der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt

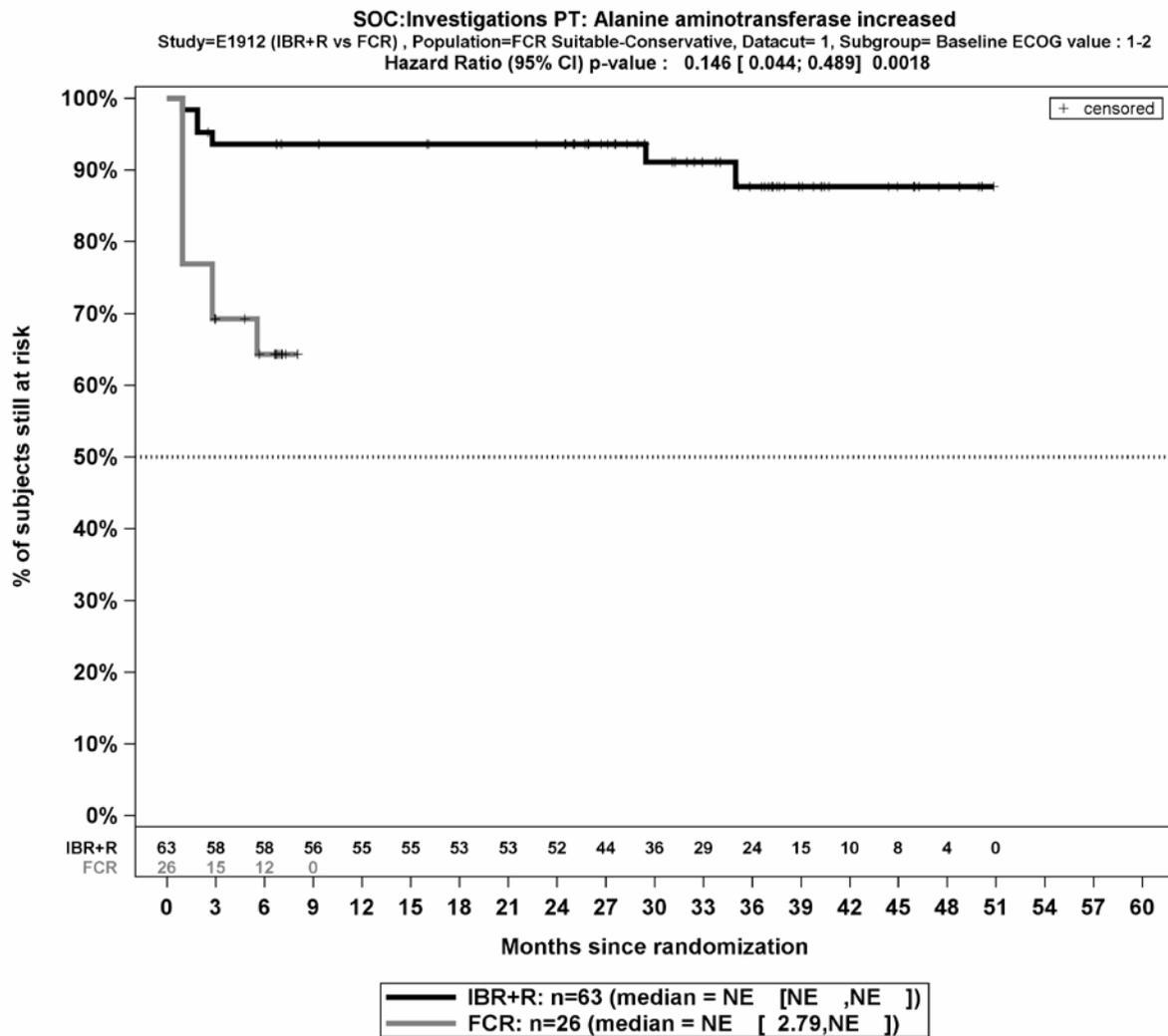


Abbildung 4-96: Kaplan-Meier Kurve jegliche UE – PT Alaninaminotransferase erhöht (SOC Untersuchungen) in der Subgruppe ECOG Status 1-2 für die Teilpopulation der FCR-geeigneten Patienten der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt

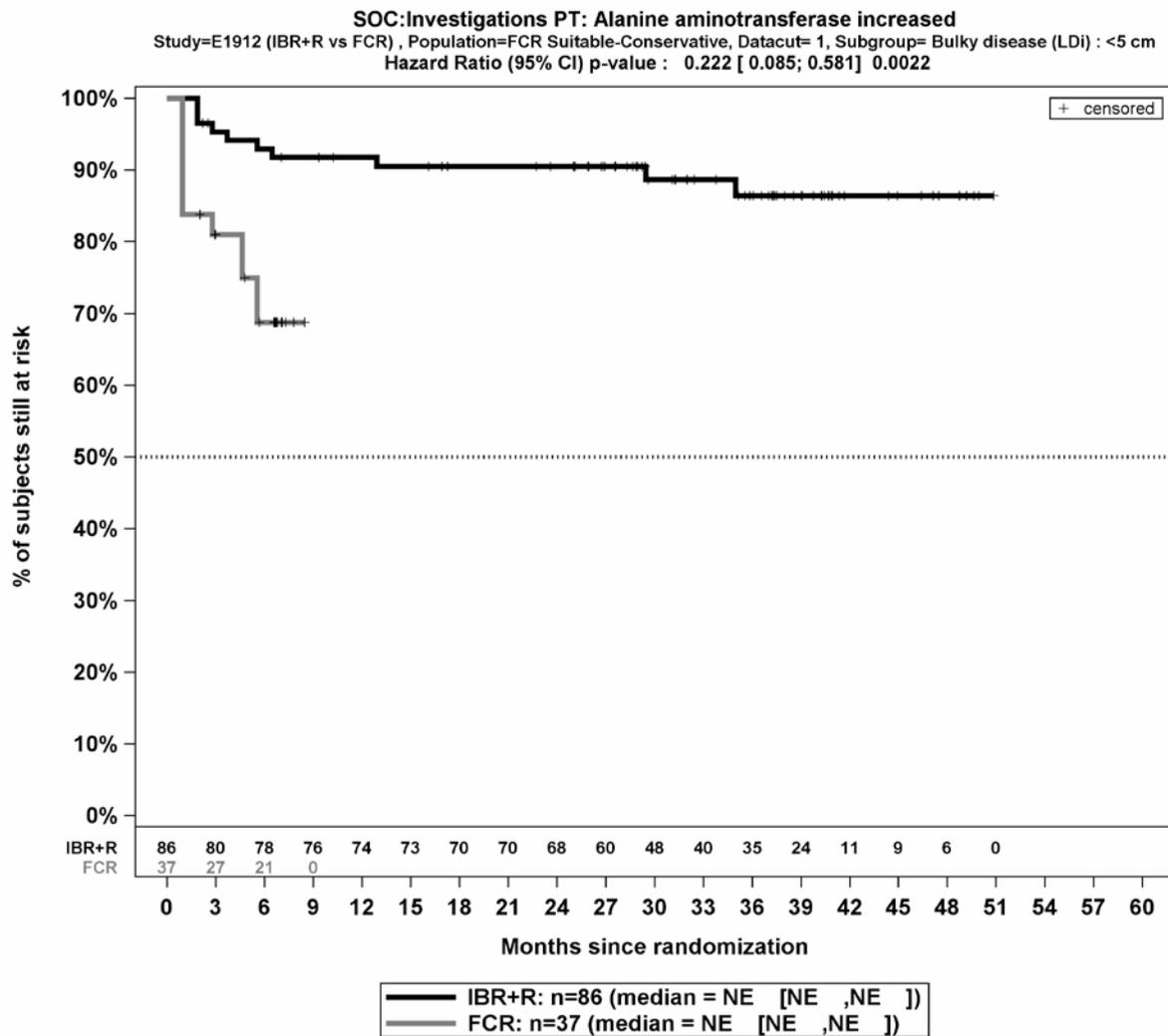


Abbildung 4-97: Kaplan-Meier Kurve jegliche UE – PT Alaninaminotransferase erhöht (SOC Untersuchungen) in der Subgruppe Lymphknotendurchmesser < 5 cm für die Teilpopulation der FCR-geeigneten Patienten der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt

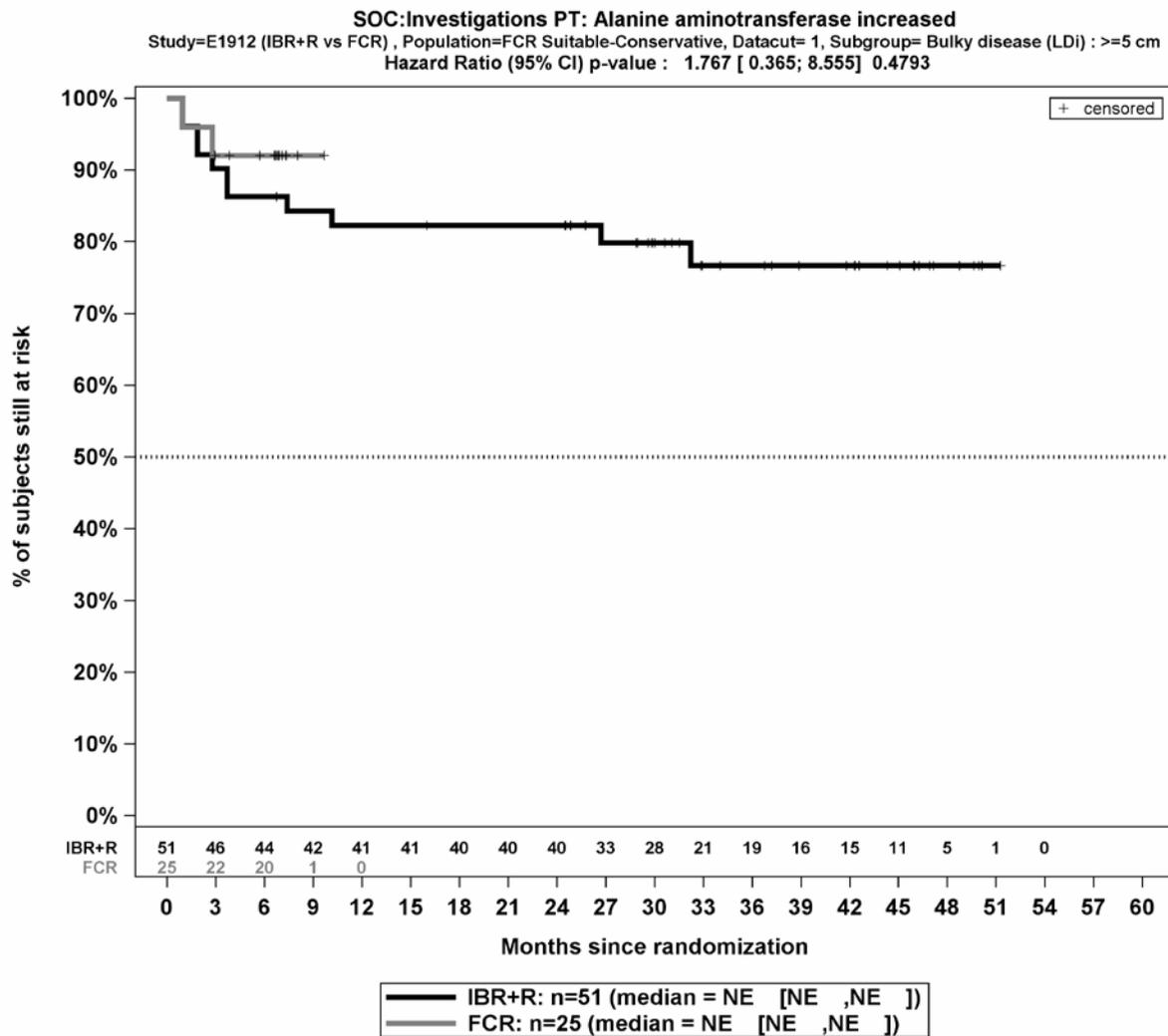


Abbildung 4-98: Kaplan-Meier Kurve jegliche UE – PT Alaninaminotransferase erhöht (SOC Untersuchungen) in der Subgruppe Lymphknotendurchmesser ≥ 5 cm für die Teilpopulation der FCR-geeigneten Patienten der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt

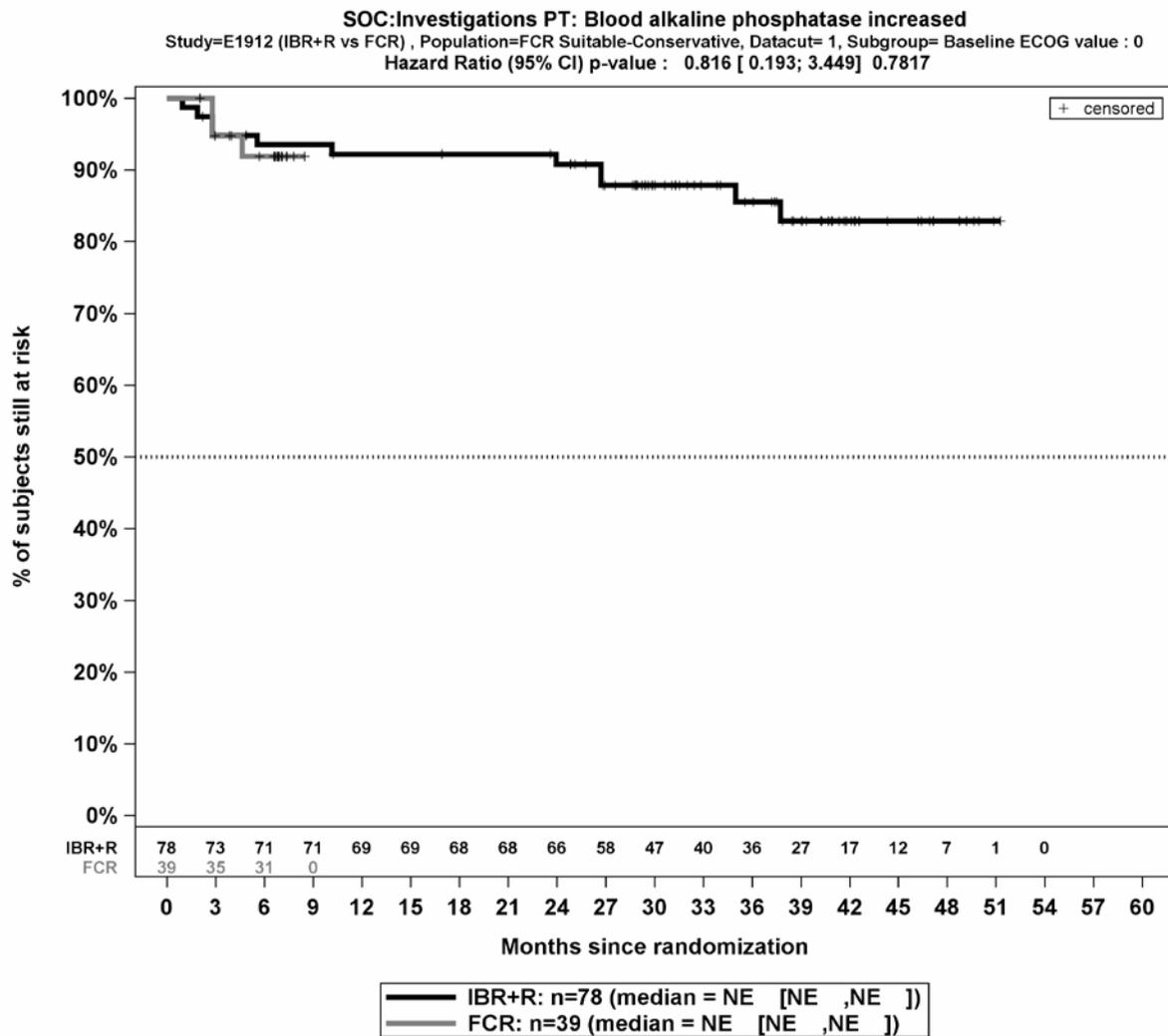


Abbildung 4-99: Kaplan-Meier Kurve jegliche UE – PT Alkalische Phosphatase im Blut erhöht (SOC Untersuchungen) in der Subgruppe ECOG Status - 0 für die Teilpopulation der FCR-geeigneten Patienten der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt

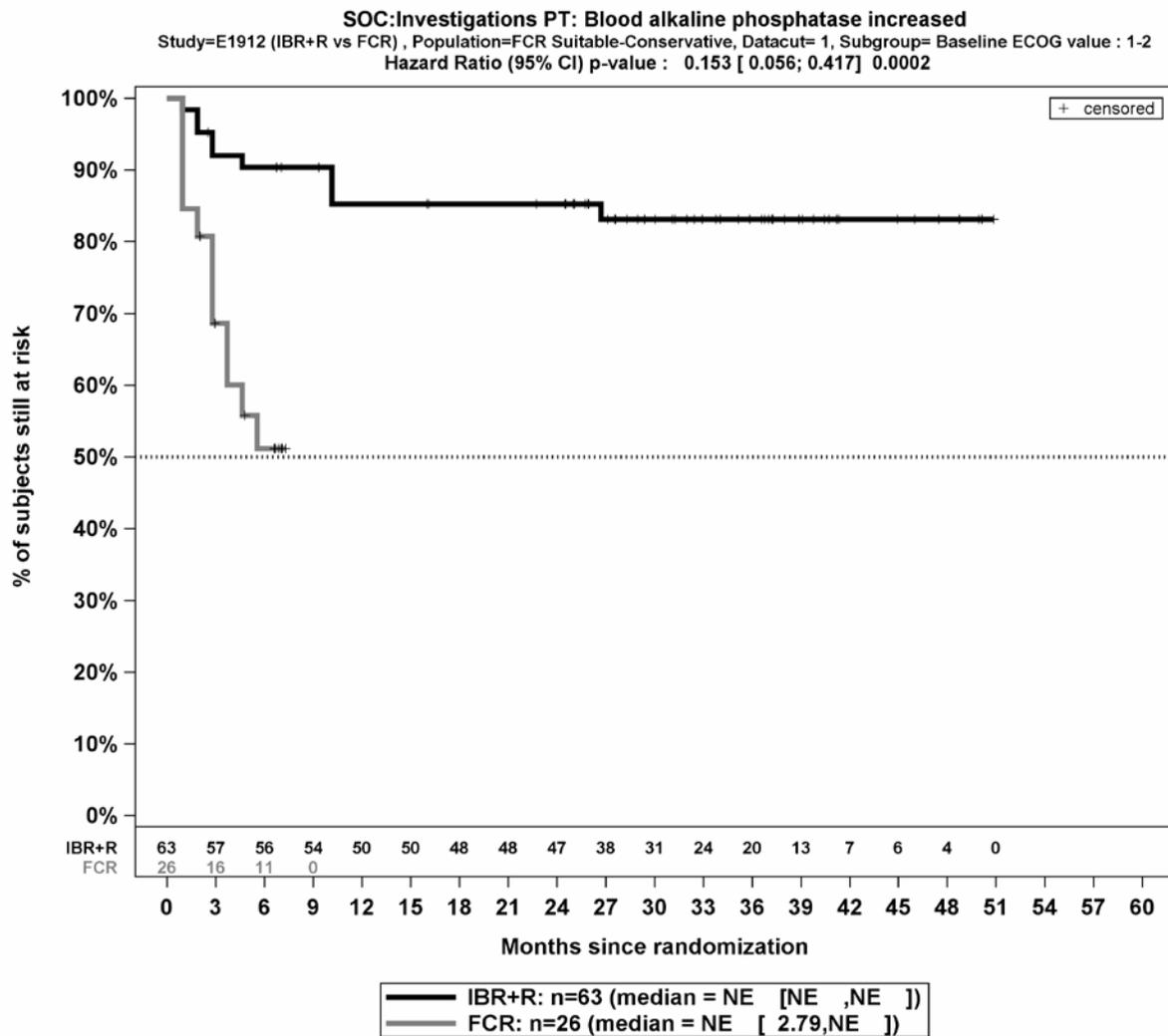


Abbildung 4-100: Kaplan-Meier Kurve jegliche UE – PT Alkalische Phosphatase im Blut erhöht (SOC Untersuchungen) in der Subgruppe ECOG Status – 1-2 für die Teilpopulation der FCR-geeigneten Patienten der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt

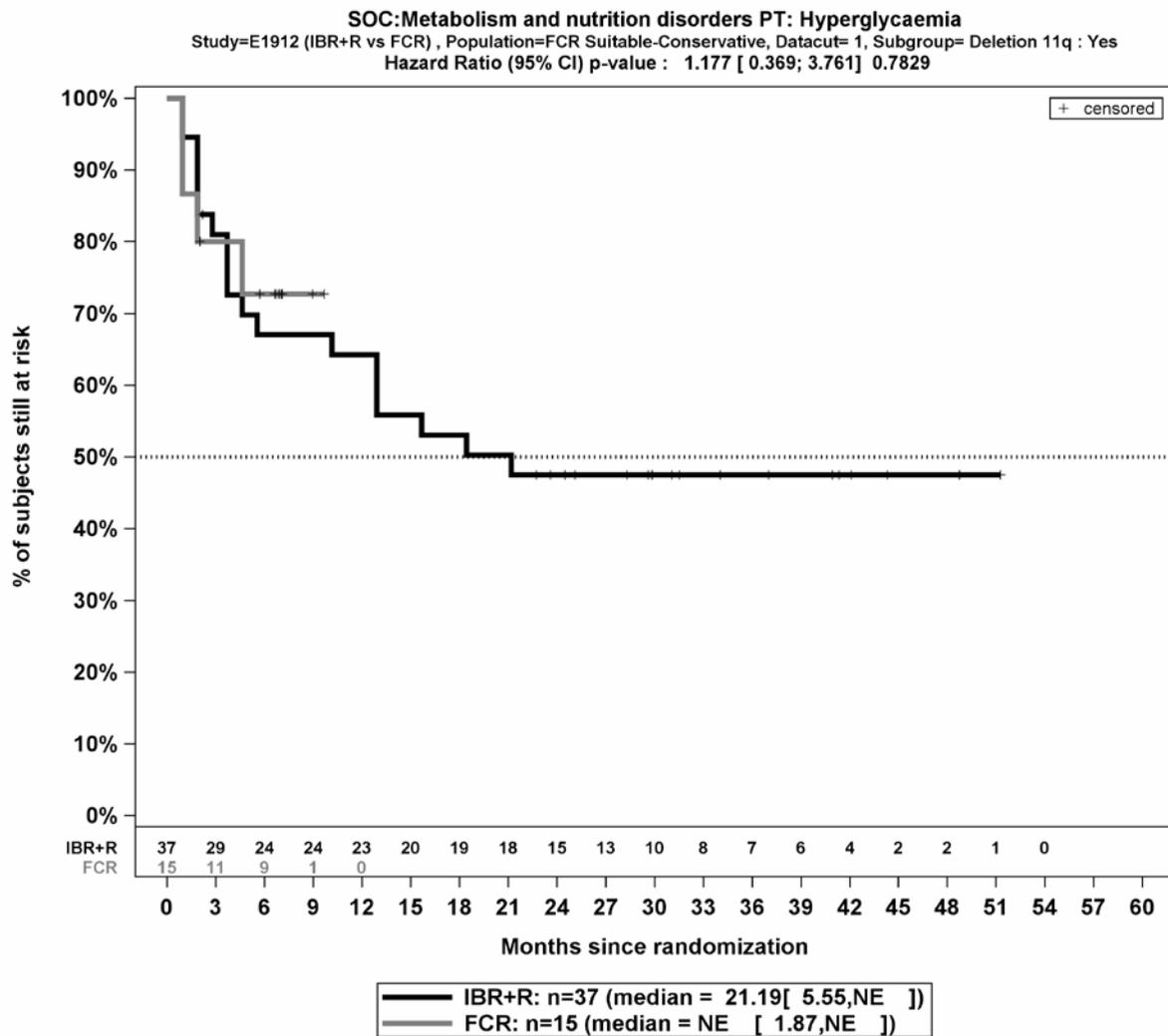


Abbildung 4-101: Kaplan-Meier Kurve jegliche UE – PT Hyperglykämie (SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen) in der Subgruppe Deletion 11q – Ja für die Teilpopulation der FCR-geeigneten Patienten der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt

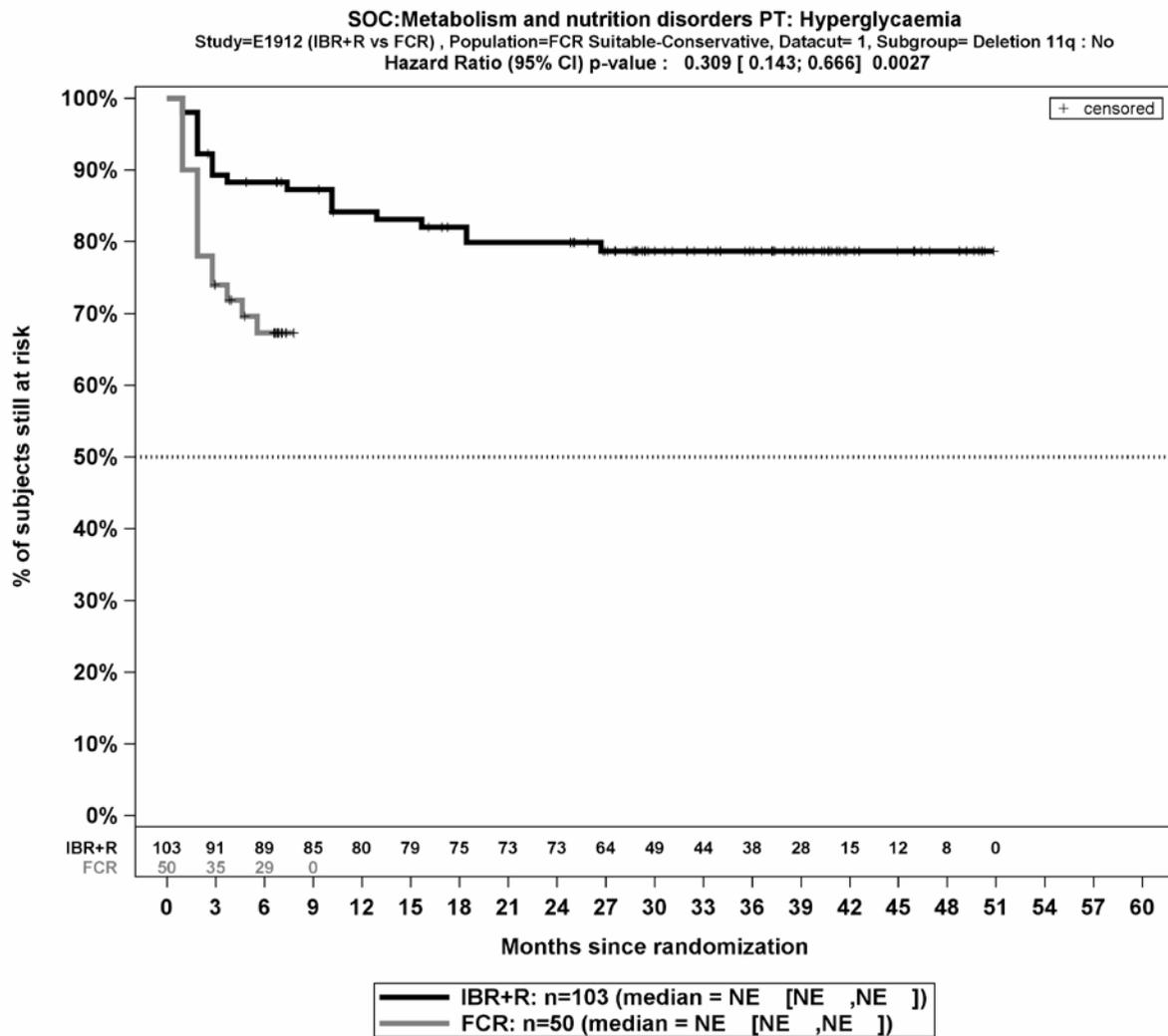


Abbildung 4-102: Kaplan-Meier Kurve jegliche UE – PT Hyperglykämie (SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen) in der Subgruppe Deletion 11q - nein für die Teilpopulation der FCR-geeigneten Patienten der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt

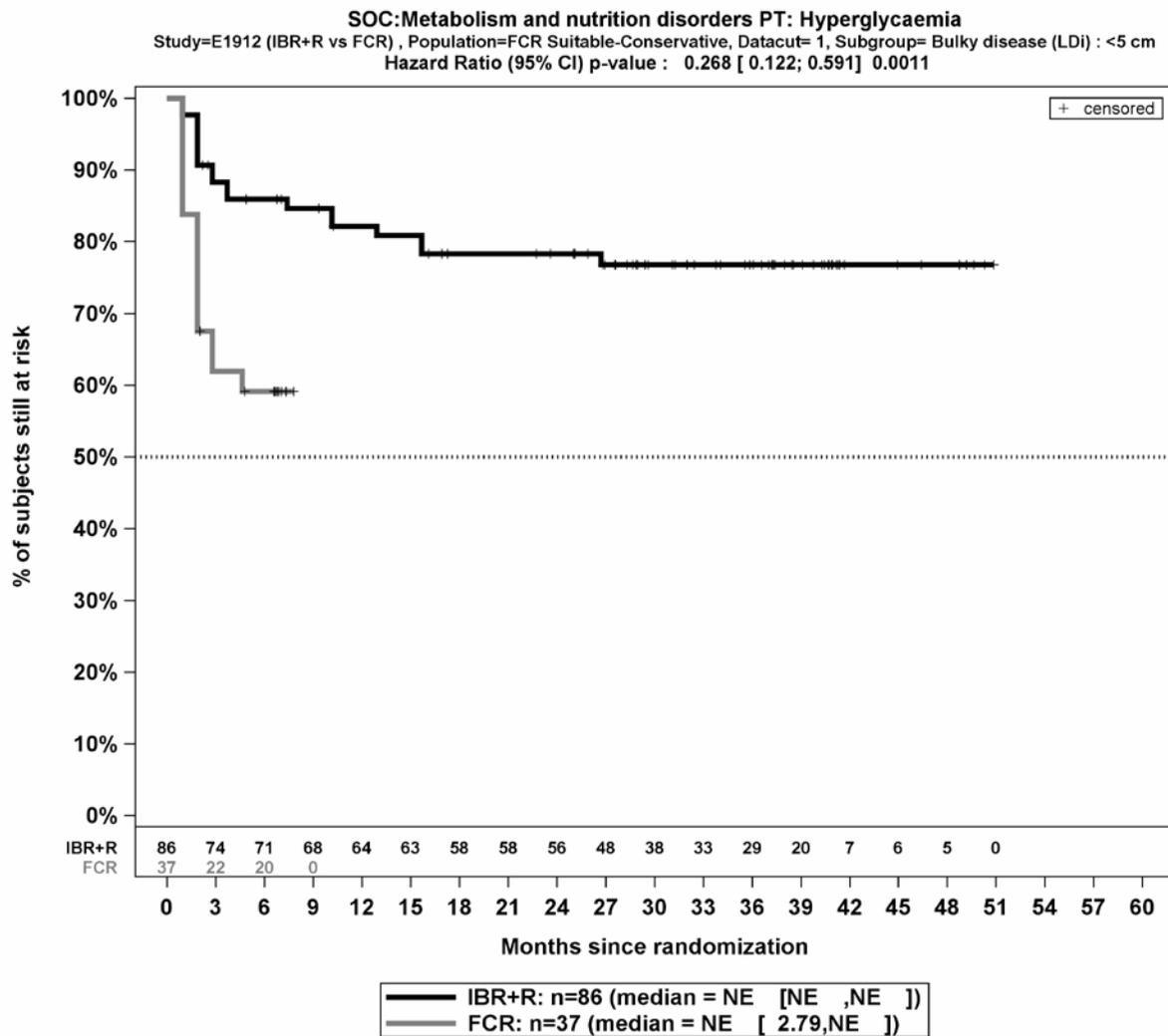


Abbildung 4-103: Kaplan-Meier Kurve jegliche UE – PT Hyperglykämie (SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen) in der Subgruppe Lymphknotendurchmesser < 5cm für die Teilpopulation der FCR-geeigneten Patienten der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt

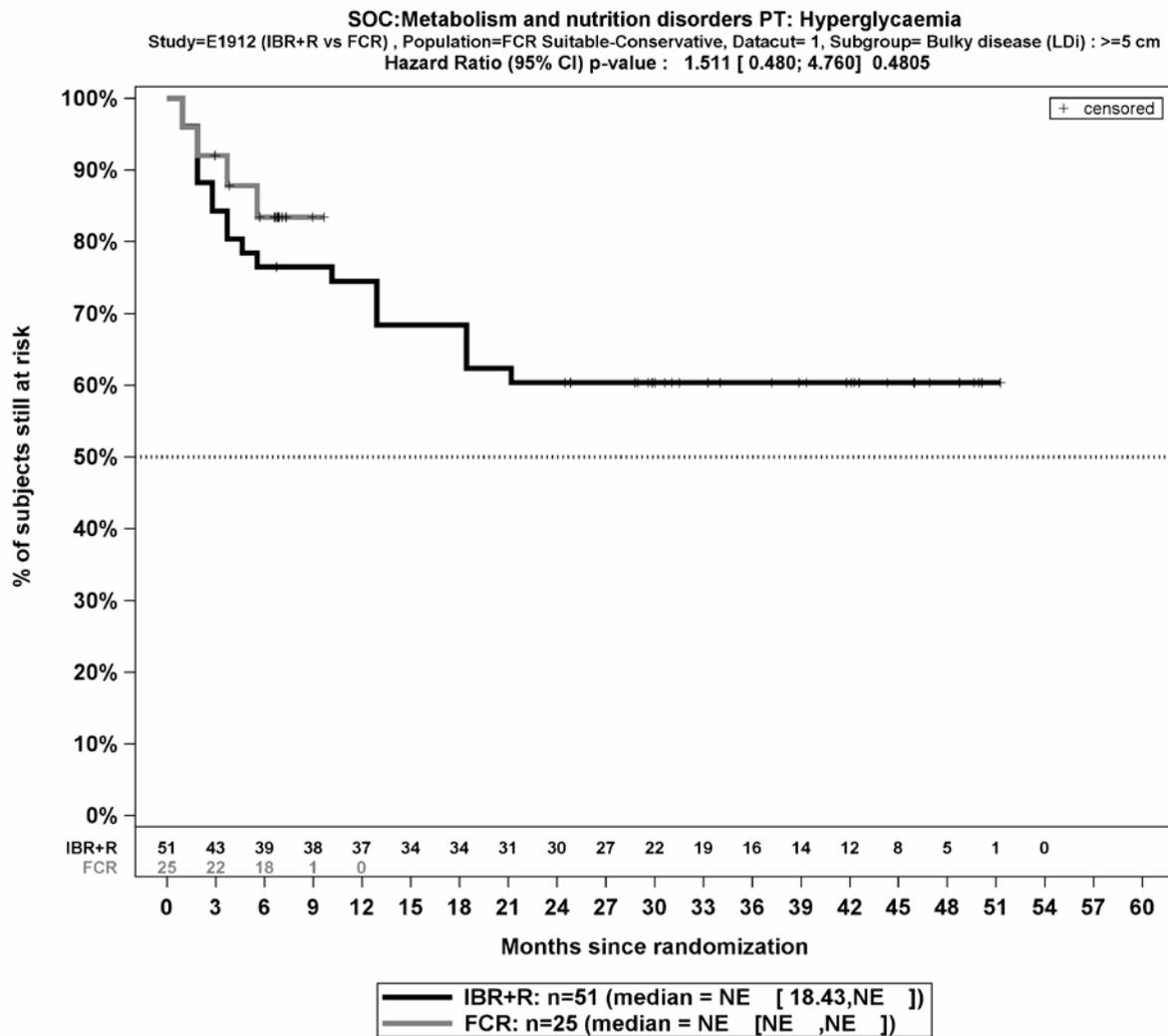


Abbildung 4-104: Kaplan-Meier Kurve jegliche UE – PT Hyperglykämie (SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen) in der Subgruppe Lymphknotendurchmesser ≥ 5 cm für die Teilpopulation der FCR-geeigneten Patienten der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt

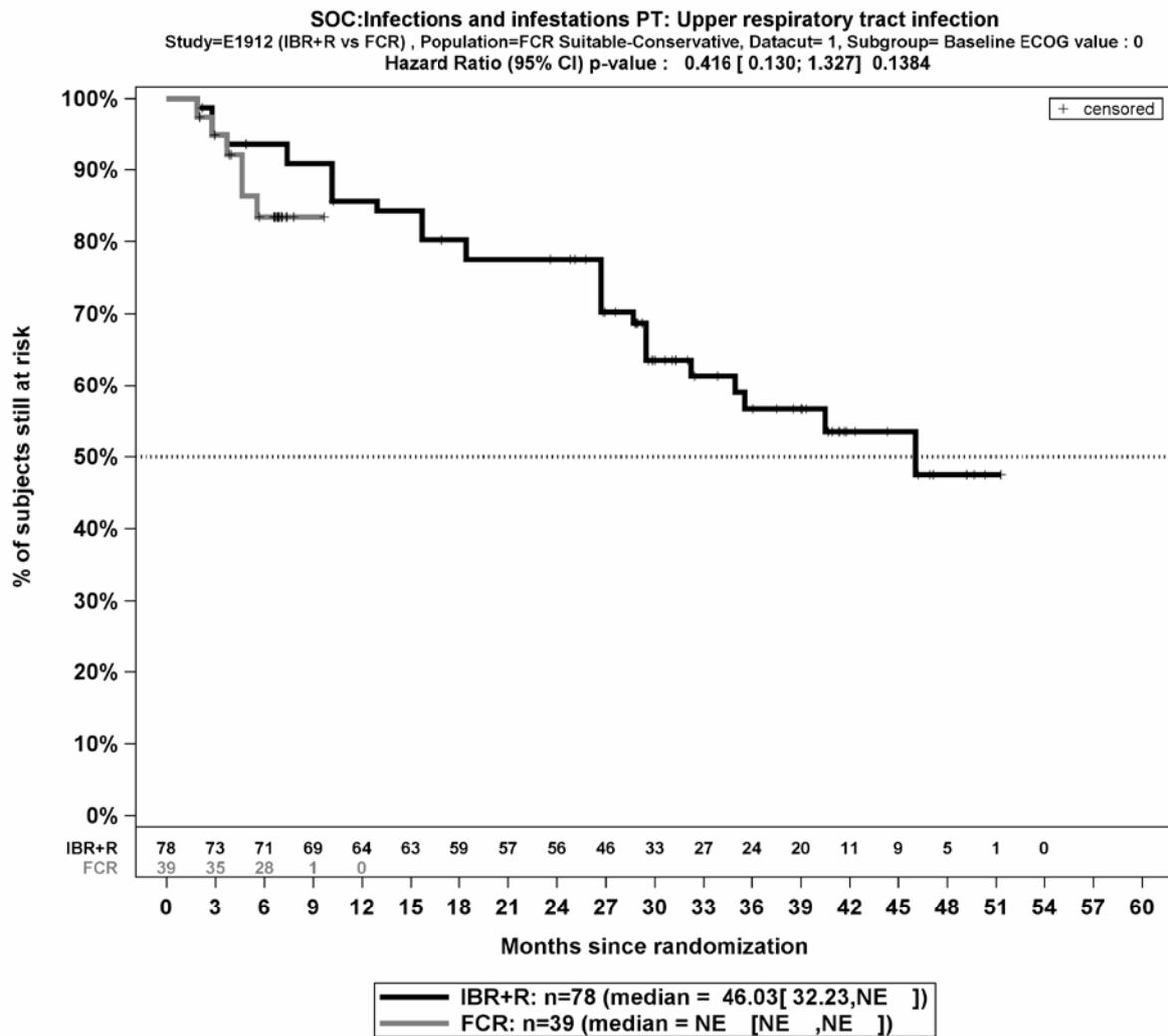


Abbildung 4-105: Kaplan-Meier Kurve jegliche UE – PT Infektion der oberen Atemwege (SOC Infektionen und Infestationen) in der Subgruppe ECOG Status – 0 für die Teilpopulation der FCR-geeigneten Patienten der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt

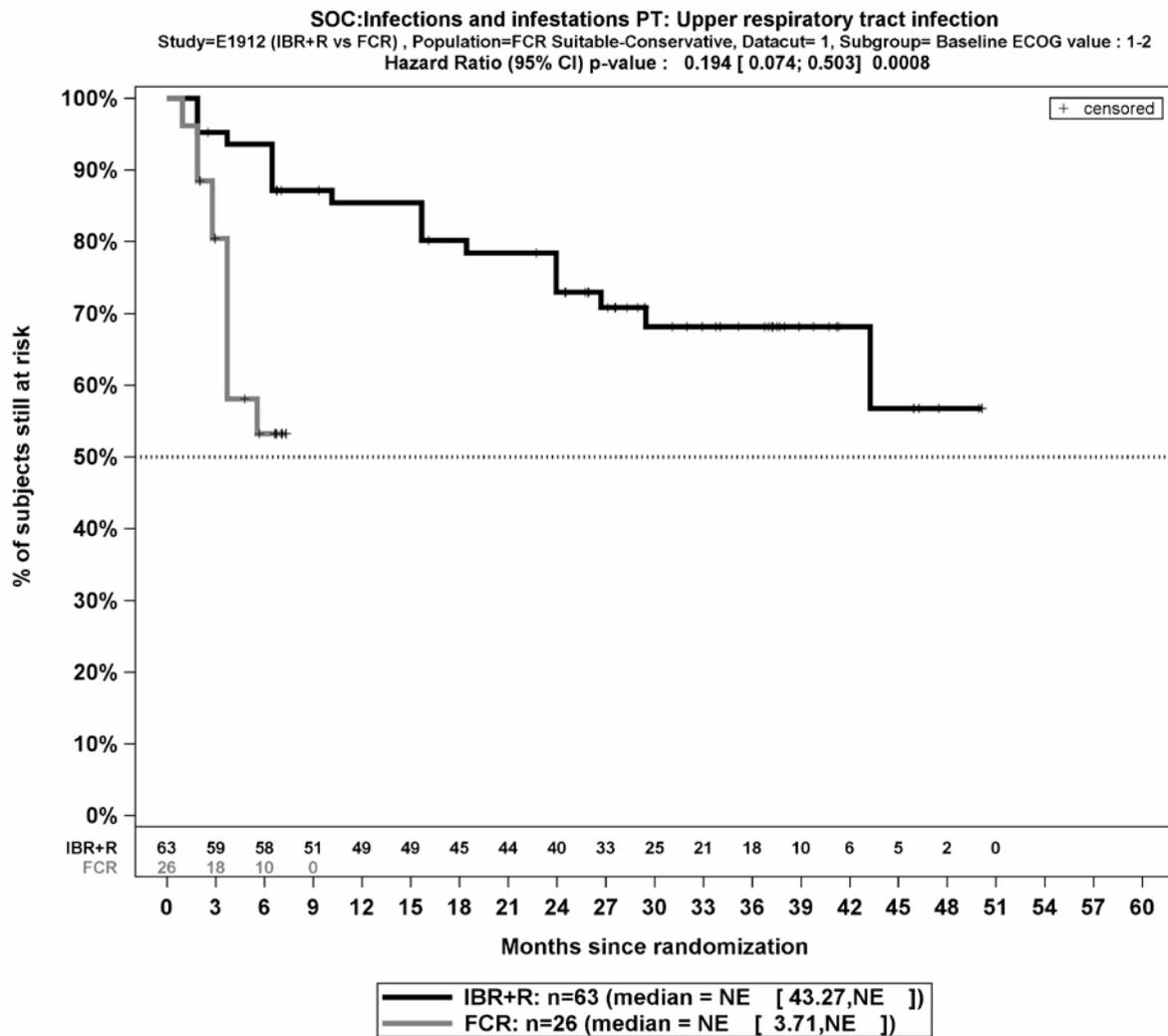


Abbildung 4-106: Kaplan-Meier Kurve jegliche UE – PT Infektion der oberen Atemwege (SOC Infektionen und Infestationen) in der Subgruppe ECOG Status – 1-2 für die Teilpopulation der FCR-geeigneten Patienten der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt

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

Schwere UE (CTCAE ≥ 3)

Tabelle 4-67: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit einem Interaktionsterm von $p < 0,05$ für den Endpunkt *schwere UE* (CTCAE ≥ 3) nach der Klassifikation *Preferred Term* (PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation FCR-geeignet

UE	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
Jegliche UE – PT Lymphozytenzahl erniedrigt (SOC Untersuchungen), Subgruppe: Deletion 11q								
ja	7/ 37 (18,9 %)	NA [NA; NA]	13/ 15 (86,7 %)	3,713 [0,953; 5,552]	0,036 [0,007; 0,197] p < 0,0001	0,218 [0,109; 0,438] p < 0,0001	-67,7 % [-89,1 %; -46,4 %] p < 0,0001	0,051 [0,015; 0,172] p < 0,0001
nein	5/ 103 (4,9 %)	NA [NA; NA]	36/ 50 (72,0 %)	2,793 [1,873; 3,713]	0,020 [0,007; 0,059] p < 0,0001	0,067 [0,028; 0,161] p < 0,0001	-67,1 % [-80,3 %; -54,0 %] p < 0,0001	0,014 [0,003; 0,057] p < 0,0001
<p>a: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. b: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. c: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärender Variablen. Ein HR < 1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Rituximab an. p-Wert berechnet mittels Wald-Test.</p> <p>Abkürzungen: cm: Zentimeter; CTCAE: <i>Common Terminology Criteria of Adverse Events</i>; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; OR: Odds Ratio; PT: Bevorzugter Begriff (<i>Preferred Term</i>); RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung (<i>Standard Deviation</i>); SE: Standardfehler (<i>Standard Error</i>); SOC: Systemorganklasse (<i>System Organ Class</i>); UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: <i>versus</i>.</p> <p>Quellen: (32)</p>								

Für den Endpunkt *jegliche UE – PT Lymphozytenzahl erniedrigt (SOC Untersuchungen)* ergibt sich in der Analyse der *Subgruppe Deletion 11q* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0404. In der Kategorie *ja* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR = 0,051 [0,015; 0,172] p < 0,0001). In der Kategorie *nein* zeigt sich im Hazard Ratio ebenfalls ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR = 0,014 [0,003; 0,057] p < 0,0001). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

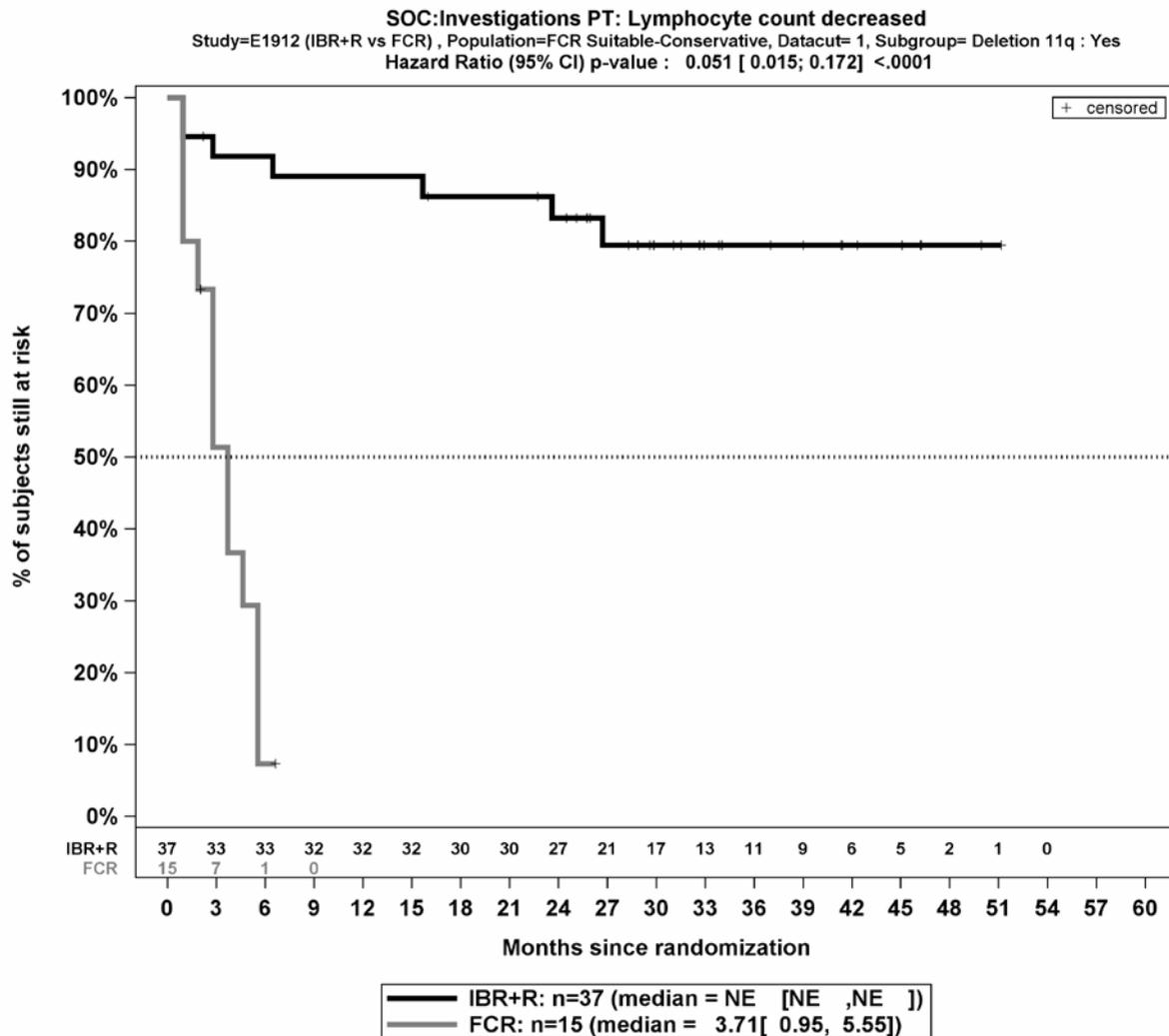


Abbildung 4-107: Kaplan-Meier Kurve *schwere UE (CTCAE ≥3) – PT Lymphozytenzahl erniedrigt (SOC Untersuchungen)* in der *Subgruppe Deletion 11q - ja* für die Teilpopulation der FCR-geeigneten Patienten der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt

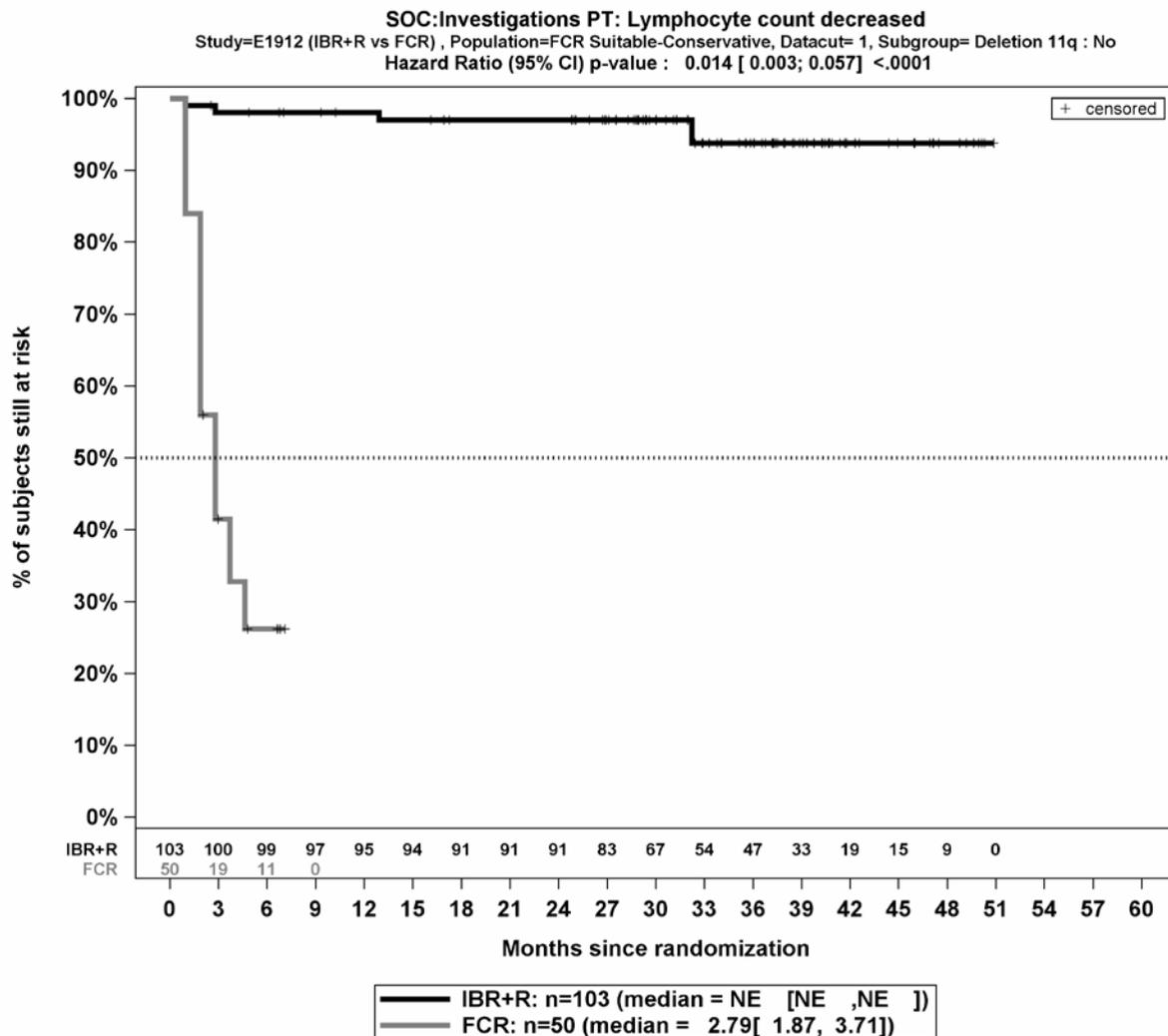


Abbildung 4-108: Kaplan-Meier Kurve *schwere UE (CTCAE ≥ 3) – PT Lymphozytenzahl erniedrigt (SOC Untersuchungen)* in der Subgruppe *Deletion 11q - nein* für die Teilpopulation der FCR-geeigneten Patienten der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt

4.3.1.3.2.5 Zusammenfassung der Subgruppenanalysen

Über alle Endpunkte betrachtet liegen nur vereinzelt Belege für eine Interaktion vor. Es ist kein Muster bei den untersuchten Subgruppenvariablen zu erkennen, die die Feststellung eines Effektunterschiedes in einer Subgruppe rechtfertigen. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen sind insgesamt konsistent zum Ergebnis der Teilpopulation der FCR-geeigneten Patienten. Keine Patientengruppe profitiert stärker oder geringer von der Therapie mit Ibrutinib + Rituximab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Der Zusatznutzen wird daher ausschließlich basierend auf der Teilpopulation der FCR-geeigneten Patienten abgeleitet.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

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).

ECOG-E1912
Ibrutinib and Rituximab Compared With Fludarabine Phosphate, Cyclophosphamide, and Rituximab in Treating Patients With Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma
Studiendokumente
Studienprotokoll ECOG-E1912 (41)
Statistischer Analyseplan ECOG-E1912 (42)
Studienbericht ECOG-E1912 (4)
Janssen Cilag GmbH Zusatzanalysen – 1. Datenschnitt (32)
Janssen Cilag GmbH Zusatzanalysen – 2. Datenschnitt (33)
Janssen Cilag GmbH Zusatzanalysen zu Nullzellenkorrekturen und exakten p-Werten mittels Barnard-Test (CSZ-Methode) (40)
Publikationen
Shanafelt et al., 2019 (2)
Studienregistereinträge
ClinicalTrials.gov NCT02048813 (30)
ICTRP (31)

4.3.2 Weitere Unterlagen

Im vorliegenden Dossier zur Nutzenbewertung für die ECOG-E1912 Studie wurden keine weiteren Untersuchungen durchgeführt. Aus diesem Grund ist dieser Modulabschnitt nicht weiterbearbeitet worden.

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 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-68: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei 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 4-69: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

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

Tabelle 4-70: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-71: 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
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

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

Tabelle 4-72: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

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

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. 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 inkonsistente Ergebnisse.*

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

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

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).

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-73: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-74: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-75: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

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

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

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

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende 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).

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-77: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-78: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. 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.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

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

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

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).

Nicht zutreffend

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

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, offenen Phase III-Studie ECOG-E1912, der Zulassungsstudie für Ibrutinib in Kombination mit Rituximab für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter CLL. Die Studie hat die Evidenzstufe 1b. Ihre Ergebnisse können aufgrund der vergleichbaren Patientencharakteristika mit dem deutschen Versorgungskontext auf diesen übertragen werden. Die Studie zeigt die Wirksamkeit und Sicherheit von Ibrutinib in Kombination mit Rituximab im direkten Vergleich zu einer Therapie mit FCR. Zur Ableitung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens werden die Endpunkte der Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität sowie Sicherheit und Verträglichkeit herangezogen. 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. Bei dem in der ECOG-E1912 Studie zugrunde liegende Behandlungsregime handelt es sich um ein in der klinischen Praxis in Deutschland übliches Dosierungsschema. Aus diesem Grund 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.

Das Verzerrungspotential auf Ebene des Endpunktes *Gesamtüberleben* wird als niedrig eingestuft. Für die Endpunkte *progressionsfreies Überleben*, *Gesamtansprechen* und *gesundheitsbezogene Lebensqualität*, gemessen über den *FACT-Leu TOI* wird als hoch eingestuft. Das Verzerrungspotential zur Verträglichkeit wird allgemein als hoch eingestuft. *Unerwünschte Ereignisse zu anderen bösartigen Erkrankungen* werden jedoch aufgrund des Vorliegens definierter Regeln und Kriterien bei ihrer Erhebung und der Tatsache, dass diese unerwünschten Ereignisse über den gesamten Studienzeitraum erhoben werden, als niedrig verzerrt eingestuft. Auf Studienebene wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft.

In der Gesamtschau wird die Aussagekraft der ECOG-E1912 Studie für die zu beantwortende Fragestellung mit einer hohen Ergebnissicherheit beurteilt.

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.

Innerhalb des Anwendungsgebiets der Patienten mit nicht vorbehandelter CLL definiert der G-BA drei Teilpopulationen.

Teilpopulation 1 (FCR-geeignete Patienten)

Die Bewertung des Zusatznutzen gegenüber der zVT erfolgt auf der Basis der Studie ECOG-E1912, die Ibrutinib + Rituximab mit FCR vergleicht.

Für die Ableitung des Zusatznutzens wurde ein Zuschnitt der Gesamtstudie herangezogen, der Patienten umfasst, die für eine Therapie mit FCR geeignet sind (Abschnitt 4.2.5.2.3). Die Ergebnisse für die Teilpopulation der FCR-geeigneten Patienten sind wie in Abschnitt 4.3 dargestellt weitestgehend konsistent mit der gesamten Studienpopulation. Der Zusatznutzen wird für die Mortalität anhand des 2. Datenschnittes und für die Sicherheit und Verträglichkeit anhand des 1. Datenschnittes abgeleitet.

Tabelle 4-79: Übersicht der Studienergebnisse ECOG-E1912

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten ECOG-E1912 – Teilpopulation FCR-geeignet (Ibrutinib + Rituximab vs. FCR)	
Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens / Schadens
Mortalität	
Gesamtüberleben 2. Datenschnitt	Beträchtlicher Zusatznutzen, Hinweis
0,0 % vs. 10,8 % (0/141 vs. 7/65) Median: NA vs. NA Monate HR = NA [NA; NA] RR = 0,03 [0,0; 0,53] ^b , p = 0,0167 exakter p-Wert = 0,0001	
Morbidität	
Progressionsfreies Überleben 2. Datenschnitt (ergänzend dargestellt)	Zusatznutzen nicht belegt
12,1 % vs. 35,4 % (17/141 vs. 23/65) Median: N.A. vs. 57,53 Monate HR = 0,25 [0,14; 0,48], p < 0,0001	
Gesamtansprechen 1. Datenschnitt (ergänzend dargestellt)	
97,9 % vs. 98,5 % (138/141 vs. 64/65) RR = 0,99 [0,96; 1,03], p = 0,7625	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
Es liegen keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede für den <i>FACT-Leu TOI</i> vor.	Zusatznutzen nicht belegt
Sicherheit und Verträglichkeit ^c 1. Datenschnitt	
Jegliche UE (ergänzend dargestellt)	Beträchtlicher Zusatznutzen, Anhaltspunkt
HR = 0,95 [0,71; 1,28], p = 0,7451 RR = NA [NA; NA]	
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	
HR = 0,71 [0,52; 0,97], p = 0,0346 Ergänzend dargestellt: RR = 0,98 [0,89; 1,08], p = 0,7502	
UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)	
HR = 0,22 [0,05; 0,86], p = 0,0301 Ergänzend dargestellt: RR = 0,23 [0,06; 0,89], p = 0,0337	
UE, die zum Therapieabbruch führen (irgendeine Komponente)	
HR = 0,29 [0,10; 0,86], p = 0,0247 Ergänzend dargestellt: RR = 0,86 [0,39; 1,94], p = 0,7231	
Jegliche UE von besonderem Interesse (schwere Blutungen)	
2,1 % vs. 0,0 % (3/141 vs. 0/65) HR = NA [NA; NA]	

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten ECOG-E1912 – Teilpopulation FCR-geeignet (Ibrutinib + Rituximab vs. FCR)	
Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens / Schadens
Schwere UE (CTCAE <i>Grad</i> ≥ 3) von besonderem Interesse (schwere Blutungen)	
0,7 % vs. 0,0 % (1/141 vs. 0/65) HR = NA [NA; NA]	
Unerwünschte Ereignisse: andere bösartige Erkrankungen ^d	
9,2 % vs. 12,3 % (13/141 vs. 8/65) RR = 0,75 [0,33; 1,72], p = 0,4953	
Spezifische unerwünschte Ereignisse 1. Datenschnitt	
Spezifische UE	
<i>SOC Untersuchungen</i> <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> HR = 0,60 [0,43; 0,84], p = 0,0029	
<i>PT Lymphozytenzahl erhöht</i> <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> HR = 2,16 [1,28; 3,66], p = 0,0040	
<i>PT Neutrophilenzahl erniedrigt</i> <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> HR = 0,26 [0,15; 0,44], p < 0,0001	
<i>PT Lymphozytenzahl erniedrigt</i> <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> HR = 0,03 [0,01; 0,08], p < 0,0001	
<i>PT Leukozytenzahl erniedrigt</i> <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> HR = 0,06 [0,02; 0,17], p < 0,0001	
<i>PT Thrombozytenzahl vermindert</i> <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> HR = 0,11 [0,01; 0,97], p = 0,0468	
<i>SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i> <i>Jegliche UE</i> HR = 0,66 [0,46; 0,96], p = 0,0309	
<i>PT Appetit vermindert</i> <i>Jegliche UE</i> HR = 0,37 [0,18; 0,74], p = 0,0051	
<i>PT Hyperglykämie</i>	

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten ECOG-E1912 – Teilpopulation FCR-geeignet (Ibrutinib + Rituximab vs. FCR)	
Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens / Schadens
<p><i>Jegliche UE</i> HR = 0,50 [0,28; 0,91], p = 0,0226</p> <p>Des Weiteren <i>schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i>: PT <i>Hyperglykämie</i> <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> HR = 0,15 [0,02; 0,96], p = 0,0450</p>	
<p>SOC <i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i> <i>Jegliche UE</i> HR = 0,36 [0,17; 0,78], p = 0,0089</p> <p>PT <i>Pollakisurie</i> <i>Jegliche UE</i> HR = 0,18 [0,05; 0,63]; p = 0,0073</p>	
<p>SOC <i>Herzkrankungen</i> <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> 7,8 % vs. 0,0 % (11/141 vs. 0/65) HR = NA RR = 10,65 [0,64; 177,95], p = 0,0997^b</p>	
<p>PT <i>Leukozytose</i> <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> HR = 8,02 [1,07; 60,28], p = 0,0430</p>	
<p>PT <i>Febrile Neutropenie</i> <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> HR = 0,05 [0,01; 0,41], p = 0,0052</p>	
<p>PT <i>Übelkeit</i> <i>Jegliche UE</i> HR = 0,42 [0,28; 0,62], p < 0,0001</p>	
<p>PT <i>Stomatitis</i> <i>Jegliche UE</i> HR = 3,75 [1,13; 12,46], p = 0,0307</p>	
<p>PT <i>Obstipation</i> <i>Jegliche UE</i> HR = 0,33 [0,18; 0,61], p = 0,0005</p>	
<p>PT <i>Erbrechen</i> <i>Jegliche UE</i> HR = 0,30 [0,15; 0,58], p = 0,0004</p>	
<p>PT <i>Infektion der oberen Atemwege</i> <i>Jegliche UE</i> HR = 0,31 [0,15; 0,63], p = 0,0013</p>	

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten ECOG-E1912 – Teilpopulation FCR-geeignet (Ibrutinib + Rituximab vs. FCR)	
Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens / Schadens
PT <i>Husten</i> Jegliche UE HR = 0,44 [0,23; 0,83], p = 0,0113	
PT <i>Dyspnoe</i> Jegliche UE HR = 0,43 [0,23; 0,81], p = 0,0091	
PT <i>Epistaxis</i> Jegliche UE 7,8 % vs. 0,0 % (11/141 vs. 0/65) HR = NA RR = 10,65 [0,64; 177,95], p = 0,0997 ^b	
PT <i>Kontusion</i> Jegliche UE HR = 4,47 [1,36; 14,70], p = 0,0137	
PT <i>Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion</i> Jegliche UE HR = 0,43 [0,21; 0,84], p = 0,0145	
<p>a: Für alle patientenrelevanten Endpunkte werden die Daten zum 1. Datenschnitt dargestellt. Für die Endpunkte <i>Gesamtüberleben (OS)</i> und <i>progressionsfreies Überleben (PFS)</i> werden die Ergebnisse zum 2. Datenschnitts berichtet.</p> <p>b: Zur Berechnung von Relativen Risiken mit Nullzellen-Korrektur kam das R Paket <i>meta</i> (Version 4.9.6) zum Einsatz. Wenn exakte p-Werte angegeben sind, wurden diese mit der Barnard-Methode unter Verwendung des R Pakets <i>Barnard</i> (Version 1.8) ermittelt.</p> <p>c: <i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</i> wurden in der ECOG-E1912 nicht systematisch ausgewiesen (siehe Abschnitt 4.2.5.2.2 und (4)).</p> <p>d: Für die Darstellung der unerwünschten Ereignisse zu anderen bösartigen Erkrankungen war es nicht möglich Hazard Ratios zu berechnen, da teilweise nach Therapieabschluss im FCR-Arm die Angaben zum jeweiligen Patientenbesuch des erhobenen unerwünschten Ereignisses fehlen. Die medianen Nachbeobachtungszeiten für den Zuschnitt der FCR-geeigneten Population sind hinreichend ähnlich (Interventionsarm: 37,5 Monate; Kontrollarm: 35,4 Monate), sodass das Relative Risiko dargestellt wird.</p> <p>Abkürzungen: CLL: chronische lymphatische Leukämie; CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; HR: Hazard Ratio; IRC: unabhängiges Bewertungsgremium (<i>Independent Review Committee</i>); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analysepopulation; NA: nicht abschätzbar; OR: <i>Odds Ratio</i>; ORR: Gesamtansprechen (<i>Overall Response Rate</i>); PFS: progressionsfreies Überleben (<i>Progression-free Survival</i>); PT: Bevorzugter Begriff (<i>Preferred Term</i>); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung (<i>Standard Deviation</i>); SE: Standardfehler (<i>Standard Error</i>); SMD: standardisierte mittlere Differenz; SOC: Systemorganklasse (<i>System Organ Class</i>); SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis UE: unerwünschte Ereignisse; vs: <i>versus</i>.</p>	

Mortalität

Gesamtüberleben

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

Zum 2. Datenschnitt sind in der FCR-geeigneten Teilpopulation im Ibrutinib + Rituximab-Arm insgesamt 0,0 % der Patienten und im FCR-Arm 10,8 % der Patienten verstorben.

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

Ein Hazard Ratio kann für die Teilpopulation FCR-geeignete Patienten aufgrund fehlender Ereignisse im Ibrutinib-Arm nicht berechnet werden.

Die Beobachtungszeiten für das Gesamtüberleben liegen in den beiden Studienarmen sehr nah beieinander (Interventionsarm: 47,5 Monate vs. Kontrollarm: 42,7 Monate), sodass in diesem Fall das Relative Risiko zur Bewertung herangezogen werden kann.

Für das *Gesamtüberleben* zeigt sich zum 2. Datenschnitt in der Teilpopulation der FCR-geeigneten Patienten ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Ibrutinib + Rituximab im Vergleich zu FCR mit einem mithilfe einer Nullzellenkorrektur berechneten Relativen Risiko von 0,03 (95 %-KI [0,00; 0,53], $p = 0,0167$; exakter p -Wert = 0,0001). Demnach verringert Ibrutinib in Kombination mit Rituximab das Risiko zu versterben statistisch signifikant um 97 % im Vergleich zu FCR

In der Kategorie Mortalität ergibt sich für die Teilpopulation der FCR-geeigneten Patienten für Ibrutinib in Kombination mit Rituximab daher **ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber FCR.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Ergebnisse zum *progressionsfreien Überleben* werden ergänzend dargestellt.

Das mediane *progressionsfreie Überleben* wird im Interventionsarm Ibrutinib + Rituximab noch nicht erreicht. Im Kontrollarm FCR beträgt das mediane *progressionsfreie Überleben* 57,53 Monate (95 %-KI: [43,99; NA]). Für das *progressionsfreie Überleben* zeigt sich zum 2. Datenschnitt ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Ibrutinib + Rituximab im Vergleich zu FCR mit einem Hazard Ratio von $HR = 0,254$ [0,135; 0,477], $p < 0,0001$. Demnach verringert Ibrutinib in Kombination mit Rituximab das Risiko eine Krankheitsprogression zu erleiden bzw. zu versterben statistisch signifikant um 75 % im Vergleich zu FCR.

Gesamtansprechen

Ergebnisse zum Endpunkt *Gesamtansprechen* werden ergänzend dargestellt.

Zum 1. Datenschnitt ist in der Teilpopulation der FCR-geeigneten Patienten im Ibrutinib + Rituximab-Arm bei 97,9 % der Patienten und im FCR-Arm bei 98,5 % der Patienten ein *Gesamtansprechen* zu beobachten. Für den Vergleich des *Gesamtansprechens* zwischen Ibrutinib + Rituximab und FCR ergibt sich ein Relatives Risiko von 0,99 [0,96; 1,03], $p = 0,7625$ und damit kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Zusammenfassung Morbidität

Hinsichtlich des *progressionsfreien Überlebens* zeigt sich ein deutlicher Wirksamkeitsvorteil von Ibrutinib in Kombination mit Rituximab gegenüber der Chemo-Immuntherapie FCR. Für das *progressionsfreie Überleben* ergibt sich für die Teilpopulation FCR-geeignete Patienten zum 2. Datenschnitt für Ibrutinib in Kombination mit Rituximab eine deutliche Risikoreduktion um 75 % gegenüber FCR.

Das *progressionsfreie Überleben* und das *Gesamtansprechen* werden aufgrund ihrer klinischen Relevanz ergänzend beschrieben, aber nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

FACT-Leu TOI

Es liegen keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede für den *FACT-Leu TOI* vor.

In der Nutzenkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität ergibt sich für die Teilpopulation der FCR-geeigneten Patienten für Ibrutinib in Kombination mit Rituximab daher **kein Beleg für einen Zusatznutzen** gegenüber FCR.

Sicherheit und Verträglichkeit

Die mediane Nachbeobachtungsdauer für die Sicherheitsendpunkte beträgt in der Teilpopulation der FCR-geeigneten Patienten zum 1. Datenschnitt 34,1 Monaten im Ibrutinib + Rituximab-Arm und 4,76 Monaten im FCR-Arm. Aufgrund des Unterschieds in der medianen Nachbeobachtungsdauer für die Sicherheitsendpunkte werden für die Ableitung des Zusatznutzens in der Kategorie Sicherheit und Verträglichkeit zeitadjustierte Auswertungen der unerwünschten Ereignisse herangezogen.

Jegliche unerwünschte Ereignisse

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

Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ibrutinib + Rituximab und FCR bei *jeglichen unerwünschten Ereignissen*. Das Hazard Ratio beträgt 0,95 (95 %-KI [0,71; 1,28], $p = 0,7451$).

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)

Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Ibrutinib + Rituximab gegenüber FCR bei *schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad ≥ 3)*. Das Hazard Ratio beträgt 0,71 (95 %-KI [0,52; 0,97], $p = 0,0346$).

Ibrutinib in Kombination mit Rituximab verringert somit das Risiko ein *schweres unerwünschtes Ereignis (CTCAE-Grad ≥ 3)* zu erleiden um 29 % im Vergleich zu FCR.

Das Relative Risiko wird ergänzend dargestellt. Bei der Betrachtung des Relativen Risikos zeigt sich, dass trotz einer siebenfach längeren Beobachtungsdauer im Ibrutinib + Rituximab-Arm kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen bei *schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad ≥ 3)* vorliegt (RR = 0,98 [0,89; 1,08], $p = 0,7502$).

Bei 55,3 % der Patienten (78/141 Studienteilnehmer) im Ibrutinib + Rituximab-Arm war ein *schweres unerwünschtes Ereignis (CTCAE-Grad ≥ 3)* in dem PT *Lymphozytenzahl erhöht* aufgetreten. Im FCR-Arm war ein *schweres unerwünschtes Ereignis (CTCAE-Grad ≥ 3)* in dem PT *Lymphozytenzahl erhöht* bei 26,2 % der Patienten (17/65 Studienteilnehmer) aufgetreten.

Im Studienprotokoll wird darauf hingewiesen, dass eine Ibrutinib-Therapie häufig zu einer vorübergehenden Erhöhung der Lymphozytenzahl im Blut führt, weil vermehrt Lymphozyten aus den Lymphknoten in das periphere Blut gelangen. Dieser Effekt ist durch den Wirkmechanismus von Ibrutinib bedingt und ist weder mit einer Progression noch einer schlechteren Verträglichkeit verbunden. In der Regel ist die Erhöhung der Lymphozytenzahl im Blut unter Ibrutinib-Therapie vorübergehend und bedarf keiner weiteren Intervention.

Deshalb wurde eine zusätzliche Analyse der *schweren unerwünschten Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)* ohne Ereignisse in dem PT *Lymphozytenzahl erhöht* durchgeführt, die es erlaubt, das Nebenwirkungsprofil der beiden Therapien besser zu vergleichen.

In der zusätzlichen Analyse ohne den PT *Lymphozytenzahl erhöht* ist ein *schweres unerwünschtes Ereignis (CTCAE-Grad ≥ 3)* im Ibrutinib + Rituximab-Arm bei 77,3 % der Patienten (109/141 Studienteilnehmer) und im FCR-Arm bei 86,2 % der Patienten (56/65 Studienteilnehmer) aufgetreten

Die mediane Zeit bis zum Auftritt eines *schweren unerwünschten Ereignisses* (CTCAE-Grad ≥ 3) beträgt in der zusätzlichen Analyse 6,47 Monate im Ibrutinib + Rituximab-Arm und 1,87 Monate im FCR-Arm. Das Hazard Ratio für die zusätzliche Analyse für *schwere unerwünschte Ereignisse* (CTCAE-Grad ≥ 3) ohne den *PT Lymphozytenzahl erhöht* zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil für Ibrutinib + Rituximab und beträgt 0,45 [0,31; 0,64], $p < 0,0001$.

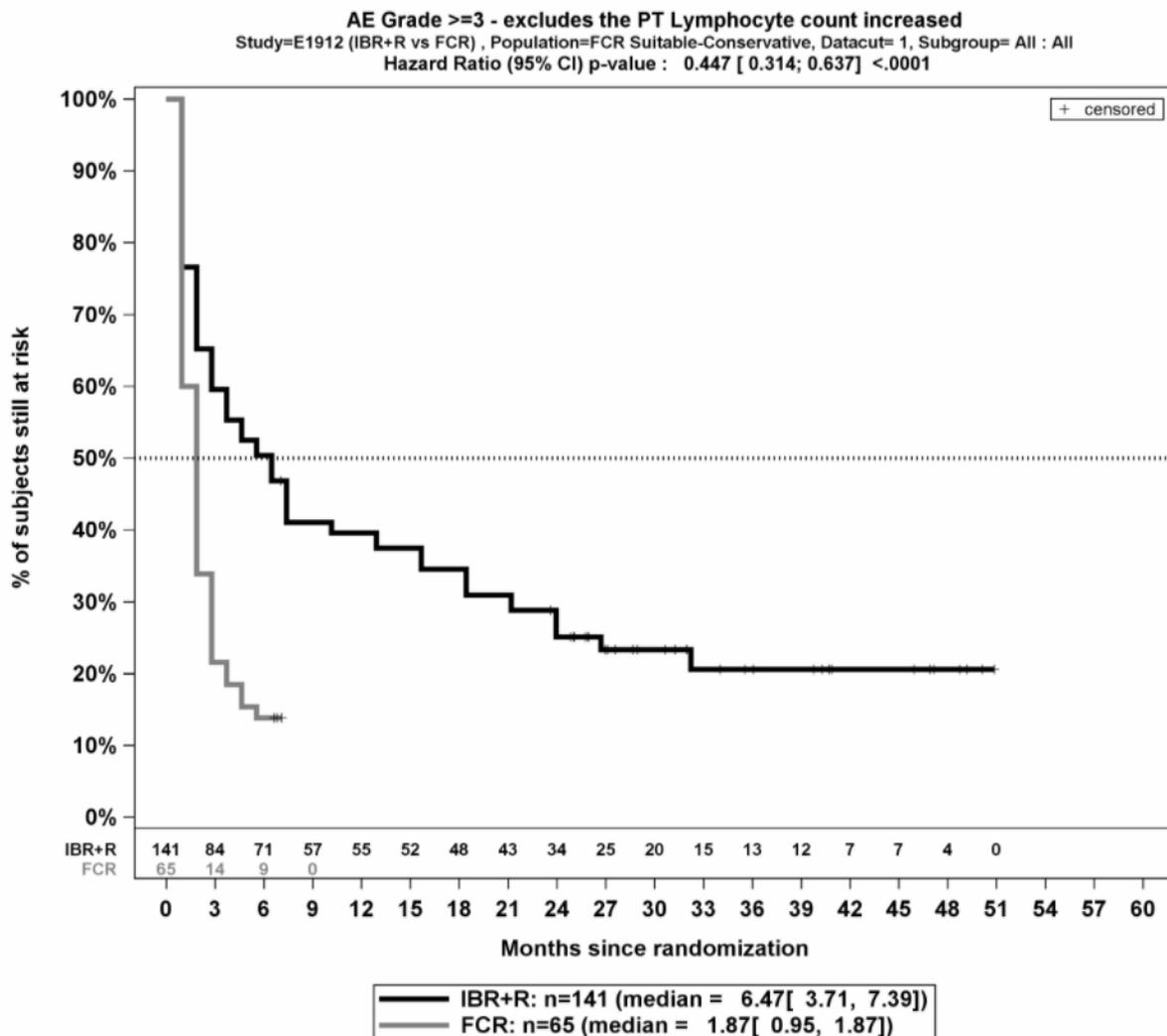


Abbildung 4-109: Kaplan-Meier Kurve für die zusätzliche Analyse der schweren unerwünschten Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3) ohne den PT Lymphozytenzahl erhöht für die Teilpopulation 1 der FCR-geeigneten Patienten der ECOG-E1912 Studie, Ibrutinib + Rituximab vs. FCR, 1. Datenschnitt

Insgesamt zeigt sich in der zusätzlichen Analyse ohne den *PT Lymphozytenzahl erhöht*, dass Ibrutinib + Rituximab das Risiko ein *schweres unerwünschtes Ereignis* (CTCAE-Grad ≥ 3) zu erleiden um 55 % gegenüber FCR verringert.

Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)

Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Ibrutinib + Rituximab gegenüber FCR bei *unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)*. Das Hazard Ratio beträgt 0,22 (95 %-KI [0,05; 0,86], $p = 0,0301$).

Ibrutinib in Kombination mit Rituximab verringert somit das Risiko ein *unerwünschtes Ereignis, das zum Therapieabbruch führt (alle Komponenten)*, zu erleiden um 78 % im Vergleich zu FCR.

Das Relative Risiko wird ergänzend dargestellt. Bei der Betrachtung des Relativen Risikos zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Ibrutinib + Rituximab gegenüber FCR bei *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)* (RR = 0,23 [0,06; 0,89], $p = 0,0337$).

Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (irgendeine Komponente)

Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Ibrutinib + Rituximab gegenüber FCR bei *unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führen (irgendeine Komponente)*. Das Hazard Ratio beträgt 0,29 (95 %-KI [0,10; 0,86], $p = 0,0247$).

Ibrutinib in Kombination mit Rituximab verringert somit das Risiko ein *unerwünschtes Ereignis, das zum Therapieabbruch führt (irgendeine Komponente)*, zu erleiden um 71 % im Vergleich zu FCR.

Das Relative Risiko wird ergänzend dargestellt. Bei der Betrachtung des Relativen Risikos zeigt sich, dass trotz einer siebenfach längeren Beobachtungsdauer im Ibrutinib + Rituximab-Arm kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen bei *unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führen (irgendeine Komponente)* vorliegt (RR = 0,86 [0,39; 1,94], $p = 0,7231$).

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Schwere Blutungen)

Ein *jedliches unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (schwere Blutungen)* ist im Ibrutinib + Rituximab-Arm bei 2,1 % der Patienten und im FCR-Arm bei 0,0 % der Patienten aufgetreten.

Bei den *jedlichen unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse (schwere Blutungen)* im Ibrutinib + Rituximab-Arm handelte es sich um eine Rektalblutung, eine intrakranielle Blutung und eine Hämaturie.

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

Ein *schweres unerwünschtes Ereignis (CTCAE \geq Grad 3) von besonderem Interesse (schwere Blutungen)* ist im Ibrutinib + Rituximab-Arm bei 0,7 % der Patienten und im FCR-Arm bei 0,0 % der Patienten aufgetreten.

Beim *schweren unerwünschten Ereignis (CTCAE \geq Grad 3) von besonderem Interesse (schwere Blutungen)* im Ibrutinib + Rituximab-Arm handelte es sich um eine Hämaturie.

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

Darüber hinaus werden im EPAR (25) Blutungen als SMQ (mit ausgeschlossenen Laborbegriffen) auf Basis von CTCAE jeglichen Grades berichtet. Für die Teilpopulation der FCR geeigneten Patienten zeigt sich, dass bei Blutungen als SMQ (mit ausgeschlossenen Laborbegriffen) auf Basis von CTCAE jeglichen Grades im Ibrutinib + Rituximab-Arm bei 46,8 % der Patienten und im FCR-Arm bei 9,2 % der Patienten Ereignisse aufgetreten sind. Im Ibrutinib + Rituximab-Arm waren mit einer Häufigkeit von ≥ 5 % im PT *Kontusion*, PT *Hämaturie*, und PT *Epistaxis* Ereignisse aufgetreten. Im FCR-Arm waren in keinem PT Ereignisse mit einer Häufigkeit von ≥ 5 % aufgetreten.

Die Ereignisse in der Teilpopulation der FCR geeigneten Patienten bei Blutungen als SMQ (mit ausgeschlossenen Laborbegriffen) auf Basis von CTCAE jeglichen Grades treten in vergleichbarer Häufigkeit wie in der im EPAR dargestellten Studienpopulation auf.

Blutungsereignisse wurden bereits in der Vergangenheit beim Einsatz von Ibrutinib beobachtet. In der Fachinformation und dem European Union Risk Management Plan (EU-RMP) zu Ibrutinib werden blutungsassoziierte Ereignisse als mögliche Nebenwirkung aufgeführt (5, 8, 43).

Zum 1. Datenschnitt hat in beiden Studienarmen kein Patient die Therapie aufgrund eines Ereignisses bei Blutungen als SMQ (mit ausgeschlossenen Laborbegriffen) abgebrochen.

Spezifische unerwünschte Ereignisse

SOC Untersuchungen

In der SOC *Untersuchungen* zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Ibrutinib + Rituximab gegenüber FCR bei *schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE Grad ≥ 3)*. Das Hazard Ratio beträgt 0,60 (95 %-KI [0,43; 0,84], $p = 0,0029$).

Ergänzend ist zu beobachten, dass sich dieser statistisch signifikante Vorteil von Ibrutinib + Rituximab in der SOC *Untersuchungen* ebenfalls für *jegliche unerwünschte Ereignisse* zeigt. Das Hazard Ratio beträgt 0,69 (95 %-KI [0,51; 0,94], $p = 0,0184$).

Statistisch signifikante Unterschiede für *schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3)* zeigen sich innerhalb der SOC *Untersuchungen* ebenfalls auf Ebene einzelner PT.

So liegt bei *schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE Grad ≥ 3)* jeweils für den PT *Neutrophilenzahl erniedrigt* (HR = 0,26 [0,15; 0,44], $p < 0,0001$), den PT *Lymphozytenzahl erniedrigt* (HR = 0,03 [0,01; 0,08], $p < 0,0001$), den PT *Leukozytenzahl erniedrigt* (HR = 0,06 [0,02; 0,17], $p < 0,0001$) und den PT *Thrombozytenzahl vermindert* (HR = 0,11 [0,01; 0,97], $p = 0,0468$) ein statistisch signifikanter Vorteil für Ibrutinib + Rituximab vor.

Im PT *Lymphozytenzahl erhöht* tritt ein statistisch signifikanter Nachteil von Ibrutinib + Rituximab gegenüber FCR bei *schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE Grad ≥ 3)* auf (HR = 2,16 [1,28; 3,66], $p = 0,0040$).

Die SOC *Untersuchungen* setzt sich aus diversen Untersuchungen, die auch Blutwerte enthalten, zusammen.

Für den PT *Lymphozytenzahl erhöht* liegt ein statistisch signifikanter Nachteil für Ibrutinib + Rituximab vor. Wie im Protokoll erläutert, führt eine Ibrutinib-Therapie häufig zu einer vorübergehenden Erhöhung der Lymphozytenzahl im Blut, weil vermehrt Lymphozyten aus den Lymphknoten in das periphere Blut gelangen. Dieser Effekt ist durch den Wirkmechanismus von Ibrutinib bedingt und ist weder mit einer Progression noch einer schlechteren Verträglichkeit verbunden. In der Regel ist die Erhöhung der Lymphozytenzahl im Blut unter Ibrutinib-Therapie vorübergehend und bedarf keiner weiteren Intervention.

Insgesamt verringert Ibrutinib in Kombination mit Rituximab für die SOC *Untersuchungen* das Risiko ein *schweres unerwünschtes Ereignis (CTCAE-Grad ≥ 3)* zu erleiden um 40 % im Vergleich zur Chemo-Immuntherapie FCR.

SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

In der SOC *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen* tritt ein statistisch signifikanter Vorteil von Ibrutinib + Rituximab gegenüber FCR bei *jedlichen unerwünschten Ereignissen* auf. Das Hazard Ratio beträgt 0,66 [0,46; 0,96], $p = 0,0309$.

Ein statistisch signifikanter Vorteil für Ibrutinib + Rituximab bei *jedlichen unerwünschten Ereignissen* tritt innerhalb der SOC *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen* ebenfalls für den PT *Hyperglykämie* (HR = 0,50 [0,28; 0,91]; $p = 0,0226$) und den PT *Appetit vermindert* (HR = 0,37 [0,18; 0,74], $p = 0,0051$) auf.

Ergänzend ist zu beobachten, dass sich dieser statistisch signifikante Unterschied zugunsten des Interventionsarms Ibrutinib + Rituximab im PT *Hyperglykämie* ebenfalls bei *schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE Grad ≥ 3)* zeigt. Das Hazard Ratio beträgt 0,15 [0,02; 0,96], $p = 0,0450$.

Insgesamt verringert Ibrutinib in Kombination mit Rituximab für die SOC *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen* das Risiko ein *jedliches unerwünschtes Ereignis* zu erleiden um 34 % im Vergleich zur Chemo-Immuntherapie FCR.

SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege

In der SOC *Erkrankungen der Nieren und Harnwege* tritt ein statistisch signifikanter Vorteil von Ibrutinib + Rituximab gegenüber FCR bei *jedlichen unerwünschten Ereignissen* auf. Das Hazard Ratio beträgt 0,36 [0,17; 0,78], $p = 0,0089$.

Ein statistisch signifikanter Vorteil für Ibrutinib + Rituximab bei *jedlichen unerwünschten Ereignissen* tritt innerhalb der SOC *Erkrankungen der Nieren und Harnwege* für den PT *Pollakisurie* auf (HR = 0,18 [0,05; 0,63], $p = 0,0073$).

Insgesamt verringert Ibrutinib in Kombination mit Rituximab für die SOC *Erkrankungen der Nieren und Harnwege* das Risiko ein *jedliches unerwünschtes Ereignis* zu erleiden um 64 % im Vergleich zur Chemo-Immuntherapie FCR.

SOC Herzerkrankungen

In der SOC *Herzerkrankungen* ist in der Teilpopulation der FCR-geeigneten Patienten im Ibrutinib + Rituximab-Arm bei 7,8 % der Patienten (11 Studienteilnehmer) und im FCR-Arm bei 0,0 % der Patienten (0 Studienteilnehmer) ein Ereignis in der Kategorie *schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3)* aufgetreten.

Zeitadjustierte Analysen können für die Teilpopulation FCR-geeignete Patienten aufgrund fehlender Ereignisse im Kontrollarm nicht durchgeführt werden.

Kardiale Arrhythmien, Vorhofflimmern, Vorhofflattern sowie Fälle ventrikulärer Tachyarrhythmien und Herzinsuffizienz wurden bereits in der Vergangenheit beim Einsatz von Ibrutinib beobachtet. Gemäß Fachinformation sollen alle Patienten regelmäßig auf kardiale Manifestationen, einschließlich kardialer Arrhythmien und Herzinsuffizienz, untersucht werden (5, 8, 43).

Aufgrund dieser Hinweise in der Fachinformation und im EU-RMP wurden zusätzliche Analysen herangezogen, um das Risiko für Herzerkrankungen in der Teilpopulation der FCR-geeigneten Patienten auch in Abwesenheit eines Hazard Ratio besser abschätzen zu können.

Im mittels Nullzellenkorrektur berechneten Relativen Risiko zeigt sich über die gesamte Studiendauer kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen, obwohl die Beobachtungsdauer im Ibrutinib + Rituximab-Arm siebenfach länger war als im FCR-Arm (RR = 10,65 [0,64; 177,95] $p = 0,0997$).

Innerhalb des Zeitraums bis zur letzten Zensierung im FCR-Arm an Tag 273 ist im Ibrutinib + Rituximab-Arm insgesamt bei 2,8 % der Patienten (4 Studienteilnehmer) und bei 0 % der Patienten im FCR-Arm (0 Studienteilnehmer) ein *schweres unerwünschtes Ereignis (CTCAE Grad ≥ 3)* in der SOC *Herzerkrankungen* aufgetreten.

Darüber hinaus liegt für die gesamte Studienpopulation eine zeitadjustierte Auswertung der *schweren unerwünschten Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3)* in der SOC *Herzerkrankungen* vor. In der gesamten Studienpopulation waren bei 6,8 % der Studienteilnehmer (24 Studienteilnehmer) im Interventionsarm und bei 1,9 % der Studienteilnehmer (3 Studienteilnehmer) in Kontrollarm *schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3)* in der SOC *Herzerkrankungen* aufgetreten. Die Ereignisse in der Studienpopulation sind damit in vergleichbarer Häufigkeit wie in der Teilpopulation der FCR-geeigneten Patienten aufgetreten. Der Unterschied in der zeitadjustierten Analyse ist für *schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3)* in der Studienpopulation dabei nicht statistisch signifikant (Hazard Ratio 1,61 [0,46; 5,71], $p = 0,4593$).

In der Kategorie *jegliche unerwünschte Ereignisse* zeigt sich für die Teilpopulation der FCR-geeigneten Patienten in der zeitadjustierten Analyse kein statistisch signifikanter Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen in der SOC *Herzerkrankungen* (Hazard Ratio 1,13 [0,44; 2,88], $p = 0,8047$).

In der Teilpopulation FCR-geeignete Patienten haben zum 1. Datenschnitt 5,7 % der Patienten im Ibrutinib + Rituximab-Arm und 0,0 % der Patienten im FCR-Arm die Therapie aufgrund eines Ereignisses in der SOC *Herzerkrankungen* abgebrochen. Eine zeitadjustierte Analyse kann in der SOC *Herzerkrankungen* in der Kategorie *unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen* (irgendeine Komponente), für die Teilpopulation FCR-geeignete Patienten aufgrund fehlender Ereignisse im Kontrollarm nicht durchgeführt werden.

In der Hauptanalyse der FCR-geeigneten Patienten sind keine Todesfälle im Zusammenhang mit Herzerkrankungen aufgetreten.

PT Leukozytose

Im PT *Leukozytose erhöht* tritt ein statistisch signifikanter Nachteil von Ibrutinib + Rituximab gegenüber FCR bei *schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE Grad ≥ 3)* auf. Das Hazard Ratio beträgt 8,02 [1,07; 60,28], $p = 0,0430$.

Ergänzend ist zu beobachten, dass sich dieser statistisch signifikante Unterschied zuungunsten des Interventionsarms Ibrutinib + Rituximab im PT *Leukozytose* für die Teilpopulation der FCR-geeigneten Patienten ebenfalls für die zeitadjustierte Auswertung *jeglicher unerwünschter Ereignisse* zeigt. Das Hazard Ratio beträgt 8,02 [1,07; 60,28], $p = 0,0430$.

Bei der Leukozytose handelt es sich um eine Vermehrung der weißen Blutzellen, die unter anderem als Lymphozytose auftreten kann. Wie oben beschrieben handelt es sich bei einer Erhöhung der Lymphozytenzahl im Zusammenhang mit Ibrutinib um einen in der Regel vorübergehenden Effekt, der im Zusammenhang mit dem Wirkmechanismus von Ibrutinib steht und für gewöhnlich keiner weiteren Intervention bedarf.

In der Teilpopulation FCR-geeignete Patienten hat zum 1. Datenschnitt in beiden Studienarmen kein Patient die Therapie aufgrund eines Ereignisses im PT *Leukozytose* abgebrochen.

PT Febrile Neutropenien

Im PT *Febrile Neutropenien* tritt ein statistisch signifikanter Vorteil von Ibrutinib + Rituximab gegenüber FCR bei *schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE Grad ≥ 3)* auf. Das Hazard Ratio beträgt 0,05 [0,01; 0,41], $p = 0,0052$.

Bei febrilen Neutropenien handelt es sich um potenziell lebensbedrohliche Komplikation der hämatologischen Toxizität. Eine stationäre Aufnahme und engmaschige klinische Überwachung des Patienten oder der Patientin ist zumeist erforderlich.

Insgesamt verringert Ibrutinib in Kombination mit Rituximab für den PT *Febrile Neutropenien* das Risiko ein *schweres unerwünschtes Ereignis (CTCAE-Grad ≥ 3)* zu erleiden um 95 % im Vergleich zur Chemo-Immuntherapie FCR.

PT Stomatitis

Im PT *Stomatitis* tritt ein statistisch signifikanter Nachteil von Ibrutinib + Rituximab gegenüber FCR bei *jeglichen unerwünschten Ereignissen* auf. Das Hazard Ratio beträgt 3,75 [1,13; 12,46], $p = 0,0307$.

Stomatitis wurde bereits in der Vergangenheit beim Einsatz von Ibrutinib beobachtet und ist in der Fachinformation als mögliche Nebenwirkung aufgeführt (5, 8).

Zum 1. Datenschnitt in beiden Studienarmen kein Patient die Therapie aufgrund eines Ereignisses im PT *Stomatitis* abgebrochen.

PT Epistaxis

Im PT *Epistaxis* ist im Ibrutinib + Rituximab-Arm bei 7,8 % der Patienten (11 Studienteilnehmer) und im FCR-Arm bei 0,0 % der Patienten (0 Studienteilnehmer) ein Ereignis in der Kategorie *jegliche unerwünschte Ereignisse* aufgetreten.

Zeitadjustierte Analysen können für die Teilpopulation FCR-geeignete Patienten aufgrund fehlender Ereignisse im Kontrollarm nicht durchgeführt werden.

Blutungsereignisse inklusive Nasenbluten wurden bereits in der Vergangenheit beim Einsatz von Ibrutinib beobachtet. Die Fachinformation und der EU-RMP zu Ibrutinib (5, 8, 43) enthält entsprechende Hinweise zur Einnahme von Begleitmedikationen während einer Ibrutinib-Therapie.

Aufgrund dieser Hinweise in der Fachinformation und im European Union Risk Management Plan (EU-RMP) wurden zusätzliche Analysen herangezogen, um das Risiko für Nasenbluten in der Teilpopulation der FCR-geeigneten Patienten auch in Abwesenheit eines Hazard Ratios besser abschätzen zu können.

Im mittels Nullzellenkorrektur berechneten Relativen Risiko für *jegliche unerwünschte Ereignisse* im PT *Epistaxis* zeigt sich über die gesamte Studiendauer kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (RR = 10,65 [0,64; 177,95] p = 0,0997)

Innerhalb des Zeitraums bis zur letzten Zensierung im FCR-Arm an Tag 273 ist im Ibrutinib + Rituximab-Arm insgesamt bei 4,3 % der Patienten (6 Studienteilnehmer) und im FCR-Arm bei 0 % der Patienten (0 Studienteilnehmer) ein *jegliches unerwünschtes Ereignis* im PT *Epistaxis* aufgetreten.

Darüber hinaus liegt für die gesamte Studienpopulation eine zeitadjustierte Auswertung der *jeglichen unerwünschten Ereignisse* im PT *Epistaxis* vor. In der gesamten Studienpopulation waren bei 8 % der Studienteilnehmer (28 Studienteilnehmer) im Interventionsarm und bei 1,3 % der Studienteilnehmer (2 Studienteilnehmer) in Kontrollarm *jegliche unerwünschte Ereignisse* aufgetreten. Die Ereignisse in der Studienpopulation sind damit im vergleichbaren Verhältnis wie in der Teilpopulation FCR-geeignete Patienten aufgetreten. Der Unterschied in der zeitadjustierten Analyse ist für *jegliche unerwünschte Ereignisse* in der Studienpopulation dabei nicht statistisch signifikant (Hazard Ratio 2.880 [0.655;12.670], p = 0.1616).

In der Teilpopulation FCR-geeignete Patienten hat zum 1. Datenschnitt in beiden Studienarmen kein Patient die Therapie aufgrund eines Ereignisses im PT *Epistaxis* abgebrochen.

PT Kontusion

Im PT *Kontusion* tritt ein statistisch signifikanter Nachteil von Ibrutinib + Rituximab gegenüber FCR bei *jeglichen unerwünschten Ereignissen* auf. Das Hazard Ratio beträgt 4,47 [1,36; 14,70], p = 0,0137.

Kontusionen wurden bereits in der Vergangenheit beim Einsatz von Ibrutinib beobachtet. In der Fachinformation zu Ibrutinib werden Blutergüsse als mögliche Nebenwirkung aufgeführt (5, 8).

In beiden Studienarmen hat kein Patient die Therapie aufgrund eines Ereignisses im PT *Kontusion* abgebrochen.

PT Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion

Im PT *Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion* tritt zum 1. Datenschnitt für die Teilpopulation der FCR-geeigneten Patienten ein statistisch signifikanter Vorteil von Ibrutinib + Rituximab gegenüber FCR in der zeitadjustierten Auswertung *jeglicher unerwünschter Ereignisse* auf. Das Hazard Ratio beträgt 0,43 [0,21; 0,84], $p = 0,0145$.

Infusionsreaktionen stellen eine bekannte Problematik bei der Verabreichung von anti-CD20-Antikörpern dar. Infusionsreaktionen treten für gewöhnlich und auch innerhalb der ECOG-E1912 bei der ersten oder 2. Verabreichung bzw. Behandlungszyklus von Rituximab auf.

Insgesamt verringert Ibrutinib in Kombination mit Rituximab für den PT *Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion* in der ECOG-E1912 Studie das Risiko ein *jedliches unerwünschtes Ereignis* zu erleiden in der Teilpopulation der FCR-geeigneten Patienten um 57% im Vergleich zur Chemo-Immuntherapie FCR.

Weitere spezifische Nebenwirkungen

Auf Ebene einzelner PT zeigen sich für Ibrutinib + Rituximab verschiedene Vorteile bei Nebenwirkungen, die typisch beim Einsatz der Chemo-Immuntherapie FCR sind (28, 44-46).

So liegen bei *jedlichen unerwünschten Ereignissen* für den PT *Übelkeit* (HR = 0,42 [0,28; 0,62], $p < 0,0001$), den PT *Obstipation* (HR = 0,33 [0,18; 0,61], $p = 0,0005$), den PT *Erbrechen* (HR = 0,30 [0,15; 0,58], $p = 0,0004$), den PT *Dyspnoe* (HR = 0,43 [0,23; 0,81], $p = 0,0091$), den PT *Infektion der oberen Atemwege* (HR = 0,31 [0,15; 0,63], $p = 0,0013$) und den PT *Husten* (HR = 0,44 [0,23; 0,83], $p = 0,0113$) statistisch signifikante Vorteile für Ibrutinib + Rituximab vor.

Zusammenfassung Sicherheit und Verträglichkeit

Im Vergleich von Ibrutinib + Rituximab und FCR zeigt sich in der zeitadjustierten Analyse ein deutlicher Vorteil von Ibrutinib in Kombination mit Rituximab gegenüber der Chemo-Immuntherapie FCR.

Dieser Vorteil von Ibrutinib in Kombination mit Rituximab gegenüber der Chemo-Immuntherapie FCR zeigt sich in der zeitadjustierten Auswertung der *schweren unerwünschten Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3)*, der *unerwünschten Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (irgendeine Komponente)* sowie der *unerwünschten Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)*.

Selbst bei der Betrachtung des Relativen Risikos zeigen sich bei der Auswertung aller *schweren unerwünschten Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3)* und *UE, die zum Therapieabbruch führen (irgendeine Komponente)* über die gesamten Beobachtungsdauern keine statistisch signifikanten Unterschiede, obwohl die Beobachtungsdauer für unerwünschte Ereignisse im Ibrutinib + Rituximab-Arm um das Siebenfache länger ist als im Kontrollarm.

Für *UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)* zeigt sich auch bei Betrachtung des Relativen Risikos ein statistisch signifikanter Vorteil von Ibrutinib + Rituximab gegenüber FCR.

Die Vorteile in den Kategorien *schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3)*, *unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (irgendeine Komponente)* sowie *unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)* werden durch Unterschiede auf Ebene einzelner SOC und PT nicht infrage gestellt.

Insgesamt führt Ibrutinib in Kombination mit Rituximab zu einem 29 % geringeren Risiko für das Auftreten eines *schweren unerwünschten Ereignisses (CTCAE Grad ≥ 3)* und einem 71 % geringeren Risiko für ein *unerwünschtes Ereignis, das zum Therapieabbruch führt (irgendeine Komponente)*, sowie einem 78 % geringen Risiko für ein *unerwünschtes Ereignis, das zum Therapieabbruch führt (alle Komponenten)* gegenüber einer Therapie mit FCR. Dies entspricht einer relevanten Vermeidung schwerer bzw. schwerwiegender Nebenwirkungen.

Zusammenfassend liegt für Ibrutinib in Kombination mit Rituximab ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** in der Nutzenkategorie Sicherheit und Verträglichkeit vor.

Gesamtschau

Ibrutinib in Kombination mit Rituximab zeigt in der Teilpopulation der FCR-geeigneten Patienten eine Risikoreduktion um 97 % für das *Gesamtüberleben* gegenüber der zVT FCR.

Aufgrund der bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens in der **Nutzenkategorie Mortalität** ergibt sich ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Zusätzlich zeigen sich für Ibrutinib + Rituximab in der Sicherheit und Verträglichkeit Vorteile, die sich insbesondere in den Oberkategorien *schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3)*, *unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)* und *unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (irgendeine Komponente)* beobachten lassen. Insgesamt überwiegen für Ibrutinib in Kombination mit Rituximab die Vorteile in der Verträglichkeit deutlich über die wenigen Nachteile.

Für die **Nutzenkategorie Sicherheit und Verträglichkeit** ergibt sich aufgrund der relevanten Vermeidung schwerer bzw. schwerwiegender Nebenwirkungen ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Da sich in den **Nutzenkategorien Morbidität** und **gesundheitsbezogene Lebensqualität** zwischen den Studienarmen keine statistisch signifikanten Unterschiede zeigen, liegt für diese Kategorien **kein Beleg für einen Zusatznutzen** vor.

Zusammenfassend ergibt sich für die Teilpopulation 1 der FCR-geeigneten Patienten aufgrund einer bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapie relevanten Nutzens in der Gesamtschau ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Teilpopulation 2 (FCR-ungeeignete Patienten)

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

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

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

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.2.2 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 4-80: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
FCR-geeignete Patienten	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
FCR-ungeeignete Patienten	Zusatznutzen nicht belegt
Patienten mit 17p-Deletion/TP53 Mutation oder für Chemo-Immuntherapie ungeeignet	Zusatznutzen nicht belegt
Abkürzungen: FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; TP53: <i>Tumor Protein p53</i>	

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.

Nicht zutreffend

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

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

Nicht zutreffend

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁸, Molenberghs 2010¹⁹). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende 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)

¹⁸ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁹ 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.

(Burzykowski 2006²⁰) 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 2006²¹) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

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

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

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend

²⁰ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

²¹ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. European Medicines Agency (EMA). *Arzerra - Withdrawal of the marketing authorisation in the European Union*. EMA/149805/2019. 2019. https://www.ema.europa.eu/en/documents/public-statement/public-statement-arzerra-withdrawal-marketing-authorisation-european-union_en.pdf.
2. Shanafelt TD, Wang XV, Kay NE, Hanson CA, O'Brien S, Barrientos J, et al. *Ibrutinib–Rituximab or Chemoimmunotherapy for Chronic Lymphocytic Leukemia*. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(5):432-43.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses*. Stand: August 2020. 2020.
4. Pharmacyclics LLC. *Clinical study report E1912/PCYC-1126e-CA. A randomized phase III study of ibrutinib (PCI-32765)-based therapy vs. standard fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab (FCR) chemoimmunotherapy in untreated younger patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL)*. 2019.
5. Janssen-Cilag International NV. *Fachinformation IMBRUVICA® 140 mg/-280 mg/-420 mg/-560 mg*. Stand: September 2020. 2020.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2020-B-109. Ibrutinib in Kombination mit Rituximab zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie*. 2020.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2018-B-211. Ibrutinib in Kombination mit Obinutuzumab zur Behandlung der chronischen lymphatischen Leukämie*. 2018.
8. Janssen-Cilag International NV. *Fachinformation IMBRUVICA® 140 mg Hartkapseln*. Stand: September 2020. 2020.
9. 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.
10. 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.
11. Schulz KF, Altman DG, Moher D, Group C. *CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials*. *International Journal of Surgery*. 2011;9(8):672-7.
12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). *Allgemeine Methoden Version 5.0 vom 10.07.2017*. 2017.
13. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Dohner H, et al. *Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines*. *Blood*. 2008;111:5446-56.

14. Wierda WG, Zelenetz AD, Gordon LI, Abramson JS, Advani RH, Andreadis CB, et al. *NCCN Guidelines Insights: Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma, Version 1.2017*. J Natl Compr Canc Netw. 2017;15(3):293-311.
15. Food and Drug Administration. (FDA). *Guidance for Industry Clinical Trial Endpoints the Approval of Cancer Drugs and Biologics*. Stand: Mai 2007. 2007.
16. European Medicines Agency (EMA). *Appendix 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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: metastatisiertes 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?
20. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). *Chronische Lymphatische Leukämie (CLL) - Leitlinie*. 2019. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-lymphatische-leukaemie-cll/@@guideline/html/index.html>.
21. European Hematology Association - Scientific Working Group - Quality of Life and Symptoms. *Guidelines Patient-Reported Outcomes in Hematology*. In: Editors: A. Novik SS, T. Ionova., editor. 2012. <https://ehaweb.org/assets/Uploads/EHA-Guideline-libro.pdf>.
22. Trask PC, Cella D, Besson N, Kelly V, Masszi T, Kim DW. *Health-related quality of life of bosutinib (SKI-606) in imatinib-resistant or imatinib-intolerant chronic phase chronic myeloid leukemia*. Leuk Res. 2011;36(4):438-42.
23. Cella D, Jensen SE, Webster K, Hongyan D, Lai JS, Rosen S, et al. *Measuring health-related quality of life in leukemia: the Functional Assessment of Cancer Therapy--Leukemia (FACT-Leu) questionnaire*. Value Health. 2012;15(8):1051-8.
24. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJufVS). *Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV)*. Stand: 2019. 2010.
25. European Medicines Agency (EMA). *Assessment Report Imbruvica*. 2020. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/imbruvica>.

26. Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF). Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG). *S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL)*. 2018. <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/chronische-lymphatische-leukaemie-ctl/>.
27. Eichhorst B, Fink AM, Bahlo J, Busch R, Kovacs G, Maurer C, et al. *First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial*. *Lancet Oncol*. 2016.
28. Genzyme Europe B.V. *Fachinformation Fludara®*. Stand: November 2018. 2018.
29. Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, Zhao W, Booth AM, Ding W, et al. *Ibrutinib Regimens versus Chemoimmunotherapy in Older Patients with Untreated CLL*. *N Engl J Med*. 2018;379(26):2517-28.
30. ClinicalTrials.gov. *Ibrutinib and Rituximab Compared With Fludarabine Phosphate, Cyclophosphamide, and Rituximab in Treating Patients With Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma* 2020. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02048813>.
31. World Health Organization (WHO) - IC RTP. *Ibrutinib and Rituximab Compared With Fludarabine Phosphate, Cyclophosphamide, and Rituximab in Treating Patients With Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma (NCT02048813)* 2020. <https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02048813>.
32. Janssen-Cilag GmbH. *Janssen Zusatzanalysen der Studie ECOG-E1912 zum 1. Datenschnitt*. 2020.
33. Janssen-Cilag GmbH. *Janssen Zusatzanalysen der Studie ECOG-E1912 zum 2. Datenschnitt*. 2020.
34. Müller-Hermelink N, Braumüller H, Pichler B, Wieder T, Mailhammer R, Schaak K, et al. *TNFR1 signaling and IFN-gamma signaling determine whether T cells induce tumor dormancy or promote multistage carcinogenesis*. *Cancer Cell*. 2008;13:507-18.
35. Rawstron AC, Hillmen P. *Clinical and diagnostic implications of monoclonal B-cell lymphocytosis*. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2010;23:61-9.
36. Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, Pileri S, Stein H, Jaffe ES. *The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications*. *Blood*. 2011;117:5019-32.
37. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink HK, Vardiman J, et al. *The World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues. Report of the Clinical Advisory Committee meeting, Airlie House, Virginia, November, 1997*. *Ann Oncol*. 1999;10:1419-32.
38. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-Nutzen V. Beratungsanforderung 2014-B-032. Ibrutinib zur Behandlung der rezidivierenden/refraktären CLL/SLL*. 2014.
39. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, Fink AM, Busch R, Mayer J, et al. *Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial*. *Lancet*. 2010;376(9747):1164-74.
40. Janssen-Cilag GmbH. *Janssen Zusatzanalysen der Studie ECOG-E1912 zu Nullzellenkorrekturen und exakten p-Werten mittels Bernard-Test (CSZ-Methode)*. 2020.

41. Eastern Cooperative Oncology Group-ACRIN Cancer Research Group. *Protocol and Protocol Amendments. E1912: A Randomized Phase III Study of Ibrutinib (PCI-32765)-based Therapy vs Standard Fludarabine, Cyclophosphamide, and Rituximab (FCR) Chemoimmunotherapy in Untreated Younger Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)*. 2018.
42. Pharmacyclics LLC. *Statistical Analysis Plan - A Randomized Phase III Study of Ibrutinib (PCI-32765)-based Therapy vs Standard Fludarabine, Cyclophosphamide, and Rituximab (FCR) Chemoimmunotherapy in Untreated Younger Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). E1912/PCYC-1126e. Version 2.0*. 2019.
43. Janssen-Cilag International NV. *European Union Risk Management Plan (EU-RMP) Ibrutinib*. 2020.
44. Baxter Oncology GmbH. *Fachinformation ENDOXAN Lyophilisat 500 mg/1 g/2 g Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung. Stand: Mai 2015*. 2015.
45. Celltrion Healthcare Hungary Kft. *Fachinformation Truxima® 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Dezember 2019*. 2019.
46. Celltrion Healthcare Hungary Kft. *Fachinformation Truxima® 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juni 2019*. 2019.
47. Freidlin B, Korn EL, Gray R. *A general inefficacy interim monitoring rule for randomized clinical trials*. *Clinical Trials*. 2010;7(3):197-208.

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	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²²] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²² 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	03.08.2020	
Zeitsegment	1991 bis Datum der Suche	
Suchfilter	-	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Ibrutinib.mp.	553
2	Imbruvica.mp.	23
3	(PCI32765 or PCI-32765 or CRA032765 or CRA-032765).mp.	33
4	1 or 2 or 3	559
5	remove duplicates from 4	407

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	03.08.2020	
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Cochrane {Lefebvre C, 2011 #288}	
	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong {Wong, 2006 #271}	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Ibrutinib.mp.	2.053
2	Imbruvica.mp.	34
3	(PCI32765 or PCI-32765 or CRA032765 or CRA-032765).mp.	1.136
4	1 or 2 or 3	2.206
5	randomized controlled trial.pt.	510.202
6	controlled clinical trial.pt.	93.769
7	randomi#ed.ab.	582.842
8	placebo.ab.	209.709
9	clinical trials as topic.sh.	192.240
10	randomly.ab.	337.795
11	trial.ti.	222.333
12	5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11	1.339.889
13	exp animals/ not humans.sh.	4.720.617
14	12 not 13	1.235.095
15	randomized controlled trial.pt.	510.202
16	randomi#ed.mp.	887.635
17	placebo*.mp.	230.871
18	15 or 16 or 17	957.719
19	4 and 14	223
20	4 and 18	121
21	19 or 20	235
22	limit 21 to (english or german)	231

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	03.08.2020	
Zeitsegment	1974 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong {Wong, 2006 #271}	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp ibrutinib/	6.551
2	Ibrutinib.mp.	6.852
3	Imbruvica.mp.	243
4	(PCI32765 or PCI-32765 or CRA032765 or CRA-032765).mp.	438
5	1 or 2 or 3 or 4	6.967
6	random*.tw.	1.560.175
7	placebo*.mp.	457.277
8	double-blind*.tw.	211.373
9	6 or 7 or 8	1.815.634
10	5 and 9	580
11	10 not Medline.cr.	577
12	limit 11 to (english or german)	573
13	remove duplicates from 12	470

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 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 jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. *clinicaltrials.gov*), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank 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/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

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

Studienregister	<i>clinicaltrials.gov</i>
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	03.08.2020
Suchstrategie	IBRUTINIB OR IMBRUVICA OR PCI32765 OR PCI-32765 OR CRA032765 OR CRA-032765 [<i>Advanced Search, Other Terms</i>]
Treffer	342

Studienregister	<i>EU Clinical Trials Register</i>
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	03.08.2020
Suchstrategie	IBRUTINIB OR IMBRUVICA OR PCI32765 OR PCI-32765 OR CRA032765 OR CRA-032765 [<i>Search Term</i>]
Treffer	83

Studienregister	<i>International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO)</i>
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	03.08.2020
Suchstrategie	IBRUTINIB OR IMBRUVICA OR PCI32765 OR PCI-32765 OR CRA032765 OR CRA-032765 [<i>Search Term</i>]
Treffer	411

Studienregister	Arzneimittel-Informationssystem (AMIS)
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/am-info-system/index.html
Datum der Suche	03.08.2020
Suchstrategie:	Ibrutinib OR Imbruvica OR PCI32765 OR PCI-32765 OR CRA032765 OR CRA-032765 [<i>Textfelder</i>] Ibrutinib OR Imbruvica OR PCI32765 OR PCI-32765 OR CRA032765 OR CRA-032765 [<i>Stoffname</i>] Ibrutinib OR Imbruvica OR PCI32765 OR PCI-32765 OR CRA032765 OR CRA-032765 [<i>Arzneimittelname</i>]
Treffer	6

Studienregister	<i>Clinical Data</i> Suchportal der EMA
Internetadresse	https://clinicaldata.ema.europa.eu
Datum der Suche	03.08.2020
Suchstrategie:	Ibrutinib / Imbruvica / PCI32765 / PCI-32765 / CRA032765 / CRA-032765 [<i>Product name</i>] Ibrutinib / Imbruvica / PCI32765 / PCI-32765 / CRA032765 / CRA-032765 [<i>Active substance name / INN</i>] Ibrutinib / Imbruvica / PCI32765 / PCI-32765 / CRA032765 / CRA-032765 [<i>Search Term</i>]
Treffer	196

Studienregister	Internetseite des G-BA
Internetadresse	https://www.g-ba.de/sys/suche/
Datum der Suche	07.08.2020
Suchstrategie:	Ibrutinib / Imbruvica / PCI32765 / PCI-32765 / CRA032765 / CRA-032765 [<i>Allgemeines Suchfeld</i>]
Treffer	119

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

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

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

Nr	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
Teilpopulation 1 – FCR-geeignet		
1	Anonymous. <i>Ibrutinib and Rituximab Provides Superior Clinical Outcome Compared to FCR in Younger Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): extended Follow-up from the E1912 Trial</i> <i>Ibrutinib and Rituximab Provides Superior Clinical Outcome Compared to FCR in Younger Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): extended Follow-up from the E1912 Trial</i> . 2019;134(1): 33.	Duplikat
2	Anonymous. <i>Idelalisib, ibrutinib show benefits in CLL</i> . <i>Cancer discovery</i> . 2014;4(4): 382.	Publikationstyp
3	Ball S, Vutthikraivit W, Maiti A, Short NJ. <i>Infection with ibrutinib in patients with chronic lymphocytic leukemia: How strong is the association?</i> <i>European Journal of Haematology</i> . 2018;101(3): 418.	Publikationstyp
4	Braggio E, Wang VX, Garcia S, Bruins LA, Lesnick C, Barrientos JC, et al. <i>Novel Associations between Mutations, Prognostic and Clinical Parameters in Untreated Progressive CLL: Data from E1 912, a Randomized Phase III Study of the ECOG-ACRIN Cancer Research Group</i> . <i>Blood</i> . 2016;128(22).	Publikationstyp
5	Braggio E, Wang VX, Garcia S, Bruins LA, Lesnick C, Barrientos JC, et al. <i>Novel Associations between Mutations, Prognostic and Clinical Parameters in Untreated Progressive CLL: data from E1 912, a Randomized Phase III Study of the ECOG-ACRIN Cancer Research Group</i> . 2016;128(22).	Duplikat zu Nr. 4
6	Braggio E, Wang V, Bruins LA, Barrio S, Lesnick C, Barrientos JC, et al. <i>Targeted deep sequencing in untreated progressive CLL Helps to Better dissect the genomic landscape and shows novel associations between mutations, prognostic and clinical parameters: data from E1912, a randomized phase III Study of the ECOG-ACRIN cancer research group</i> . <i>Blood</i> 2017;130(Supplement 1).	Publikationstyp
7	Braggio E, Wang V, Bruins LA, Barrio S, Lesnick C, Barrientos JC, et al. <i>Targeted deep sequencing in untreated progressive CLL Helps to Better dissect the genomic landscape and shows novel associations between mutations, prognostic and clinical parameters: data from E1912, a randomized phase III Study of the ECOG-ACRIN cancer research group</i> . 2017;130.	Duplikat zu Nr. 6 und Nr. 8
8	Braggio E, Wang V, Bruins LA, Barrio S, Lesnick C, Barrientos JC, et al. <i>Targeted deep sequencing in untreated progressive CLL Helps to Better dissect the genomic landscape and shows novel associations between mutations, prognostic and clinical parameters: data from E1912, a randomized phase III Study of the ECOG-ACRIN cancer research group</i> . 2017;130(Supplement1).	Duplikat zu Nr. 6 und Nr. 7

Nr	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
9	Brown JR, Moslehi J, Ewer MS, O'Brien SM, Ghia P, Cymbalista F, et al. <i>Incidence of and risk factors for major haemorrhage in patients treated with ibrutinib: An integrated analysis</i> . British Journal of Haematology. 2019;184(4): 558.	Population
10	Brown JR, Moslehi J, Ewer MS, O'Brien SM, Ghia P, Cymbalista F, et al. <i>Incidence of and risk factors for major haemorrhage in patients treated with ibrutinib: An integrated analysis</i> . British journal of haematology. 2019;184(4): 558.	Duplikat zu Nr. 9
11	Caldeira D, Alves D, Costa J, Ferreira JJ, Pinto FJ. <i>Ibrutinib increases the risk of hypertension and atrial fibrillation: Systematic review and meta-analysis</i> . PLoS One. 2019;14(2):e0211228.	Vergleichstherapie
12	Caron F, Siegal DM, Hillis CM, Fraser GA, Leong DP. <i>Cardiovascular complications of ibrutinib: A systematic review and meta-analysis</i> . Canadian Journal of Cardiology. 2016;32(10 Supplement 1): S272.	Publikationstyp
13	Collett L, Howard DR, Munir T, McParland L, Oughton JB, Rawstron AC, et al. <i>Assessment of ibrutinib plus rituximab in front-line CLL (FLAIR trial): study protocol for a phase III randomised controlled trial</i> . 2017;18(1).	Intervention
14	Collett L, Howard DR, Munir T, McParland L, Oughton JB, Rawstron AC, et al. <i>Assessment of ibrutinib plus rituximab in front-line CLL (FLAIR trial): study protocol for a phase III randomised controlled trial</i> . Trials. 2017;18(1): 387.	Duplikat zu Nr. 13
15	Damon LE. <i>The use of ibrutinib in chronic lymphocytic leukemia</i> . Clinical advances in hematology & oncology: H&O. 2016;14(3): 154.	Publikationstyp
16	Leong DP, Caron F, Hillis C, Duan A, Healey JS, Fraser G, et al. <i>The risk of atrial fibrillation with ibrutinib use: A systematic review and meta-analysis</i> . Blood. 2016;128(1): 138.	Intervention
17	Papazoglou D, Lesnick CE, Wang V, Kay NE, Shanafelt TD, Ramsay AG. <i>Ibrutinib-based therapy improves anti-tumor T cell killing function allowing effective pairing with anti-PD-1 immunotherapy compared to traditional FCR chemoimmunotherapy; implications for therapy and correlative immune functional data from the phase iii E1912 trial</i> . Blood. 2018;132(Suppl. 1).	Publikationstyp
18	Papazoglou D, Lesnick CE, Wang V, Kay NE, Shanafelt TD, Ramsay AG. <i>Ibrutinib-based therapy improves anti-tumor T cell killing function allowing effective pairing with anti-PD-1 immunotherapy compared to traditional FCR chemoimmunotherapy; implications for therapy and correlative immune functional data from the phase iii E1912 trial</i> . 2018;132.	Duplikat zu Nr. 17
19	Robak T. <i>Ibrutinib in chronic lymphocytic leukaemia: Alone or in combination?</i> The Lancet Oncology. 2016;17(2): 129.	Publikationstyp
20	Sato R, Jacob J, Gaballa S. <i>Rapid flare of immune thrombocytopenia after stopping ibrutinib in a patient with chronic lymphocytic leukemia</i> . 2018;59(7): 1738.	Publikationstyp
21	Shanafelt TD, Wang V, Kay NE, Hanson CA, O'Brien SM, Barrientos JC, et al. <i>Ibrutinib and rituximab provides superior clinical outcome compared to FCR in younger patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL): Extended follow-up from the E1912 trial</i> . Blood. 2019;134(Supplement 1).	Publikationstyp

Nr	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
22	Shanafelt TD, Wang V, Kay NE, Hanson CA, O'Brien SM, Barrientos JC, et al. <i>Ibrutinib and rituximab provides superior clinical outcome compared to FCR in younger patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL): extended follow-up from the E1912 trial.</i> 2019;134.	Duplikat zu Nr. 21
23	Shanafelt TD, Wang V, Kay NE, Hanson CA, O'Brien SM, Barrientos JC, et al. <i>A randomized phase III study of ibrutinib (PCI-32765)-based therapy vs. standard fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab (FCR) chemoimmunotherapy in untreated younger patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL): A trial of the ECOG-ACRIN cancer research group (E1912).</i> Blood. 2018;132(Suppl. 1).	Publikationstyp
24	Shanafelt TD, Wang V, Kay NE, Hanson CA, O'Brien SM, Barrientos JC, et al. <i>A randomized phase III study of ibrutinib (PCI-32765)-based therapy vs. standard fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab (FCR) chemoimmunotherapy in untreated younger patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL): a trial of the ECOG-ACRIN cancer research group (E1912).</i> 2018;132.	Duplikat zu Nr. 23
25	Stirrups, Robert. <i>Ibrutinib and rituximab for chronic lymphocytic leukaemia.</i> The Lancet. Oncology, 2019;20(9): e471.	Publikationstyp
26	Swarup S, Sultan A, Tijani L, Win Htut T, D'Cunha N, Wongsangsak S, et al. <i>Updated meta-analysis to evaluate the incidence of atrial fibrillation and major bleeding in patients with hematologic malignancies treated with ibrutinib.</i> Blood. 2019;134(Supplement 1).	Publikationstyp
27	Tao D, Prasad V. <i>Choice of control group in randomised trials of cancer medicine: are we testing trivialities?</i> The Lancet Oncology. 2018;19(9): 1150.	Publikationstyp
28	Tillman, BF, Pauff JM, Satyanarayana G, Talbott M, Warner JL. <i>Systematic review of infectious events with the Bruton tyrosine kinase inhibitor ibrutinib in the treatment of hematologic malignancies.</i> European journal of haematology. 2018;100(4): 325.	Vergleichstherapie
29	Wall S, Woyach JA. <i>Chronic Lymphocytic Leukemia and Other Lymphoproliferative Disorders.</i> Clinics in Geriatric Medicine. 2016;32(1): 175.	Publikationstyp
Teilpopulation 2 – FCR-ungeeignet		
30	Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, Zhao W, Booth AM, Ding W, et al. <i>Ibrutinib Regimens versus Chemoimmunotherapy in Older Patients with Untreated CLL.</i> N Engl J Med. 2018;379(26):2517-28.	Intervention
31	Xu Y, Fahrback K, Dorman E, Van Sanden S, Diels J, Cote S, et al. <i>A bayesian network meta-analysis (NMA) of therapies for treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia (TN-cll) patients ineligible for full-dose fludarabine therapy.</i> Value in Health. 2017;20(5), A89.	Publikationstyp
Teilpopulation 3 – 17p-Deletion / TP53-Mutation oder CIT-ungeeignet		
32	Burger JA, Keating MJ, Wierda WG, Hoellenriegel J, Jeyakumar G, Ferrajoli A, et al. <i>Ibrutinib In Combination With Rituximab (iR) Is Well Tolerated and Induces a High Rate Of Durable Remissions In Patients With High-Risk Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): New, Updated Results Of a Phase II Trial In 40 Patients.</i> Blood. 2013;122 (21).	Intervention
33	Burger JA, Sivina M, Ferrajoli A, Jain N, Kim E, Kadia T, et al. <i>Randomized Trial of Ibrutinib Versus Ibrutinib Plus Rituximab (Ib+R) in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL).</i> Blood. 2017;130 (Supplement 1).	Publikationstyp

Nr	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
34	Burger JA, Sivina M, Ferrajoli A, Jain N, Kim E, Kadia T, et al. <i>Randomized Trial of Ibrutinib Versus Ibrutinib Plus Rituximab (Ib+R) in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)</i> . 2017;130.	Duplikat zu Nr. 33
35	Burger JA, Sivina M, Jain N, Kim E, Kadia T, Estrov Z, et al. <i>Randomized trial of ibrutinib vs ibrutinib plus rituximab in patients with chronic lymphocytic leukemia</i> . <i>Blood</i> . 2019;133(10):1011.	Intervention
36	Kim E, Werner L, Keating MJ, Wierda WG, Ferrajoli A, Estrov Z, et al. <i>Addition of Rituximab Abrogates Ibrutinib-Induced Lymphocytosis and Promotes More Rapid Decrease in Absolute Lymphocyte Counts in Patients with Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia</i> . <i>Blood</i> . 2014;124 (21).	Intervention
37	Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, Zhao W, Booth AM, Ding W, et al. <i>Ibrutinib Regimens versus Chemoimmunotherapy in Older Patients with Untreated CLL</i> . <i>N Engl J Med</i> . 2018;379(26):2517-28.	Intervention

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträge 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

Teilpopulation 1 – FCR-geeignet

Tabelle 4-81 (Anhang): Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in den Studienregistern *ClinicalTrials.GOV*, *EU Clinical Trials Register* und *International Clinical Trials Registry Platform (WHO)*

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
<i>ClinicalTrials.GOV</i>			
1	NCT02801578	Anderson Cancer Center. 2020 Feb 27. ClinicalTrials.gov: A Study of Different Doses of Ibrutinib in Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02801578	Intervention
2	NCT03207555	Anderson Cancer Center. 2019 Aug 6. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib as Early Therapy in Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03207555	Intervention
3	NCT02272686	Anderson Cancer Center. 2018 Dez 5. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib Post Stem Cell Transplantation (SCT) in Double-Hit B-Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02272686	Population
4	NCT01520519	Anderson Cancer Center. 2019 Sep 18. 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
5	NCT01752426	Anderson Cancer Center. 2020 Feb 24. ClinicalTrials.gov: Pilot Study to Determine Effects of the Btk Inhibitor PCI-32765 on Leukemia Cell Kinetics and Trafficking, Using Heavy Water Labeling in Subjects With CLL and SLL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01752426	Intervention
6	NCT02950038	Anderson Cancer Center. 2017 Feb 13. ClinicalTrials.gov: Study of Ibrutinib Followed by Ibrutinib in Combination With Nivolumab in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02950038	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
7	NCT02269085	Anderson Cancer Center. 2019 Feb 28. ClinicalTrials.gov: Trial of PCI-32765 (BTK Inhibitor) in Combination With Carfilzomib in Relapse/Refractory Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02269085	Population
8	NCT04189757	Anderson Cancer Center National Cancer Institute 2020 Jun 26. ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib for the Treatment of Ibrutinib-Intolerant Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04189757	Population
9	NCT01880567	Anderson Cancer Center National Cancer Institute 2019 Okt 25. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib and Rituximab in Treating Patients With Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma or Older Patients With Newly Diagnosed Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01880567	Population
10	NCT02532257	Anderson Cancer Center National Cancer Institute 2019 Sep 25. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib in Combination With Rituximab and Lenalidomide in Treating Patients With Previously Untreated, Stage II-IV Follicular Lymphoma or Marginal Zone Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02532257	Population
11	NCT03282396	Anderson Cancer Center National Cancer Institute 2020 Jun 18. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib in Treating Participants With Untreated High Risk Smoldering Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03282396	Population
12	NCT03232307	Anderson Cancer Center National Cancer Institute 2019 Aug 22. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib Plus Rituximab and Lenalidomide in Treating Elderly Participants With Newly Diagnosed Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03232307	Population
13	NCT02007044	Anderson Cancer Center National Cancer Institute 2020 Jul 22. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib With or Without Rituximab in Treating Patients With Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02007044	Population
14	NCT02629809	Anderson Cancer Center National Cancer Institute 2020 Jun 25. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib, Fludarabine Phosphate, Cyclophosphamide, and Obinutuzumab in Treating Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02629809	Intervention
15	NCT02427620	Anderson Cancer Center National Cancer Institute 2019 Nov 4. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib, Rituximab, and Consolidation Chemotherapy in Treating Young Patients With Newly Diagnosed Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02427620	Population
16	NCT03710772	Anderson Cancer Center National Cancer Institute 2020 Jun 18. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib, Rituximab, Venetoclax, and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Newly Diagnosed Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03710772	Population
17	NCT03770416	Anderson Cancer Center National Cancer Institute 2020 Jul 21. ClinicalTrials.gov: Nivolumab and Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Central Nervous System Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03770416	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
18	NCT02420912	Anderson Cancer Center National Cancer Institute 2020 Mai 14. 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	Intervention
19	NCT03219047	Anderson Cancer Center National Cancer Institute 2020 Mrz 25. ClinicalTrials.gov: Patient-Derived Xenografts in Personalizing Treatment for Patients With Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03219047	Population
20	NCT02636322	Anderson Cancer Center National Cancer Institute 2020 Jun 16. ClinicalTrials.gov: Smart Start: A Phase II Study of Rituximab, Lenalidomide, and Ibrutinib. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02636322	Population
21	NCT03128879	Anderson Cancer Center National Cancer Institute 2019 Aug 9. ClinicalTrials.gov: Venetoclax and Ibrutinib in Treating Participants With High-Risk Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03128879	Intervention
22	NCT02756897	Anderson Cancer Center National Cancer Institute 2020 Jul 23. ClinicalTrials.gov: Venetoclax and Ibrutinib in Treating Patients With Chronic or Small Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02756897	Intervention
23	NCT02321540	Anderson Cancer Center Pharmacyclics LLC.National Cancer Institute 2020 Jun 16. ClinicalTrials.gov: A Phase I/II Study of Ibrutinib in Previously Treated Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutant Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02321540	Population
24	NCT02858258	Dreyling (co-chairman) Klinikum der Univ. 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
25	NCT03332498	Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute Janssen Scientific Affairs LMS&DC. 2020 Jul 7. ClinicalTrials.gov: Pembrolizumab in Combination With Ibrutinib for Advanced, Refractory Colorectal Cancers. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03332498	Population
26	NCT03514017	Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute Merck Sharp & Dohme Corp.Janssen Scientific Affairs L. 2020 Jul 7. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib and PD-1 Blockade in High Risk Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03514017	Intervention
27	NCT02575300	Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute Pharmacyclics LLC. 2020 Apr 10. ClinicalTrials.gov: Phase II Study of Ibrutinib in Advanced Carcinoid and Pancreatic Neuroendocrine Tumors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02575300	Population
28	NCT03873493	AbbVie. 2020 Jun 11. ClinicalTrials.gov: A Study Evaluating the Efficacy of Venetoclax Plus Ibrutinib in Subjects With T-cell Prolymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03873493	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
29	NCT04477486	AbbVie. 2020 Jul 20. ClinicalTrials.gov: Study to Assess Effect of Oral Venetoclax Tablet in Combination With Oral Ibrutinib Capsule on Best Overall Response of Complete Response in Adult Japanese Participants With Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04477486	Population
30	NCT03310190	AbbVie. 2020 Jul 1. ClinicalTrials.gov: Study to Describe the Management and the Use of Healthcare Resources in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Initiating Venetoclax in Routine Clinical Practice. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03310190	Intervention
31	NCT04375397	AbbVie Janssen Research & Development LPLAAC. 2020 Jul 28. ClinicalTrials.gov: Study of Oral Ibrutinib Capsules to Assess Respiratory Failure in Adult Participants With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) and Pulmonary Injury. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04375397	Population
32	NCT02141282	AbbVie R. 2020 Mrz 23. 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	Population
33	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
34	NCT02717611	Acerta Pharma BV. 2019 Sep 19. ClinicalTrials.gov: A Study of ACP-196 (Acalabrutinib) in Subjects With Relapsed/Refractory CLL and Intolerant of Ibrutinib Therapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02717611	Population
35	NCT02477696	Acerta Pharma BV. 2019 Dez 5. ClinicalTrials.gov: Study of Acalabrutinib (ACP-196) Versus Ibrutinib in Previously Treated Subjects With High Risk CLL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02477696	Population
36	NCT03684694	ADC Therapeutics SA. 2020 Jul 27. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy Study of Loncastuximab Tesirine + Ibrutinib in Diffuse Large B-Cell or Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03684694	Population
37	NCT03478514	Alliance Foundation. 2020 Mai 12. ClinicalTrials.gov: Phase II Palbociclib + Ibrutinib in Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03478514	Population
38	NCT03702725	Alliance Foundation. 2020 Mai 12. ClinicalTrials.gov: Study of Ibrutinib in Combination With Revlimid/Dexamethasone in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03702725	Population
39	NCT03267186	Andrew Rezvani National Institutes of Health (NIH) Pharmacoclics LLC. Stanford University. 2020 Jun 18. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib in Preventing Acute Leukemia in Patients After Reduced-Intensity Conditioning and Stem Cell Transplant. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03267186	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
40	NCT03149315	Ann & Robert. 2018 Nov 16. ClinicalTrials.gov: Inhibition of Anaphylaxis by Ibrutinib. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03149315	Intervention
41	NCT04419389	Apra T. 2020 Jun 5. ClinicalTrials.gov: APR-246 in Combination With Ibrutinib or Venetoclax-R in Subjects With TP53-Mutant R/R Non Hodgkin Lymphomas (NHL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04419389	Population
42	NCT01644253	Aptevo T. 2019 Dez 5. ClinicalTrials.gov: Phase 1b Safety and Efficacy Study of TRU-016. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01644253	Intervention
43	NCT04477291	Aptose Biosciences Inc.. 2020 Jul 20. ClinicalTrials.gov: A Study of CG-806 in Patients With Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04477291	Population
44	NCT03162536	ArQule Merck Sharp & Dohme Corp.. 2020 Jul 15. ClinicalTrials.gov: A Study of ARQ 531 in Patients With Selected Hematologic Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03162536	Intervention
45	NCT04260217	Ascentage Pharma Group Inc.. 2020 Jul 30. ClinicalTrials.gov: APG-2575 Single Agent or in Combination With Ibrutinib or Rituximab in Patients With Waldenström Macroglobulinemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04260217	Population
46	NCT04494503	Ascentage Pharma Group Inc.. 2020 Jul 31. ClinicalTrials.gov: Study of APG2575 Single Agent and Combination Therapy in Patients With Relapsed/Refractory CLL/SLL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04494503	Population
47	NCT02780830	AstraZeneca. 2016 Sep 15. ClinicalTrials.gov: AZD2014 Plus Novel Anti-Cancer Agents in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02780830	Population
48	NCT02824029	Barbara Ann Karmanos Cancer Institute National Cancer Institute 2019 Feb 15. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02824029	Population
49	NCT02455297	Bayer. 2017 Okt 2. ClinicalTrials.gov: Phase IIa Study of Copanlisib in Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma (MCL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02455297	Population
50	NCT03053440	BeiGene. 2020 Apr 24. ClinicalTrials.gov: A Study Comparing BGB-3111 and Ibrutinib in Participants With Waldenström's Macroglobulinemia (WM). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03053440	Population
51	NCT03734016	BeiGene. 2020 Jun 12. ClinicalTrials.gov: A Study of Zanubrutinib (BGB-3111) Versus Ibrutinib in Participants With Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03734016	Population
52	NCT04116437	BeiGene. 2020 Jun 29. ClinicalTrials.gov: Zanubrutinib (BGB-3111) in Participants With Previously Treated B-Cell Lymphoma Intolerant of Prior Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor (BTKi) Treatment. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04116437	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
53	NCT02759016	Boehringer I. 2020 Jul 24. ClinicalTrials.gov: Intravenous BI 836826 in Combination With Ibrutinib in Relapsed/Refractory CLL Patients Who Have Been Pre-treated With at Least One Prior Line of Systemic Therapy, and Who Are Eligible for Treatment With Ibrutinib. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02759016	Population
54	NCT02997761	Brian Jonas National Cancer Institute (NCI) Pharmacy LLC. University of California D. 2020 Apr 7. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib and Blinatumomab in Treating Patients With Relapsed or Refractory B Acute Lymphoblastic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02997761	Population
55	NCT03359460	Brian Jonas Pharmacy LLC. Celgene National Cancer Institute (NCI) University of California D. 2020 Apr 7. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib and Lenalidomide in Treating Patients With Myelodysplastic Syndrome. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03359460	Population
56	NCT02553941	Brian Jonas Pharmacy LLC. University of California D. 2020 Mrz 10. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib and Azacitidine for Treatment of Higher Risk Myelodysplastic Syndrome. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02553941	Population
57	NCT02414022	Canadian Cancer Trials Group. 2020 Apr 6. ClinicalTrials.gov: Economic Analysis of Alliance A041202 CLL Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02414022	Intervention
58	NCT02436707	Canadian Cancer Trials Group. 2020 Jul 14. ClinicalTrials.gov: Novel Combination Therapy in the Treatment of Relapsed and Refractory Aggressive B-Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02436707	Population
59	NCT03535350	Case Comprehensive Cancer Center. 2020 Jul 7. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib With Radiation and Temozolomide in Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03535350	Population
60	NCT02406742	Celgene. 2020 Jun 11. ClinicalTrials.gov: A Phase ½, 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	Intervention
61	NCT03310619	Celgene. 2020 Feb 27. ClinicalTrials.gov: A Safety and Efficacy Trial of JCAR017 Combinations in Subjects With Relapsed/Refractory B-cell Malignancies (PLATFORM). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03310619	Population
62	NCT02733042	Celgene. 2020 Apr 7. ClinicalTrials.gov: A Study to Determine Dose, Safety, and Efficacy of Durvalumab as Monotherapy and in Combination Therapy in Subjects With Lymphoma or Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02733042	Intervention
63	NCT02341781	Celgene. 2017 Jan 26. ClinicalTrials.gov: Observational Study of Lenalidomide in Subjects With Mantle Cell Lymphoma Who Failed Ibrutinib Treatment. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02341781	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
64	NCT03620903	Christian Buske Institute of Epidemiology and Medical Biometry, Ulm University. 2020 Feb 24. ClinicalTrials.gov: Efficacy of First Line B-RI for Treatment Naive Waldenström's Macroglobulinemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03620903	Population
65	NCT04263480	Christian Buske Prof. Dr. Rainer Muche, Institute of Epidemiology and Medical Biometry, University of Ulm. 2020 Feb 12. ClinicalTrials.gov: Efficacy of Carfilzomib in Combination With Ibrutinib in Waldenström's Macroglobulinemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04263480	Population
66	NCT03440567	City of Hope Medical Center National Cancer Institute (NCI). 2020 Apr 16. ClinicalTrials.gov: Avelumab, Utomilumab, Rituximab, Ibrutinib, and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma or Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03440567	Population
67	NCT02744612	City of Hope Medical Center National Cancer Institute (NCI). 2020 Mai 29. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib and Brentuximab Vedotin in Treating Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02744612	Population
68	NCT03479268	City of Hope Medical Center National Cancer Institute (NCI). 2020 Jul 1. ClinicalTrials.gov: Pevonedistat and Ibrutinib in Treating Participants With Relapsed or Refractory CLL or Non-Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03479268	Population
69	NCT02419560	Craig Portell MAUoV. 2018 Mai 24. ClinicalTrials.gov: Optimal Dose Finding Study ABT-199 and Ibrutinib in MCL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02419560	Population
70	NCT03225716	Dana-Farber Cancer Institute. 2020 Jul 28. ClinicalTrials.gov: A Study of Ulocuplumab And Ibrutinib in Symptomatic Patients With Mutated CXCR4 Waldenstrom's Macroglobulinemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03225716	Population
71	NCT01614821	Dana-Farber Cancer Institute. 2020 Jan 21. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib (PCI-32765) in Waldenstrom's Macroglobulinemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01614821	Population
72	NCT04273139	Dana-Farber Cancer Institute. 2020 Jul 1. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib + Venetoclax in Untreated WM. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04273139	Population
73	NCT02604511	Dana-Farber Cancer Institute. 2020 Feb 5. ClinicalTrials.gov: Study of Ibrutinib in Patients With Symptomatic, Previously Untreated Waldenstrom's Macroglobulinemia, and Impact on Tumor Genomic Evolution Using Whole Genome Sequencing. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02604511	Population
74	NCT02787369	Dana-Farber Cancer Institute Acetylon Pharmaceuticals Incorporated. 2020 Jul 7. ClinicalTrials.gov: ACY-1215 in Combination With BCR Pathway Inhibitors in Relapsed CLL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02787369	Population
75	NCT04043845	Dana-Farber Cancer Institute Eli Lilly and Company. 2020 Feb 5. ClinicalTrials.gov: ERK 1/2 Signaling in Ibrutinib Resistant B-cell Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04043845	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
76	NCT02537613	Dana-Farber Cancer Institute Genentech I. 2020 Jan 18. ClinicalTrials.gov: A Study of Ibrutinib + Obinutuzumab in Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02537613	Population
77	NCT04421560	Dana-Farber Cancer Institute Merck Sharp & Dohme Corp.. 2020 Jul 8. ClinicalTrials.gov: Pembrolizumab, Ibrutinib and Rituximab in PCNSL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04421560	Population
78	NCT02251548	Dana-Farber Cancer Institute Pharmacyclics LLC.The Leukemia and Lymphoma Society Blood Cancer Research Partnership. 2020 Mai 15. ClinicalTrials.gov: A Phase II Study of Ibrutinib Plus FCR in Previously Untreated, Younger Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02251548	Intervention
79	NCT02268851	Dana-Farber Cancer Institute TG Therapeutics ITLaLSBCRP. 2020 Jun 23. ClinicalTrials.gov: A Phase I/Ib Safety and Efficacy Study of the PI3K-delta Inhibitor TGR-1202 and Ibrutinib in Patients With CLL or MCL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02268851	Intervention
80	NCT03454165	Dartmouth-Hitchcock Medical Center. 2020 Mai 18. ClinicalTrials.gov: A Study of BNC105P Combined With Ibrutinib. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03454165	Intervention
81	NCT03689894	Dartmouth-Hitchcock Medical Center. 2019 Aug 13. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib Plus Rituximab for cGVHD Following Allo-SCT. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03689894	Population
82	NCT04066920	Deok-Hwan Yang Chonnam National University Hospital. 2019 Aug 26. ClinicalTrials.gov: IBER Salvage Treatment Followed by Ibrutinib Maintenance for Relapsed or Refractory PCNSL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04066920	Population
83	NCT03919214	Duke University Duke Institute for Health Innovation. 2020 Mai 5. ClinicalTrials.gov: Hypertension Management in Cancer Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03919214	Intervention
84	NCT02614508	Emory University Novartis. 2019 Sep 3. ClinicalTrials.gov: Buparlisib and Ofatumumab or Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02614508	Population
85	NCT02973399	Esanex Inc.. 2019 Feb 22. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of SNX-5422 Added to an Established Dose of Ibrutinib in CLL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02973399	Intervention
86	NCT02914327	Esanex Inc.. 2018 Jul 30. ClinicalTrials.gov: Safety and Activity of SNX-5422 Plus Ibrutinib in CLL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02914327	Intervention
87	NCT03827603	Eugene Nikitin Association of Oncological Hematologists. 2020 Jan 10. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib in Steroid Refractory Autoimmune Hemolytic Anemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03827603	Population
88	NCT04407845	European Georges PH. 2020 Jun 9. ClinicalTrials.gov: Atrial Fibrillation in Patients Receiving Ibrutinib. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04407845	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
89	NCT03633045	Federal State Budgetary Institution. 2020 Feb 10. ClinicalTrials.gov: Observational Study of Ibrutinib Use in CLL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03633045	Intervention
90	NCT02670317	Fondazione Italiana Linfomi ONLU. 2017 Mrz 20. ClinicalTrials.gov: Phase II Study About Combination CHOP-21, Obinutuzumab and Ibrutinib in Untreated Young High Risk DLBCL Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02670317	Population
91	NCT03731234	Fondazione Italiana Linfomi ONLUS Janssen-Cilag. 2020 Mai 18. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib + R-CHOP Followed by Ibrutinib Maintenance. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03731234	Intervention
92	NCT04198922	Fred Hutchinson Cancer Research Center National Cancer Institute 2020 Jul 2. ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib for the Treatment of Chronic Graft Versus Host Disease. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04198922	Population
93	NCT02662296	Fred Hutchinson Cancer Research Center National Cancer Institute 2017 Sep 27. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib or Idelalisib in Treating Patients With Persistent or Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia, Small Lymphocytic Lymphoma, or Non-Hodgkin Lymphoma After Donor Stem Cell Transplant. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02662296	Population
94	NCT03734198	French Innovative Leukemia Org. 2020 Mai 18. ClinicalTrials.gov: Evaluation of the Safety and Efficacy of the Association of Ibrutinib and Daratumumab in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia With p53 Dysfunction. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03734198	Population
95	NCT03502876	French Innovative Leukemia Org. 2020 Mai 18. ClinicalTrials.gov: Tolerance and Resistance to Ibrutinib in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03502876	Intervention
96	NCT04010968	French Innovative Leukemia Organisation AbbVie Janssen-Cilag Ltd.. 2020 Mai 14. 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
97	NCT02666898	French Innovative Leukemia Organisation Roche Pharma AG Janssen-Cilag Ltd.. 2019 Feb 15. ClinicalTrials.gov: Phase II Trial GA101 Inbrutinib B CLL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02666898	Intervention
98	NCT02956382	Georgetown University AbbVie Pharmacyclics LLC.Hackensack Meridian Health. 2020 Jul 8. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib and Venetoclax in Relapsed and Refractory Follicular Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02956382	Population
99	NCT02200848	Georgetown University National Cancer Institute (NCI). 2018 Jan 12. ClinicalTrials.gov: Phase I Study of Lenalidomide, Rituximab and Ibrutinib in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02200848	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
100	NCT02689141	German CLL Study Group. 2020 Jun 11. ClinicalTrials.gov: Sequential Regimen of Bendamustin-Debulking Followed by Ofatumumab and Ibrutinib in CLL Patients (CLL2-BIO). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02689141	Intervention
101	NCT02345863	German CLL Study Group Hoffmann-La Roche Janssen-Cilag Ltd.. 2019 Mai 8. ClinicalTrials.gov: Sequential Regimen of Bendamustin [B] Followed by GA101 and Ibrutinib [I] in CLL Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02345863	Intervention
102	NCT02863718	German CLL Study Group Janssen-Cilag Ltd.. 2020 Jun 11. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib in Previously Untreated Binet Stage A Chronic Lymphocytic Leukemia With Risk of Disease Progression. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02863718	Intervention
103	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 CLL Study Group. 2019 Nov 6. ClinicalTrials.gov: Standard Chemoimmunotherapy (FCR/BR) Versus Rituximab + Venetoclax (RVe) Versus Obinutuzumab (GA101) + Venetoclax (GVe) Versus Obinutuzumab + Ibrutinib + Venetoclax (GIVe) in Fit Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Without Del(17p) or TP53 Mutation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02950051	Intervention
104	NCT03755947	Grupo Cooperativo de Hemopatías Malignas. 2019 Apr 26. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib, Obinutuzumab and Venetoclax for Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03755947	Intervention
105	NCT02682641	Grupo Español dL. 2020 Mai 7. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib in Combination With Rituximab in Patients With Indolent Clinical Forms of MCL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02682641	Population
106	NCT02692248	Grupo Español dL. 2020 Mai 7. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib in Patients With Refractory/Relapsed Non-GCB Diffuse Large B-cell Lymphoma Non-candidates to Autologous Stem Cell Transplantation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02692248	Population
107	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	Intervention
108	NCT02388048	Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto. 2018 Aug 1. ClinicalTrials.gov: Ofatumumab & Ibrutinib + Allogeneic Bone Marrow Transplant or Consolidation in High Risk Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02388048	Intervention
109	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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
110	NCT03528941	Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto. 2020 Mai 13. ClinicalTrials.gov: The Incidence of Hepatitis B Reactivations in Patients Affected by Chronic Lymphocytic Leukemia With Ibrutinib. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03528941	Intervention
111	NCT03136497	Hackensack Meridian Health Janssen Scientific Affairs LGI. 2019 Aug 19. ClinicalTrials.gov: A Study of ABT-199 Plus Ibrutinib and Rituximab in Patients With Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03136497	Population
112	NCT02446236	Hackensack MH. 2020 Apr 14. ClinicalTrials.gov: Dose Finding Study of Ibrutinib Plus Lenalidomide / Rituximab in Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02446236	Population
113	NCT02943473	Icahn School of Medicine at Mount Sinai Pharmacocyclics LLC.. 2020 Apr 2. ClinicalTrials.gov: Study on the Effect of Ibrutinib on High Risk Smoldering Multiple Myeloma Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02943473	Population
114	NCT03235544	Incyte Corporation. 2019 Sep 13. ClinicalTrials.gov: A Study of INCB050465 in Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma Previously Treated With or Without a BTK Inhibitor (CITADEL-205). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03235544	Population
115	NCT03144674	Incyte Corporation. 2019 Dez 24. ClinicalTrials.gov: A Study of INCB050465 in Subjects With Relapsed or Refractory Marginal Zone Lymphoma (CITADEL-204). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03144674	Population
116	NCT02760485	Incyte Corporation. 2020 Jan 6. ClinicalTrials.gov: A Study of Itacitinib (INCB039110) in Combination With Ibrutinib in Subjects With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02760485	Population
117	NCT03112603	Incyte Corporation. 2020 Jul 16. 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
118	NCT03424122	Incyte Corporation. 2020 Jul 20. ClinicalTrials.gov: INCB050465 in Combination With Rituximab, Bendamustine and Rituximab, or Ibrutinib in Participants With Previously Treated B-Cell Lymphoma (CITADEL-112). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03424122	Population
119	NCT02557516	Innate P. 2019 Dez 17. ClinicalTrials.gov: Combination Study of IPH2201 (Monalizumab) With Ibrutinib in Relapsed, Refractory or Previously Untreated CLL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02557516	Intervention
120	NCT04446962	Institut Curie National Cancer Institute. 2020 Jul 29. ClinicalTrials.gov: LOC-R01 Study of Lenalidomide and Ibrutinib in Association With Rituximab-Methotrexate Procarbazine Vincristin (R-MPV). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04446962	Intervention
121	NCT03469895	Institut Paoli-Calmettes CHU de Reims. 2018 Mrz 19. ClinicalTrials.gov: Autoimmune Cytopenia and BcR Inhibitors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03469895	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
122	NCT03980002	Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital. 2019 Jun 10. ClinicalTrials.gov: A Prospective Multicenter Phase 2 Study of FCR/BR Alternating With Ibrutinib in Treatment-naive Patients With CLL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03980002	Intervention
123	NCT04398459	Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital. 2020 Jul 15. ClinicalTrials.gov: The Safety and Efficacy of Ibrutinib in Refractory/Relapsed Autoimmune Hemolytic Anemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04398459	Population
124	NCT03697512	International Extranodal Lymphoma Study Group 2020 Jun 26. ClinicalTrials.gov: MALIBU Trial - Combination of Ibrutinib and Rituximab in Untreated Marginal Zone Lymphomas. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03697512	Population
125	NCT03265717	Invectys MDA. 2020 Jul 8. ClinicalTrials.gov: DNA Plasmid Encoding a Modified Human Telomerase Reverse Transcriptase (hTERT), Invac-1 in Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03265717	Intervention
126	NCT04155710	Iovance Biotherapeutics I. 2020 Mrz 6. ClinicalTrials.gov: Study of Autologous Peripheral Blood Lymphocytes in the Treatment of Patients With CLL or SLL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04155710	Intervention
127	NCT01833039	Janssen Biotech I. 2018 Nov 7. ClinicalTrials.gov: An Open Label Treatment Use Protocol for Ibrutinib in Subjects With Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01833039	Population
128	NCT02556892	Janssen Pharmaceutical KK. 2019 Aug 14. 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	Intervention
129	NCT04062448	Janssen Pharmaceutical KK. 2020 Jun 19. ClinicalTrials.gov: A Study of Ibrutinib in Combination With Rituximab, in Japanese Participants With Waldenstrom's Macroglobulinemia (WM). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04062448	Population
130	NCT03474679	Janssen Pharmaceutical KK. 2019 Okt 17. ClinicalTrials.gov: A Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor Ibrutinib in Participants With Steroid Dependent/Refractory Chronic Graft Versus Host Disease (cGVHD). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03474679	Population
131	NCT02169180	Janssen Pharmaceutical KK. 2017 Jan 24. ClinicalTrials.gov: Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor Ibrutinib in Participants With Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02169180	Population
132	NCT01704963	Janssen Pharmaceutical KKP. 2018 Feb 5. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Bruton's Tyrosine Kinase (Btk) Inhibitor PCI-32765 in Patients With Recurrent Mature B-Cell Neoplasms. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01704963	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
133	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
134	NCT02638116	Janssen Research & Development L. 2016 Apr 15. ClinicalTrials.gov: A Drug Interaction Study to Assess the Effect of Omeprazole on the Pharmacokinetics of Ibrutinib in Healthy Adults. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02638116	Population
135	NCT04042376	Janssen Research & Development L. 2020 Jun 26. ClinicalTrials.gov: A Study of Ibrutinib (PCI-32765) in Chinese Participants With Relapse or Refractory Waldenstrom's Macroglobulinemia (WM). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04042376	Population
136	NCT01626651	Janssen Research & Development L. 2013 Jun 19. ClinicalTrials.gov: A Study to Assess the Effect of Ketoconazole on the Pharmacokinetics of Ibrutinib in Healthy Participants. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01626651	Population
137	NCT01763021	Janssen Research & Development L. 2013 Apr 17. ClinicalTrials.gov: A Study to Assess the Effect of Rifampin on the Pharmacokinetics of PCI-32765 in Healthy Participants. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01763021	Population
138	NCT01674322	Janssen Research & Development L. 2014 Nov 5. ClinicalTrials.gov: A Study to Determine the Absorption, Metabolism, and Routes of Excretion of (14C) Radiolabeled Ibrutinib in Healthy Male Participants. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01674322	Population
139	NCT03301207	Janssen Research & Development L. 2019 Dez 5. 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	Intervention
140	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
141	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	Intervention
142	NCT02381080	Janssen Research & Development L. 2017 Jun 26. ClinicalTrials.gov: Interaction Study of Ibrutinib and Cytochrome P450 (CYP) 3A Inhibitors in Participants With B-cell Malignancy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02381080	Population
143	NCT02743546	Janssen Research & Development L. 2017 Nov 24. ClinicalTrials.gov: Study of the Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Efficacy of Duvortuxizumab (JNJ-64052781) Plus Ibrutinib in Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02743546	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
144	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	Intervention
145	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	Intervention
146	NCT02329847	Janssen Research & Development LBS. 2020 Jul 29. 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	Intervention
147	NCT01804686	Janssen Research & Development LPL. 2020 Apr 3. ClinicalTrials.gov: A Long-term Extension Study of PCI-32765 (Ibrutinib). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01804686	Studientyp
148	NCT01969266	Janssen Research & Development LPL. 2014 Feb 13. ClinicalTrials.gov: A Pharmacokinetic Study in Healthy Participants to Assess the Pharmacokinetics and Safety of a Supratherapeutic Dose of PCI-32765 (Ibrutinib) Capsule and Solution Formulations Administered With Food. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01969266	Population
149	NCT02703272	Janssen Research & Development LPL. 2020 Jul 24. 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
150	NCT01569750	Janssen Research & Development LPL. 2017 Aug 22. ClinicalTrials.gov: A Study Combining Ibrutinib With Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone in Patients With CD20-Positive B-Cell Non Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01569750	Population
151	NCT01611090	Janssen Research & Development LPL. 2020 Mrz 3. 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
152	NCT01974440	Janssen Research & Development LPL. 2020 Jun 26. 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
153	NCT01779791	Janssen Research & Development LPL. 2017 Jul 18. ClinicalTrials.gov: A Study of PCI-32765 (Ibrutinib) in Patients With Refractory Follicular Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01779791	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
154	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
155	NCT01776840	Janssen Research & Development LPL. 2020 Mai 29. 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
156	NCT01855750	Janssen Research & Development LPL. 2020 Apr 13. 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
157	NCT03462719	Janssen Research & Development LPL. 2020 Jul 24. ClinicalTrials.gov: A Study of the Combination of Ibrutinib Plus Venetoclax Versus Chlorambucil Plus Obinutuzumab for the First-line Treatment of Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)/Small Lymphocytic Lymphoma (SLL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03462719	Intervention
158	NCT01866033	Janssen Research & Development LPL. 2014 Mrz 18. ClinicalTrials.gov: A Study to Assess the Absolute Bioavailability of Oral PCI-32765 and the Effect of Grapefruit Juice on the Bioavailability of PCI-32765 in Healthy Participants. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01866033	Population
159	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
160	NCT01599949	Janssen Research & Development LPL. 2016 Jun 1. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ibrutinib, in Patients With Mantle Cell Lymphoma Who Progress After Bortezomib Therapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01599949	Population
161	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
162	NCT02437019	Janssen-Cilag Farmaceutica Ltd. 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
163	NCT03425591	Janssen-Cilag Ltd.. 2020 Jan 13. 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	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
164	NCT02559583	Janssen-Cilag Ltd.. 2016 Jul 20. ClinicalTrials.gov: Observational Study in Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL), Multiple Myeloma (MM) and Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL) in Latin America. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02559583	Intervention
165	NCT03720561	Janssen-Cilag S. 2019 Dez 2. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate Ibrutinib Retention in Chronic Lymphocytic Leukemia Participants Treated in a Real World Setting. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03720561	Intervention
166	NCT02415608	Jason Robert Gotlib National Cancer Institute (NCI) Stanford University. 2018 Sep 20. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib in Treating Patients With Advanced Systemic Mastocytosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02415608	Population
167	NCT04439006	Jennifer Woyach National Cancer Institute (NCI) Janssen Scientific Affairs LOSUCCC. 2020 Jul 13. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib for the Treatment of COVID-19 in Patients Requiring Hospitalization. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04439006	Population
168	NCT02303392	Jennifer Woyach National Cancer Institute (NCI) Karyopharm Therapeutics Inc Ohio State University Comprehensive Cancer Center. 2020 Jun 4. ClinicalTrials.gov: Selinexor and Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02303392	Population
169	NCT03447808	Jennifer Woyach National Cancer Institute (NCI) Ohio State University Comprehensive Cancer Center. 2020 Apr 24. ClinicalTrials.gov: Daratumumab and Ibrutinib in Treating Patients With Symptomatic Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03447808	Intervention
170	NCT02518555	Jennifer Woyach Pharmacocyclics LLC. Ohio State University Comprehensive Cancer Center. 2020 Mrz 5. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib as an Immune Modulating Agent for Patients With Asymptomatic, High-risk CLL/SLL Risk Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02518555	Intervention
171	NCT03190330	Johnson & Johnson Private Limited. 2020 Mai 29. ClinicalTrials.gov: A Study to Assess Safety of Imbruvica™ 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	Population
172	NCT03476655	Johnson & Johnson Private Limited. 2019 Jul 26. ClinicalTrials.gov: Clinical Outcomes of Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) and Mantle Cell Lymphoma (MCL) Participants Treated With Ibrutinib: A Medical Chart Review From India. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03476655	Intervention
173	NCT04115059	Jorge JC. 2019 Dez 11. ClinicalTrials.gov: Dasatinib In Waldenström Macroglobulinemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04115059	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
174	NCT04450173	Joseph Tuscano National Cancer Institute (NCI) Pharmacyclics LLC.Genentech IUoCD. 2020 Jun 29. ClinicalTrials.gov: Obinutuzumab, Ibrutinib, and Venetoclax for the Treatment of Previously Untreated Stage II-IV Follicular Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04450173	Population
175	NCT03153202	Joshua Brody Merck Sharp & Dohme Corp.Icahn School of Medicine at Mount Sinai. 2020 Mai 21. 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	Intervention
176	NCT03331198	Juno T. 2020 Jun 2. ClinicalTrials.gov: Study Evaluating Safety and Efficacy of JCAR017 in Subjects With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) or Small Lymphocytic Lymphoma (SLL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03331198	Population
177	NCT02950220	Kami Maddocks National Cancer Institute (NCI) Ohio State University Comprehensive Cancer Center. 2019 Jul 30. ClinicalTrials.gov: Pembrolizumab and Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02950220	Population
178	NCT01589302	Kami Maddocks Ohio State University Comprehensive Cancer Center. 2020 Feb 10. ClinicalTrials.gov: PCI-32765 (Ibrutinib) in Treating Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia, Small Lymphocytic Lymphoma, or B-cell Prolymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01589302	Population
179	NCT01479842	Kami Maddocks Pharmacyclics LLC.Ohio State University Comprehensive Cancer Center. 2019 Jan 7. ClinicalTrials.gov: Rituxan/Bendamustine/PCI-32765 in Relapsed DLBCL, MCL, or Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01479842	Population
180	NCT03943342	Kerry Rogers National Cancer Institute (NCI) Janssen Research & Development LOSUCCC. 2020 Jun 18. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib and Venetoclax in Treating Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia After Ibrutinib Resistance. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03943342	Population
181	NCT02427451	Kerry Rogers Ohio State University Comprehensive Cancer Center. 2019 Nov 6. 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	Intervention
182	NCT03740529	Loxo Oncology I. 2020 Mrz 13. ClinicalTrials.gov: A Study of Oral LOXO-305 in Patients With Previously Treated CLL/SLL or NHL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03740529	Population
183	NCT02689869	Ludwig-Maximilians - University of Munich Hoffmann-La Roche Janssen-Cilag. 2019 Sep 4. ClinicalTrials.gov: Combination of PCI-32765 With Obinutuzumab in Untreated Follicular Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02689869	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
184	NCT02460276	Lund University Hospital Celgene Janssen LNLG. 2020 Apr 24. ClinicalTrials.gov: A Trial of Ibrutinib, Lenalidomide and Rituximab for Patients With Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02460276	Population
185	NCT02562898	Margaret Tempero Stand Up To Cancer Lustgarten Foundation University of California SF. 2020 Jul 16. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib Combined With Gemcitabine and Nab-Paclitaxel in Patients With Metastatic Pancreatic Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02562898	Population
186	NCT02874404	Matthew Lunning DNCINUoN. 2020 Feb 26. ClinicalTrials.gov: TGR-1202 and Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02874404	Population
187	NCT04230304	Mayo Clinic National Cancer Institute 2020 Mrz 17. ClinicalTrials.gov: Daratumumab and Ibrutinib for the Treatment of Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia, DIRECT Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04230304	Population
188	NCT03506373	Mayo Clinic National Cancer Institute 2020 Feb 25. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib and Ixazomib Citrate in Treating Participants With Relapsed or Refractory Waldenstrom Macroglobulinemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03506373	Population
189	NCT02649387	Mayo Clinic National Cancer Institute 2019 Dez 30. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib in Treating Minimal Residual Disease in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia After Front-Line Therapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02649387	Intervention
190	NCT03130348	Mayo Clinic National Cancer Institute 2018 Mrz 2. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib With or Without Bortezomib and Dexamethasone in Treating Patients With Relapsed or Refractory Immunoglobulin Light Chain Amyloidosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03130348	Population
191	NCT03015792	Mayo Clinic National Cancer Institute 2020 Feb 19. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib, Lenalidomide, and Dexamethasone in Treating Patients With Multiple Myeloma Ineligible for Transplant. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03015792	Population
192	NCT02332980	Mayo Clinic National Cancer Institute 2020 Feb 19. ClinicalTrials.gov: Pembrolizumab Alone or With Idelalisib or Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Other Low-Grade B-Cell Non-Hodgkin Lymphomas. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02332980	Population
193	NCT03021460	Mayo Clinic National Cancer Institute 2020 Jul 22. ClinicalTrials.gov: Pembrolizumab and Ibrutinib in Treating Patients With Stage III-IV Melanoma That Cannot Be Removed by Surgery. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03021460	Population
194	NCT02747732	Meirav Kedmi MD Johnson & Johnson Sheba Medical Center. 2019 Apr 23. ClinicalTrials.gov: Study of Ibrutinib in Combination With Bendamustine and Rituximab for Patients With Relapsed/Refractory Aggressive BCL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02747732	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
195	NCT04016636	Mela Osorio Maria Jose Janssen-Cilag Ltd.. 2019 Aug 20. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate Impact of Ibrutinib on the Quality of Life (QOL) in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04016636	Intervention
196	NCT02756247	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2020 Jun 11. ClinicalTrials.gov: A Clinical Trial of Buparlisib and Ibrutinib in Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02756247	Intervention
197	NCT03877055	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2020 Mai 13. ClinicalTrials.gov: A Study of Copanlisib and Ibrutinib in Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03877055	Population
198	NCT04212013	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2020 Feb 19. ClinicalTrials.gov: A Study of Ibrutinib With Rituximab in People With Untreated Marginal Zone Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04212013	Population
199	NCT03581942	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2020 Jun 12. ClinicalTrials.gov: Copanlisib With Ibrutinib for Patients With Recurrent/ Refractory Primary Central Nervous System Lymphoma (PCNSL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03581942	Population
200	NCT03703167	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2020 Mai 1. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib With Rituximab and Lenalidomide for Patients With Recurrent/Refractory Primary or Secondary Central Nervous System Lymphoma (PCNSL/SCNSL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03703167	Population
201	NCT03295240	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2020 Jun 11. ClinicalTrials.gov: The Study of Bendamustine, Rituximab, Ibrutinib, and Venetoclax in Relapsed, Refractory Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03295240	Population
202	NCT02966730	Memorial Sloan Kettering Cancer Center Fox Chase Cancer Center. 2019 Jun 25. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib for Patients With Follicular Lymphoma Without Complete Response to Initial Chemoimmunotherapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02966730	Population
203	NCT03939182	Memorial Sloan Kettering Cancer Center Janssen Scientific Affairs LXPI. 2020 Jun 4. ClinicalTrials.gov: Abexinostat and Ibrutinib in Diffuse Large B-cell Lymphoma and Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03939182	Population
204	NCT02309580	Memorial Sloan Kettering Cancer Center Ohio State University Pharmacyclics LLC.Janssen Biotech I. 2019 Nov 7. ClinicalTrials.gov: Study of Ibrutinib in Relapsed and Refractory T-cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02309580	Population
205	NCT02315326	Memorial Sloan Kettering Cancer Center Pharmacyclics LLC.Janssen Biotech I. 2020 Mai 29. ClinicalTrials.gov: Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, Ibrutinib, in Patients With Refractory/Recurrent Primary Central Nervous System Lymphoma (PCNSL) and Refractory/Recurrent Secondary Central Nervous System Lymphoma (SCNSL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02315326	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
206	NCT02611908	Michael Choi Pharmacyclics LLC.University of California SD. 2019 Jan 25. ClinicalTrials.gov: Obinutuzumab With High-dose Ibrutinib for the Treatment of Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia With Progressive Disease on Single Agent Ibrutinib. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02611908	Population
207	NCT03422393	Michael Choi Pharmacyclics LLC.University of California SD. 2020 Jan 9. ClinicalTrials.gov: Venetoclax With High-dose Ibrutinib for CLL Progressing on Single Agent Ibrutinib. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03422393	Population
208	NCT02954406	Millennium Pharmaceuticals I. 2020 Jul 14. ClinicalTrials.gov: A Study of TAK-659 in Combination With Bendamustine (+/- Rituximab), Gemcitabine, Lenalidomide, or Ibrutinib for the Treatment of Participants With Advanced Non-Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02954406	Population
209	NCT02639910	MorphoSys AG. 2020 Jan 30. ClinicalTrials.gov: Study to Evaluate Safety and Preliminary Efficacy of Tafasitamab With Idelalisib or Venetoclax in R/R CLL/SLL Patients Pretreated With BTKi. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02639910	Population
210	NCT03642236	Nanfeng 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
211	NCT02558816	Nantes University Hospital Janssen LRPA. 2020 Mrz 13. ClinicalTrials.gov: A Trial of Obinutuzumab,GDC-0199 Plus Ibrutinib in Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02558816	Population
212	NCT03569137	Nantes University Hospital Vendee Departmental hospital center. 2018 Jun 26. ClinicalTrials.gov: Post-Ibrutinib Colitis and Intestinal Microbiota. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03569137	Intervention
213	NCT03093831	National Cancer Centre SSGHSMC. 2018 Sep 14. ClinicalTrials.gov: Phase II Study of Ibrutinib in Patients With Relapsed or Refractory Marginal Zone Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03093831	Population
214	NCT02219737	National Cancer Institute 2018 Jan 26. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02219737	Population
215	NCT03701282	National Cancer Institute 2020 Jul 31. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib and Obinutuzumab With or Without Venetoclax in Treating Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03701282	Intervention
216	NCT02159755	National Cancer Institute 2020 Apr 3. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib and Palbociclib in Treating Patients With Previously Treated Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02159755	Population
217	NCT02443077	National Cancer Institute 2020 Jul 30. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib Before and After Stem Cell Transplant in Treating Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02443077	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
218	NCT02581930	National Cancer Institute 2020 Jul 10. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib in Treating Patients With Refractory Metastatic Cutaneous Melanoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02581930	Population
219	NCT01841723	National Cancer Institute 2020 Jun 18. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed Hairy Cell Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01841723	Population
220	NCT02129062	National Cancer Institute 2017 Jan 16. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02129062	Population
221	NCT01849263	National Cancer Institute 2020 Jun 30. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01849263	Population
222	NCT02109224	National Cancer Institute 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
223	NCT03220022	National Cancer Institute 2020 Jul 13. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib, Rituximab, Etoposide, Prednisone, Vincristine Sulfate, Cyclophosphamide, and Doxorubicin Hydrochloride in Treating Patients With HIV-Positive Stage II-IV Diffuse Large B-Cell Lymphomas. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03220022	Population
224	NCT01955499	National Cancer Institute 2020 Mai 5. ClinicalTrials.gov: Lenalidomide and Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01955499	Population
225	NCT01886859	National Cancer Institute 2020 Jul 10. ClinicalTrials.gov: Lenalidomide and Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01886859	Population
226	NCT02160015	National Cancer Institute 2020 Jul 29. ClinicalTrials.gov: Lenalidomide, Ibrutinib, and Rituximab in Treating Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma That Is Metastatic or Cannot Be Removed by Surgery. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02160015	Population
227	NCT01886872	National Cancer Institute 2020 Jul 28. ClinicalTrials.gov: Rituximab and Bendamustine Hydrochloride, Rituximab and Ibrutinib, or Ibrutinib Alone in Treating Older Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01886872	Intervention
228	NCT03737981	National Cancer Institute 2020 Jul 31. ClinicalTrials.gov: Testing The Addition of a New Anti-cancer Drug, Venetoclax, to the Usual Treatment (Ibrutinib and Obinutuzumab) in Untreated, Older Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03737981	Intervention
229	NCT01829568	National Cancer Institute (NCI) Celgene Corporation. 2020 Jun 11. ClinicalTrials.gov: Rituximab, Lenalidomide, and Ibrutinib in Treating Patients With Previously Untreated Stage II-IV Follicular Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01829568	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
230	NCT04294641	National Cancer Institute (NCI) National Institutes of Health Clinical Center (CC). 2020 Jul 30. ClinicalTrials.gov: Front Line Ibrutinib for Newly Diagnosed Chronic Graft-Versus Host Disease. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04294641	Population
231	NCT02203526	National Cancer Institute (NCI) National Institutes of Health Clinical Center (CC). 2020 Jul 30. ClinicalTrials.gov: Phase 1 Study of Ibrutinib and Immuno-Chemotherapy Using Temozolomide, Etoposide, Doxil, Dexamethasone, Ibrutinib, Rituximab (TEDDI-R) in Primary CNS Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02203526	Population
232	NCT03964090	National Cancer Institute (NCI) National Institutes of Health Clinical Center (CC). 2020 Jun 2. ClinicalTrials.gov: Temozolomide, Etoposide, Doxil, Dexamethasone, Ibrutinib, and Rituximab (TEDDI-R) in Aggressive B-cell Lymphomas With Secondary Involvement of the Central Nervous System (CNS). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03964090	Population
233	NCT03223610	National Cancer Institute (NCI) National Institutes of Health Clinical Center (CC). 2020 Jun 9. ClinicalTrials.gov: Venetoclax, Ibrutinib, Prednisone, Obinutuzumab, and Revlimid (ViPOR) in Relapsed/Refractory B-cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03223610	Population
234	NCT02514083	National Heart LaBINNIoHCCC. 2020 Mai 11. ClinicalTrials.gov: A Phase II Study Using Ibrutinib and Short-Course Fludarabine in Previously Untreated Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (CLL/SLL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02514083	Intervention
235	NCT04209621	National Heart LaBINNIoHCCC. 2020 Jul 30. ClinicalTrials.gov: Duvelisib for Ibrutinib-Resistant Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04209621	Population
236	NCT03685708	National Heart LaBINNIoHCCC. 2020 Mai 1. 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	Intervention
237	NCT03204188	National Heart LaBINNIoHCCC. 2020 Mai 27. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib, Fludarabine, and Pembrolizumab in High-Risk or Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03204188	Intervention
238	NCT01500733	National Heart LaBINNIoHCCC. 2020 Mrz 4. ClinicalTrials.gov: PCI-32765 for Special Cases of Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01500733	Intervention
239	NCT03702231	National Heart LaBINNIoHCCC. 2020 Mai 20. 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	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
240	NCT04235036	Northside Hospital I. 2020 Jul 27. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib and Rituxan for Chronic GVHD. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04235036	Population
241	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	Intervention
242	NCT02242097	Northwestern University Janssen Scientific Affairs LNCIN. 2020 Feb 17. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib After Intensive Induction in Treating Patients With Previously Untreated Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02242097	Population
243	NCT03960840	Novartis PN. 2020 Jul 28. ClinicalTrials.gov: CD19-specific CAR-T Cells in CLL/SLL and DLBCL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03960840	Intervention
244	NCT03876028	Novartis PN. 2020 Jan 21. ClinicalTrials.gov: Study of Tisagenlecleucel in Combination With Ibrutinib in r/r Diffuse Large B-cell Lymphoma Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03876028	Population
245	NCT03570892	Novartis PN. 2020 Jul 29. ClinicalTrials.gov: Tisagenlecleucel in Adult Patients With Aggressive B-cell Non-Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03570892	Population
246	NCT03400176	Novartis PN. 2020 Jun 22. ClinicalTrials.gov: VAY736 in Combination With Ibrutinib in Patients With CLL on Ibrutinib. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03400176	Intervention
247	NCT02005289	Ohio State University Comprehensive Cancer Center MorphoSys AG. 2020 Mrz 4. 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	Intervention
248	NCT03525925	Ohio State University Comprehensive Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2019 Okt 25. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib and Nivolumab in Treating Participants With Metastatic Solid Tumors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03525925	Population
249	NCT02940301	Ohio State University Comprehensive Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2019 Dez 11. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib and Nivolumab in Treating Patients With Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02940301	Population
250	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	Intervention
251	NCT02736617	OHSU Knight Cancer Institute Genentech INCINOHaSU. 2020 Apr 28. ClinicalTrials.gov: Obinutuzumab in Combination With Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02736617	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
252	NCT02827617	Oncology Institute of Southern Switzerland. 2019 Dez 12. 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	Intervention
253	NCT02757040	Peking University People's Hospital Beijing Hospital. 2016 Apr 29. ClinicalTrials.gov: Combination of Ibrutinib and As2O3 in the Treatment of CLL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02757040	Intervention
254	NCT02471391	Peter MacCallum Cancer Centre. 2015 Aug 31. ClinicalTrials.gov: ABT-199 & Ibrutinib in Mantle Cell Lymphoma (AIM). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02471391	Population
255	NCT04234061	Peter MacCallum Cancer Centre. 2020 Jul 1. ClinicalTrials.gov: Clinical Trial to Assess The Efficacy and Safety of the Combination of Tisagenlecleucel And Ibrutinib in Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04234061	Population
256	NCT03280160	PETHEMA Foundation. 2020 Mai 20. ClinicalTrials.gov: Protocol GELLC-7: Ibrutinib Followed by Ibrutinib Consolidation in Combination With Ofatumumab. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03280160	Intervention
257	NCT02403271	Pharmacyclics LLC. 2019 Jan 3. ClinicalTrials.gov: A Multi-Center Study of Ibrutinib in Combination With MEDI4736 in Subjects With Relapsed or Refractory Solid Tumors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02403271	Population
258	NCT02264574	Pharmacyclics LLC. 2019 Nov 19. ClinicalTrials.gov: A Multi-Center Study of Ibrutinib in Combination With Obinutuzumab Versus Chlorambucil in Combination With Obinutuzumab in Patients With Treatment naïve CLL or SLL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02264574	Intervention
259	NCT02599324	Pharmacyclics LLC. 2020 Jul 9. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate Ibrutinib Combination Therapy in Patients With Selected Gastrointestinal and Genitourinary Tumors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02599324	Population
260	NCT01325701	Pharmacyclics LLC. 2017 Mrz 31. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy Study of a BTK Inhibitor in Subjects With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01325701	Population
261	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	Intervention
262	NCT01105247	Pharmacyclics LLC. 2014 Mrz 31. ClinicalTrials.gov: Safety of PCI-32765 in Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01105247	Intervention
263	NCT02947347	Pharmacyclics LLC. 2020 Jul 10. ClinicalTrials.gov: Study of Ibrutinib and Rituximab in Treatment Naïve Follicular Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02947347	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
264	NCT01980654	Pharmacyclics LLC. 2019 Apr 16. ClinicalTrials.gov: Study of Ibrutinib in Combination With Rituximab in Previously Untreated Subjects With Follicular Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01980654	Population
265	NCT02351037	Pharmacyclics LLC. 2018 Aug 14. ClinicalTrials.gov: Study of Ibrutinib in Subjects With Acute Myeloid Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02351037	Population
266	NCT02436668	Pharmacyclics LLC. 2019 Aug 13. 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
267	NCT01962792	Pharmacyclics LLC. 2019 Apr 8. ClinicalTrials.gov: Study of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor in Combination With Carfilzomib (Kyprolis®) in Subjects With Relapsed or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01962792	Population
268	NCT02195869	Pharmacyclics LLC. 2019 Jul 11. ClinicalTrials.gov: Study of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor in Subjects With Chronic Graft Versus Host Disease. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02195869	Population
269	NCT01478581	Pharmacyclics LLC. 2020 Mrz 10. ClinicalTrials.gov: Study of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor in Subjects With Relapsed or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01478581	Population
270	NCT00849654	Pharmacyclics LLC. 2013 Mai 22. ClinicalTrials.gov: Study of the Safety and Tolerability of PCI-32765 in Patients With Recurrent B Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00849654	Population
271	NCT02401048	Pharmacyclics LLC.AstraZeneca Janssen Research & Development L. 2019 Jun 27. ClinicalTrials.gov: A Multi-Center Study of Ibrutinib in Combination With MEDI4736 in Subjects With Relapsed or Refractory Lymphomas. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02401048	Population
272	NCT02142049	Pharmacyclics LLC.Celgene Corporation. 2019 Feb 5. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib and Lenalidomide With Dose Adjusted EPOCH-R in Subjects With Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02142049	Population
273	NCT02548962	Pharmacyclics LLC.Celgene Corporation. 2019 Nov 21. ClinicalTrials.gov: Study of Ibrutinib in Combination With Pomalidomide and Dexamethasone in Subjects With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02548962	Population
274	NCT01744691	Pharmacyclics LLC.Janssen Research & Development L. 2017 Feb 27. ClinicalTrials.gov: A Multicenter Phase 2 Study of Ibrutinib in Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) or Small Lymphocytic Lymphoma (SLL) With 17p Deletion. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01744691	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
275	NCT01578707	Pharmacyclics LLC.Janssen Research & Development L. 2019 Dez 18. 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
276	NCT02959944	Pharmacyclics LLC.Janssen Research & Development L. 2020 Jul 14. 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
277	NCT02910583	Pharmacyclics LLC.Janssen Research & Development L. 2019 Nov 7. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib Plus Venetoclax in Subjects With Treatment-naive Chronic Lymphocytic Leukemia /Small Lymphocytic Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02910583	Intervention
278	NCT02165397	Pharmacyclics LLC.Janssen Research & Development L. 2020 Mai 5. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib With Rituximab in Adults With Waldenström's Macroglobulinemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02165397	Population
279	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
280	NCT01722487	Pharmacyclics LLC.Janssen Research & Development L. 2017 Nov 30. ClinicalTrials.gov: Open-label Phase 3 BTK Inhibitor Ibrutinib vs Chlorambucil Patients 65 Years or Older With Treatment-naive CLL or SLL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01722487	Intervention
281	NCT03790332	Pharmacyclics LLC.Janssen Research & Development L. 2020 Mai 20. ClinicalTrials.gov: Phase ½ Dose Finding and Safety Study of Ibrutinib in Pediatric Subjects With Chronic Graft Versus Host Disease (cGVHD). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03790332	Population
282	NCT01109069	Pharmacyclics LLC.Janssen Research & Development L. 2020 Mai 27. ClinicalTrials.gov: Safety and Tolerability Study of PCI-32765 in B Cell Lymphoma and Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01109069	Intervention
283	NCT03112174	Pharmacyclics LLC.Janssen Research & Development L. 2020 Jul 31. ClinicalTrials.gov: Study of Ibrutinib Combined With Venetoclax in Subjects With Mantle Cell Lymphoma (SYMPATICO). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03112174	Population
284	NCT01980628	Pharmacyclics LLC.Janssen Research & Development L. 2019 Okt 16. ClinicalTrials.gov: Study of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor in Subjects With Relapsed/Refractory Marginal Zone Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01980628	Population
285	NCT02077166	Pharmacyclics LLC.Janssen Research & Development LCC. 2020 Jul 10. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib in Combination With Lenalidomide and Rituximab in Participants With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02077166	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
286	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	Intervention
287	NCT01236391	Pharmacyclics LLCJ. 2015 Aug 28. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of PCI-32765 in Participants With Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma (MCL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01236391	Population
288	NCT03229200	Pharmacyclics SG. 2020 Mrz 30. ClinicalTrials.gov: Extended Treatment Protocol for Subjects Continuing to Benefit From Ibrutinib. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03229200	Population
289	NCT02902965	Pharmacyclics Switzerland GmbH Janssen Research & Development L. 2020 Mrz 16. ClinicalTrials.gov: Study of Ibrutinib in Combination With Bortezomib and Dexamethasone in Subjects With Relapsed/Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02902965	Population
290	NCT03323151	PrECOG LLCT. 2020 Jun 1. ClinicalTrials.gov: A Study of Ixazomib and Ibrutinib in Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03323151	Population
291	NCT03129828	Prof.Dr.Clemens Schmitt Charite University BGJL. 2019 Aug 6. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib, Bortezomib and Rituximab-CHOP for the Treatment of Elderly Patients With CD20+ DLBCL, IPI Ö%Ñ 2. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03129828	Population
292	NCT02623010	Rabin Medical Center. 2019 Nov 6. ClinicalTrials.gov: Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor Ibrutinib as Maintenance Treatment in Elderly Patients With Primary CNS Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02623010	Population
293	NCT02927964	Robert Lowsky Janssen LNIoHNTLaLSRTFSU. 2020 Jul 7. ClinicalTrials.gov: TLR9 Agonist SD-101, Ibrutinib, and Radiation Therapy in Treating Patients With Relapsed or Refractory Grade 1-3A Follicular Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02927964	Population
294	NCT02884453	Royal Marsden NHS Foundation. 2019 Sep 18. ClinicalTrials.gov: Proof-of-concept Study of Ibrutinib in c-MYC and HER2 Amplified Oesophagogastric Carcinoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02884453	Population
295	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	Intervention
296	NCT04025593	Ruijin H. 2020 Mrz 11. ClinicalTrials.gov: Biomarker Guided Treatment in DLBCL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04025593	Population
297	NCT03949062	Ruijin H. 2020 Mrz 20. ClinicalTrials.gov: Study Evaluating the Safety and Efficacy of iR2 in Untreated and Unfit Elderly Patients With DLBCL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03949062	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
298	NCT04061850	Samsung Medical Center. 2020 Mrz 18. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib for Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04061850	Population
299	NCT02670616	Samsung Medical Center. 2019 Mai 24. ClinicalTrials.gov: Study of Ibrutinib in Combination With Rituximab-CHOP in Epstein-Barr Virus-positive Diffuse Large B-cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02670616	Population
300	NCT04129710	Second Affiliated Hospital SoMZU. 2019 Okt 17. ClinicalTrials.gov: A Trial to Compare Ibrutinib Versus Lenalidomide in Combination With MRE-chemotherapy for Adult Patients With Recurrent/Refractory Primary Central Nervous System Lymphoma (PCNSL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04129710	Population
301	NCT03198026	Sidney Kimmel Cancer Center at Thomas Jefferson University Genentech IPLTJU. 2020 Jan 18. ClinicalTrials.gov: Obinutuzumab and Ibrutinib as Front Line Therapy in Treating Patients With Indolent Non-Hodgkin's Lymphomas. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03198026	Population
302	NCT02955628	Singapore General Hospital Janssen L. 2017 Feb 14. ClinicalTrials.gov: RICE-ibrutinib in Relapsed DLBCL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02955628	Population
303	NCT02635074	Steven E.Coutre National Cancer Institute (NCI) Stanford University. 2018 Mai 14. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib, Idarubicin and Cytarabine in Treating Patients With Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02635074	Population
304	NCT03045328	Steven E.Coutre Stanford University. 2020 Jul 7. ClinicalTrials.gov: Venetoclax and Ibrutinib in Patients With Relapsed/Refractory CLL or SLL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03045328	Population
305	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 \geq 30 ml/Min Who Have Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (RR-CLL) With or Without TP53 Aberrations. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03226301	Population
306	NCT02352558	Sumitomo Dainippon Pharma Oncology I. 2020 Jul 21. ClinicalTrials.gov: A Study of BBI608 in Adult Patients With Advanced, Refractory Hematologic Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02352558	Population
307	NCT03572634	Sumitomo Dainippon Pharma Oncology I. 2020 Jul 10. ClinicalTrials.gov: Phase ½ Study of TP-0903 (an Inhibitor of AXL Kinase) in Patients With Previously Treated CLL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03572634	Population
308	NCT02912754	Sunnybrook Health Sciences Centre. 2017 Mrz 13. ClinicalTrials.gov: Ruxolitinib Combined With Ibrutinib in Chronic Lymphocytic Leukemia Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02912754	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
309	NCT03708003	Swiss Group for Clinical Cancer Research. 2020 Mrz 13. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib lead-in Followed by Venetoclax Plus Ibrutinib in Patients With RR CLL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03708003	Population
310	NCT02356458	Swiss Group for Clinical Cancer Research European Mantle Cell Lymphoma Network. 2020 Apr 24. ClinicalTrials.gov: Combination of Ibrutinib and Bortezomib to Treat Patients With Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02356458	Population
311	NCT02451111	Swiss Group for Clinical Cancer Research Nordic Lymphoma Group. 2020 Jun 30. ClinicalTrials.gov: Rituximab With or Without Ibrutinib for Patients With Advanced Follicular Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02451111	Population
312	NCT02742090	TG Therapeutics I. 2020 Jul 8. ClinicalTrials.gov: Evaluate the Efficacy and Safety of TGR-1202 in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia Who Are Intolerant to Prior Therapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02742090	Population
313	NCT04016805	TG Therapeutics I. 2020 Jul 8. ClinicalTrials.gov: Study to Assess the Efficacy and Safety of Ublituximab and Umbralisib in Subjects With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Currently Treated With Ibrutinib or Venetoclax. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04016805	Intervention
314	NCT02013128	TG Therapeutics I. 2019 Okt 2. ClinicalTrials.gov: Ublituximab + Ibrutinib in Select B-cell Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02013128	Intervention
315	NCT02301156	TG Therapeutics I. 2020 Jul 8. 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
316	NCT02006485	TG Therapeutics I. 2019 Nov 5. ClinicalTrials.gov: Ublituximab in Combination With TGR-1202 +/- Ibrutinib or Bendamustine in Patients With B-cell Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02006485	Intervention
317	NCT04094051	The First Affiliated Hospital with Nanjing Medical University Xian-Janssen Pharmaceutical Ltd.. 2019 Sep 18. ClinicalTrials.gov: Observational Study of CLL/SLL Treatment and Ibrutinib Treatment of CLL/SLL in Routine Clinical Practice. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04094051	Intervention
318	NCT02055924	The Lymphoma Academic Research Org. 2018 Okt 11. ClinicalTrials.gov: Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibition in B-cell Lymphomas. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02055924	Population
319	NCT02542514	The Lymphoma Academic Research Org. 2020 Mrz 13. ClinicalTrials.gov: Study of Ibrutinib in Patients With Relapsed or Refractory Primary Central Nervous Lymphoma or Intraocular Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02542514	Population
320	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	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
321	NCT04061512	University College L.J.L. 2019 Aug 19. ClinicalTrials.gov: Rituximab and Ibrutinib (RI) Versus Dexamethasone, Rituximab and Cyclophosphamide (DRC) as Initial Therapy for Waldenström's Macroglobulinaemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04061512	Population
322	NCT03751410	University Hospital. 2018 Dez 19. ClinicalTrials.gov: Chronic Ibrutinib Therapy Effect on Left Atrial Function. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03751410	Intervention
323	NCT03399513	University Hospital Muenster Janssen-Cilag. 2020 Jan 9. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib and Standard Immuno-Chemotherapy in Younger, High-Risk Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03399513	Population
324	NCT02824159	University Hospital T. 2020 Jul 30. ClinicalTrials.gov: Association Between Side Effects Occurrence and Concentrations of Ibrutinib and Idelalisib. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02824159	Intervention
325	NCT02899078	University of California DPL. 2020 Feb 25. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib and Nivolumab in Treating Patients With Previously-Treated Metastatic Kidney Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02899078	Population
326	NCT03088878	University of California SDCIFRMCOTI. 2020 Jul 8. ClinicalTrials.gov: A Study of Cirmtuzumab and Ibrutinib in Patients With B-Cell Lymphoid Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03088878	Population
327	NCT02315768	University of California SDPL. 2020 Feb 17. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib in Combination With GA101 (Obinutuzumab) in Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02315768	Intervention
328	NCT03646461	University of California SDPL. 2020 Mrz 10. ClinicalTrials.gov: Trial of Ibrutinib Combined With Nivolumab or Cetuximab to Treat Recurrent/Metastatic HNSCC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03646461	Population
329	NCT02626884	University of Cologne. 2020 Apr 6. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib in Relapsed Nodular Lymphocyte-predominant Hodgkin Lymphoma (NLPHL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02626884	Population
330	NCT03617484	University of Michigan Rogel Cancer Center. 2020 Jun 22. ClinicalTrials.gov: Bortezomib in Combination With Ibrutinib in Ibrutinib Relapsed Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03617484	Population
331	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	Population
332	NCT02640209	University of Pennsylvania. 2020 Mai 7. ClinicalTrials.gov: Pilot Trial Of Autologous T Cells Engineered To Express Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor (CART19) In Combination With Ibrutinib In Patients With Relapsed Or Refractory CD19+ Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Or Small Lymphocytic Lymphoma (SLL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02640209	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
333	NCT02758665	University of Ulm German CLL Study Group Roche Pharma AG Janssen-Cilag Ltd.AbbVie. 2020 Apr 1. ClinicalTrials.gov: Trial of Ibrutinib Plus Venetoclax Plus Obinutuzumab in Patients With CLL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02758665	Intervention
334	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
335	NCT02207062	University of Washington National Cancer Institute (NCI) Janssen Pharmaceuticals. 2020 Jul 15. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Transformed Indolent B-cell Non-Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02207062	Population
336	NCT03379428	US Oncology Research AbbVie Pharmacyclics LLC.. 2020 Feb 10. ClinicalTrials.gov: Trial of Ibrutinib Plus Trastuzumab in HER2-amplified Metastatic Breast Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03379428	Population
337	NCT02869633	Vanderbilt-Ingram Cancer Center National Cancer Institute 2019 Okt 24. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib in Treating Patients With Refractory or Relapsed Lymphoma After Donor Stem Cell Transplant. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02869633	Population
338	NCT03370185	Verastem I. 2020 Mai 15. ClinicalTrials.gov: Phase 2 Study of Duvelisib in Previously Treated Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia /Small Lymphocytic Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03370185	Population
339	NCT02643667	Washington University School of Medicine Pharmacyclics LLC.. 2020 Mrz 16. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib as Neoadjuvant Therapy in Localized Prostate Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02643667	Population
340	NCT03679624	Weill Medical College of Cornell University Janssen Scientific Affairs LMC. 2020 Jul 21. ClinicalTrials.gov: Daratumumab Plus Ibrutinib in Patients With Waldenström's Macroglobulinemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03679624	Population
341	NCT04274738	X4 Pharmaceuticals. 2020 Jun 24. ClinicalTrials.gov: A Study of Mavorixafor in Combination With Ibrutinib in Participants With Waldenström's Macroglobulinemia (WM) Whose Tumors Express Mutations in MYD88 and CXCR4. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04274738	Population
<i>EU Clinical Trials Register</i>			
342	2018-002179-17	AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG. 2020 Jan 6. ClinicalTrialsRegister.eu: A Prospective, Open-Label, Single Arm, Phase 2, Multi-Center Study Evaluating the Efficacy of Venetoclax Plus Ibrutinib in Subjects with T-cell Prolymphocytic Leukemia. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002179-17	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
343	2014-000440-15	Acerta Pharma BV. 2014 Mai 14. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase ½, 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
344	2015-005317-68	Acerta Pharma BV. 2016 Mai 16. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2 Study of the Efficacy and Safety of ACP-196 in Subjects with Relapsed/Refractory CLL and Intolerant of Ibrutinib Therapy. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005317-68	Population
345	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
346	2018-002625-38	ADC Therapeutics SA. 2018 Dez 11. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase ½ Open-Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Loncastuximab Tesirine and Ibrutinib in Patients with Advanced Diffuse Large B-Cell Lymphoma or Mantle Cell Lymphoma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002625-38	Population
347	2018-001366-42	BeiGene L. 2018 Nov 7. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3, Randomized Study of Zanubrutinib (BGB-3111) Compared with Ibrutinib in Patients with Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001366-42	Population
348	2016-002980-33	BeiGene Ltd.. 2017 Feb 21. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3, Randomized, Open-Label, Multicenter Study Comparing the Efficacy and Safety of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitors BGB-3111 and Ibrutinib in Subjects with Waldenström's Macr.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002980-33	Population
349	2014-003056-31	Celgene Corporation. 2015 Mai 18. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase 1/2 Study to Determine the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Single Agent CC-122 and the Combinations of CC-122 and Ibrutinib and CC-122 and Obinutuzumab in Subjects with Chronic Lymph.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003056-31	Intervention
350	2015-003516-21	Celgene International II Sàrl. 2016 Apr 13. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase ½, open label, multicenter study to assess the safety and tolerability of durvalumab (anti-PD-L1 antibody) as monotherapy and in combination therapy in subjects with lymphoma or chronic l.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003516-21	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
351	2015-003429-32	Charité - Univ. 2017 Feb 9. ClinicalTrialsRegister.eu: Ibrutinib (Imbruvica®), Bortezomib (Velcade®) s.c., Rituximab, CHOP for the treatment of elderly patients (age 61-80 years) with CD20+ diffuse large B-cell lymphoma, IPI≥2. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003429-32	Population
352	2014-003740-13	CHU dN. 2015 Sep 11. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase I/II trial of Obinutuzumab, ABT-199 (GDC-0199) plus Ibrutinib in Relapsed / Refractory Mantle Cell Lymphoma patients -OAsIs. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003740-13	Population
353	2015-005572-17	CHU TOUL. 2016 Feb 22. ClinicalTrialsRegister.eu: Assessment in real life of the association and its determinants between adverse events, and plasma concentrations of two protein kinases inhibitors: Ibrutinib (IMBRUVICA™) and idelalisib (ZYDELIG™).. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005572-17	Intervention
354	2014-002714-23	Fondazione GIME. 2015 Jan 7. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase 2 multicenter study to assess the activity and the safety of front-line Ibrutinib plus Rituximab (IR) in unfit patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002714-23	Studientyp
355	2016-004937-26	Fundación PETH. 2017 Jul 13. ClinicalTrialsRegister.eu: A multicenter, non-randomized, open label study to evaluate the efficacy and security of Ibrutinib followed by ofatumumab consolidation in previously untreated patients with Chronic Lymphocytic Leu.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004937-26	Intervention
356	2015-005390-21	GELTAMO. 2016 Feb 19. ClinicalTrialsRegister.eu: Multicentric phase II trial to evaluate the efficacy and safety of Ibrutinib in combination with rituximab, gemcitabine, oxaliplatin and dexamethasone followed by Ibrutinib maintenance in patients w.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005390-21	Population
357	2015-004158-17	GELTAMO (Grupo Cooperativo Español de Linfoma/Trasplante Autólogo de Médula. 2016 Feb 15. ClinicalTrialsRegister.eu: Multicentric phase II trial to evaluate the efficacy and safety of Ibrutinib in combination with rituximab in patients with indolent clinical forms of Mantle Cell Lymphoma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004158-17	Population
358	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 ≥ 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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
359	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 \geq 3) AML and high risk myelodysplasia (MDS). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002855-85	Population
360	2017-002773-19	Incyte Corporation. 2018 Jun 25. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-Label Phase ½ 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
361	2012-000711-88	Janssen-Cilag International NV. 2012 Sep 13. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2, Multicenter, Single-Arm, Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Single-Agent Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, Ibrutinib, in Subjects with Mantle Cell Lymphoma Who Progres.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000711-88	Population
362	2012-004225-24	Janssen-Cilag International NV. 2013 Jan 15. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3b, Multicenter, Open-label, PCI-32765 (Ibrutinib) Long-term Extension Study. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004225-24	Studientyp
363	2012-000601-74	Janssen-Cilag International NV. 2014 Jan 24. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Controlled, Open-Label, Multicenter Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, Ibrutinib, Versus Temsirolimus in Subjects with Relapsed or Refractory Mantle Cell L.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000601-74	Population
364	2012-004056-11	Janssen-Cilag International NV. 2014 Jan 30. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, PCI-32765 (Ibrutinib), in Combination with Bendamustine and Rituximab (BR) in Subjects .. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004056-11	Population
365	2013-000959-40	Janssen-Cilag International NV. 2013 Aug 2. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, PCI-32765 (Ibrutinib), in Combination with Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vi.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000959-40	Population
366	2013-003093-27	Janssen-Cilag International NV. 2013 Dez 18. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor, PCI-32765 (Ibrutinib), in Combination with Either Bendamustine and Rituximab (BR) or Rituxim.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003093-27	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
367	2017-004699-77	Janssen-Cilag International NV. 2018 Jun 4. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Open-label, Phase 3 study of the Combination of Ibrutinib plus Venetoclax versus Chlorambucil plus Obinutuzumab for the First-line Treatment of Subjects with Chronic Lymphocytic Leuke.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004699-77	Intervention
368	2016-000259-28	Janssen-Cilag International NV. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Open-label, Safety and Efficacy Study of Ibrutinib in Pediatric and Young Adult Patients With Relapsed or Refractory Mature B-cell non-Hodgkin Lymphoma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000259-28	Population
369	2014-005299-26	Janssen-Cilag International NV. 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
370	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
371	2012-000600-15	Janssen-Cilag International NV. 2012 Sep 5. ClinicalTrialsRegister.eu: Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 3 Study of Ibrutinib, a Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, in Combination with Bendamustine and Rituximab (BR) in Subjects With Relapsed or.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000600-15	Population
372	2015-005008-27	Kite Pharma I. 2018 Aug 16. 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
373	2018-001923-38	Kite Pharma I. 2019 Mai 6. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase ½ 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
374	2014-005164-15	Klinikum der Univ. 2015 Dez 22. ClinicalTrialsRegister.eu: A prospective multicenter Phase 2 Study of the Chemotherapy-free Combination of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor, PCI-32765 (Ibrutinib) in Combination with Obinutuzumab (GA 101) in Patients.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005164-15	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
375	2014-001363-12	Klinikum der Univ. 2016 Mrz 24. ClinicalTrialsRegister.eu: autologous Transplantation after a Rituximab/Ibrutinib/Ara-c containing iNduction in Generalized mantle cell Lymphoma Ö_ a randomized European MCL Network trial. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001363-12	Population
376	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	Intervention
377	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
378	2015-002915-14	MorphoSys AG. 2015 Dez 30. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase II, Two Cohort, Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Safety and Preliminary Efficacy of MOR00208 Combined with Idelalisib or Venetoclax in Patients with Relapsed or Refractory CLL/. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002915-14	Population
379	2013-005541-36	Nordic Lymphoma Group. 2014 Nov 27. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase II trial of ibrutinib, lenalidomide and rituximab for patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005541-36	Population
380	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
381	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
382	2016-002966-29	Novartis Pharma AG. 2019 Mrz 29. ClinicalTrialsRegister.eu: Tisagenlecleucel versus standard of care in adult patients with relapsed or refractory aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma: A randomized, open label, phase III trial (BELINDA). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002966-29	Population
383	2013-005478-22	Pharmacyclics I. 2014 Jul 4. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study of Ibrutinib or Placebo in Combination With Rituximab in Subjects with Previously Treated WaldenströmÖ_Ts Macroglobulinemia. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005478-22	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
384	2012-003967-23	Pharmacyclics I. 2013 Feb 5. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Multicenter, Open-label, Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor PCI-32765 versus Chlorambucil in Patients 65 Years or Older with Treatment-naive Chronic Lymphocytic L.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003967-23	Intervention
385	2012-003968-44	Pharmacyclics I. 2013 Feb 5. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-label Extension Study in Patients 65 Years or Older with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) or Small Lymphocytic Lymphoma (SLL) Who Participated in Study PCYC-1115-CA (PCI-32765 versus Chlo.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003968-44	Studientyp
386	2010-022939-11	Pharmacyclics I. 2011 Mai 17. ClinicalTrialsRegister.eu: Multicenter phase 2 study of Bruton's tyrosine kinase (Btk) inhibitor, PCI-32765, in relapsed or refractory mantle cell lymphoma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022939-11	Population
387	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 Diffuse.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004341-17	Population
388	2013-003561-34	Pharmacyclics LLC. 2014 Jan 7. ClinicalTrialsRegister.eu: A Multicenter, Open-Label, Phase 2 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, Ibrutinib, in Subjects with Relapsed/Refractory Marginal Zone Lymphoma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003561-34	Population
389	2016-003202-14	Pharmacyclics LLC. 2017 Apr 12. ClinicalTrialsRegister.eu: A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, Ibrutinib, in Combination with Rituximab versus Placebo in Combination wit.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003202-14	Population
390	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
391	2015-002191-25	Pharmacyclics LLC. 2016 Mrz 31. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized Multicenter Study of Ibrutinib in Combination with Pomalidomide and Dexamethasone in Subjects with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002191-25	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
392	2016-003286-26	Pharmacyclics LLC. 2017 Apr 18. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Double-Blind Phase 3 Study of Ibrutinib in Combination With Corticosteroids versus Placebo in Combination With Corticosteroids in Subjects with New Onset Chronic Graft Versus Host Dis.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003286-26	Population
393	2015-000905-38	Pharmacyclics LLC. 2015 Dez 17. ClinicalTrialsRegister.eu: A randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled, Phase 3 study of the Bruton [®] Ts Tyrosine Kinase inhibitor ibrutinib in combination with nab-paclitaxel and gemcitabine versus placebo in c.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000905-38	Population
394	2014-002069-31	Pharmacyclics LLC. 2014 Nov 11. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Multicenter, Open-label, Phase 3 Study of the Bruton [®] Ts Tyrosine Kinase Inhibitor Ibrutinib in Combination with Obinutuzumab versus Chlorambucil in Combination with Obinutuzumab in Sub.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002069-31	Intervention
395	2012-004476-19	Pharmacyclics LLC. 2013 Jan 25. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-label, Single arm, Multicenter Phase 2 Study of the Bruton [®] Ts Tyrosine Kinase Inhibitor PCI-32765 (Ibrutinib) in Patients with Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Ly.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004476-19	Population
396	2017-004558-41	Pharmacyclics LLC. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase ½ Dose Finding, Safety and Efficacy Study of Ibrutinib in Pediatric Subjects with Chronic Graft Versus Host Disease (cGVHD). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004558-41	Population
397	2016-002293-12	Pharmacyclics LLC. 2017 Mrz 6. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase 2 study of the combination of ibrutinib plus venetoclax in subjects with treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia / small lymphocytic lymphoma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002293-12	Intervention
398	2017-000129-12	Pharmacyclics LLC. 2017 Okt 10. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase 3 Study of Ibrutinib in Combination with Venetoclax in Subjects with Mantle Cell Lymphoma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000129-12	Population
399	2012-000694-23	Pharmacyclics LLC an Abbvie Company. 2012 Aug 8. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Multicenter, Open-label, Phase 3 Study of the Bruton [®] Ts Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor Ibrutinib versus Ofatumumab in Patients with Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000694-23	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
400	2015-005105-36	Pharmacyclics SG. 2016 Mai 26. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-label study of Ibrutinib in Combination with Bortezomib and Dexamethasone in Subjects with Relapsed or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005105-36	Population
401	2016-004356-30	Pharmacyclics Switzerland GmbH aAc. 2020 Mrz 11. 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	Population
402	2015-000832-13	Plymouth Hospitals NHS. 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
403	2018-003465-33	Polish Lymphoma Research Group -. 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
404	2016-003579-22	Roche Farma SA. 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
405	2014-003893-17	SAKK SGfCCR. 2017 Nov 23. ClinicalTrialsRegister.eu: Combination of ibrutinib and bortezomib followed by ibrutinib maintenance to treat patients with relapsed and refractory mantle cell lymphoma; a multicenter Phase I/II trial. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003893-17	Population
406	2015-001487-19	Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK). 2016 Apr 7. ClinicalTrialsRegister.eu: Rituximab with or without Ibrutinib for untreated patients with advanced follicular lymphoma in need of therapy. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001487-19	Population
407	2015-005525-39	The Royal Marsden NHS Foundation. 2016 Mai 19. ClinicalTrialsRegister.eu: Proof-of-concept study of ibrutinib in c-MYC and HER2 amplified gastroesophageal carcinoma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005525-39	Population
408	2016-004718-90	Therapeutics TG. 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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
409	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
410	2017-003256-22	Universitätsklinikum M. 2018 Mrz 22. ClinicalTrialsRegister.eu: Ibrutinib and Standard Immuno-Chemotherapy (R-CHOEP-14) In Younger, High-Risk Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003256-22	Population
411	2019-001261-33	University College London. 2019 Nov 5. ClinicalTrialsRegister.eu: Randomised phase II/III study of Rituximab and Ibrutinib (RI) versus Dexamethasone, Rituximab and Cyclophosphamide (DRC) as initial therapy for Waldenström's macroglobulinaemia. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001261-33	Population
412	2015-004606-41	University Hospital Ulm. 2016 Aug 11. ClinicalTrialsRegister.eu: A PROSPECTIVE, OPEN-LABEL, MULTICENTRE PHASE-II TRIAL OF IBRUTINIB PLUS VENETOCLAX PLUS OBINUTUZUMAB IN PHYSICALLY FIT (CIRS ≤ 6 & NORMAL CREATININE CLEARANCE) OR UNFIT (CIRS >6 OR CREATININE CLEAR.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004606-41	Intervention
413	2017-004362-95	University Hospital Ulm. 2019 Apr 12. ClinicalTrialsRegister.eu: Efficacy of first line Bortezomib, Rituximab, Ibrutinib (B-RI) for patients with treatment naive Waldenström's Macroglobulinemia. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004362-95	Population
414	2012-003631-36	University of Birmingham. 2015 Feb 10. ClinicalTrialsRegister.eu: CALiBRE: Assessment of the Mechanism of Action of idelalisib (CAL-101) in B-cell Receptor Pathway Inhibition in CLL. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003631-36	Intervention
415	2012-003608-11	University of Birmingham. 2014 Feb 20. ClinicalTrialsRegister.eu: ICI-CLL: Assessment of the Mechanism of Action of Ibrutinib (PCI-32765) in B-cell Receptor Pathway Inhibition in CLL. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003608-11	Intervention
416	2015-005454-35	University of Birmingham. 2016 Sep 23. ClinicalTrialsRegister.eu: Risk-stratified sequential Treatment with Ibrutinib and Rituximab (IR) and IR-CHOP for De-novo post-transplant Lymphoproliferative disorder (PTLD). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005454-35	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
417	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 Richter's Syndrome (RS) and a platform for initial investigation.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004401-40	Intervention
418	2015-004936-36	University of Cologne. 2016 Nov 8. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase 3 multicenter, randomized, prospective, open-label trial of standard chemoimmunotherapy (FCR/BR) versus rituximab plus venetoclax (RVE) versus obinutuzumab (GA101) plus venetoclax (GVE) vs.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004936-36	Intervention
419	2013-003211-22	University of Cologne. 2014 Mrz 31. ClinicalTrialsRegister.eu: A Placebo-Controlled, Double-Blind, Randomized, Multicenter, Three Arm Phase III Trial to Compare the Efficacy and Safety of Ibrutinib vs. Placebo in Previously Untreated Binet Stage A CLL Patients.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003211-22	Intervention
420	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	Intervention
421	2014-000569-35	University of Cologne. 2014 Dez 29. ClinicalTrialsRegister.eu: A prospective, open-label, multicentre phase-II trial to evaluate the efficacy and safety of a sequential regimen of bendamustine followed by GA101 and ibrutinib (BIG) followed by ibrutinib and GA1.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000569-35	Intervention
422	2014-000590-39	University of Cologne. 2016 Jan 25. ClinicalTrialsRegister.eu: A prospective, open-label, multicentre phase-II trial to evaluate the efficacy and safety of a sequential regimen of bendamustine followed by ofatumumab and ibrutinib followed by ibrutinib and ofat.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000590-39	Intervention
423	2015-003128-30	University of Cologne. 2016 Mai 19. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase II trial of the Btk-inhibitor Ibrutinib in patients with relapsed nodular lymphocyte-predominant Hodgkin Lymphoma (NLPHL). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003128-30	Population
424	2013-001944-76	University of Leeds. 2014 Jun 23. ClinicalTrialsRegister.eu: FLAIR: Front-Line therapy in CLL: Assessment of Ibrutinib + Rituximab. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001944-76	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
<i>International Clinical Trials Registry Platform (WHO)</i>			
425	NCT03873493	AbbVie.WHO ICTRP: A Study Evaluating the Efficacy of Venetoclax Plus Ibrutinib in Subjects With T-cell Prolymphocytic Leukemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03873493	Population
426	NCT04375397	AbbVie.WHO ICTRP: Study of Oral Ibrutinib Capsules to Assess Respiratory Failure in Adult Participants With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) and Pulmonary Injury. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04375397	Population
427	NCT04477486	AbbVie.WHO ICTRP: Study to Assess Effect of Oral Venetoclax Tablet in Combination With Oral Ibrutinib Capsule on Best Overall Response of Complete Response in Adult Japanese Participants With Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04477486	Population
428	EUCTR2015-005317-68-GB	Acerta Pharma BV.WHO ICTRP: A Phase 2 Study of the Efficacy and Safety of ACP-196 in Subjects with Relapsed/Refractory CLL and Intolerant of Ibrutinib Therapy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005317-68-GB	Population
429	EUCTR2014-005530-64-GB	Acerta Pharma BV.WHO ICTRP: 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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005530-64-GB	Population
430	NCT02735876	Acerta Pharma BV. WHO ICTRP: A Study of Acalabrutinib in Combination With Rituximab Versus Ibrutinib Versus Acalabrutinib in Subjects With Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02735876	Population
431	NCT02717611	Acerta Pharma BV. WHO ICTRP: A Study of ACP-196 (Acalabrutinib) in Subjects With Relapsed/Refractory CLL and Intolerant of Ibrutinib Therapy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02717611	Population
432	NCT03684694	ADC Therapeutics SA. WHO ICTRP: Safety and Efficacy Study of Loncastuximab Tesirine + Ibrutinib in Diffuse Large B-Cell or Mantle Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03684694	Population
433	NCT03478514	Alliance Foundation. WHO ICTRP: Phase II Palbociclib +Ibrutinib in Mantle Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03478514	Population
434	NCT03702725	Alliance Foundation. WHO ICTRP: Study of Ibrutinib in Combination With Revlimid/Dexamethasone in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03702725	Population
435	NCT02321540	Anderson Cancer Center. WHO ICTRP: A Phase I/II Study of Ibrutinib in Previously Treated Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutant Non-Small Cell Lung Cancer. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02321540	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
436	NCT02801578	Anderson Cancer Center. WHO ICTRP: A Study of Different Doses of Ibrutinib in Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02801578	Intervention
437	NCT04189757	Anderson Cancer Center. WHO ICTRP: Acalabrutinib for the Treatment of Ibrutinib-Intolerant Mantle Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04189757	Population
438	NCT01880567	Anderson Cancer Center. WHO ICTRP: Ibrutinib and Rituximab in Treating Patients With Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma or Older Patients With Newly Diagnosed Mantle Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01880567	Population
439	NCT03207555	Anderson Cancer Center. WHO ICTRP: Ibrutinib as Early Therapy in Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03207555	Intervention
440	NCT02532257	Anderson Cancer Center. WHO ICTRP: Ibrutinib in Combination With Rituximab and Lenalidomide in Treating Patients With Previously Untreated, Stage II-IV Follicular Lymphoma or Marginal Zone Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02532257	Population
441	NCT03282396	Anderson Cancer Center. WHO ICTRP: Ibrutinib in Treating Participants With Untreated High Risk Smoldering Mantle Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03282396	Population
442	NCT03232307	Anderson Cancer Center. WHO ICTRP: Ibrutinib Plus Rituximab and Lenalidomide in Treating Elderly Participants With Newly Diagnosed Mantle Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03232307	Population
443	NCT02272686	Anderson Cancer Center. WHO ICTRP: Ibrutinib Post Stem Cell Transplantation (SCT) in Double-Hit B-Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02272686	Population
444	NCT02007044	Anderson Cancer Center. WHO ICTRP: Ibrutinib With or Without Rituximab in Treating Patients With Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02007044	Population
445	NCT02629809	Anderson Cancer Center. WHO ICTRP: Ibrutinib, Fludarabine Phosphate, Cyclophosphamide, and Obinutuzumab in Treating Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02629809	Intervention
446	NCT02427620	Anderson Cancer Center. WHO ICTRP: Ibrutinib, Rituximab, and Consolidation Chemotherapy in Treating Young Patients With Newly Diagnosed Mantle Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02427620	Population
447	NCT03710772	Anderson Cancer Center. WHO ICTRP: Ibrutinib, Rituximab, Venetoclax, and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Newly Diagnosed Mantle Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03710772	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
448	NCT03770416	Anderson Cancer Center. WHO ICTRP: Nivolumab and Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Central Nervous System Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03770416	Population
449	NCT02420912	Anderson Cancer Center. WHO ICTRP: Nivolumab and Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed, Refractory, or High-Risk Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia, Small Lymphocytic Lymphoma, or Richter Transformation. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02420912	Intervention
450	NCT03219047	Anderson Cancer Center. WHO ICTRP: Patient-Derived Xenografts in Personalizing Treatment for Patients With Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03219047	Population
451	NCT01520519	Anderson Cancer Center. WHO ICTRP: 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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01520519	Studientyp
452	NCT01752426	Anderson Cancer Center. WHO ICTRP: 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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01752426	Intervention
453	NCT02636322	Anderson Cancer Center. WHO ICTRP: Smart Start: A Phase II Study of Rituximab, Lenalidomide, and Ibrutinib. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02636322	Population
454	NCT02950038	Anderson Cancer Center. WHO ICTRP: Study of Ibrutinib Followed by Ibrutinib in Combination With Nivolumab in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02950038	Population
455	NCT02269085	Anderson Cancer Center. WHO ICTRP: Trial of PCI-32765 (BTK Inhibitor) in Combination With Carfilzomib in Relapse/Refractory Mantle Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02269085	Population
456	NCT03128879	Anderson Cancer Center. WHO ICTRP: Venetoclax and Ibrutinib in Treating Participants With High-Risk Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03128879	Intervention
457	NCT02756897	Anderson Cancer Center. WHO ICTRP: Venetoclax and Ibrutinib in Treating Patients With Chronic or Small Lymphocytic Leukemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02756897	Intervention
458	NCT03267186	Andrew R. WHO ICTRP: Ibrutinib in Preventing Acute Leukemia in Patients After Reduced-Intensity Conditioning and Stem Cell Transplant. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03267186	Population
459	NCT03149315	Ann & Robert HLCH. WHO ICTRP: Inhibition of Anaphylaxis by Ibrutinib. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03149315	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
460	NCT04419389	Apra T. WHO ICTRP: APR-246 in Combination With Ibrutinib or Venetoclax-R in Subjects With TP53-Mutant R/R Non Hodgkin Lymphomas (NHL). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04419389	Population
461	NCT01644253	Aptevo T. WHO ICTRP: Phase 1b Safety and Efficacy Study of TRU-016. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01644253	Intervention
462	NCT04260217	Ascentage Pharma Group Inc.. WHO ICTRP: APG-2575 Single Agent or in Combination With Ibrutinib or Rituximab in Patients With Waldenström Macroglobulinemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04260217	Population
463	NCT02780830	AstraZeneca. WHO ICTRP: AZD2014 Plus Novel Anti-Cancer Agents in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02780830	Population
464	ACTRN12615000551594	Australasian Leukaemia and Lymphoma Group. WHO ICTRP: A Phase II Study of Ibrutinib, Rituximab and mini-CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone) therapy in very elderly patients with newly diagnosed Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12615000551594	Population
465	ACTRN12618001541291	Australasian Leukaemia and Lymphoma Group. 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	Intervention
466	NCT02824029	Barbara Ann Karmanos Cancer Institute. WHO ICTRP: Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02824029	Population
467	NCT02455297	Bayer. WHO ICTRP: Phase IIa Study of Copanlisib in Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma (MCL). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02455297	Population
468	NCT03734016	BeiGene. WHO ICTRP: A Study of Zanubrutinib (BGB-3111) Versus Ibrutinib in Participants With Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03734016	Population
469	NCT04116437	BeiGene. WHO ICTRP: Zanubrutinib (BGB-3111) in Participants With Previously Treated B-Cell Lymphoma Intolerant of Prior Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor (BTKi) Treatment. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04116437	Population
470	EUCTR2018-001366-42-FR	BeiGene L. WHO ICTRP: A study of Zanubrutinib Compared with Ibrutinib in patients with Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001366-42-FR	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
471	EUCTR2018-001366-42-ES	BeiGene L. WHO ICTRP: A study of Zanubrutinib Compared with Ibrutinib in patients with Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001366-42-ES	Population
472	EUCTR2016-002980-33-DE	BeiGene Ltd.. WHO ICTRP: A Phase 3, Randomized, Open-Label, Multicenter Study Comparing the Efficacy and Safety of the medications BGB-3111 and Ibrutinib in Subjects with Waldenströms Macroglobulinemia (WM). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002980-33-DE	Population
473	NCT02759016	Boehringer I. WHO ICTRP: 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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02759016	Population
474	NCT02553941	Brian J. WHO ICTRP: Ibrutinib and Azacitidine for Treatment of Higher Risk Myelodysplastic Syndrome. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02553941	Population
475	NCT02997761	Brian J. WHO ICTRP: Ibrutinib and Blinatumomab in Treating Patients With Relapsed or Refractory B Acute Lymphoblastic Leukemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02997761	Population
476	NCT03359460	Brian J. WHO ICTRP: Ibrutinib and Lenalidomide in Treating Patients With Myelodysplastic Syndrome. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03359460	Population
477	NCT02414022	Canadian Cancer Trials Group. WHO ICTRP: Economic Analysis of Alliance A041202 CLL Study. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02414022	Intervention
478	NCT02436707	Canadian Cancer Trials Group. WHO ICTRP: Novel Combination Therapy in the Treatment of Relapsed and Refractory Aggressive B-Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02436707	Population
479	NCT03535350	Case Comprehensive Cancer Center. WHO ICTRP: Ibrutinib With Radiation and Temozolomide in Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03535350	Population
480	NCT02406742	Celgene. WHO ICTRP: A Phase ½, Open-label, Dose Finding Study to Evaluate CC-122 in Combination With Ibrutinib and Obinutuzumab in Subjects With Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02406742	Intervention
481	NCT03310619	Celgene. WHO ICTRP: A Safety and Efficacy Trial of JCAR017 Combinations in Subjects With Relapsed/Refractory B-cell Malignancies (PLATFORM). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03310619	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
482	NCT02733042	Celgene. WHO ICTRP: A Study to Determine Dose, Safety, and Efficacy of Durvalumab as Monotherapy and in Combination Therapy in Subjects With Lymphoma or Chronic Lymphocytic Leukemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02733042	Intervention
483	NCT02341781	Celgene. WHO ICTRP: Observational Study of Lenalidomide in Subjects With Mantle Cell Lymphoma Who Failed Ibrutinib Treatment. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02341781	Population
484	EUCTR2014-003056-31-AT	Celgene Corporation. WHO ICTRP: A clinical study to determine how the drug CC-122 works in the body and to see if it is safe and if it works, when given alone, or in combination with Ibrutinib, or in combination with Obinutuzumab, for people who have Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003056-31-AT	Intervention
485	EUCTR2015-003516-21-GB	Celgene International II Sàrl. WHO ICTRP: A study to assess the safety and tolerability of durvalumab as monotherapy and in combination therapy in people with lymphoma or chronic lymphocytic leukemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003516-21-GB	Intervention
486	NCT03514017	Center and Research Institute. WHO ICTRP: Ibrutinib and PD-1 Blockade in High Risk Lymphocytic Leukemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03514017	Intervention
487	NCT03332498	Center and Research Institute. WHO ICTRP: Pembrolizumab in Combination With Ibrutinib for Advanced, Refractory Colorectal Cancers. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03332498	Population
488	NCT02575300	Center and Research Institute. WHO ICTRP: Phase II Study of Ibrutinib in Advanced Carcinoid and Pancreatic Neuroendocrine Tumors. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02575300	Population
489	EUCTR2015-003429-32-DE	Charité - Univ. WHO ICTRP: Ibrutinib (Imbruvica®), Bortezomib (Velcade®) s.c., Rituximab, CHOP for the treatment of elderly patients (age 61-80 years) with CD20+ diffuse large B-cell lymphoma, IPI≥2. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003429-32-DE	Population
490	KCT0004518	Chonnam National University Hospital Hwasun Hospital. WHO ICTRP: Clinical efficacy and safety of IBER salvage treatment followed by ibrutinib maintenance for transplant-ineligible patients with relapsed or refractory primary central nervous system lymphoma (PCNSL): a multicenter, single-arm, prospective phase II study. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0004518	Population
491	NCT04263480	Christian B. WHO ICTRP: Efficacy of Carfilzomib in Combination With Ibrutinib in Waldenström's Macroglobulinemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04263480	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
492	NCT03620903	Christian B. WHO ICTRP: Efficacy of First Line B-RI for Treatment Naive Waldenström's Macroglobulinemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03620903	Population
493	EUCTR2014-003740-13-FR	CHU dN. WHO ICTRP: A phase I/II trial of Obinutuzumab, ABT-199 (GDC-0199) plus Ibrutinib in Relapsed / Refractory Mantle Cell Lymphoma patients - OAsIs. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003740-13-FR	Population
494	EUCTR2015-005572-17-FR	CHU TOUL. WHO ICTRP: Assessment in real life between adverse events, and plasma concentrations of two drugs used in blood cancer: Ibrutinib (IMBRUVICA [®]) and idelalisib (ZYDELIG [®]). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005572-17-FR	Intervention
495	NCT03440567	City of Hope Medical Center. WHO ICTRP: Avelumab, Utomilumab, Rituximab, Ibrutinib, and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma or Mantle Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03440567	Population
496	NCT02744612	City of Hope Medical Center. WHO ICTRP: Ibrutinib and Brentuximab Vedotin in Treating Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02744612	Population
497	NCT03479268	City of Hope Medical Center. WHO ICTRP: Pevonedistat and Ibrutinib in Treating Participants With Relapsed or Refractory CLL or Non-Hodgkin Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03479268	Population
498	NCT03129828	Clemens S. WHO ICTRP: Ibrutinib, Bortezomib and Rituximab-CHOP for the Treatment of Elderly Patients With CD20+ DLBCL, IPI = 2. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03129828	Population
499	NCT02419560	Craig Portell MD. WHO ICTRP: Optimal Dose Finding Study ABT-199 and Ibrutinib in MCL. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02419560	Population
500	NCT02268851	Dana-Farber Cancer Institute. WHO ICTRP: A Phase I/Ib Safety and Efficacy Study of the PI3K-delta Inhibitor TGR-1202 and Ibrutinib in Patients With CLL or MCL. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02268851	Intervention
501	NCT02251548	Dana-Farber Cancer Institute. WHO ICTRP: A Phase II Study of Ibrutinib Plus FCR in Previously Untreated, Younger Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02251548	Intervention
502	NCT02537613	Dana-Farber Cancer Institute. WHO ICTRP: A Study of Ibrutinib + Obinutuzumab in Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02537613	Population
503	NCT03225716	Dana-Farber Cancer Institute. WHO ICTRP: A Study of Ulocuplumab And Ibrutinib in Symptomatic Patients With Mutated CXCR4 Waldenström's Macroglobulinemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03225716	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
504	NCT02787369	Dana-Farber Cancer Institute. WHO ICTRP: ACY-1215 in Combination With BCR Pathway Inhibitors in Relapsed CLL. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02787369	Population
505	NCT04043845	Dana-Farber Cancer Institute. WHO ICTRP: ERK ½ Signaling in Ibrutinib Resistant B-cell Malignancies. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04043845	Intervention
506	NCT01614821	Dana-Farber Cancer Institute. WHO ICTRP: Ibrutinib (PCI-32765) in Waldenstrom's Macroglobulinemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01614821	Population
507	NCT04273139	Dana-Farber Cancer Institute. WHO ICTRP: Ibrutinib + Venetoclax in Untreated WM. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04273139	Population
508	NCT04421560	Dana-Farber Cancer Institute. WHO ICTRP: Pembrolizumab, Ibrutinib and Rituximab in PCNSL. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04421560	Population
509	NCT02604511	Dana-Farber Cancer Institute. WHO ICTRP: Study of Ibrutinib in Patients With Symptomatic, Previously Untreated Waldenstrom's Macroglobulinemia, and Impact on Tumor Genomic Evolution Using Whole Genome Sequencing. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02604511	Population
510	NCT03454165	Dartmouth-Hitchcock Medical Center. WHO ICTRP: A Study of BNC105P Combined With Ibrutinib. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03454165	Intervention
511	NCT03689894	Dartmouth-Hitchcock Medical Center. WHO ICTRP: Ibrutinib Plus Rituximab for cGVHD Following Allo-SCT. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03689894	Population
512	NCT04066920	Deok-Hwan Y. WHO ICTRP: IBER Salvage Treatment Followed by Ibrutinib Maintenance for Relapsed or Refractory PCNSL. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04066920	Population
513	DRKS00009776	Dreyling M. WHO ICTRP: Autologous Transplantation After a Rituximab/Ibrutinib/Ara-c Containing iNduction in Generalized Mantle Cell Lymphoma - a Randomized European Mcl Network Trial. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00009776	Population
514	NCT02614508	Emory University. WHO ICTRP: Buparlisib and Ofatumumab or Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02614508	Population
515	NCT02973399	Esanex Inc.. WHO ICTRP: Efficacy and Safety of SNX-5422 Added to an Established Dose of Ibrutinib in CLL. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02973399	Intervention
516	NCT02914327	Esanex Inc.. WHO ICTRP: Safety and Activity of SNX-5422 Plus Ibrutinib in CLL. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02914327	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
517	NCT03827603	Eugene N. WHO ICTRP: Ibrutinib in Steroid Refractory Autoimmune Hemolytic Anemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03827603	Population
518	NCT04407845	European Georges PH. WHO ICTRP: Atrial Fibrillation in Patients Receiving Ibrutinib. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04407845	Intervention
519	NCT03633045	Federal State Budgetary Institution. WHO ICTRP: Observational Study of Ibrutinib Use in CLL. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03633045	Intervention
520	NCT03731234	Fondazione Italiana Linfomi ONLU. WHO ICTRP: Ibrutinib + R-CHOP Followed by Ibrutinib Maintenance. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03731234	Intervention
521	NCT02670317	Fondazione Italiana Linfomi ONLU. WHO ICTRP: Phase II Study About Combination CHOP-21, Obinutuzumab and Ibrutinib in Untreated Young High Risk DLBCL Patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02670317	Population
522	NCT02662296	Fred Hutchinson Cancer Research Center. WHO ICTRP: 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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02662296	Population
523	NCT04010968	French Innovative Leukemia Org. WHO ICTRP: Evaluation of Risk-Adapted and MRD-Driven Strategy for Untreated Fit Patients With Intermediate Risk Chronic Lymphocytic Leukemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04010968	Population
524	NCT03734198	French Innovative Leukemia Org. WHO ICTRP: Evaluation of the Safety and Efficacy of the Association of Ibrutinib and Daratumumab in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia With p53 Dysfunction. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03734198	Population
525	NCT02666898	French Innovative Leukemia Org. WHO ICTRP: Phase II Trial GA101 Inbrutinib B CLL. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02666898	Intervention
526	NCT03502876	French Innovative Leukemia Org. WHO ICTRP: Tolerance and Resistance to Ibrutinib in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03502876	Intervention
527	EUCTR2016-004937-26-ES	Fundacion PETH. WHO ICTRP: A study to evaluate the efficacy and safety of ibrutinib and ofatumumab in untreated patients with chronic lymphocytic leukemia or small cell lymphocytic lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004937-26-ES	Intervention
528	EUCTR2015-005390-21-ES	GELTAMO. WHO ICTRP: Multicentric phase II trial to evaluate the efficacy and safety of Ibrutinib in combination with rituximab, gemcitabine, oxaliplatin and dexamethasone followed by Ibrutinib maintenance in patients with refractory/relapsed non-GCB diffuse large B-cell lymphoma non candidates to ASCT. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005390-21-ES	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
529	EUCTR2015-004158-17-ES	GELTAMO (Grupo Cooperativo Español de Llinfoma/Trasplante Autólogo de Médula. WHO ICTRP: Multicentric phase II trial to evaluate the efficacy and safety of Ibrutinib in combination with rituximab in patients with indolent clinical forms of Mantle Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004158-17-ES	Population
530	NCT02956382	Georgetown University. WHO ICTRP: Ibrutinib and Venetoclax in Relapsed and Refractory Follicular Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02956382	Population
531	NCT02200848	Georgetown University. WHO ICTRP: Phase I Study of Lenalidomide, Rituximab and Ibrutinib in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02200848	Population
532	DRKS00011771	German CLL Study Group. WHO ICTRP: A Phase 3 Multicenter, Randomized, Prospective, Open-label Trial of Standard Chemoimmunotherapy (FCR/BR) Versus Rituximab Plus Venetoclax (RvE) Versus Obinutuzumab (GA101) Plus Venetoclax (GvE) Versus Obinutuzumab Plus Ibrutinib Plus Venetoclax (GIVe) in Fit Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Without Del(17p) or TP53 Mutation. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00011771	Intervention
533	NCT02863718	German CLL Study Group. WHO ICTRP: Ibrutinib in Previously Untreated Binet Stage A Chronic Lymphocytic Leukemia With Risk of Disease Progression. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02863718	Intervention
534	NCT02345863	German CLL Study Group. WHO ICTRP: Sequential Regimen of Bendamustin [B] Followed by GA101 and Ibrutinib [I] in CLL Patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02345863	Intervention
535	NCT02689141	German CLL Study Group. WHO ICTRP: Sequential Regimen of Bendamustin-Debulking Followed by Ofatumumab and Ibrutinib in CLL Patients (CLL2-BIO). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02689141	Intervention
536	NCT03755947	Grupo Cooperativo de Hemopatías Malignas. WHO ICTRP: Ibrutinib, Obinutuzumab and Venetoclax for Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03755947	Intervention
537	NCT02682641	Grupo Español dL. WHO ICTRP: Ibrutinib in Combination With Rituximab in Patients With Indolent Clinical Forms of MCL. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02682641	Population
538	NCT02692248	Grupo Español dL. WHO ICTRP: Ibrutinib in Patients With Refractory/Relapsed Non-GCB Diffuse Large B-cell Lymphoma Non-candidates to Autologous Stem Cell Transplantation. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02692248	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
539	NCT02582320	Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto. WHO ICTRP: Clinical-biological Characteristics and Outcome of Chronic Lymphocytic Leukemia Under Ibrutinib-named Patient Program. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02582320	Intervention
540	NCT02388048	Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto. WHO ICTRP: Ofatumumab & Ibrutinib + Allogeneic Bone Marrow Transplant or Consolidation in High Risk Chronic Lymphocytic Leukemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02388048	Intervention
541	NCT02232386	Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto. WHO ICTRP: Phase 2 Study to Assess Activity & Safety of Front-line Ibrutinib + Rituximab in Unfit Chronic Lymphocytic Leukemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02232386	Studientyp
542	NCT03528941	Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto. WHO ICTRP: The Incidence of Hepatitis B Reactivations in Patients Affected by Chronic Lymphocytic Leukemia With Ibrutinib. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03528941	Intervention
543	NCT03136497	Hackensack MH. WHO ICTRP: A Study of ABT-199 Plus Ibrutinib and Rituximab in Patients With Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03136497	Population
544	NCT02446236	Hackensack MH. WHO ICTRP: Dose Finding Study of Ibrutinib Plus Lenalidomide / Rituximab in Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02446236	Population
545	NTR6249	HOVON Data Center. WHO ICTRP: A prospective, multicenter, phase-II trial of ibrutinib plus venetoclax in patients with creatinine clearance \geq 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
546	EUCTR2015-002855-85-NL	HOVON Foundation. WHO ICTRP: A randomized study to assess the tolerability and efficacy of the addition of ibrutinib to 10-day decitabine treatment in patients with AML and high risk myelodysplasia (MDS), UNFIT for intensive chemotherapy, aged \geq 66 years. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002855-85-NL	Population
547	EUCTR2016-002599-29-DK	HOVON Foundation. WHO ICTRP: A trial evaluating treatment with ibrutinib plus venetoclax in patients with creatinine clearance = 30 ml/min who have relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia (RR-CLL). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002599-29-DK	Population
548	NCT02943473	Icahn School of Medicine at Mount Sinai. WHO ICTRP: Study on the Effect of Ibrutinib on High Risk Smoldering Multiple Myeloma Patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02943473	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
549	EUCTR2017-002773-19-BE	Incyte Corporation. WHO ICTRP: A study evaluating the impact of Itacitinib when added to Ibrutinib for the treatment of relapsed or refractory diffuse large B-Cell lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002773-19-BE	Population
550	EUCTR2017-002773-19-GB	Incyte Corporation. WHO ICTRP: A study evaluating the impact of Itacitinib when added to Ibrutinib for the treatment of relapsed or refractory diffuse large B-Cell lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002773-19-GB	Population
551	NCT02760485	Incyte Corporation. WHO ICTRP: A Study of Itacitinib (INCB039110) in Combination With Ibrutinib in Subjects With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02760485	Population
552	NCT03112603	Incyte Corporation. WHO ICTRP: 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). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03112603	Population
553	NCT03424122	Incyte Corporation. WHO ICTRP: INCB050465 in Combination With Rituximab, Bendamustine and Rituximab, or Ibrutinib in Participants With Previously Treated B-Cell Lymphoma (CITADEL-112). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03424122	Population
554	NCT02557516	Innate P. WHO ICTRP: Combination Study of IPH2201 (Monalizumab) With Ibrutinib in Relapsed, Refractory or Previously Untreated CLL. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02557516	Intervention
555	NCT04446962	Institut C. WHO ICTRP: LOC-R01 Study of Lenalidomide and Ibrutinib in Association With Rituximab-Methotrexate Procarbazine Vincristin (R-MPV). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04446962	Intervention
556	NCT03469895	Institut P. WHO ICTRP: Autoimmune Cytopenia and BcR Inhibitors. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03469895	Population
557	NCT03980002	Institute of Hematology;Blood DH. WHO ICTRP: A Prospective Multicenter Phase 2 Study of FCR/BR Alternating With Ibrutinib in Treatment-naive Patients With CLL. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03980002	Intervention
558	NCT04398459	Institute of Hematology;Blood DH. WHO ICTRP: The Safety and Efficacy of Ibrutinib in Refractory/Relapsed Autoimmune Hemolytic Anemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04398459	Population
559	NCT03697512	International Extranodal Lymphoma Study Group. WHO ICTRP: MALIBU Trial - Combination of Ibrutinib and Rituximab in Untreated Marginal Zone Lymphomas. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03697512	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
560	NCT01833039	Janssen Biotech I. WHO ICTRP: An Open Label Treatment Use Protocol for Ibrutinib in Subjects With Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01833039	Population
561	JPRN-JapicCTI-163120	Janssen Pharmaceutical KK. WHO ICTRP: A Study of Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor Ibrutinib in Participants with Treatment-naive Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-163120	Intervention
562	NCT02556892	Janssen Pharmaceutical KK. WHO ICTRP: A Study of Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor Ibrutinib in Participants With Treatment-naive Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02556892	Intervention
563	NCT04062448	Janssen Pharmaceutical KK. WHO ICTRP: A Study of Ibrutinib in Combination With Rituximab, in Japanese Participants With Waldenstrom's Macroglobulinemia (WM). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04062448	Population
564	JPRN-JapicCTI-183913	Janssen Pharmaceutical KK. 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
565	NCT03474679	Janssen Pharmaceutical KK. 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=NCT03474679	Population
566	NCT01704963	Janssen Pharmaceutical KK. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Bruton's Tyrosine Kinase (Btk) Inhibitor PCI-32765 in Patients With Recurrent Mature B-Cell Neoplasms. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01704963	Population
567	JPRN-JapicCTI-183936	Janssen Pharmaceutical KK. 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
568	JPRN-UMIN000021963	Janssen Pharmaceutical KK. WHO ICTRP: Special Drug Use-Results Survey for IMBRUVICA Capsules 140 mg. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000021963	Intervention
569	JPRN-UMIN000028130	Janssen Pharmaceutical KK. WHO ICTRP: Special Drug-Use Results Survey of IMBRUVICA Capsules 140 mg (relapsed or refractory mantle cell lymphoma [MCL]). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000028130	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
570	NCT02169180	Janssen Pharmaceutical KK. WHO ICTRP: Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor Ibrutinib in Participants With Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02169180	Population
571	NCT02390609	Janssen R;Development LLC. WHO ICTRP: A Crossover Study to Evaluate the Bioavailability of Ibrutinib Suspension and Sprinkle Formulations Compared to Capsules in Healthy Adults. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02390609	Population
572	NCT02638116	Janssen R;Development LLC. WHO ICTRP: A Drug Interaction Study to Assess the Effect of Omeprazole on the Pharmacokinetics of Ibrutinib in Healthy Adults. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02638116	Population
573	NCT01804686	Janssen R;Development LLC. WHO ICTRP: A Long-term Extension Study of PCI-32765 (Ibrutinib). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01804686	Studientyp
574	NCT01969266	Janssen R;Development LLC. WHO ICTRP: A Pharmacokinetic Study in Healthy Participants to Assess the Pharmacokinetics and Safety of a Supratherapeutic Dose of PCI-32765 (Ibrutinib) Capsule and Solution Formulations Administered With Food. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01969266	Population
575	NCT02703272	Janssen R;Development LLC. WHO ICTRP: A Safety and Efficacy Study of Ibrutinib in Pediatric and Young Adult Participants With Relapsed or Refractory Mature B-cell Non-Hodgkin Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02703272	Population
576	NCT01569750	Janssen R;Development LLC. WHO ICTRP: A Study Combining Ibrutinib With Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone in Patients With CD20-Positive B-Cell Non Hodgkin Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01569750	Population
577	NCT04042376	Janssen R;Development LLC. WHO ICTRP: A Study of Ibrutinib (PCI-32765) in Chinese Participants With Relapse or Refractory Waldenstrom's Macroglobulinemia (WM). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04042376	Population
578	NCT01611090	Janssen R;Development LLC. WHO ICTRP: A Study of Ibrutinib in Combination With Bendamustine and Rituximab in Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01611090	Population
579	NCT01974440	Janssen R;Development LLC. WHO ICTRP: 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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01974440	Population
580	NCT01973387	Janssen R;Development LLC. WHO ICTRP: A Study of PCI-32765 (Ibrutinib) Versus Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Leukemia/Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01973387	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
581	NCT01776840	Janssen R;Development LLC. WHO ICTRP: 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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01776840	Population
582	NCT01855750	Janssen R;Development LLC. WHO ICTRP: 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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01855750	Population
583	NCT01866033	Janssen R;Development LLC. WHO ICTRP: A Study to Assess the Absolute Bioavailability of Oral PCI-32765 and the Effect of Grapefruit Juice on the Bioavailability of PCI-32765 in Healthy Participants. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01866033	Population
584	NCT01626651	Janssen R;Development LLC. WHO ICTRP: A Study to Assess the Effect of Ketoconazole on the Pharmacokinetics of Ibrutinib in Healthy Participants. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01626651	Population
585	NCT01763021	Janssen R;Development LLC. WHO ICTRP: A Study to Assess the Effect of Rifampin on the Pharmacokinetics of PCI-32765 in Healthy Participants. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01763021	Population
586	NCT01674322	Janssen R;Development LLC. WHO ICTRP: A Study to Determine the Absorption, Metabolism, and Routes of Excretion of (14C) Radiolabeled Ibrutinib in Healthy Male Participants. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01674322	Population
587	NCT01820936	Janssen R;Development LLC. WHO ICTRP: A Study to Determine the Effect of Food on the Pharmacokinetics of PCI-32765. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01820936	Population
588	NCT02329847	Janssen R;Development LLC. WHO ICTRP: A Study to Evaluate Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Preliminary Efficacy of the Combination of Ibrutinib With Nivolumab in Participants With Hematologic Malignancies. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02329847	Intervention
589	NCT03301207	Janssen R;Development LLC. WHO ICTRP: 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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03301207	Intervention
590	NCT02271438	Janssen R;Development LLC. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Effects of Ibrutinib on Cardiac Repolarization in Healthy Participants. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02271438	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
591	NCT01599949	Janssen R;Development LLC. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ibrutinib, in Patients With Mantle Cell Lymphoma Who Progress After Bortezomib Therapy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01599949	Population
592	NCT01767948	Janssen R;Development LLC. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Pharmacokinetics of PCI-32765 in Participants With Varying Degrees of Hepatic Impairment. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01767948	Intervention
593	NCT02381080	Janssen R;Development LLC. WHO ICTRP: Interaction Study of Ibrutinib and Cytochrome P450 (CYP) 3A Inhibitors in Participants With B-cell Malignancy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02381080	Population
594	NCT02743546	Janssen R;Development LLC. WHO ICTRP: Study of the Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Efficacy of Duvortuzumab (JNJ-64052781) Plus Ibrutinib in Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02743546	Intervention
595	NCT02877225	Janssen R;Development LLC. WHO ICTRP: Study to Assess the Bioequivalence of Ibrutinib 140 Milligram (mg) Tablet to 140 mg IMBRUVICA Capsule. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02877225	Intervention
596	NCT02841150	Janssen R;Development LLC. WHO ICTRP: Study to Assess the Bioequivalence of Ibrutinib 560- Milligram (mg) Tablet to Four 140 -mg IMBRUVICA Capsules. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02841150	Intervention
597	NCT02437019	Janssen-Cilag Farmaceutica Ltd. WHO ICTRP: Early Access Program (EAP) for Ibrutinib in Participants With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02437019	Population
598	EUCTR2012-004225-24-GB	Janssen-Cilag International NV. WHO ICTRP: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004225-24-GB	Studientyp
599	EUCTR2012-000601-74-SE	Janssen-Cilag International NV. WHO ICTRP: A Study of Ibrutinib (a Bruton ^o Ts Tyrosine Kinase Inhibitor), Versus Temsirolimus in Patients With Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma Who Have Received at Least One Prior Therapy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000601-74-SE	Population
600	EUCTR2012-000600-15-BE	Janssen-Cilag International NV. WHO ICTRP: A Study of Ibrutinib in Combination with Bendamustine and Rituximab in Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000600-15-BE	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
601	EUCTR2013-003093-27-BE	Janssen-Cilag International NV. WHO ICTRP: 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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003093-27-BE	Population
602	EUCTR2012-004097-26-BE	Janssen-Cilag International NV. WHO ICTRP: A Study of PCI-32765 (Ibrutinib) in Patients with Refractory Follicular Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004097-26-BE	Population
603	EUCTR2012-004056-11-SE	Janssen-Cilag International NV. WHO ICTRP: 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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004056-11-SE	Population
604	EUCTR2013-000959-40-HU	Janssen-Cilag International NV. WHO ICTRP: 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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000959-40-HU	Population
605	EUCTR2017-004699-77-NL	Janssen-Cilag International NV. WHO ICTRP: A study of the Combination of Ibrutinib plus Venetoclax versus Chlorambucil plus Obinutuzumab for the First-line Treatment of Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)/Small Lymphocytic Lymphoma (SLL). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004699-77-NL	Intervention
606	EUCTR2017-004699-77-CZ	Janssen-Cilag International NV. WHO ICTRP: A study of the Combination of Ibrutinib plus Venetoclax versus Chlorambucil plus Obinutuzumab for the First-line Treatment of Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)/Small Lymphocytic Lymphoma (SLL). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004699-77-CZ	Intervention
607	EUCTR2017-004699-77-GB	Janssen-Cilag International NV. WHO ICTRP: A study of the Combination of Ibrutinib plus Venetoclax versus Chlorambucil plus Obinutuzumab for the First-line Treatment of Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)/Small Lymphocytic Lymphoma (SLL). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004699-77-GB	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
608	EUCTR2017-004699-77-SE	Janssen-Cilag International NV. WHO ICTRP: A study of the Combination of Ibrutinib plus Venetoclax versus Chlorambucil plus Obinutuzumab for the First-line Treatment of Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)/Small Lymphocytic Lymphoma (SLL). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004699-77-SE	Intervention
609	NCT03425591	Janssen-Cilag Ltd.. WHO ICTRP: A Study of Ibrutinib in the Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia and Mantle-cell Lymphoma in Routine Clinical Practice. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03425591	Population
610	NCT03720561	Janssen-Cilag S. WHO ICTRP: A Study to Evaluate Ibrutinib Retention in Chronic Lymphocytic Leukemia Participants Treated in a Real World Setting. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03720561	Intervention
611	NCT02415608	Jason RG. WHO ICTRP: Ibrutinib in Treating Patients With Advanced Systemic Mastocytosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02415608	Population
612	NCT03447808	Jennifer W. WHO ICTRP: Daratumumab and Ibrutinib in Treating Patients With Symptomatic Chronic Lymphocytic Leukemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03447808	Intervention
613	NCT02518555	Jennifer W. WHO ICTRP: Ibrutinib as an Immune Modulating Agent for Patients With Asymptomatic, High-risk CLL/SLL Risk Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02518555	Intervention
614	NCT04439006	Jennifer W. WHO ICTRP: Ibrutinib for the Treatment of COVID-19 in Patients Requiring Hospitalization. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04439006	Population
615	NCT02303392	Jennifer W. WHO ICTRP: Selinexor and Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02303392	Population
616	NCT03190330	Johnson & Johnson Private Limited. WHO ICTRP: A Study to Assess Safety of Imbruvica™ 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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03190330	Population
617	NCT03476655	Johnson & Johnson Private Limited. WHO ICTRP: Clinical Outcomes of Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) and Mantle Cell Lymphoma (MCL) Participants Treated With Ibrutinib: A Medical Chart Review From India. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03476655	Intervention
618	CTRI/2018/04/013317	Johnson and Johnson Private Limited. WHO ICTRP: Clinical Outcomes of Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) 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	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
619	CTRI/2019/04/018710	Johnson and Johnson Private Limited. 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	Intervention
620	NCT04115059	Jorge JC. WHO ICTRP: Dasatinib In Waldenström Macroglobulinemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04115059	Population
621	NCT04450173	Joseph T. WHO ICTRP: Obinutuzumab, Ibrutinib, and Venetoclax for the Treatment of Previously Untreated Stage II-IV Follicular Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04450173	Population
622	NCT03153202	Joshua B. WHO ICTRP: Study to Evaluate the Safety and Preliminary Efficacy of Ibrutinib and Pembrolizumab in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) or Mantle Cell Lymphoma (MCL). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03153202	Intervention
623	NCT03331198	Juno T. WHO ICTRP: Study Evaluating Safety and Efficacy of JCAR017 in Subjects With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) or Small Lymphocytic Lymphoma (SLL). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03331198	Population
624	NCT01589302	Kami M. WHO ICTRP: PCI-32765 (Ibrutinib) in Treating Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia, Small Lymphocytic Lymphoma, or B-cell Prolymphocytic Leukemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01589302	Population
625	NCT02950220	Kami M. WHO ICTRP: Pembrolizumab and Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02950220	Population
626	NCT01479842	Kami M. WHO ICTRP: Rituxan/Bendamustine/PCI-32765 in Relapsed DLBCL, MCL, or Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01479842	Population
627	NCT02427451	Kerry R. WHO ICTRP: Bcl-2 Inhibitor GDC-0199 in Combination With Obinutuzumab and Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed, Refractory, or Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02427451	Intervention
628	NCT03943342	Kerry R. WHO ICTRP: Ibrutinib and Venetoclax in Treating Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia After Ibrutinib Resistance. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03943342	Population
629	EUCTR2014-001363-12-DE	Klinikum der Univ. WHO ICTRP: autologous Transplantation after a Rituximab/Ibrutinib/Ara-c containing induction in Generalized mantle cell Lymphoma Ö_ ' a randomized European MCL Network trial. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001363-12-DE	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
630	EUCTR2014-005164-15-DE	Klinikum der Univ. WHO ICTRP: Chemotherapy-free combination of PCI-32765 (Ibrutinib) with Obinutuzumab (GA 101) in Patients with Previously Untreated Follicular Lymphoma (FL) and High Tumor Burden. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005164-15-DE	Population
631	DRKS00010504	Ludwig-Maximilians - University of Munich. WHO ICTRP: A Chemotherapy-free Combination of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor, Ibrutinib in Combination With GA 101 in Patients With Previously Untreated Follicular Lymphoma and a High Tumor Burden. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00010504	Population
632	NCT02689869	Ludwig-Maximilians - University of Munich. WHO ICTRP: Combination of PCI-32765 With Obinutuzumab in Untreated Follicular Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02689869	Population
633	NCT02460276	Lund University Hospital. WHO ICTRP: A Trial of Ibrutinib, Lenalidomide and Rituximab for Patients With Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02460276	Population
634	EUCTR2013-000771-33-BE	LYSARC. WHO ICTRP: A phase Ib study of ibrutinib combined with R-DHAP or R-DHAox in patients with B-cell lymphomas. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000771-33-BE	Intervention
635	NCT02562898	Margaret T. WHO ICTRP: Ibrutinib Combined With Gemcitabine and Nab-Paclitaxel in Patients With Metastatic Pancreatic Cancer. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02562898	Population
636	NCT02874404	Matthew Lunning DO. WHO ICTRP: TGR-1202 and Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02874404	Population
637	NCT04230304	Mayo C. WHO ICTRP: Daratumumab and Ibrutinib for the Treatment of Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia, DIRECT Study. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04230304	Population
638	NCT03506373	Mayo C. WHO ICTRP: Ibrutinib and Ixazomib Citrate in Treating Participants With Relapsed or Refractory Waldenstrom Macroglobulinemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03506373	Population
639	NCT02649387	Mayo C. WHO ICTRP: Ibrutinib in Treating Minimal Residual Disease in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia After Front-Line Therapy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02649387	Intervention
640	NCT02989532	Mayo C. WHO ICTRP: Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02989532	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
641	NCT03130348	Mayo C. WHO ICTRP: Ibrutinib With or Without Bortezomib and Dexamethasone in Treating Patients With Relapsed or Refractory Immunoglobulin Light Chain Amyloidosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03130348	Population
642	NCT03015792	Mayo C. WHO ICTRP: Ibrutinib, Lenalidomide, and Dexamethasone in Treating Patients With Multiple Myeloma Ineligible for Transplant. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03015792	Population
643	NCT02332980	Mayo C. WHO ICTRP: 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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02332980	Population
644	NCT03021460	Mayo C. WHO ICTRP: Pembrolizumab and Ibrutinib in Treating Patients With Stage III-IV Melanoma That Cannot Be Removed by Surgery. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03021460	Population
645	NCT02747732	Meirav Kedmi MD. WHO ICTRP: Study of Ibrutinib in Combination With Bendamustine and Rituximab for Patients With Relapsed/Refractory Aggressive BCL. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02747732	Population
646	NCT04016636	Mela Osorio MJ. WHO ICTRP: A Study to Evaluate Impact of Ibrutinib on the Quality of Life (QOL) in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04016636	Intervention
647	NCT02756247	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. WHO ICTRP: A Clinical Trial of Buparlisib and Ibrutinib in Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02756247	Intervention
648	NCT03877055	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. WHO ICTRP: A Study of Copanlisib and Ibrutinib in Mantle Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03877055	Population
649	NCT04212013	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. WHO ICTRP: A Study of Ibrutinib With Rituximab in People With Untreated Marginal Zone Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04212013	Population
650	NCT03939182	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. WHO ICTRP: Abexinostat and Ibrutinib in Diffuse Large B-cell Lymphoma and Mantle Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03939182	Population
651	NCT02315326	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. WHO ICTRP: 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). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02315326	Population
652	NCT03581942	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. WHO ICTRP: Copanlisib With Ibrutinib for Patients With Recurrent/ Refractory Primary Central Nervous System Lymphoma (PCNSL). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03581942	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
653	NCT02966730	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. WHO ICTRP: Ibrutinib for Patients With Follicular Lymphoma Without Complete Response to Initial Chemoimmunotherapy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02966730	Population
654	NCT03703167	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. WHO ICTRP: Ibrutinib With Rituximab and Lenalidomide for Patients With Recurrent/Refractory Primary or Secondary Central Nervous System Lymphoma (PCNSL/SCNSL). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03703167	Population
655	NCT02309580	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. WHO ICTRP: Study of Ibrutinib in Relapsed and Refractory T-cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02309580	Population
656	NCT03295240	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. WHO ICTRP: The Study of Bendamustine, Rituximab, Ibrutinib, and Venetoclax in Relapsed, Refractory Mantle Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03295240	Population
657	NCT02611908	Michael C. WHO ICTRP: Obinutuzumab With High-dose Ibrutinib for the Treatment of Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia With Progressive Disease on Single Agent Ibrutinib. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02611908	Population
658	NCT03422393	Michael C. WHO ICTRP: Venetoclax With High-dose Ibrutinib for CLL Progressing on Single Agent Ibrutinib. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03422393	Population
659	NCT02954406	Millennium Pharmaceuticals I. WHO ICTRP: A Study of TAK-659 in Combination With Bendamustine (+/-Rituximab), Gemcitabine, Lenalidomide, or Ibrutinib for the Treatment of Participants With Advanced Non-Hodgkin Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02954406	Population
660	NCT03642236	Nanfeng Hospital of Southern Medical University. WHO ICTRP: Combination of BTK Inhibitor Overcomes Drug-resistance in Refractory/Relapsed FLT3 Mutant AML. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03642236	Population
661	NCT02558816	Nantes University Hospital. WHO ICTRP: A Trial of Obinutuzumab,GDC-0199 Plus Ibrutinib in Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma Patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02558816	Population
662	NCT03093831	National Cancer Centre. WHO ICTRP: Phase II Study of Ibrutinib in Patients With Relapsed or Refractory Marginal Zone Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03093831	Population
663	NCT04294641	National Cancer Institute. WHO ICTRP: Front Line Ibrutinib for Newly Diagnosed Chronic Graft-Versus Host Disease. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04294641	Population
664	NCT02219737	National Cancer Institute. WHO ICTRP: Ibrutinib and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02219737	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
665	NCT03701282	National Cancer Institute. WHO ICTRP: Ibrutinib and Obinutuzumab With or Without Venetoclax in Treating Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03701282	Intervention
666	NCT02159755	National Cancer Institute. WHO ICTRP: Ibrutinib and Palbociclib in Treating Patients With Previously Treated Mantle Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02159755	Population
667	NCT02443077	National Cancer Institute. WHO ICTRP: Ibrutinib Before and After Stem Cell Transplant in Treating Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02443077	Population
668	NCT03427398	National Cancer Institute. WHO ICTRP: Ibrutinib in Treating Patients With Refractory Metastatic Cutaneous Melanoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03427398	Population
669	NCT02581930	National Cancer Institute. WHO ICTRP: Ibrutinib in Treating Patients With Refractory Metastatic Cutaneous Melanoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02581930	Population
670	NCT01841723	National Cancer Institute. WHO ICTRP: Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed Hairy Cell Leukemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01841723	Population
671	NCT02129062	National Cancer Institute. WHO ICTRP: Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02129062	Population
672	NCT01849263	National Cancer Institute. WHO ICTRP: Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01849263	Population
673	NCT02109224	National Cancer Institute. WHO ICTRP: Ibrutinib in Treating Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma in Patients With HIV Infection. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02109224	Population
674	NCT03220022	National Cancer Institute. WHO ICTRP: Ibrutinib, Rituximab, Etoposide, Prednisone, Vincristine Sulfate, Cyclophosphamide, and Doxorubicin Hydrochloride in Treating Patients With HIV-Positive Stage II-IV Diffuse Large B-Cell Lymphomas. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03220022	Population
675	NCT01955499	National Cancer Institute. WHO ICTRP: Lenalidomide and Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01955499	Population
676	NCT01886859	National Cancer Institute. WHO ICTRP: Lenalidomide and Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01886859	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
677	NCT02160015	National Cancer Institute. WHO ICTRP: 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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02160015	Population
678	NCT02203526	National Cancer Institute. WHO ICTRP: Phase 1 Study of Ibrutinib and Immuno-Chemotherapy Using Temozolomide, Etoposide, Doxil, Dexamethasone, Ibrutinib, Rituximab (TEDDI-R) in Primary CNS Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02203526	Population
679	NCT01886872	National Cancer Institute. WHO ICTRP: Rituximab and Bendamustine Hydrochloride, Rituximab and Ibrutinib, or Ibrutinib Alone in Treating Older Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01886872	Intervention
680	NCT01829568	National Cancer Institute. WHO ICTRP: Rituximab, Lenalidomide, and Ibrutinib in Treating Patients With Previously Untreated Stage II-IV Follicular Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01829568	Population
681	NCT03964090	National Cancer Institute. WHO ICTRP: Temozolomide, Etoposide, Doxil, Dexamethasone, Ibrutinib, and Rituximab (TEDDI-R) in Aggressive B-cell Lymphomas With Secondary Involvement of the Central Nervous System (CNS). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03964090	Population
682	NCT03737981	National Cancer Institute. WHO ICTRP: Testing The Addition of a New Anti-cancer Drug, Venetoclax, to the Usual Treatment (Ibrutinib and Obinutuzumab) in Untreated, Older Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03737981	Intervention
683	NCT03223610	National Cancer Institute. WHO ICTRP: Venetoclax, Ibrutinib, Prednisone, Obinutuzumab, and Revlimid (ViPOR) in Relapsed/Refractory B-cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03223610	Population
684	NCT02514083	National Heart LaBIN. WHO ICTRP: A Phase II Study Using Ibrutinib and Short-Course Fludarabine in Previously Untreated Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (CLL/SLL). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02514083	Intervention
685	NCT04209621	National Heart LaBIN. WHO ICTRP: Duvelisib for Ibrutinib-Resistant Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04209621	Population
686	NCT03204188	National Heart LaBIN. WHO ICTRP: Ibrutinib, Fludarabine, and Pembrolizumab in High-Risk or Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03204188	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
687	NCT01500733	National Heart LaBIN. WHO ICTRP: PCI-32765 for Special Cases of Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01500733	Intervention
688	EUCTR2013-005541-36-SE	Nordic Lymphoma Group. WHO ICTRP: A phase II trial of ibrutinib, lenalidomide and rituximab for patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-005541-36-SE	Population
689	NCT04235036	Northside Hospital I. WHO ICTRP: Ibrutinib and Rituxan for Chronic GVHD. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04235036	Population
690	NCT03145480	Northwell H. WHO ICTRP: Study of Ibrutinib & Obinutuzumab With/Without CHOP for Richter's Transformation or Richter's Syndrome Patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03145480	Intervention
691	NCT02242097	Northwestern University. WHO ICTRP: Ibrutinib After Intensive Induction in Treating Patients With Previously Untreated Mantle Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02242097	Population
692	NCT03960840	Novartis P. WHO ICTRP: CD19-specific CAR-T Cells in CLL/SLL and DLBCL. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03960840	Intervention
693	NCT03876028	Novartis P. WHO ICTRP: Study of Tisagenlecleucel in Combination With Ibrutinib in r/r Diffuse Large B-cell Lymphoma Patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03876028	Population
694	NCT03400176	Novartis P. WHO ICTRP: VAY736 in Combination With Ibrutinib in Patients With CLL on Ibrutinib. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03400176	Intervention
695	NCT03525925	Ohio State University Comprehensive Cancer Center. WHO ICTRP: Ibrutinib and Nivolumab in Treating Participants With Metastatic Solid Tumors. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03525925	Population
696	NCT02940301	Ohio State University Comprehensive Cancer Center. WHO ICTRP: Ibrutinib and Nivolumab in Treating Patients With Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02940301	Population
697	NCT02005289	Ohio State University Comprehensive Cancer Center. WHO ICTRP: 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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02005289	Intervention
698	NCT03513562	Ohio State University Comprehensive Cancer Center. WHO ICTRP: Venetoclax and Ibrutinib in Treating in Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia and Ibrutinib Resistance Mutations. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03513562	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
699	NCT02736617	OHSU Knight Cancer Institute. WHO ICTRP: Obinutuzumab in Combination With Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed Mantle Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02736617	Population
700	NCT02827617	Oncology Institute of Southern Switzerland. WHO ICTRP: Identification of Biomarkers That Are Predictive of Early Ibrutinib Treatment Failure in High Risk TP53 Mutated Chronic Lymphocytic Leukemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02827617	Intervention
701	NCT03420183	Oncternal Therapeutics I. WHO ICTRP: A Study of Cirmtuzumab and Ibrutinib in Patients With B-Cell Lymphoid Malignancies. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03420183	Intervention
702	NCT02757040	Peking University People's Hospital. WHO ICTRP: Combination of Ibrutinib and As2O3 in the Treatment of CLL. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02757040	Intervention
703	NCT02471391	Peter MacCallum Cancer Centre. WHO ICTRP: ABT-199 & Ibrutinib in Mantle Cell Lymphoma (AIM). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02471391	Population
704	NCT04234061	Peter MacCallum Cancer Centre. WHO ICTRP: Clinical Trial to Assess The Efficacy and Safety of the Combination of Tisagenlecleucel And Ibrutinib in Mantle Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04234061	Population
705	NCT03280160	PETHEMA Foundation. WHO ICTRP: Protocol GELLC-7: Ibrutinib Followed by Ibrutinib Consolidation in Combination With Ofatumumab. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03280160	Intervention
706	NCT02587299	Pharmacyclics. 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
707	NCT02610998	Pharmacyclics. 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
708	NCT02195869	Pharmacyclics. WHO ICTRP: Study of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor in Subjects With Chronic Graft Versus Host Disease. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02195869	Population
709	NCT00849654	Pharmacyclics. WHO ICTRP: Study of the Safety and Tolerability of PCI-32765 in Patients With Recurrent B Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00849654	Population
710	EUCTR2013-005478-22-IT	Pharmacyclics I. WHO ICTRP: A Clinical Study of Rituximab with or without Ibrutinib in Subjects with Previously Treated Waldenstrom's Macroglobulinemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-005478-22-IT	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
711	EUCTR2010-022939-11-GB	Pharmacyclics I. WHO ICTRP: A study of PCI-32765 in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-022939-11-GB	Population
712	EUCTR2015-002191-25-CZ	Pharmacyclics LLC. WHO ICTRP: A clinical study of Ibrutinib taken together with Pomalidomide and Dexamethasone in patients with Multiple Myeloma (who have stopped responding or have failed to respond to current treatments). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002191-25-CZ	Population
713	EUCTR2015-002191-25-DE	Pharmacyclics LLC. WHO ICTRP: A clinical study of Ibrutinib taken together with Pomalidomide and Dexamethasone in patients with Multiple Myeloma (who have stopped responding or have failed to respond to current treatments). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002191-25-DE	Population
714	NCT02401048	Pharmacyclics LLC. WHO ICTRP: A Multi-Center Study of Ibrutinib in Combination With MEDI4736 in Subjects With Relapsed or Refractory Lymphomas. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02401048	Population
715	NCT02403271	Pharmacyclics LLC. WHO ICTRP: A Multi-Center Study of Ibrutinib in Combination With MEDI4736 in Subjects With Relapsed or Refractory Solid Tumors. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02403271	Population
716	NCT02264574	Pharmacyclics LLC. WHO ICTRP: A Multi-Center Study of Ibrutinib in Combination With Obinutuzumab Versus Chlorambucil in Combination With Obinutuzumab in Patients With Treatment naïve CLL or SLL. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02264574	Intervention
717	EUCTR2015-003656-40-ES	Pharmacyclics LLC. WHO ICTRP: A Phase 1b/2 Study of Ibrutinib Combination Therapy in Selected Advanced Gastrointestinal And Genitourinary Tumors. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003656-40-ES	Population
718	EUCTR2015-003656-40-GB	Pharmacyclics LLC. WHO ICTRP: A Phase 1b/2 Study of Ibrutinib Combination Therapy in Selected Advanced Gastrointestinal And Genitourinary Tumors. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003656-40-GB	Intervention
719	NCT01578707	Pharmacyclics LLC. WHO ICTRP: A Phase 3 Study of Ibrutinib (PCI-32765) Versus Ofatumumab in Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01578707	Population
720	EUCTR2016-003286-26-HU	Pharmacyclics LLC. WHO ICTRP: A Study of Ibrutinib in Combination With Corticosteroids versus Placebo in Combination With Corticosteroids in Patients with New Onset Chronic Graft Versus Host Disease (cGVHD). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003286-26-HU	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
721	NCT02599324	Pharmacyclics LLC. WHO ICTRP: A Study to Evaluate Ibrutinib Combination Therapy in Patients With Selected Gastrointestinal and Genitourinary Tumors. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02599324	Population
722	EUCTR2015-000905-38-DE	Pharmacyclics LLC. WHO ICTRP: A study to evaluate the use of Ibrutinib in combination with nab-paclitaxel and gemcitabine versus placebo in combination with nab-paclitaxel and gemcitabine, in patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000905-38-DE	Population
723	EUCTR2014-002069-31-SE	Pharmacyclics LLC. WHO ICTRP: A study to evaluate use of Ibrutinib with Obinutuzumab versus use of Chlorambucil with Obinutuzumab in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002069-31-SE	Intervention
724	EUCTR2012-004476-19-GB	Pharmacyclics LLC. WHO ICTRP: A study to evaluate use of PCI-32765 (Ibrutinib) in Patients with Leukemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004476-19-GB	Population
725	EUCTR2012-003968-44-GB	Pharmacyclics LLC. WHO ICTRP: An Open-label Extension Study in Patients 65 Years or Older with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) or Small Lymphocytic Lymphoma (SLL) Who Participated in Study PCYC-1115-CA (Ibrutinib versus Chlorambucil). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-003968-44-GB	Studientyp
726	NCT01217749	Pharmacyclics LLC. WHO ICTRP: Efficacy and Safety Study of PCI-32765 Combine With Ofatumumab in CLL. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01217749	Intervention
727	NCT02142049	Pharmacyclics LLC. WHO ICTRP: Ibrutinib and Lenalidomide With Dose Adjusted EPOCH-R in Subjects With Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02142049	Population
728	NCT02959944	Pharmacyclics LLC. WHO ICTRP: Ibrutinib in Combination With Corticosteroids vs Placebo in Combination With Corticosteroids in Subjects With New Onset cGVHD. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02959944	Population
729	NCT02077166	Pharmacyclics LLC. WHO ICTRP: Ibrutinib in Combination With Lenalidomide and Rituximab in Participants With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02077166	Population
730	NCT02910583	Pharmacyclics LLC. WHO ICTRP: Ibrutinib Plus Venetoclax in Subjects With Treatment-naive Chronic Lymphocytic Leukemia /Small Lymphocytic Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02910583	Intervention
731	NCT01724346	Pharmacyclics LLC. WHO ICTRP: Open-label Extension Study in Patients 65 Years or Older With Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01724346	Studientyp

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
732	NCT01722487	Pharmacyclics LLC. WHO ICTRP: Open-label Phase 3 BTK Inhibitor Ibrutinib vs Chlorambucil Patients 65 Years or Older With Treatment-naive CLL or SLL. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01722487	Intervention
733	NCT03790332	Pharmacyclics LLC. WHO ICTRP: Phase ½ Dose Finding and Safety Study of Ibrutinib in Pediatric Subjects With Chronic Graft Versus Host Disease (cGVHD). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03790332	Population
734	EUCTR2017-004558-41-FR	Pharmacyclics LLC. WHO ICTRP: Phase ½ Dose Finding, Safety and Efficacy Study of Ibrutinib in Pediatric Subjects with Chronic Graft Versus Host Disease (cGVHD). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004558-41-FR	Population
735	EUCTR2017-004558-41-ES	Pharmacyclics LLC. WHO ICTRP: Phase ½ Dose Finding, Safety and Efficacy Study of Ibrutinib in Pediatric Subjects with Chronic Graft Versus Host Disease (cGVHD). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004558-41-ES	Population
736	EUCTR2017-004558-41-DE	Pharmacyclics LLC. WHO ICTRP: Phase ½ Dose Finding, Safety and Efficacy Study of Ibrutinib in Pediatric Subjects with Chronic Graft Versus Host Disease (cGVHD). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004558-41-DE	Population
737	EUCTR2017-000129-12-HU	Pharmacyclics LLC. WHO ICTRP: Research study of Ibrutinib in Combination with Venetoclax in patients with Mantle Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000129-12-HU	Population
738	EUCTR2017-000129-12-CZ	Pharmacyclics LLC. WHO ICTRP: Research study of Ibrutinib in Combination with Venetoclax in patients with Mantle Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000129-12-CZ	Population
739	EUCTR2017-000129-12-GB	Pharmacyclics LLC. WHO ICTRP: Research study of Ibrutinib in Combination with Venetoclax in patients with Mantle Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000129-12-GB	Population
740	EUCTR2013-004341-17-GB	Pharmacyclics LLC. WHO ICTRP: Safety and Efficacy of ibrutinib in combination with lenalidomide and rituximab in patients with previously treated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-004341-17-GB	Population
741	EUCTR2013-004341-17-BE	Pharmacyclics LLC. WHO ICTRP: Safety and Efficacy of ibrutinib in combination with lenalidomide and rituximab in patients with previously treated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-004341-17-BE	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
742	NCT01236391	Pharmacyclics LLC. WHO ICTRP: Safety and Efficacy of PCI-32765 in Participants With Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma (MCL). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01236391	Population
743	NCT01325701	Pharmacyclics LLC. WHO ICTRP: Safety and Efficacy Study of a BTK Inhibitor in Subjects With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01325701	Population
744	NCT01292135	Pharmacyclics LLC. WHO ICTRP: Safety and Tolerability Study of PCI-32765 Combined With Fludarabine/Cyclophosphamide/Rituximab (FCR) and Bendamustine/Rituximab (BR) in Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01292135	Intervention
745	NCT01109069	Pharmacyclics LLC. WHO ICTRP: Safety and Tolerability Study of PCI-32765 in B Cell Lymphoma and Chronic Lymphocytic Leukemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01109069	Intervention
746	NCT01105247	Pharmacyclics LLC. WHO ICTRP: Safety of PCI-32765 in Chronic Lymphocytic Leukemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01105247	Intervention
747	NCT02947347	Pharmacyclics LLC. WHO ICTRP: Study of Ibrutinib and Rituximab in Treatment Naïve Follicular Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02947347	Population
748	NCT03112174	Pharmacyclics LLC. WHO ICTRP: Study of Ibrutinib Combined With Venetoclax in Subjects With Mantle Cell Lymphoma (SYMPATICO). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03112174	Population
749	NCT02548962	Pharmacyclics LLC. WHO ICTRP: Study of Ibrutinib in Combination With Pomalidomide and Dexamethasone in Subjects With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02548962	Population
750	NCT02351037	Pharmacyclics LLC. WHO ICTRP: Study of Ibrutinib in Subjects With Acute Myeloid Leukemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02351037	Population
751	NCT02436668	Pharmacyclics LLC. WHO ICTRP: Study of Ibrutinib vs Placebo, in Combination With Nab-paclitaxel and Gemcitabine, in the First Line Treatment of Patients With Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma (RESOLVE). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02436668	Population
752	NCT01962792	Pharmacyclics LLC. WHO ICTRP: Study of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor in Combination With Carfilzomib (Kyprolis®) in Subjects With Relapsed or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01962792	Population
753	NCT01980654	Pharmacyclics LLC. WHO ICTRP: Study of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor in Combination With Rituximab in Previously Untreated Subjects With Follicular Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01980654	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
754	NCT01478581	Pharmacyclics LLC. WHO ICTRP: Study of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor in Subjects With Relapsed or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01478581	Population
755	NCT01980628	Pharmacyclics LLC. WHO ICTRP: Study of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor in Subjects With Relapsed/Refractory Marginal Zone Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01980628	Population
756	EUCTR2012-000694-23-GB	Pharmacyclics LLC an Abbvie Company. WHO ICTRP: A Randomized, Multicenter, Open-label, Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor Ibrutinib versus Ofatumumab in Patients with Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000694-23-GB	Population
757	EUCTR2015-005105-36-CZ	Pharmacyclics SG. WHO ICTRP: A study of Ibrutinib in Combination with Bortezomib and Dexamethasone in Multiple Myeloma Patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005105-36-CZ	Population
758	NCT03229200	Pharmacyclics SG. WHO ICTRP: Extended Treatment Protocol for Subjects Continuing to Benefit From Ibrutinib. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03229200	Population
759	EUCTR2016-004356-30-FR	Pharmacyclics SG. WHO ICTRP: Long-term safety of Ibrutinib. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004356-30-FR	Population
760	EUCTR2016-004356-30-CZ	Pharmacyclics SG. WHO ICTRP: Long-term safety of Ibrutinib. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004356-30-CZ	Population
761	NCT02902965	Pharmacyclics SG. WHO ICTRP: Study of Ibrutinib in Combination With Bortezomib and Dexamethasone in Subjects With Relapsed/Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02902965	Population
762	EUCTR2016-004356-30-GB	Pharmacyclics Switzerland GmbH aAc. WHO ICTRP: Long-term safety of Ibrutinib. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004356-30-GB	Population
763	ISRCTN11038174	Plymouth Hospitals NHS. WHO ICTRP: ENRICH Ibrutinib for untreated mantle cell lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN11038174	Population
764	NCT03323151	PrECOG LLC. WHO ICTRP: A Study of Ixazomib and Ibrutinib in Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03323151	Population
765	NCT02623010	Rabin Medical Center. WHO ICTRP: Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor Ibrutinib as Maintenance Treatment in Elderly Patients With Primary CNS Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02623010	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
766	NCT02927964	Robert L. WHO ICTRP: TLR9 Agonist SD-101, Ibrutinib, and Radiation Therapy in Treating Patients With Relapsed or Refractory Grade 1-3A Follicular Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02927964	Population
767	NCT02884453	Royal Marsden NHS Foundation. WHO ICTRP: Proof-of-concept Study of Ibrutinib in c-MYC and HER2 Amplified Oesophagogastric Carcinoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02884453	Population
768	NCT02267590	Royal Marsden NHS Foundation. WHO ICTRP: Tissue Collection for Biomarkers Determining Resistance to Ibrutinib. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02267590	Intervention
769	NCT04025593	Ruijin H. WHO ICTRP: Biomarker Guided Treatment in DLBCL. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04025593	Population
770	NCT03949062	Ruijin H. WHO ICTRP: Study Evaluating the Safety and Efficacy of iR2 in Untreated and Unfit Elderly Patients With DLBCL. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03949062	Population
771	KCT0004207	Samsung Medical Center. WHO ICTRP: Ibrutinib for mantle cell lymphoma: multicenter retrospective analysis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0004207	Population
772	NCT04061850	Samsung Medical Center. WHO ICTRP: Ibrutinib for Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04061850	Population
773	KCT0002919	Samsung Medical Center. WHO ICTRP: Pilot study of ibrutinib in combination with rituximab-CHOP in Epstein-Barr virus-positive diffuse large B-cell lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0002919	Population
774	NCT02670616	Samsung Medical Center. WHO ICTRP: Study of Ibrutinib in Combination With Rituximab-CHOP in Epstein-Barr Virus-positive Diffuse Large B-cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02670616	Population
775	NCT04129710	Second Affiliated Hospital SoMZU. WHO ICTRP: A Trial to Compare Ibrutinib Versus Lenalidomide in Combination With MRE-chemotherapy for Adult Patients With Recurrent/Refractory Primary Central Nervous System Lymphoma (PCNSL). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04129710	Population
776	NCT03198026	Sidney Kimmel Cancer Center at Thomas Jefferson University. WHO ICTRP: Obinutuzumab and Ibrutinib as Front Line Therapy in Treating Patients With Indolent Non-Hodgkin's Lymphomas. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03198026	Population
777	NCT02955628	Singapore General Hospital. WHO ICTRP: RICE-ibrutinib in Relapsed DLBCL. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02955628	Population
778	NCT02635074	Steven E.Coutre. WHO ICTRP: Ibrutinib, Idarubicin and Cytarabine in Treating Patients With Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02635074	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
779	NCT03045328	Steven E.Coutre. WHO ICTRP: Venetoclax and Ibrutinib in Patients With Relapsed/Refractory CLL or SLL. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03045328	Population
780	NCT03226301	Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland. WHO ICTRP: A Prospective, Multicenter, Phase-II Trial of Ibrutinib Plus Venetoclax in Patients With Creatinine Clearance \geq 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=NCT03226301	Population
781	NCT02352558	Sumitomo Dainippon Pharma Oncology I. WHO ICTRP: A Study of BBI608 in Adult Patients With Advanced, Refractory Hematologic Malignancies. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02352558	Population
782	NCT03572634	Sumitomo Dainippon Pharma Oncology I. WHO ICTRP: Phase ½ Study of TP-0903 (an Inhibitor of AXL Kinase) in Patients With Previously Treated CLL. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03572634	Population
783	NCT02912754	Sunnybrook Health Sciences Centre. WHO ICTRP: Ruxolitinib Combined With Ibrutinib in Chronic Lymphocytic Leukemia Patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02912754	Intervention
784	ACTRN12618001798257	Swinburne University of Technology. WHO ICTRP: SAMSON: Trial of a nurse and pharmacist-led mobile health management system. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12618001798257	Intervention
785	NCT02356458	Swiss Group for Clinical Cancer Research. WHO ICTRP: Combination of Ibrutinib and Bortezomib to Treat Patients With Mantle Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02356458	Population
786	NCT03708003	Swiss Group for Clinical Cancer Research. WHO ICTRP: Ibrutinib lead-in Followed by Venetoclax Plus Ibrutinib in Patients With RR CLL. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03708003	Population
787	NCT02451111	Swiss Group for Clinical Cancer Research. WHO ICTRP: Rituximab With or Without Ibrutinib for Patients With Advanced Follicular Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02451111	Population
788	NCT04016805	TG Therapeutics I. WHO ICTRP: Study to Assess the Efficacy and Safety of Ublituximab and Umbralisib in Subjects With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Currently Treated With Ibrutinib or Venetoclax. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04016805	Intervention
789	NCT02013128	TG Therapeutics I. WHO ICTRP: Ublituximab + Ibrutinib in Select B-cell Malignancies. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02013128	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
790	NCT02301156	TG Therapeutics I. WHO ICTRP: Ublituximab in Combination With Ibrutinib Versus Ibrutinib Alone in Patients With Previously Treated High-Risk Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02301156	Population
791	NCT02006485	TG Therapeutics I. WHO ICTRP: Ublituximab in Combination With TGR-1202 +/- Ibrutinib or Bendamustine in Patients With B-cell Malignancies. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02006485	Intervention
792	NCT04094051	The First Affiliated Hospital with Nanjing Medical University. WHO ICTRP: Observational Study of CLL/SLL Treatment and Ibrutinib Treatment of CLL/SLL in Routine Clinical Practice. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04094051	Intervention
793	NCT02055924	The Lymphoma Academic Research Org. WHO ICTRP: Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibition in B-cell Lymphomas. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02055924	Population
794	NCT02542514	The Lymphoma Academic Research Org. WHO ICTRP: Study of Ibrutinib in Patients With Relapsed or Refractory Primary Central Nervous Lymphoma or Intraocular Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02542514	Population
795	EUCTR2015-005525-39-GB	The Royal Marsden NHS Foundation. WHO ICTRP: The iMYC study to assess the effectiveness and safety of ibrutinib in patients with advanced oesophagogastric cancer with c-MYC and HER2 gene amplification. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005525-39-GB	Population
796	NCT02991638	The University of Hong Kong. WHO ICTRP: 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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02991638	Intervention
797	DRKS00007710	Universität zu Köln. WHO ICTRP: A prospective, open-label, multicenter phase-II trial to evaluate the efficacy and safety of a sequential regimen of bendamustine followed by GA101 and ibrutinib followed by ibrutinib and GA101 maintenance in CLL patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00007710	Intervention
798	EUCTR2017-003256-22-DE	Universitätsklinikum M. WHO ICTRP: Ibrutinib and Standard Immuno-Chemotherapy (R-CHOEP-14) In Younger, High-Risk Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003256-22-DE	Population
799	NCT04061512	University College L. WHO ICTRP: Rituximab and Ibrutinib (RI) Versus Dexamethasone, Rituximab and Cyclophosphamide (DRC) as Initial Therapy for Waldenström's Macroglobulinaemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04061512	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
800	EUCTR2019-001261-33-GB	University College London. WHO ICTRP: Study of Rituximab and Ibrutinib (RI) versus Dexamethasone, Rituximab and Cyclophosphamide (DRC) as initial therapy for Waldenström's macroglobulinaemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001261-33-GB	Population
801	NCT03751410	University Hospital. WHO ICTRP: Chronic Ibrutinib Therapy Effect on Left Atrial Function. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03751410	Intervention
802	NCT03399513	University Hospital Muenster. WHO ICTRP: Ibrutinib and Standard Immuno-Chemotherapy in Younger, High-Risk Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03399513	Population
803	NCT02824159	University Hospital T. WHO ICTRP: Association Between Side Effects Occurrence and Concentrations of Ibrutinib and Idelalisib. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02824159	Intervention
804	EUCTR2015-004606-41-DE	University Hospital Ulm. WHO ICTRP: A PROSPECTIVE, OPEN-LABEL, MULTICENTRE PHASE-II TRIAL OF IBRUTINIB PLUS VENETOCLAX PLUS OBINUTUZUMAB IN PHYSICALLY FIT (CIRS = 6 & NORMAL CREATININE CLEARANCE) OR UNFIT (CIRS >6 OR CREATININE CLEARANCE > 50 ML/MIN) PATIENTS WITH PREVIOUSLY UNTREATED CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA (CLL) WITH TP53 DELETION (17P-) AND/OR MUTATION. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004606-41-DE	Intervention
805	EUCTR2015-005454-35-GB	University of Birmingham. WHO ICTRP: An early phase study using a response based combination therapy of rituxumab and ibrutinib in patients with post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005454-35-GB	Population
806	EUCTR2012-003608-11-GB	University of Birmingham. WHO ICTRP: Assessing how the drug ibrutinib works in Chronic Lymphocytic Leukaemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-003608-11-GB	Intervention
807	ISRCTN13751862	University of Birmingham. WHO ICTRP: Assessment of venetoclax in combination with Ibrutinib in patients with Chronic Lymphocytic Leukaemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN13751862	Intervention
808	ISRCTN12695354	University of Birmingham (UK). WHO ICTRP: ICI-CLL: Assessment of the Mechanism of Action of Ibrutinib (PCI-32765) in B-cell Receptor Pathway Inhibition in CLL. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN12695354	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
809	NCT02899078	University of California D. WHO ICTRP: Ibrutinib and Nivolumab in Treating Patients With Previously-Treated Metastatic Kidney Cancer. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02899078	Population
810	NCT03088878	University of California SD. WHO ICTRP: A Study of Cirtuzumab and Ibrutinib in Patients With B-Cell Lymphoid Malignancies. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03088878	Population
811	NCT02315768	University of California SD. WHO ICTRP: Ibrutinib in Combination With GA101 (Obinutuzumab) in Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02315768	Intervention
812	NCT03646461	University of California SD. WHO ICTRP: Trial of Ibrutinib Combined With Nivolumab or Cetuximab to Treat Recurrent/Metastatic HNSCC. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03646461	Population
813	EUCTR2013-003211-22-DE	University of Cologne. WHO ICTRP: A clinical study to compare the effect of Ibrutinib or placebo on prolongation of event free survival in patients with early stage Binet A CLL with a high risk for disease progression defined by various clinical and laboratory risk factors. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003211-22-DE	Intervention
814	EUCTR2014-000569-35-DE	University of Cologne. WHO ICTRP: A prospective, open-label, multicentre phase-II trial to evaluate the efficacy and safety of a sequential regimen of bendamustine followed by GA101 and ibrutinib (BIG) followed by ibrutinib and GA101 maintenance in CLL patients (CLL2-BIG protocol). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-000569-35-DE	Intervention
815	EUCTR2014-000590-39-DE	University of Cologne. WHO ICTRP: A prospective, open-label, multicentre phase-II trial to evaluate the efficacy and safety of a sequential regimen of bendamustine followed by ofatumumab and ibrutinib followed by ibrutinib and ofatumumab maintenance in CLL patients (CLL2-BIO-trial of the GCLLSG). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-000590-39-DE	Intervention
816	NCT02626884	University of Cologne. WHO ICTRP: Ibrutinib in Relapsed Nodular Lymphocyte-predominant Hodgkin Lymphoma (NLPHL). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02626884	Population
817	EUCTR2015-004936-36-DK	University of Cologne. WHO ICTRP: Untreated patients with blood cancer (chronic lymphocytic leukemia) are randomized into four treatment arms. One treatment arm is standard-of-care. The other treatment arms are experimental, combining inhibitors with monoclonal antibodies. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004936-36-DK	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
818	EUCTR2015-004936-36-DE	University of Cologne. WHO ICTRP: Untreated patients with blood cancer (chronic lymphocytic leukemia) are randomized into four treatment arms. One treatment arm is standard-of-care. The other treatment arms are experimental, combining inhibitors with monoclonal antibodies. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004936-36-DE	Intervention
819	EUCTR2015-004936-36-SE	University of Cologne. WHO ICTRP: Untreated patients with blood cancer (chronic lymphocytic leukemia) are randomized into four treatment arms. One treatment arm is standard-of-care. The other treatment arms are experimental, combining inhibitors with monoclonal antibodies. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004936-36-SE	Intervention
820	EUCTR2015-004936-36-AT	University of Cologne. WHO ICTRP: Untreated patients with blood cancer (chronic lymphocytic leukemia) are randomized into four treatment arms. One treatment arm is standard-of-care. The other treatment arms are experimental, combining inhibitors with monoclonal antibodies. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004936-36-AT	Intervention
821	ISRCTN01844152	University of Leeds (UK). WHO ICTRP: Front-line therapy in CLL: assessment of ibrutinib-containing regimens. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN01844152	Intervention
822	NCT02677948	University of Michigan Cancer Center. WHO ICTRP: Multicenter Study of Pacritinib Combined With Ibrutinib in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (CLL/SLL). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02677948	Population
823	NCT03617484	University of Michigan Rogel Cancer Center. WHO ICTRP: Bortezomib in Combination With Ibrutinib in Ibrutinib Relapsed Mantle Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03617484	Population
824	NCT02640209	University of Pennsylvania. WHO ICTRP: Pilot Trial Of Autologous T Cells Engineered To Express Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor (CART19) In Combination With Ibrutinib In Patients With Relapsed Or Refractory CD19+ Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Or Small Lymphocytic Lymphoma (SLL). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02640209	Population
825	DRKS00011773	University of Ulm. WHO ICTRP: A Prospective, Open-label, Multicentre Phase-II Trial of Ibrutinib Plus Venetoclax Plus Obinutuzumab in Physically Fit or Unfit Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) With tp53 Deletion (17p-) and/or Mutation. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00011773	Intervention
826	NCT02758665	University of Ulm. WHO ICTRP: Trial of Ibrutinib Plus Venetoclax Plus Obinutuzumab in Patients With CLL. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02758665	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
827	NCT02815059	University of Utah. WHO ICTRP: Study of Pts With Philadelphia Chromosome-Pos ALL With Comb of Ibrutinib, Dasatinib, and Prednisone. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02815059	Population
828	NCT02207062	University of Washington. WHO ICTRP: Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Transformed Indolent B-cell Non-Hodgkin Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02207062	Population
829	NCT03379428	US OR. WHO ICTRP: Trial of Ibrutinib Plus Trastuzumab in HER2-amplified Metastatic Breast Cancer. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03379428	Population
830	NCT02869633	Vanderbilt-Ingram Cancer Center. WHO ICTRP: Ibrutinib in Treating Patients With Refractory or Relapsed Lymphoma After Donor Stem Cell Transplant. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02869633	Population
831	NCT02643667	Washington University School of Medicine. WHO ICTRP: Ibrutinib as Neoadjuvant Therapy in Localized Prostate Cancer. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02643667	Population
832	NCT03679624	Weill Medical College of Cornell University. WHO ICTRP: Daratumumab Plus Ibrutinib in Patients With Waldenström's Macroglobulinemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03679624	Population
833	NCT04274738	X4 Pharmaceuticals. WHO ICTRP: A Study of Mavorixafor in Combination With Ibrutinib in Participants With Waldenström's Macroglobulinemia (WM) Whose Tumors Express Mutations in MYD88 and CXCR4. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04274738	Population
834	ChiCTR1900027811	Xuan Wu Hospital CMU. WHO ICTRP: Ibrutinib, Rituximab and Methotrexate in Newly-diagnosed Primary Central Nervous System Lymphoma (PCNSL). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900027811	Population
Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums: <i>Clinical Trials.GOV: Last Update Posted</i> <i>EU Clinical Trials Register: Start Date</i> <i>International Clinical Trials Registry Platform WHO: Last refreshed on</i>			

Tabelle 4-82 (Anhang): Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in den Studienergebnisdatenbanken *Arzneimittelinformationssystem (AMIS)* und *Clinical Data Suchportal der EMA*

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
<i>Arzneimittelinformationssystem (AMIS)</i>			
1	EudraCT-Nr. 2010-022939-11	Pharmacyclics, Inc. Multicenter, Phase 2 Study of Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, PCI-32765, in Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma. https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-2711564-1-0-6FE837-20180215150818.pdf	Population
2	EudraCT-Nr. 2012-000600-15	Janssen Research & Development. Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 3 Study of Ibrutinib, a Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, in Combination with Bendamustine and Rituximab (BR) in Subjects With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-2711564-3-0-1D34E9-20170217152934.pdf	Population
3	EudraCT-Nr. 2012-000601-74	Janssen Research & Development. A Randomized, Controlled, Open-Label, Multicenter Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, Ibrutinib, versus Temsirolimus in Subjects with Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma Who Have Received at Least One Prior Therapy. https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-4038389-2-0-3227D1-20171205184529.pdf	Population
4	EudraCT-Nr. 2012-003967-23	Pharmacyclics, LLC. A Randomized, Multicenter, Open-label, Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor PCI-32765 versus Chlorambucil in Patients 65 Years or Older with Treatment-naive Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-2711564-1-0-4D6013-20190822155443.pdf	Intervention
5	EudraCT-Nr. 2012-000694-23	Pharmacyclics, LLC. A Randomized, Multicenter, Open-label, Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor Ibrutinib versus Ofatumumab in Patients with Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-2711564-1-0-88F272-20191108145820.pdf	Population
6	EudraCT-Nr. 2013-005478-22	Pharmacyclics, LLC. 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. https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-2711564-3-0-91900C-20200128165841.pdf	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
<i>Clinical Data Suchportal der EMA</i>			
7	–	Janssen Research & Development, LLC. Ibrutinib for the Treatment of Patients with Mantle Cell Lymphoma and Chronic Lymphocytic Leukemia Submission of Final Reports Related to Post-Authorization Measures: MCL3001, MCL2001, CLL3001, and PCYC1117. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255531	Intervention
8	–	Janssen Research & Development, LLC. Ibrutinib for the Treatment of Patients with Mantle Cell Lymphoma (MCL) and Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Submission of Final reports related to Post-Authorization Measures: MCL3001; MCL2001, CLL3001, and PCYC1117. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255531	Intervention
9	–	Janssen Research & Development, LLC. Ibrutinib for the Treatment of Patients with Mantle Cell Lymphoma (MCL) and Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Submission of Final reports related to Post-Authorization Measures: MCL3001; MCL2001, CLL3001, and PCYC1117. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=256450	Intervention
10	EudraCT-Nr. 2012-000600-15 PCI-32765CLL3001 JNJ-54179060 (ibrutinib)	Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 3 Study of Ibrutinib, a Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, in Combination with Bendamustine and Rituximab (BR) in Subjects With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia / Small Lymphocytic Lymphoma. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255645	Population
11	PCI-32765CLL3001 JNJ-54179060 (ibrutinib)	Janssen Research & Development, LLC. Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 3 Study of Ibrutinib, a Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, in Combination with Bendamustine and Rituximab (BR) in Subjects With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia Small Lymphocytic Lymphoma. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=256026	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
12	EudraCT-Nr. 2012-000600-15 PCI-32765CLL3001 JNJ-54179060 (ibrutinib)	Janssen Research & Development, LLC. Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 3 Study of Ibrutinib, a Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, in Combination with Bendamustine and Rituximab (BR) in Subjects With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia Small Lymphocytic Lymphoma. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255683	Population
13	EudraCT-Nr. 2012-000601-74 PCI-32765CLL3001 JNJ-54179060 (ibrutinib)	Janssen Research & Development, LLC. A Randomized, Controlled, Open-Label, Multicenter Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, Ibrutinib, versus Temsirolimus in Subjects with Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma Who Have Received at Least One Prior Therapy. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=256235	Population
14	PCI-32765MCL3001 JNJ-54179060 (ibrutinib)	Janssen Research & Development, LLC. A Randomized, Controlled, Open-Label, Multicenter Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, Ibrutinib, versus Temsirolimus in Subjects with Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma Who Have Received at Least One Prior Therapy. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255855	Population
15	EudraCT-Nr. 2012-000601-74 PCI-32765MCL3001 JNJ-54179060 (ibrutinib)	Janssen Research & Development, LLC. A Randomized, Controlled, Open-Label, Multicenter Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, Ibrutinib, versus Temsirolimus in Subjects with Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma Who Have Received at Least One Prior Therapy. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=256102	Population
16	EudraCT-Nr. 2012-000694-23 PCYC-1112-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. A Randomized, Multicenter, Open-label, Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor Ibrutinib versus Ofatumumab in Patients with Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255797	Population
17	PCYC-1112-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. A Randomized, Multicenter, Open-label, Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor Ibrutinib versus Ofatumumab in Patients with Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=256412	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
18	EudraCT-Nr. 2012-000694-23 PCYC-1112-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. A Randomized, Multicenter, Open-label, Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor Ibrutinib versus Ofatumumab in Patients with Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=256216	Population
19	EudraCT-Nr. 2012-003967-23 PCYC-1115-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. A Randomized, Multicenter, Open-label, Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor PCI-32765 versus Chlorambucil in Patients 65 Years or Older with Treatment-naïve Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255664	Intervention
20	PCYC-1115-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. A Randomized, Multicenter, Open-label, Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor PCI-32765 versus Chlorambucil in Patients 65 Years or Older with Treatment-naïve Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=256007	Intervention
21	EudraCT-Nr. 2012-003967-23 PCYC-1115-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. A Randomized, Multicenter, Open-label, Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor PCI-32765 versus Chlorambucil in Patients 65 Years or Older with Treatment-naïve Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=256140	Intervention
22	EudraCT-Nr. 2012-000711-88 PCI-32765MCL2001 JNJ-54179060 (ibrutinib)	Janssen Research & Development, LLC. A Phase 2, Multicenter, Single-Arm Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Single-Agent Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, Ibrutinib, in Subjects With Mantle Cell Lymphoma Who Progress After Bortezomib Therapy. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255740	Population
23	PCI-32765MCL2001 JNJ-54179060 (ibrutinib)	Janssen Research & Development, LLC. A Phase 2, Multicenter, Single-Arm Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Single-Agent Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, Ibrutinib, in Subjects With Mantle Cell Lymphoma Who Progress After Bortezomib Therapy. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=256064	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
24	EudraCT-Nr. 2012-000711-88 PCI-32765MCL2001 JNJ-54179060 (ibrutinib)	Janssen Research & Development, LLC. A Phase 2, Multicenter, Single-Arm Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Single-Agent Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, Ibrutinib, in Subjects With Mantle Cell Lymphoma Who Progress After Bortezomib Therapy. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255550	Population
25	EudraCT-Nr. 2012-000711-88 PCI-32765MCL2001 JNJ-54179060 (ibrutinib)	Janssen Research & Development, LLC. A Phase 2, Multicenter, Single-Arm Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Single-Agent Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, Ibrutinib, in Subjects With Mantle Cell Lymphoma Who Progress After Bortezomib Therapy. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255969	Population
26	IDN 102688 PCYC-1102-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. A Phase 1b Fixed-dose Study of Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor PCI-32765, in Chronic Lymphocytic Leukemia. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=256045	Intervention
27	IDN 102688 PCYC-1102-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. A Phase 1b/2 Fixed-dose Study of Brunton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor PCI-32765, in Chronic Lymphocytic Leukemia. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255912	Intervention
28	PCYC-1102-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. A Phase 1b/2 Fixed-dose Study of Brunton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor PCI-32765, in Chronic Lymphocytic Leukemia. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255816	Intervention
29	EudraCT-Nr. 2010-022939-11 PCYC-1104-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. Multicenter phase 2 Study of Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor PCI-32765, in relapsed or refractory mantle cell lymphoma. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255950	Population
30	PCYC-1104-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Janssen Research & Development, LLC. Multicenter phase 2 Study of Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor PCI-32765, in relapsed or refractory mantle cell lymphoma. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255626	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
31	EudraCT-Nr. 2010-022939-11 PCYC-1104-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. Multicenter phase 2 Study of Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor PCI-32765, in relapsed or refractory mantle cell lymphoma. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=256197	Population
32	EudraCT-Nr. 2010-022939-11 PCYC-1108-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. A Phase 1b, multicenter, open-label, parallel-group safety study of Bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitor, PCI-32765, in combination with chemotherapy in subjects with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255702	Intervention
33	PCYC-1108-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. A Phase 1b, multicenter, open-label, parallel-group safety study of Bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitor, PCI-32765, in combination with chemotherapy in subjects with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255607	Intervention
34	PCYC-1108-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. A Phase 1b, multicenter, open-label, parallel-group safety study of Bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitor, PCI-32765, in combination with chemotherapy in subjects with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=256293	Intervention
35	IDN 102688 PCYC-1109-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. A phase 1b/2 study of PCI-32765, a BTK-inhibitor, and ofatumumab in subjects with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma and related diseases. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255874	Population
36	PCYC-1109-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. An open-label, Phase 1b/2, safety and efficacy study of the Bruton's Tyrosine Kinase (Btk) inhibitor, PCI-32765, and ofatumumab in subjects with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma and prolymphocytic leukemia. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=256178	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
37	IDN 102688 PCYC-1109-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. An open-label, Phase 1b/2, safety and efficacy study of the Bruton's Tyrosine Kinase (Btk) inhibitor, PCI-32765, and ofatumumab in subjects with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma and prolymphocytic leukemia. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255759	Population
38	EudraCT-Nr. 2012-004476-19 PCYC-1117-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. An Open-label, Single arm, Multicenter Phase 2 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor PCI-32765 (Ibrutinib) in Patients with Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma with 17p Deletion. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=256273	Population
39	PCYC-1117-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. An Open-label, Single arm, Multicenter Phase 2 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor PCI-32765 (Ibrutinib) in Patients with Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma with 17p Deletion. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=256121	Population
40	EudraCT-Nr. 2012-004476-19 PCYC-1117-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. An Open-label, Single arm, Multicenter Phase 2 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor PCI-32765 (Ibrutinib) in Patients with Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma with 17p Deletion. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255893	Population
41	–	Janssen Research & Development, LLC. Ibrutinib for the Treatment of Patients with Mantle Cell Lymphoma and Chronic Lymphocytic Leukemia Submission of Final Reports Related to Post-Authorization Measures: MCL3001, MCL2001, CLL3001, and PCYC1117. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255836	Intervention
42	–	Janssen Research & Development, LLC. Ibrutinib for the Treatment of Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=192840	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
43	–	Janssen Research & Development, LLC. Ibrutinib for the Treatment of Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=193129	Intervention
44	–	Janssen Research & Development, LLC. Ibrutinib for the Treatment of Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=193110	Intervention
45	EudraCT-Nr. 2012-003967-23 PCYC-1115-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. A Randomized, Multicenter, Open-label, Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor PCI-32765 versus Chlorambucil in Patients 65 Years or Older with Treatment-naive Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=193014	Intervention
46	PCYC-1115-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. A Randomized, Multicenter, Open-label, Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor PCI-32765 versus Chlorambucil in Patients 65 Years or Older with Treatment-naive Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=192954	Intervention
47	EudraCT-Nr. 2012-003967-23 PCYC-1115-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. A Randomized, Multicenter, Open-label, Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor PCI-32765 versus Chlorambucil in Patients 65 Years or Older with Treatment-naive Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=192859	Intervention
48	IND 102688 PCYC-1102-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. A Phase 1b Fixed-dose Study of Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor PCI-32765, in Chronic Lymphocytic Leukemia. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=192916	Intervention
49	PCYC-1102-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. A Phase 1b/2 Fixed-dose Study of Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor PCI-32765, in Chronic Lymphocytic Leukemia. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=192878	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
50	PCYC-1102-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. A Phase 1b/2 Fixed-dose Study of Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor PCI-32765, in Chronic Lymphocytic Leukemia. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=192878	Intervention
51	EudraCT-Nr. 2010-022939-11 PCYC-1104-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. Multicenter phase 2 Study of Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor PCI-32765, in relapsed or refractory mantle cell lymphoma. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=193090	Population
52	PCYC-1104-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Janssen Research & Development, LLC. Multicenter, Phase 2 Study of Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor PCI-32765, in relapsed or refractory mantle cell lymphoma. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=192897	Population
53	EudraCT-Nr. 2010-022939-11 PCYC-1104-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. Multicenter, Phase 2 Study of Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor PCI-32765, in relapsed or refractory mantle cell lymphoma. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=192994	Population
54	–	Janssen Research & Development, LLC. Ibrutinib for the Treatment of Patients with Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=193071	Intervention
55	M14-253 ABT-199 (Venetoclax)	AbbVie Inc. A Phase 1 Open-Label Study Evaluating the Relative Oral Bioavailability of ABT-199 Phase 3 Formulation Against ABT-199 Phase 1 Formulation Under Fed Conditions in Healthy Female Subjects of Non-Childbearing Potential. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=292153	Intervention
56	M15-101 R&D/1/0072 ABT-199 (Venetoclax)	AbbVie Inc. A Phase 1, Open-Label, Randomized, Crossover Study Evaluating Bioavailability and Food Effect of ABT- Tablets in Healthy Female Subjects of Non-Childbearing Potential. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=291621	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
57	R&D/14/0801 ABT-199 (Venetoclax)	AbbVie Inc. Determination of the Unbound Fraction of A-1195425 to Human and Animal Plasma, Human Liver Microsomes and Bovine Serum Albumin. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=292210	Intervention
58	R&D/14/0877 ABT-199 (Venetoclax)	AbbVie Inc. Determination of the Unbound Fraction of A-1621332 (A-1195425 M27 Metabolite) in Mouse, Rat, Dog, Monkey and Human Plasma. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=292001	Intervention
59	R&D/14/0877 ABT-199 (Venetoclax)	AbbVie Inc. Assessment of Enzymes Involved in the Metabolism of A-1195425 Using UGT Recombinant Proteins. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=291678	Intervention
60	ABT-199 (Venetoclax)	AbbVie Inc. Inhibitory Interaction of A-1195425 on P-glycoprotein (P-gp/MDR1) and Breast Cancer Resistance Protein (BCRP). https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=292248	Intervention
61	ABT-199 (Venetoclax)	AbbVie Inc. Assessment of A-1195425 (ABT-199) Efflux Mediated by P-glycoprotein (P-gp/MDR1) and Breast Cancer Resistance Protein (BCRP). https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=292533	Intervention
62	ABT-199 (Venetoclax)	AbbVie Inc. In Vitro Biotransformation of A-1617595 (M5) to Generate M27. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=292647	Intervention
63	ABT-199 (Venetoclax)	AbbVie Inc. Inhibitory Interaction of A-1195425 on P-glycoprotein (P-gp/MDR1) and Breast Cancer Resistance Protein (BCRP). https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=292419	Intervention
64	ABT-199 (Venetoclax)	AbbVie Inc. Inhibitory Interaction of A-1621332 (A-1195425 M27 Metabolite) on Organic Anion Transporting Polypeptides (OATP) 1B1, 1B3, Organic Anion Transporters (OAT) 1, 3, Organic Cation Transporters (OCT) 1, 2, and Multidrug and Toxin Extrusion Proteins (MATE) 1 and 2K. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=291602	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
65	ABT-199 (Venetoclax)	AbbVie Inc. Inhibitory Interaction of A-1621332 (A-1195425 M27 Metabolite) on P-glycoprotein (P-gp/MDR1) and Breast Cancer Resistance Protein (BCRP). https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=291526	Intervention
66	ABT-199 (Venetoclax)	AbbVie Inc. Inhibitory Interaction of A-1195425 on Organic Anion Transporting Polypeptides (OATP) 1B1, 1B3, Organic Anion Transporters (OAT) 1, 3, Organic Cation Transporters (OCT) 1, 2, and Multidrug and Toxin Extrusion Proteins (MATE) 1 and 2K. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=292096	Intervention
67	ABT-199 (Venetoclax)	AbbVie Inc. Assessment of A-1621332 (A-1195425 M27 Metabolite) Efflux Mediated by P-glycoprotein (P-gp/MDR1) and Breast Cancer Resistance Protein (BCRP). https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=291906	Intervention
68	ABT-199 (Venetoclax)	AbbVie Inc. Uptake of A-1195425 by Organic Anion Transporting Polypeptides (OATP) 1B1, 1B3, and Organic Cation Transporter 1 (OCT1). https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=291507	Intervention
69	ABT-199 (Venetoclax)	AbbVie Inc. Uptake of A-1621332 (A-1195425 M27 Metabolite) by Organic Anion Transporting Polypeptides (OATP) 1B1, 1B3, and Organic Cation Transporter 1 (OCT1). https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=292058	Intervention
70	R&D/10/854 ABT-199 (Venetoclax)	AbbVie Inc. Assessment of Drug Metabolizing Enzymes Involved in the Metabolism of A-1195425 (ABT-199) Using Human Recombinant Enzymes. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=291697	Intervention
71	R&D/10/856 ABT-199 (Venetoclax)	AbbVie Inc. Assessment of Effects of A-1195425 on the Activity of Cytochrome P450 (CYP450) Isoforms In Vitro. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=291887	Intervention
72	R&D/10/862 ABT-199 (Venetoclax)	AbbVie Inc. In Vitro Biotransformation of [³ H]A-1195425. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=292134	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
73	R&D/13/085 ABT-199 (Venetoclax)	AbbVie Inc. An In Vitro Investigation of Cytochrome P450 Induction by A-1195425 (ABT-199) in Cultured Human Hepatocytes. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=291659	Intervention
74	R&D/13/086 ABT-199 (Venetoclax)	AbbVie Inc. Assessment of CYP Time Dependent Inhibition Potential by A-1195425 in Human Liver Microsomes. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=292571	Intervention
75	R&D/13/087 ABT-199 (Venetoclax)	AbbVie Inc. Assessment of the Effect of A-1195425 on the Activity of UDP-glucuronosyltransferases (UGT) Isoforms in Human Liver Microsomes. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=291735	Intervention
76	R&D/13/615 ABT-199 (Venetoclax)	AbbVie Inc. Assessment of the Effect of A-1195425 on the Activity of CYP2C8 and CYP2C9 in Human Liver Microsomes - Ki Determination. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=292343	Intervention
77	R&D/14/030 7 ABT-199 (Venetoclax)	AbbVie Inc. Pharmacokinetic Drug-Drug Interactions: Metabolism and Transporters. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=292400	Intervention
78	R&D/14/087 8 ABT-199 (Venetoclax)	AbbVie Inc. Assessment of Effects of A-1621332 (A-1195425 M27 Metabolite) on the Activity of Cytochrome P450 (CYP450) Isoforms in Vitro. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=291849	Intervention
79	R&D/14/087 9 ABT-199 (Venetoclax)	AbbVie Inc. Assessment of CYP Time Dependent Inhibition Potential by A-1621332 (A-1195425 M27 Metabolite) in Human Liver Microsomes. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=291792	Intervention
80	R&D/14/088 0 ABT-199 (Venetoclax)	AbbVie Inc. An In Vitro Investigation of Cytochrome P450 Induction by A-1621332 (A-1195425 M27 Metabolite) in Cultured Human Hepatocytes. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=291564	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
81	R&D/14/088 1 ABT-199 (Venetoclax)	AbbVie Inc. Assessment of the Effect of A-1621332 (A1195425 M27 Metabolite) on the Activity of UDP-glucuronosyltransferases (UGT) Isoforms in Human Liver Microsomes. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=292590	Intervention
82	R&D/14/088 2 ABT-199 (Venetoclax)	AbbVie Inc. Determination of the Metabolic Stability of A-1195425 in Liver Microsomes and Hepatocytes across Species. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=292362	Intervention
83	R&D/14/118 4 ABT-199 (Venetoclax)	AbbVie Inc. Determination of the Metabolic Stability of A-1621332 (A-1195425 M27 Metabolite) in Liver Microsomes and Hepatocytes across Species. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=291811	Intervention
84	R&D/14/118 6 ABT-199 (Venetoclax)	AbbVie Inc. Assessment of Drug Metabolizing Enzymes Involved in the Metabolism of A-1621332 (A-1195425 M27 Metabolite) Using Human Recombinant Enzymes. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=291925	Intervention
85	R&D/14/120 7 ABT-199 (Venetoclax)	AbbVie Inc. An In Vitro Investigation of Cytochrome P450 (CYP) Induction by A-1195425 (ABT-199) in Cultured Human Hepatocytes with 4% BSA. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=292172	Intervention
86	R&D/14/120 8 ABT-199 (Venetoclax)	AbbVie Inc. An In Vitro Investigation of Cytochrome P450 (CYP) Induction by A-1621332 (A-1195425 M27 Metabolite) in Cultured Human Hepatocytes with 4% BSA. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=292020	Intervention
87	R&D/15/016 6 ABT-199 (Venetoclax)	AbbVie Inc. Pharmacokinetic Drug-Drug Interactions: Metabolism and Transporters. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=291754	Intervention
88	ABT-199 (Venetoclax)	AbbVie Inc. The In Vitro Permeability and Transport Characteristics of A-1195425 across Human Caco-2 Cells. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=291982	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
89	ABT-199 (Venetoclax)	AbbVie Inc. Determination of the Blood-to-Plasma Concentration Ratios Following Incubations of A-1195425 in Mouse, Rat, Dog, Monkey and Human Whole Blood. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=292609	Intervention
90	ABT-199 (Venetoclax)	AbbVie Inc. Determination of the Blood-to-Plasma Concentration Ratios Following Incubations of A-1621332 (A-1195425 M27 Metabolite) in Mouse, Rat, Dog, Monkey and Human Whole Blood. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=292495	Intervention
91	ABT-199 (Venetoclax)	AbbVie Inc. Formation of Reduction Products of A-1195425 in Human Feces. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=292267	Intervention
92	M13-363 R&D/14/087 6 ABT-199 (Venetoclax)	AbbVie Inc. Metabolism and Disposition of] ¹⁴ C]ABT-199 (A1195425) in Female Subjects After Single 200 mg Oral Dose. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=291868	Intervention
93	M13-363	AbbVie Inc. Radioanalysis in Support of Clinical Protocol M13-363. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=291963	Studientyp
94	R&D/14/116 6 M13-363 ABT-199 (Venetoclax)	AbbVie Inc. Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion (ADME) study of [¹⁴ C]ABT-199 in Healthy Female Subjects of Non-Childbearing Potential Following a Single Oral Dose Administration. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=292514	Intervention
95	R&D/14/120 0 M13-364 ABT-199 (Venetoclax)	AbbVie Inc. A Phase 1 Study to Assess the Effect of Ketoconazole on the Pharmacokinetics of ABT-199. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=291773	Intervention
96	R&D/14/113 1 M14-497 ABT-199 (Venetoclax)	AbbVie Inc. A Phase 1 Open-Label Study to Assess the Effect of Rifampin on the Pharmacokinetics of ABT-199 in Healthy Female Subjects of Non-Childbearing Potential. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=292628	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
97	R&D/15/007 1 M15-065 ABT-199 (Venetoclax)	AbbVie Inc. A Phase 1 Open-Label Study to Assess the Effect of ABT-199 on the Pharmacokinetics of Warfarin in Healthy Female Subjects of Non-Childbearing Potential. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=291716	Intervention
98	R&D/15/025 6 ABT-199 (Venetoclax)	AbbVie Inc. Population Pharmacokinetics of Venetoclax in Relapsed or Refractory (R/R) Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL), Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL) and Healthy Subjects. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=292115	Intervention
99	GO028440	AbbVie Inc. Interim Clinical Study Report - Protocol GO028440 - A Phase Ib, Open-Label Study Evaluating the Safety and Pharmacokinetics of GDC-0199 (ABT-199) in Combination with Bendamustine/Rituximab (BR) in Patients with Relapsed/Refractory or Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia - Report Number 1063385 - June 2015. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=291944	Intervention
100	GP28331	Interim Clinical Study Report - Protocol GP28331 - A Phase Ib Multicenter Dose Finding and Safety Study of GDC-0199 and Obinutuzumab in Patients with Relapsed or Refractory or Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. Report No. 1063384 - June 2015. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=292476	Intervention
101	ABT-199 (Venetoclax)	AbbVie Inc. Plasma Concentrations of M27 following Oral Administration of A-1195425 in Human. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=292229	Intervention
102	R&D/15/025 4 ABT-199 (Venetoclax)	AbbVie Inc. QT Assessment of a Phase 1 Study Evaluating the Safety and Pharmacokinetics of Venetoclax in Subjects with Relapsed or Refractory (R/R) Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) and Non-Hodgkin Lymphoma (NHL). https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=292438	Intervention
103	M14-032 R&D/14/106 9 ABT-199 (Venetoclax)	AbbVie Inc. A Phase 2 Open-Label Study of the Efficacy and Safety of Venetoclax (ABT-199/GDC-0199) in Chronic Lymphocytic Leukemia Subjects with Relapse or Refractory to B-Cell Receptor Signaling Pathway Inhibitor Therapy. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=291830	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
104	R&D/15/0013 ABT-199 (Venetoclax)	AbbVie Inc. Integrated Summary of Safety. Statistical Analysis Plan. Venetoclax (ABT-199/GDC-0199) for the Treatment Subjects with Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=292324	Intervention
105	R&D/15/0255 ABT-199 (Venetoclax)	AbbVie Inc. Exposure-Efficacy Relationship of Venetoclax in Subjects with Relapsed or Refractory (R/R) Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) and the Exposure-Safety Relationship of Venetoclax in R/R CLL and Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL) Subjects. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=292077	Intervention
106	R&D/15/0588 ABT-199 (Venetoclax)	AbbVie Inc. Pharmacogenetic Analysis of Samples from Studies M12-175, M13-364, M13-365; M13-982, M14-032, M14-253; M14-497, M15-101 and M15-065. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=292381	Intervention
107	R&D/15/1329 ABT-199 (Venetoclax)	AbbVie Inc. Venetoclax Physiologically Based Pharmacokinetic (PBPK) Model: Quantitative Prediction of Venetoclax Potential as a Victim of CYP3A Drug-Drug Interactions Using Prior In Vitro and In Vivo Data. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=292286	Intervention
108	Ibrutinib	Janssen Research & Development, LLC. Ibrutinib for the Treatment of Patients with Mantle Cell Lymphoma and Chronic Lymphocytic Leukemia Submission of Final Reports Related to Post-Authorization Measures: MCL3001, MCL2001, CLL3001, and PCYC1117. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255531	Intervention
109	Ibrutinib	Janssen Research & Development, LLC. Ibrutinib for the Treatment of Patients with Mantle Cell Lymphoma and Chronic Lymphocytic Leukemia Submission of Final Reports Related to Post-Authorization Measures: MCL3001, MCL2001, CLL3001, and PCYC1117. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=256431	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
110	Ibrutinib	<p>Janssen Research & Development, LLC. Ibrutinib for the Treatment of Patients with Mantle Cell Lymphoma and Chronic Lymphocytic Leukemia Submission of Final Reports Related to Post-Authorization Measures: MCL3001, MCL2001, CLL3001, and PCYC1117.</p> <p>https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=256450</p>	Intervention
111	EudraCT-Nr. 2012-000600-15 PCI-32765CLL3001 JNJ-54179060 (ibrutinib)	<p>Janssen Research & Development, LLC. Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 3 Study of Ibrutinib, a Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, in Combination with Bendamustine and Rituximab (BR) in Subjects With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia / Small Lymphocytic Lamphoma.</p> <p>https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255645</p>	Population
112	PCI-32765CLL3001 JNJ-54179060 (ibrutinib)	<p>Janssen Research & Development, LLC. Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 3 Study of Ibrutinib, a Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, in Combination with Bendamustine and Rituximab (BR) in Subjects With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia / Small Lymphocytic Lamphoma.</p> <p>https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=256026</p>	Population
113	EudraCT-Nr. 2012-000600-15 PCI-32765CLL3001 JNJ-54179060 (ibrutinib)	<p>Janssen Research & Development, LLC. Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 3 Study of Ibrutinib, a Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, in Combination with Bendamustine and Rituximab (BR) in Subjects With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia / Small Lymphocytic Lamphoma.</p> <p>https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255683</p>	Population
114	EudraCT-Nr. 2012-000601-74 PCI-32765MCL3001 JNJ-54179060 (ibrutinib)	<p>Janssen Research & Development, LLC. A Randomized, Controlled, Open-Label, Multicenter Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, Ibrutinib, versus Temsirolimus in Subjects with Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma Who Have Received at Least One Prior Therapy.</p> <p>https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=256235</p>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
115	PCI-32765MCL3 001 JNJ-54179060 (ibrutinib)	Janssen Research & Development, LLC. A Randomized, Controlled, Open-Label, Multicenter Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, Ibrutinib, versus Temsirolimus in Subjects with Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma Who Have Received at Least One Prior Therapy. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255855	Population
116	EudraCT-Nr. 2012-000601-74 PCI-32765MCL3 001 JNJ-54179060 (ibrutinib)	Janssen Research & Development, LLC. A Randomized, Controlled, Open-Label, Multicenter Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, Ibrutinib, versus Temsirolimus in Subjects with Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma Who Have Received at Least One Prior Therapy. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=256102	Population
117	EudraCT-Nr. 2012-000694-23 PCYC-1112-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. A Randomized, Multicenter, Open-label, Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor Ibrutinib versus Ofatumumab in Patients with Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255797	Population
118	PCYC-1112-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. A Randomized, Multicenter, Open-label, Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor Ibrutinib versus Ofatumumab in Patients with Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=256412	Population
119	EudraCT-Nr. 2012-000694-23 PCYC-1112-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. A Randomized, Multicenter, Open-label, Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor Ibrutinib versus Ofatumumab in Patients with Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=256216	Population
120	EudraCT-Nr. 2012-003967-23 PCYC-1115-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. A Randomized, Multicenter, Open-label, Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor PCI-32765 versus Chlorambucil in Patients 65 Years or Older with Treatment-naive Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255664	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
121	PCYC-1115-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. A Randomized, Multicenter, Open-label, Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor PCI-32765 versus Chlorambucil in Patients 65 Years or Older with Treatment-naive Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=256007	Intervention
122	PCYC-1115-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. A Randomized, Multicenter, Open-label, Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor PCI-32765 versus Chlorambucil in Patients 65 Years or Older with Treatment-naive Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=256140	Intervention
123	EudraCT-Nr. 2012-000711-88 PCI-32765MCL2001 JNJ-54179060 (ibrutinib)	Janssen Research & Development, LLC. A Phase 2, Multicenter, Single-Arm Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Single-Agent Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, Ibrutinib, in Subjects With Mantle Cell Lymphoma Who Progress After Bortezomib Therapy. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255740	Population
124	PCI-32765MCL2001 JNJ-54179060 (ibrutinib)	Janssen Research & Development, LLC. A Phase 2, Multicenter, Single-Arm Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Single-Agent Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, Ibrutinib, in Subjects With Mantle Cell Lymphoma Who Progress After Bortezomib Therapy. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=256064	Population
125	EudraCT-Nr. 2012-000711-88 PCI-32765MCL2001 JNJ-54179060 (ibrutinib)	Janssen Research & Development, LLC. A Phase 2, Multicenter, Single-Arm Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Single-Agent Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, Ibrutinib, in Subjects With Mantle Cell Lymphoma Who Progress After Bortezomib Therapy. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255969	Population
126	PCYC-1102-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. A Phase 1b Fixed-dose Study of Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor PCI-32765, in Chronic Lymphocytic Leukemia. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=256045	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
127	PCYC-1102-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. A Phase 1b/2 Fixed-dose Study of Brunton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor PCI-32765, in Chronic Lymphocytic Leukemia. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255912	Intervention
128	PCYC-1102-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. A Phase 1b/2 Fixed-dose Study of Brunton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor PCI-32765, in Chronic Lymphocytic Leukemia. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255816	Intervention
129	EudraCT-Nr. 2010-022939-11 PCYC-1104-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. Multicenter phase 2 Study of Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor PCI-32765, in relapsed or refractory mantle cell lymphoma. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255950	Population
130	PCYC-1104-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Janssen Research & Development, LLC. Multicenter phase 2 Study of Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor PCI-32765, in relapsed or refractory mantle cell lymphoma. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255626	Population
131	EudraCT-Nr. 2012-022939-11 PCYC-1104-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. Multicenter phase 2 Study of Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor PCI-32765, in relapsed or refractory mantle cell lymphoma. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=256197	Population
132	EudraCT-Nr. 2012-022939-11 PCYC-1108-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. A Phase 1b, multicenter, open-label, parallel-group safety study of Bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitor, PCI-32765, in combination with chemotherapy in subjects with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255702	Intervention
133	PCYC-1108-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. A Phase 1b, multicenter, open-label, parallel-group safety study of Bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitor, PCI-32765, in combination with chemotherapy in subjects with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255607	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
134	PCYC-1108-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. A Phase 1b, multicenter, open-label, parallel-group safety study of Bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitor, PCI-32765, in combination with chemotherapy in subjects with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=256293	Intervention
135	IDN 102688 PCYC-1109-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. A phase 1b/2 study of PCI-32765, a BTK-inhibitor, and ofatumumab in subjects with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma and related diseases. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255874	Population
136	PCYC-1109-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. An open-label, Phase 1b/2, safety and efficacy study of the Bruton's Tyrosine Kinase (Btk) inhibitor, PCI-32765, and ofatumumab in subjects with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma and prolymphocytic leukemia. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=256178	Population
137	IDN 102688 PCYC-1109-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. An open-label, Phase 1b/2, safety and efficacy study of the Bruton's Tyrosine Kinase (Btk) inhibitor, PCI-32765, and ofatumumab in subjects with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma and prolymphocytic leukemia. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255759	Population
138	EudraCT-Nr. 2012-004476-19 PCYC-1117-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. An Open-label, Single arm, Multicenter Phase 2 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor PCI-32765 (Ibrutinib) in Patients with Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma with 17p Deletion. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=256273	Population
139	PCYC-1117-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. An Open-label, Single arm, Multicenter Phase 2 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor PCI-32765 (Ibrutinib) in Patients with Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma with 17p Deletion. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=256121	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
140	EudraCT-Nr. 2012-004476-19 PCYC-1117-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. An Open-label, Single arm, Multicenter Phase 2 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor PCI-32765 (Ibrutinib) in Patients with Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma with 17p Deletion. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255893	Population
141	Ibrutinib	Janssen Research & Development, LLC. Ibrutinib for the Treatment of Patients with Mantle Cell Lymphoma and Chronic Lymphocytic Leukemia Submission of Final Reports Related to Post-Authorization Measures: MCL3001, MCL2001, CLL3001, and PCYC1117. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255836	Intervention
142	Ibrutinib	Janssen Research & Development, LLC. Ibrutinib for the Treatment of Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=192840	Intervention
143	Ibrutinib	Janssen Research & Development, LLC. Ibrutinib for the Treatment of Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=193129	Intervention
144	Ibrutinib	Janssen Research & Development, LLC. Ibrutinib for the Treatment of Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=193110	Intervention
145	EudraCT-Nr. 2012-003967-23 PCYC-1115-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. A Randomized, Multicenter, Open-label, Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor PCI-32765 versus Chlorambucil in Patients 65 Years or Older with Treatment-naive Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255664	Intervention
146	PCYC-1115-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. A Randomized, Multicenter, Open-label, Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor PCI-32765 versus Chlorambucil in Patients 65 Years or Older with Treatment-naive Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=256007	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
147	EudraCT-Nr. 2012-003967-23 PCYC-1115-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. A Randomized, Multicenter, Open-label, Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor PCI-32765 versus Chlorambucil in Patients 65 Years or Older with Treatment-naive Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=256140	Intervention
148	IDN 102688 PCYC-1102-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. A Phase 1b Fixed-dose Study of Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor PCI-32765, in Chronic Lymphocytic Leukemia. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=256045	Intervention
149	IDN 102688 PCYC-1102-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. A Phase 1b/2 Fixed-dose Study of Brunton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor PCI-32765, in Chronic Lymphocytic Leukemia. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255912	Intervention
150	PCYC-1102-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. A Phase 1b/2 Fixed-dose Study of Brunton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor PCI-32765, in Chronic Lymphocytic Leukemia. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255816	Intervention
151	EudraCT-Nr. 2010-022939-11 PCYC-1104-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. Multicenter phase 2 Study of Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor PCI-32765, in relapsed or refractory mantle cell lymphoma. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=193090	Population
152	PCYC-1104-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Janssen Research & Development, LLC. Multicenter, Phase 2 Study of Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor PCI-32765, in relapsed or refractory mantle cell lymphoma. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=192897	Population
153	EudraCT-Nr. 2010-022939-11 PCYC-1104-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. Multicenter, Phase 2 Study of Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor PCI-32765, in relapsed or refractory mantle cell lymphoma. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=192994	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
154	Ibrutinib	<p>Janssen Research & Development, LLC. Ibrutinib for the Treatment of Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia.</p> <p>https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=193071</p>	Intervention
155	Ibrutinib	<p>Janssen Research & Development, LLC. Ibrutinib for the Treatment of Patients with Mantle Cell Lymphoma and Chronic Lymphocytic Leukemia Submission of Final Reports Related to Post-Authorization Measures: MCL3001, MCL2001, CLL3001, and PCYC1117.</p> <p>https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255531</p>	Intervention
156	Ibrutinib	<p>Janssen Research & Development, LLC. Ibrutinib for the Treatment of Patients with Mantle Cell Lymphoma (MCL) and Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Submission of Final reports related to Post-Authorization Measures: MCL3001; MCL2001, CLL3001, and PCYC1117.</p> <p>https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=256431</p>	Intervention
157	Ibrutinib	<p>Janssen Research & Development, LLC. Ibrutinib for the Treatment of Patients with Mantle Cell Lymphoma (MCL) and Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Submission of Final reports related to Post-Authorization Measures: MCL3001; MCL2001, CLL3001, and PCYC1117.</p> <p>https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=256450</p>	Intervention
158	EudraCT-Nr. 2012-000600-15 PCI-32765CLL3001 JNJ-54179060 (ibrutinib)	<p>Janssen Research & Development, LLC. Ibrutinib for the Treatment of Patients with Mantle Cell Lymphoma (MCL) and Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Submission of Final reports related to Post-Authorization Measures: MCL3001; MCL2001, CLL3001, and PCYC1117.</p> <p>https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255645</p>	Population
159	PCI-32765CLL3001 JNJ-54179060 (ibrutinib)	<p>Janssen Research & Development, LLC. Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 3 Study of Ibrutinib, a Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, in Combination with Bendamustine and Rituximab (BR) in Subjects With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia Small Lymphocytic Lymphoma.</p> <p>https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=256026</p>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
160	EudraCT-Nr. 2012-000600-15 PCI-32765CLL3001 JNJ-54179060 (ibrutinib)	Janssen Research & Development, LLC. Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 3 Study of Ibrutinib, a Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, in Combination with Bendamustine and Rituximab (BR) in Subjects With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia Small Lymphocytic Lymphoma. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255683	Population
161	EudraCT-Nr. 2012-000601-74 PCI-32765CLL3001 JNJ-54179060 (ibrutinib)	Janssen Research & Development, LLC. A Randomized, Controlled, Open-Label, Multicenter Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, Ibrutinib, versus Temsirolimus in Subjects with Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma Who Have Received at Least One Prior Therapy. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=256235	Population
162	PCI-32765CLL3001 JNJ-54179060 (ibrutinib)	Janssen Research & Development, LLC. A Randomized, Controlled, Open-Label, Multicenter Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, Ibrutinib, versus Temsirolimus in Subjects with Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma Who Have Received at Least One Prior Therapy. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255855	Population
163	EudraCT-Nr. 2012-000601-74 PCI-32765CLL3001 JNJ-54179060 (ibrutinib)	Janssen Research & Development, LLC. A Randomized, Controlled, Open-Label, Multicenter Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, Ibrutinib, versus Temsirolimus in Subjects with Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma Who Have Received at Least One Prior Therapy. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=256102	Population
164	EudraCT-Nr. 2012-000694-23 PCYC-1112-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. A Randomized, Multicenter, Open-label, Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor Ibrutinib versus Ofatumumab in Patients with Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=256102	Population
165	PCYC-1112-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. A Randomized, Multicenter, Open-label, Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor Ibrutinib versus Ofatumumab in Patients with Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=256412	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
166	EudraCT-Nr. 2012-000694-23 PCYC-1112-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. A Randomized, Multicenter, Open-label, Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor Ibrutinib versus Ofatumumab in Patients with Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=256216	Population
167	EudraCT-Nr. 2012-003967-23 PCYC-1115-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. A Randomized, Multicenter, Open-label, Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor PCI-32765 versus Chlorambucil in Patients 65 Years or Older with Treatment-naïve Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255664	Intervention
168	PCYC-1115-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. A Randomized, Multicenter, Open-label, Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor PCI-32765 versus Chlorambucil in Patients 65 Years or Older with Treatment-naïve Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=256007	Intervention
169	PCYC-1115-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. A Randomized, Multicenter, Open-label, Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor PCI-32765 versus Chlorambucil in Patients 65 Years or Older with Treatment-naïve Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=256140	Intervention
170	EudraCT-Nr. 2012-000711-88 PCI-32765MCL2001 JNJ-54179060 (ibrutinib)	Janssen Research & Development, LLC. A Phase 2, Multicenter, Single-Arm Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Single-Agent Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, Ibrutinib, in Subjects With Mantle Cell Lymphoma Who Progress After Bortezomib Therapy. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255740	Population
171	PCI-32765MCL2001 JNJ-54179060 (ibrutinib)	Janssen Research & Development, LLC. A Phase 2, Multicenter, Single-Arm Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Single-Agent Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, Ibrutinib, in Subjects With Mantle Cell Lymphoma Who Progress After Bortezomib Therapy. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=256064	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
172	EudraCT-Nr. 2012-000711-88 PCI-32765MCL2001 JNJ-54179060 (ibrutinib)	Janssen Research & Development, LLC. A Phase 2, Multicenter, Single-Arm Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Single-Agent Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, Ibrutinib, in Subjects With Mantle Cell Lymphoma Who Progress After Bortezomib Therapy. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255550	Population
173	EudraCT-Nr. 2012-000711-88 PCI-32765MCL2001 JNJ-54179060 (ibrutinib)	Janssen Research & Development, LLC. A Phase 2, Multicenter, Single-Arm Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Single-Agent Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, Ibrutinib, in Subjects With Mantle Cell Lymphoma Who Progress After Bortezomib Therapy. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255969	Population
174	IDN 102688 PCYC-1102-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. A Phase 1b Fixed-dose Study of Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor PCI-32765, in Chronic Lymphocytic Leukemia. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=256045	Intervention
175	IDN 102688 PCYC-1102-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. A Phase 1b/2 Fixed-dose Study of Brunton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor PCI-32765, in Chronic Lymphocytic Leukemia. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255912	Intervention
176	PCYC-1102-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. A Phase 1b/2 Fixed-dose Study of Brunton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor PCI-32765, in Chronic Lymphocytic Leukemia. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255816	Intervention
177	EudraCT-Nr. 2010-022939-11 PCYC-1104-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. Multicenter phase 2 Study of Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor PCI-32765, in relapsed or refractory mantle cell lymphoma. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255950	Population
178	PCYC-1104-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Janssen Research & Development, LLC. Multicenter phase 2 Study of Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor PCI-32765, in relapsed or refractory mantle cell lymphoma. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255626	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
179	EudraCT-Nr. 2010-022939-11 PCYC-1104-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. Multicenter phase 2 Study of Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor PCI-32765, in relapsed or refractory mantle cell lymphoma. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=256197	Population
180	EudraCT-Nr. 2010-022939-11 PCYC-1108-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. A Phase 1b, multicenter, open-label, parallel-group safety study of Bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitor, PCI-32765, in combination with chemotherapy in subjects with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255702	Intervention
181	PCYC-1108-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. A Phase 1b, multicenter, open-label, parallel-group safety study of Bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitor, PCI-32765, in combination with chemotherapy in subjects with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255607	Intervention
182	PCYC-1108-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. A Phase 1b, multicenter, open-label, parallel-group safety study of Bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitor, PCI-32765, in combination with chemotherapy in subjects with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=256293	Intervention
183	IDN 102688 PCYC-1109-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. A phase 1b/2 study of PCI-32765, a BTK-inhibitor, and ofatumumab in subjects with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma and related diseases. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255874	Intervention
184	PCYC-1109-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. An open-label, Phase 1b/2, safety and efficacy study of the Bruton's Tyrosine Kinase (Btk) inhibitor, PCI-32765, and ofatumumab in subjects with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma and prolymphocytic leukemia. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=256178	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
185	IDN 102688 PCYC-1109-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. An open-label, Phase 1b/2, safety and efficacy study of the Bruton's Tyrosine Kinase (Btk) inhibitor, PCI-32765, and ofatumumab in subjects with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma and prolymphocytic leukemia. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255759	Population
186	EudraCT-Nr. 2012-004476-19 PCYC-1117-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. An Open-label, Single arm, Multicenter Phase 2 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor PCI-32765 (Ibrutinib) in Patients with Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma with 17p Deletion. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=256273	Population
187	PCYC-1117-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. An Open-label, Single arm, Multicenter Phase 2 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor PCI-32765 (Ibrutinib) in Patients with Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma with 17p Deletion. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=256121	Population
188	EudraCT-Nr. 2012-004476-19 PCYC-1117-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. An Open-label, Single arm, Multicenter Phase 2 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor PCI-32765 (Ibrutinib) in Patients with Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma with 17p Deletion. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255893	Population
189	Ibrutinib	Janssen Research & Development, LLC. Ibrutinib for the Treatment of Patients with Mantle Cell Lymphoma and Chronic Lymphocytic Leukemia Submission of Final Reports Related to Post-Authorization Measures: MCL3001, MCL2001, CLL3001, and PCYC1117. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255836	Intervention
190	Ibrutinib	Janssen Research & Development, LLC. Ibrutinib for the Treatment of Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=192840	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
191	Ibrutinib	Janssen Research & Development, LLC. Ibrutinib for the Treatment of Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=193129	Intervention
192	Ibrutinib	Janssen Research & Development, LLC. Ibrutinib for the Treatment of Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=193110	Intervention
193	EudraCT-Nr. 2012-003967-23 PCYC-1115-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. A Randomized, Multicenter, Open-label, Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor PCI-32765 versus Chlorambucil in Patients 65 Years or Older with Treatment-naive Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255664	Intervention
194	PCYC-1115-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. A Randomized, Multicenter, Open-label, Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor PCI-32765 versus Chlorambucil in Patients 65 Years or Older with Treatment-naive Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=256007	Intervention
195	PCYC-1115-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. A Randomized, Multicenter, Open-label, Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor PCI-32765 versus Chlorambucil in Patients 65 Years or Older with Treatment-naive Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=256140	Intervention
196	IDN 102688 PCYC-1102-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. A Phase 1b Fixed-dose Study of Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor PCI-32765, in Chronic Lymphocytic Leukemia. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=256045	Intervention
197	IDN 102688 PCYC-1102-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. A Phase 1b/2 Fixed-dose Study of Brunton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor PCI-32765, in Chronic Lymphocytic Leukemia. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255912	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
198	PCYC-1102-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. A Phase 1b/2 Fixed-dose Study of Brunton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor PCI-32765, in Chronic Lymphocytic Leukemia. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255816	Intervention
199	EudraCT-Nr. 2010-022939-11 PCYC-1104-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. Multicenter phase 2 Study of Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor PCI-32765, in relapsed or refractory mantle cell lymphoma. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255950	Population
200	PCYC-1104-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Janssen Research & Development, LLC. Multicenter phase 2 Study of Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor PCI-32765, in relapsed or refractory mantle cell lymphoma. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255626	Population
201	EudraCT-Nr. 2010-022939-11 PCYC-1104-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. Multicenter phase 2 Study of Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor PCI-32765, in relapsed or refractory mantle cell lymphoma. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=256197	Population
202	Ibrutinib	Janssen Research & Development, LLC. Ibrutinib for the Treatment of Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=193071	Intervention

Tabelle 4-83 (Anhang): Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel auf der Website des G-BA

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
<i>Webseite des G-BA</i>		
203	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ibrutinib - (Vorgangsnummer 2014-11-01-D-141). Janssen-Cilag GmbH Beginn des Verfahrens: 01.09.2019, Beschlussfassung: 16.04.2015 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/145/#dossier-mobile	Intervention
204	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: Morbus Waldenström) - (Vorgangsnummer nicht vorhanden) Janssen-Cilag GmbH Beginn des Verfahrens: 01.08.2015, Beschlussfassung: Ende Januar 2016 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/181/#zugehoerige-verfahren-mobile	Population
205	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: Morbus Waldenström, Kombination mit Rituximab) – (Vorgangsnummer 2019-09-01-D-489). Janssen-Cilag GmbH Beginn des Verfahrens: 01.09.2019, Beschlussfassung: 20.02.2020 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/491/#dossier-mobile	Population
206	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ibrutinib (Überschreitung 50 Mio € Grenze: Mantelzell-Lymphom, Chronische lymphatische Leukämie, Morbus Waldenström) – (Vorgangsnummer 2016-02-01-D-212). Janssen-Cilag GmbH Beginn des Verfahrens: 01.02.2016, Beschlussfassung: 21.07.2016 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/215/#dossier-mobile	Intervention
207	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: Chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie) – (Vorgangsnummer 2016-07-01-D-249). Janssen-Cilag GmbH Beginn des Verfahrens: 01.07.2016, Beschlussfassung: 15.12.2016 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/244/#dossier-mobile	Intervention
208	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: Chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie, Kombination mit Obinutuzumab) – (Vorgangsnummer 2019-09-01-D-488). Janssen-Cilag GmbH Beginn des Verfahrens: 01.09.2019, Beschlussfassung: 20.02.2020 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/490/#dossier-mobile	Intervention

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
209	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: Chronische lymphatische Leukämie, mind. 1 Vortherapie, Kombination mit Bendamustin und Rituximab) – (Vorgangsnummer 2016-10-01-D-262).</p> <p>Janssen-Cilag GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.10.2016, Beschlussfassung: 16.03.2017</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/265/#dossier-mobile</p>	Intervention
210	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Venetoclax (Bewertung nach Aufhebung des Orphan Drug-Status: Chronische lymphatische Leukämie, Monotherapie) – (Vorgangsnummer 2018-12-01-D-415).</p> <p>AbbVie Deutschland GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.12.2018, Beschlussfassung: 16.05.2019</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/419/#dossier-mobile</p>	Intervention
211	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Venetoclax (neues Anwendungsgebiet: Chronische lymphatische Leukämie, Kombination mit Rituximab) – (Vorgangsnummer 2018-12-01-D-414)</p> <p>AbbVie Deutschland GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.12.2018, Beschlussfassung: 16.05.2019</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/418/#dossier-mobile</p>	Intervention
212	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Idelalisib (neues Anwendungsgebiet: Chronische lymphatische Leukämie, Kombination mit Ofatumumab; neues Anwendungsgebiet: Chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie, 17p-Deletion/TP53-Mutation, Kombination mit Rituximab) – (Vorgangsnummer 2016-10-01-D-256).</p> <p>Gilead Sciences GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.10.2016, Beschlussfassung: 16.03.2017</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/263/#dossier-mobile</p>	Intervention
213	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Venetoclax – (Vorgangsnummer 2017-01-01-D-266).</p> <p>AbbVie Deutschland GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.01.2017, Beschlussfassung: 15.06.2017</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/271/#dossier-mobile</p>	Intervention
214	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Idelalisib (Neubewertung nach Fristablauf: Chronische lymphatische Leukämie) – (Vorgangsnummer 2016-04-01-D-222).</p> <p>Gilead Sciences GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.04.2016, Beschlussfassung: 15.09.2016</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/226/#dossier-mobile</p>	Intervention
215	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tisagenlecleucel (Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom) – (Vorgangsnummer 2018-09-15-D-375).</p> <p>Novartis Pharma GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 15.09.2018, Beschlussfassung: 07.03.2019</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/385/#dossier-mobile</p>	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
216	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Idelalisib (Chronische lymphatische Leukämie, Follikuläres Lymphom) – (Vorgangsnummer 2014-10-01-D-135).</p> <p>Gilead Sciences GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.10.2014, Beschlussfassung: 19.03.2015</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/142/</p>	Intervention
217	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Carfilzomib – (Vorgangsnummer 2015-12-15-D-203).</p> <p>Amgen GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 15.12.2015, Beschlussfassung: 02.06.2016</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/204/</p>	Population
218	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Daratumumab (neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, neu diagnostiziert, Patienten für autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet, Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason) – (Vorgangsnummer 2020-02-15-D-521).</p> <p>Janssen-Cilag GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 15.02.2020, Beschlussfassung: Anfang August 2020</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/521/</p>	Population
219	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Daratumumab (neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, neu diagnostiziert, Patienten für autologe Stammzelltransplantation geeignet, Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason) – (Vorgangsnummer 2020-02-15-D-522).</p> <p>Janssen-Cilag GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 15.02.2020, Beschlussfassung: Anfang August 2020</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/522/</p>	Population
220	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Olaratumab [aufgehoben] (Weichgewebesarkom) – (Vorgangsnummer 2016-12-01-D-265).</p> <p>Lilly Deutschland GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.12.2016, Beschlussfassung: 18.05.2017</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/268/</p>	Population
221	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Plattenepithelkarzinom Kopf-Hals-Bereich) – (Vorgangsnummer 2017-06-01-D-291).</p> <p>Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.06.2017, Beschlussfassung: 17.11.2017</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/294/</p>	Population
222	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Blinatumomab (neues Anwendungsgebiet: Akute lymphatische B-Zell-Leukämie, MRD-positive Patienten) – (Vorgangsnummer 2019-02-15-D-429).</p> <p>Amgen GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 15.02.2019, Beschlussfassung: 15.08.2019</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/443/</p>	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
223	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tisagenlecleucel (Akute lymphatische B-Zell-Leukämie) – (Vorgangsnummer 2018-09-15-D-376).</p> <p>Novartis Pharma GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 15.09.2018, Beschlussfassung: 07.03.2019</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/386/</p>	Population
224	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pomalidomid (neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, mind. 1 Vortherapie, Kombination mit Bortezomib und Dexamethason) – (Vorgangsnummer 2019-06-15-D-456).</p> <p>Celgene GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 15.06.2019, Beschlussfassung: 05.12.2019</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/467/</p>	Population
225	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Avelumab (neues Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Axitinib) – (Vorgangsnummer 2019-12-01-D-504).</p> <p>Merck Serono GmbH / Pfizer Pharma GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.12.2019, Beschlussfassung: 14.05.2020</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/508/</p>	Population
226	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Blinatumomab (Neubewertung nach Fristablauf: Akute lymphatische B-Zell-Leukämie) – (Vorgangsnummer 2017-06-15-D-289).</p> <p>Amgen GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 15.06.2017, Beschlussfassung: 07.12.2017</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/296/</p>	Population
227	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: NSCLC, nicht-plattenepithelial, 1. Linie, Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin; Erhaltungstherapie) – (Vorgangsnummer 2019-10-01-D-473).</p> <p>Roche Pharma AG</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.10.2019, Beschlussfassung: 02.04.2020</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/494/</p>	Population
228	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Hodgkin-Lymphom) – (Vorgangsnummer 2017-01-01-D-267).</p> <p>Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.01.2017, Beschlussfassung: 15.06.2017</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/272/</p>	Population
229	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Atezolizumab (Erneute Nutzenbewertung § 13: Urothelkarzinom, PD-L1-Expression \geq 5%, Erstlinie) – (Vorgangsnummer 2019-01-01-D-419).</p> <p>Roche Pharma AG</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.01.2019, Beschlussfassung: 20.06.2019</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/426/</p>	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
230	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: NSCLC, nicht-plattenepithelial, 1. Linie, Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin; Erhaltungstherapie) – (Vorgangsnummer 2019-10-01-D-486).</p> <p>Roche Pharma AG</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.10.2019, Beschlussfassung: 02.04.2020</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/495/</p>	Population
231	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Axicabtagen-Ciloleucel (Primäres mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom) – (Vorgangsnummer 2018-11-01-D-416).</p> <p>Kite, a Gilead Company</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.11.2018, Beschlussfassung: 02.05.2019</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/406/</p>	Population
232	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Blinatumomab (neues Anwendungsgebiet: Akute lymphatische B-Zell-Leukämie, ≥ 1 bis <18 Jahre) – (Vorgangsnummer 2019-02-15-D-397).</p> <p>Amgen GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 15.02.2019, Beschlussfassung: 15.08.2019</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/468/</p>	Population
233	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Axitinib) – (Vorgangsnummer 2019-12-01-D-502).</p> <p>MSD SHARP & DOHME GMBH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.12.2019, Beschlussfassung: 14.05.2020</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/511/</p>	Population
234	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Melanom, adjuvante Therapie) – (Vorgangsnummer 2019-04-01-D-446).</p> <p>MSD SHARP & DOHME GMBH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.04.2019, Beschlussfassung: 19.09.2019</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/451/</p>	Population
235	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Inotuzumab Ozogamicin (Akute lymphatische B-Zell-Leukämie) – (Vorgangsnummer 2017-07-15-D-297).</p> <p>Pfizer Pharma GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 15.07.2017, Beschlussfassung: 18.01.2018</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/301/</p>	Population
236	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, triple-negativ, PD-L1-Expression $\geq 1\%$) – (Vorgangsnummer 2019-10-01-D-470).</p> <p>Roche Pharma AG</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.10.2019, Beschlussfassung: 02.04.2020</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/493/</p>	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
237	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Rolapitant (Übelkeit und Erbrechen bei Chemotherapie) – (Vorgangsnummer 2017-06-01-D-290).</p> <p>TESARO Bio Germany GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.06.2017, Beschlussfassung: 17.11.2017</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/293/</p>	Population
238	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Bosutinib (neues Anwendungsgebiet: Chronische myeloische Leukämie, Ph+, Erstlinie) – (Vorgangsnummer 2018-06-01-D-355).</p> <p>Pfizer Pharma GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.06.2018, Beschlussfassung: 22.11.2018</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/367/</p>	Population
239	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: kleinzelliges Lungenkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Carboplatin und Etoposid; Erhaltungstherapie) – (Vorgangsnummer 2019-10-15-D-491).</p> <p>Roche Pharma AG</p> <p>Beginn des Verfahrens: 15.10.2019, Beschlussfassung: 02.04.2020</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/503/</p>	Population
240	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Atezolizumab (Urothelkarzinom, Erstlinie) – (Vorgangsnummer 2017-10-01-D-314).</p> <p>Roche Pharma AG</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.10.2017, Beschlussfassung: 16.03.2018</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/315/</p>	Population
241	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Abirateronacetat (neues Anwendungsgebiet: Prostatakarzinom, Hochrisiko, Kombination mit Androgenentzugstherapie) – (Vorgangsnummer 2017-12-15-D-337).</p> <p>Janssen-Cilag GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 15.12.2017, Beschlussfassung: 07.06.2018</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/335/</p>	Population
242	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Durvalumab (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Erhaltungstherapie) – (Vorgangsnummer 2018-10-15-D-402).</p> <p>AstraZeneca GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 15.10.2018, Beschlussfassung: 04.04.2019</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/405/</p>	Population
243	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Atezolizumab (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, nach vorheriger Chemotherapie) – (Vorgangsnummer 2017-10-01-D-313).</p> <p>Roche Pharma AG</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.10.2017, Beschlussfassung: 16.03.2018</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/314/</p>	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
244	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Brentuximab Vedotin (neues Anwendungsgebiet: Hodgkin-Lymphom, CD30+, erhöhte Rezidiv- oder Progressionsrisiko nach Transplantation) – (Vorgangsnummer 2016-08-01-D-253).</p> <p>Takeda GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.08.2016, Beschlussfassung: 19.01.2017</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/256/</p>	Population
245	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Carfilzomib (Überschreitung 50 Mio € Grenze: Multiples Myelom, mind. 1 Vortherapie, Kombination mit Dexamethason oder Lenalidomid und Dexamethason) – (Vorgangsnummer 2017-08-15-D-302).</p> <p>Amgen GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 15.08.2017, Beschlussfassung: 15.02.2018</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/308/</p>	Population
246	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ramucirumab (Bewertung nach Aufhebung des Orphan Drug-Status: Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs; Kombination mit Paclitaxel) – (Vorgangsnummer 2016-05-01-D-224).</p> <p>Lilly Deutschland GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.05.2016, Beschlussfassung: 20.10.2016</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/229/</p>	Population
247	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ipilimumab (neues Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Nivolumab) – (Vorgangsnummer 2019-02-15-D-440).</p> <p>Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA</p> <p>Beginn des Verfahrens: 15.02.2019, Beschlussfassung: 15.08.2019</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/440/</p>	Population
248	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Ipilimumab) – (Vorgangsnummer 2019-02-15-D-439).</p> <p>Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA</p> <p>Beginn des Verfahrens: 15.02.2019, Beschlussfassung: 15.08.2019</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/439/</p>	Population
249	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Andexanet alfa (Aufhebung der medikamentösen Antikoagulation) – (Vorgangsnummer 2019-09-01-D-487).</p> <p>Portola Deutschland GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.09.2019, Beschlussfassung: 20.02.2020</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/489/</p>	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
250	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Axitinib (Neubewertung nach Fristablauf: Nierenzellkarzinom, nach Versagen von Sunitinib oder einem Zytokin) – (Vorgangsnummer 2017-04-01-D-278).</p> <p>Pfizer Pharma GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.04.2017, Beschlussfassung: 21.09.2017</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/283/</p>	Population
251	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Carfilzomib (neues Anwendungsgebiet: multiples Myelom in Kombination mit Dexamethason) – (Vorgangsnummer 2016-08-01-D-255).</p> <p>Amgen GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.08.2016, Beschlussfassung: 19.01.2017</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/257/</p>	Population
252	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Cabozantinib (neues Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom, Erstlinie) – (Vorgangsnummer 2018-06-15-D-367).</p> <p>Ipsen Pharma GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 15.06.2018, Beschlussfassung: 06.12.2018</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/371/</p>	Population
253	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Plattenepithelhistologie, nach vorheriger Chemotherapie) – (Vorgangsnummer 2015-08-15-D-184).</p> <p>Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA</p> <p>Beginn des Verfahrens: 15.08.2015, Beschlussfassung: 04.02.2016</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/186/</p>	Population
254	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ixazomib (Multiples Myelom, mind. 1 Vortherapie, Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason) – (Vorgangsnummer 2017-01-15-D-272).</p> <p>Takeda GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 15.01.2017, Beschlussfassung: 06.07.2017</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/275/</p>	Population
255	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Daratumumab – (Vorgangsnummer 2016-06-01-D-238).</p> <p>Janssen-Cilag GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.06.2016, Beschlussfassung: 01.12.2016</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/234/</p>	Population
256	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Urothelkarzinom) – (Vorgangsnummer 2017-07-01-D-293).</p> <p>Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.07.2017, Beschlussfassung: 21.12.2017</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/300/</p>	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
257	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Palbociclib (Neubewertung nach Fristablauf: Mammakarzinom, Patientenpopulation b1) und b2)) – (Vorgangsnummer 2018-10-01-D-395).</p> <p>Pfizer Pharma GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.10.2018, Beschlussfassung: 22.03.2019</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/394/</p>	Population
258	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Baricitinib (Rheumatoide Arthritis) – (Vorgangsnummer 2017-04-01-D-279).</p> <p>Lilly Deutschland GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.04.2017, Beschlussfassung: 21.09.2017</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/284/</p>	Population
259	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Osimertinib (Neubewertung nach Fristablauf: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, T790M-EGFR-Mutation) – (Vorgangsnummer 2017-05-01-D-282).</p> <p>AstraZeneca GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.05.2017, Beschlussfassung: 19.10.2017</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/286/</p>	Population
260	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Osimertinib (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, T790M-EGFR-Mutation) – (Vorgangsnummer 2016-03-15-D-219).</p> <p>AstraZeneca GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 15.03.2016, Beschlussfassung: 15.09.2016</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/224/</p>	Population
261	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: Chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie, Kombination mit Obinutuzumab) – (Vorgangsnummer 2019-09-01-D-488).</p> <p>Janssen-Cilag GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.09.2019, Beschlussfassung: 20.02.2020</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/490/</p>	Intervention
262	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: Chronische lymphatische Leukämie, mind. 1 Vortherapie, Kombination mit Bendamustin und Rituximab) – (Vorgangsnummer 2019-09-01-D-489).</p> <p>Janssen-Cilag GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.09.2019, Beschlussfassung: 20.02.2020</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/491/</p>	Population
263	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: Chronische lymphatische Leukämie, mind. 1 Vortherapie, Kombination mit Bendamustin und Rituximab) – (Vorgangsnummer 2016-10-01-D-262).</p> <p>Janssen-Cilag GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.10.2016, Beschlussfassung: 16.03.2017</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/265/</p>	Intervention

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
264	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: Chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie) – (Vorgangsnummer 2016-07-01-D-249). Janssen-Cilag GmbH Beginn des Verfahrens: 01.07.2016, Beschlussfassung: 15.12.2016 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/244/	Intervention
265	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ibrutinib (Überschreitung 50 Mio € Grenze: Mantelzell-Lymphom, Chronische lymphatische Leukämie, Morbus Waldenström) – (Vorgangsnummer 2016-02-01-D-212). Janssen-Cilag GmbH Beginn des Verfahrens: 01.02.2016, Beschlussfassung: 21.07.2016 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/215/	Intervention
266	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ibrutinib – (Vorgangsnummer 2014-11-01-D-141). Janssen-Cilag GmbH Beginn des Verfahrens: 01.11.2014, Beschlussfassung: 16.04.2015 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/145/	Intervention
267	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Venetoclax (neues Anwendungsgebiet: Chronische lymphatische Leukämie, Kombination mit Rituximab) – (Vorgangsnummer 2018-12-01-D-414). AbbVie Deutschland GmbH Beginn des Verfahrens: 01.12.2018, Beschlussfassung: 16.05.2019 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/418/	Intervention
268	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Venetoclax (Bewertung nach Aufhebung des Orphan Drug-Status: Chronische lymphatische Leukämie, Monotherapie) – (Vorgangsnummer 2018-12-01-D-415). AbbVie Deutschland GmbH Beginn des Verfahrens: 01.12.2018, Beschlussfassung: 16.05.2019 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/419/	Intervention
269	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Idelalisib (neues Anwendungsgebiet: Chronische lymphatische Leukämie, Kombination mit Ofatumumab; neues Anwendungsgebiet: Chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie, 17p-Deletion/TP53-Mutation, Kombination mit Rituximab) – (Vorgangsnummer 2016-10-01-D-256). Gilead Sciences GmbH Beginn des Verfahrens: 01.10.2016, Beschlussfassung: 16.03.2017 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/263/	Intervention
270	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Idelalisib (Neubewertung nach Fristablauf: Chronische lymphatische Leukämie) – (Vorgangsnummer 2016-04-01-D-222). Gilead Sciences GmbH Beginn des Verfahrens: 01.04.2016, Beschlussfassung: 15.09.2016 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/226/	Intervention

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
271	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Venetoclax – (Vorgangsnummer 2017-01-01-D-266). AbbVie Deutschland GmbH Beginn des Verfahrens: 01.01.2017, Beschlussfassung: 15.06.2017 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/271/	Intervention
272	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Idelalisib (Chronische lymphatische Leukämie, Follikuläres Lymphom) – (Vorgangsnummer 2014-10-01-D-135). Gilead Sciences GmbH Beginn des Verfahrens: 01.10.2014, Beschlussfassung: 19.03.2015 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/142/	Intervention
273	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: Morbus Waldenström) – (Vorgangsnummer nicht vorhanden). Janssen-Cilag GmbH Beginn des Verfahrens: 01.08.2015, Beschlussfassung: Ende Januar 2016 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/181/#dossier	Population
274	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Axicabtagen-Ciloleucel (Primäres mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom) – (Vorgangsnummer 2018-11-01-D-416). Kite, a Gilead Company Beginn des Verfahrens: 01.11.2018, Beschlussfassung: 02.05.2019 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/406/	Population
275	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ibrutinib – (Vorgangsnummer 2014-11-01-D-141). Janssen-Cilag GmbH Beginn des Verfahrens: 01.11.2014, Beschlussfassung: 16.04.2015 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/145/	Intervention
276	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: Chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie, Kombination mit Obinutuzumab) – (Vorgangsnummer 2019-09-01-D-488). Janssen-Cilag GmbH Beginn des Verfahrens: 01.09.2019, Beschlussfassung: 20.02.2020 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/490/	Intervention
277	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: Morbus Waldenström, Kombination mit Rituximab) – (Vorgangsnummer 2019-09-01-D-489). Janssen-Cilag GmbH Beginn des Verfahrens: 01.09.2019, Beschlussfassung: 20.02.2020 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/491/	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
278	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: Chronische lymphatische Leukämie, mind. 1 Vortherapie, Kombination mit Bendamustin und Rituximab) – (Vorgangsnummer 2016-10-01-D-262).</p> <p>Janssen-Cilag GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.10.2016, Beschlussfassung: 16.03.2017</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/265/</p>	Intervention
279	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: Chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie) – (Vorgangsnummer 2016-07-01-D-249).</p> <p>Janssen-Cilag GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.07.2016, Beschlussfassung: 15.12.2016</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/244/</p>	Intervention
280	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ibrutinib (Überschreitung 50 Mio € Grenze: Mantelzell-Lymphom, Chronische lymphatische Leukämie, Morbus Waldenström) – (Vorgangsnummer 2016-02-01-D-212).</p> <p>Janssen-Cilag GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.02.2016, Beschlussfassung: 21.07.2016</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/215/</p>	Intervention
281	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Venetoclax (neues Anwendungsgebiet: Chronische lymphatische Leukämie, Kombination mit Rituximab) – (Vorgangsnummer 2018-12-01-D-414).</p> <p>AbbVie Deutschland GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.12.2018, Beschlussfassung: 16.05.2019</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/418/</p>	Intervention
282	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Idelalisib (Chronische lymphatische Leukämie, Follikuläres Lymphom) – (Vorgangsnummer 2014-10-01-D-135).</p> <p>Gilead Sciences GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.10.2014, Beschlussfassung: 19.03.2015</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/142/</p>	Intervention
283	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Idelalisib (neues Anwendungsgebiet: Chronische lymphatische Leukämie, Kombination mit Ofatumumab; neues Anwendungsgebiet: Chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie, 17p-Deletion/TP53-Mutation, Kombination mit Rituximab) – (Vorgangsnummer 2016-10-01-D-256).</p> <p>Gilead Sciences GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.10.2016, Beschlussfassung: 16.03.2017</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/263/</p>	Intervention

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
284	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Idelalisib (Neubewertung nach Fristablauf: Chronische lymphatische Leukämie) – (Vorgangsnummer 2016-04-01-D-222).</p> <p>Gilead Sciences GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.04.2016, Beschlussfassung: 15.09.2016</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/226/</p>	Intervention
285	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ibrutinib – (Vorgangsnummer 2014-11-01-D-141).</p> <p>Janssen-Cilag GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.11.2014, Beschlussfassung: 16.04.2015</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/145/</p>	Intervention
286	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: Chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie, Kombination mit Obinutuzumab) – (Vorgangsnummer 2019-09-01-D-488).</p> <p>Janssen-Cilag GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.09.2019, Beschlussfassung: 20.02.2020</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/490/</p>	Intervention
287	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: Morbus Waldenström, Kombination mit Rituximab) – (Vorgangsnummer 2019-09-01-D-489).</p> <p>Janssen-Cilag GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.09.2019, Beschlussfassung: 20.02.2020</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/491/</p>	Population
288	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Venetoclax (neues Anwendungsgebiet: Chronische lymphatische Leukämie, Kombination mit Rituximab) – (Vorgangsnummer 2018-12-01-D-414).</p> <p>AbbVie Deutschland GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.12.2018, Beschlussfassung: 16.05.2019</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/418/</p>	Intervention
289	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: Chronische lymphatische Leukämie, mind. 1 Vortherapie, Kombination mit Bendamustin und Rituximab) – (Vorgangsnummer 2016-10-01-D-262).</p> <p>Janssen-Cilag GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.10.2016, Beschlussfassung: 16.03.2017</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/265/</p>	Intervention
290	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ibrutinib (Überschreitung 50 Mio € Grenze: Mantelzell-Lymphom, Chronische lymphatische Leukämie, Morbus Waldenström) – (Vorgangsnummer 2016-02-01-D-212).</p> <p>Janssen-Cilag GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.02.2016, Beschlussfassung: 21.07.2016</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/215/</p>	Intervention

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
291	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: Chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie) – (Vorgangsnummer 2016-07-01-D-249). Janssen-Cilag GmbH Beginn des Verfahrens: 01.07.2016, Beschlussfassung: 15.12.2016 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/244/	Intervention
292	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Venetoclax – (Vorgangsnummer 2017-01-01-D-266). AbbVie Deutschland GmbH Beginn des Verfahrens: 01.01.2017, Beschlussfassung: 15.06.2017 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/271/	Intervention
293	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Venetoclax (Bewertung nach Aufhebung des Orphan Drug-Status: Chronische lymphatische Leukämie, Monotherapie) – (Vorgangsnummer 2018-12-01-D-415). AbbVie Deutschland GmbH Beginn des Verfahrens: 01.12.2018, Beschlussfassung: 16.05.2019 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/419/	Intervention
294	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tisagenlecleucel (Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom) – (Vorgangsnummer 2018-09-15-D-375). Novartis Pharma GmbH Beginn des Verfahrens: 15.09.2018, Beschlussfassung: 07.03.2019 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/385/	Population
295	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Idelalisib (Neubewertung nach Fristablauf: Chronische lymphatische Leukämie) – (Vorgangsnummer 2016-10-01-D-256). Gilead Sciences GmbH Beginn des Verfahrens: 01.10.2016, Beschlussfassung: 16.03.2017 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/263/	Intervention
296	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Idelalisib (Neubewertung nach Fristablauf: Chronische lymphatische Leukämie) – (Vorgangsnummer 2016-04-01-D-222). Gilead Sciences GmbH Beginn des Verfahrens: 01.04.2016, Beschlussfassung: 15.09.2016 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/226/	Intervention
297	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Talimogen laherparepvec (Melanom, Stadium IIIB, IIIC, IVMI1a) – (Vorgangsnummer 2016-06-15-D-237). Amgen GmbH Beginn des Verfahrens: 15.06.2016, Beschlussfassung: 15.12.2016 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/243/	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
298	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Olaratumab [aufgehoben] (Weichgewebesarkom) – (Vorgangsnummer 2016-12-01-D-265).</p> <p>Lilly Deutschland GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.12.2016, Beschlussfassung: 18.05.2017</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/268/</p>	Population
299	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pomalidomid (neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, mind. 1 Vortherapie, Kombination mit Bortezomib und Dexamethason) – (Vorgangsnummer 2019-06-15-D-456).</p> <p>Celgene GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 15.06.2019, Beschlussfassung: 05.12.2019</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/467/</p>	Population
300	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Carfilzomib – (Vorgangsnummer 2015-12-15-D-203).</p> <p>Amgen GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 15.12.2015, Beschlussfassung: 02.06.2016</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/204/</p>	Population
301	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Carfilzomib (Überschreitung 50 Mio € Grenze: Multiples Myelom, mind. 1 Vortherapie, Kombination mit Dexamethason oder Lenalidomid und Dexamethason) – (Vorgangsnummer 2017-08-15-D-302).</p> <p>Amgen GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 15.08.2017, Beschlussfassung: 15.02.2018</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/308/</p>	Population
302	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Carfilzomib (neues Anwendungsgebiet: multiples Myelom in Kombination mit Dexamethason) – (Vorgangsnummer 2016-08-01-D-255).</p> <p>Amgen GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.08.2016, Beschlussfassung: 19.01.2017</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/257/</p>	Population
303	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ixazomib (Multiples Myelom, mind. 1 Vortherapie, Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason) – (Vorgangsnummer 2017-01-15-D-272).</p> <p>Takeda GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 15.01.2017, Beschlussfassung: 06.07.2017</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/275/</p>	Population
304	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ramucirumab (Bewertung nach Aufhebung des Orphan Drug-Status: Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs; Kombination mit Paclitaxel) – (Vorgangsnummer 2016-05-01-D-224).</p> <p>Lilly Deutschland GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.05.2016, Beschlussfassung: 20.10.2016</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/229/</p>	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
305	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Andexanet alfa (Aufhebung der medikamentösen Antikoagulation) – (Vorgangsnummer 2019-09-01-D-487).</p> <p>Portola Deutschland GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.09.2019, Beschlussfassung: 20.02.2020</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/489/</p>	Population
306	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: Chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie, Kombination mit Obinutuzumab) – (Vorgangsnummer 2019-09-01-D-488).</p> <p>Janssen-Cilag GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.09.2019, Beschlussfassung: 20.02.2020</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/490/</p>	Intervention
307	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: Morbus Waldenström, Kombination mit Rituximab) – (Vorgangsnummer 2019-09-01-D-489).</p> <p>Janssen-Cilag GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.09.2019, Beschlussfassung: 20.02.2020</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/491/</p>	Population
308	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: Chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie) – (Vorgangsnummer 2016-07-01-D-249).</p> <p>Janssen-Cilag GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.07.2016, Beschlussfassung: 15.12.2016</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/244/</p>	Intervention
309	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: Chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie, Kombination mit Obinutuzumab) – (Vorgangsnummer 2019-09-01-D-488).</p> <p>Janssen-Cilag GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.09.2019, Beschlussfassung: 20.02.2020</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/490/</p>	Intervention
310	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: Morbus Waldenström, Kombination mit Rituximab) – (Vorgangsnummer 2019-09-01-D-489).</p> <p>Janssen-Cilag GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.09.2019, Beschlussfassung: 20.02.2020</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/491/</p>	Population
311	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: Chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie) – (Vorgangsnummer 2016-07-01-D-249).</p> <p>Janssen-Cilag GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.07.2016, Beschlussfassung: 15.12.2016</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/244/</p>	Intervention

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
312	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Venetoclax (Neues Anwendungsgebiet: chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie, in Kombination mit Obinutuzumab) – (Vorgangsnummer 2016-07-01-D-249).</p> <p>AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG</p> <p>Beginn des Verfahrens: 15.04.2020, Beschlussfassung: Mitte Oktober 2020</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/544/</p>	Intervention
313	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tisagenlecleucel (Neubewertung nach Fristablauf: Akute lymphatische B-Zell-Leukämie) – (Vorgangsnummer 2020-03-15-D-529).</p> <p>Novartis Pharma GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 15.03.2020, Beschlussfassung: Mitte September 2020</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/533/</p>	Population
314	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tisagenlecleucel (Neubewertung nach Fristablauf: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom) – (Vorgangsnummer 2020-03-15-D-530).</p> <p>Novartis Pharma GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 15.03.2020, Beschlussfassung: Mitte September 2020</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/532/</p>	Population
315	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Avelumab (Bewertung nach Aufhebung des Orphan Drug-Status: Metastasiertes Merkelzellkarzinom) – (Vorgangsnummer 2020-04-01-D-534).</p> <p>Merck Serono GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.04.2020, Beschlussfassung: Anfang Oktober 2020</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/540/</p>	Population
316	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Venetoclax (Neues Anwendungsgebiet: chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie, in Kombination mit Obinutuzumab) – (Vorgangsnummer 2020-04-15-D-533).</p> <p>AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG</p> <p>Beginn des Verfahrens: 15.04.2020, Beschlussfassung: Mitte Oktober 2020</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/544/</p>	Intervention
317	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tisagenlecleucel (Neubewertung nach Fristablauf: Akute lymphatische B-Zell-Leukämie) – (Vorgangsnummer 2020-03-15-D-529).</p> <p>Novartis Pharma GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 15.03.2020, Beschlussfassung: Mitte September 2020</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/533/</p>	Population
318	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tisagenlecleucel (Neubewertung nach Fristablauf: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom) – (Vorgangsnummer 2020-03-15-D-530).</p> <p>Novartis Pharma GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 15.03.2020, Beschlussfassung: Mitte September 2020</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/532/</p>	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
319	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tisagenlecleucel (Neubewertung nach Fristablauf: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom) – (Vorgangsnummer 2020-03-15-D-530).</p> <p>Novartis Pharma GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 15.03.2020, Beschlussfassung: Mitte September 2020</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/532/</p>	Population
320	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tisagenlecleucel (Neubewertung nach Fristablauf: Akute lymphatische B-Zell-Leukämie) – (Vorgangsnummer 2020-03-15-D-529).</p> <p>Novartis Pharma GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 15.03.2020, Beschlussfassung: Mitte September 2020</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/533/</p>	Population
321	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Venetoclax (Neues Anwendungsgebiet: chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie, in Kombination mit Obinutuzumab) – (Vorgangsnummer 2020-04-15-D-533).</p> <p>AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG</p> <p>Beginn des Verfahrens: 15.04.2020, Beschlussfassung: Mitte Oktober 2020</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/544/</p>	Intervention

Teilpopulation 2 – FCR-ungeeignet

Tabelle 4-84 (Anhang): Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in den Studienregistern *ClinicalTrials.GOV*, *EU Clinical Trials Register* und *International Clinical Trials Registry Platform (WHO)*

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
<i>ClinicalTrials.GOV</i>			
1	NCT02801578	Anderson Cancer Center. 2020 Feb 27. ClinicalTrials.gov: A Study of Different Doses of Ibrutinib in Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02801578	Intervention
2	NCT03207555	Anderson Cancer Center. 2019 Aug 6. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib as Early Therapy in Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03207555	Intervention
3	NCT02272686	Anderson Cancer Center. 2018 Dez 5. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib Post Stem Cell Transplantation (SCT) in Double-Hit B-Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02272686	Population
4	NCT01520519	Anderson Cancer Center. 2019 Sep 18. 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
5	NCT01752426	Anderson Cancer Center. 2020 Feb 24. ClinicalTrials.gov: Pilot Study to Determine Effects of the Btk Inhibitor PCI-32765 on Leukemia Cell Kinetics and Trafficking, Using Heavy Water Labeling in Subjects With CLL and SLL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01752426	Intervention
6	NCT02950038	Anderson Cancer Center. 2017 Feb 13. ClinicalTrials.gov: Study of Ibrutinib Followed by Ibrutinib in Combination With Nivolumab in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02950038	Population
7	NCT02269085	Anderson Cancer Center. 2019 Feb 28. ClinicalTrials.gov: Trial of PCI-32765 (BTK Inhibitor) in Combination With Carfilzomib in Relapse/Refractory Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02269085	Population
8	NCT04189757	Anderson Cancer Center National Cancer Institute 2020 Jun 26. ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib for the Treatment of Ibrutinib-Intolerant Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04189757	Population
9	NCT01880567	Anderson Cancer Center National Cancer Institute 2019 Okt 25. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib and Rituximab in Treating Patients With Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma or Older Patients With Newly Diagnosed Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01880567	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
10	NCT02532257	Anderson Cancer Center National Cancer Institute 2019 Sep 25. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib in Combination With Rituximab and Lenalidomide in Treating Patients With Previously Untreated, Stage II-IV Follicular Lymphoma or Marginal Zone Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02532257	Population
11	NCT03282396	Anderson Cancer Center National Cancer Institute 2020 Jun 18. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib in Treating Participants With Untreated High Risk Smoldering Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03282396	Population
12	NCT03232307	Anderson Cancer Center National Cancer Institute 2019 Aug 22. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib Plus Rituximab and Lenalidomide in Treating Elderly Participants With Newly Diagnosed Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03232307	Population
13	NCT02007044	Anderson Cancer Center National Cancer Institute 2020 Jul 22. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib With or Without Rituximab in Treating Patients With Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02007044	Population
14	NCT02629809	Anderson Cancer Center National Cancer Institute 2020 Jun 25. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib, Fludarabine Phosphate, Cyclophosphamide, and Obinutuzumab in Treating Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02629809	Intervention
15	NCT02427620	Anderson Cancer Center National Cancer Institute 2019 Nov 4. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib, Rituximab, and Consolidation Chemotherapy in Treating Young Patients With Newly Diagnosed Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02427620	Population
16	NCT03710772	Anderson Cancer Center National Cancer Institute 2020 Jun 18. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib, Rituximab, Venetoclax, and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Newly Diagnosed Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03710772	Population
17	NCT03770416	Anderson Cancer Center National Cancer Institute 2020 Jul 21. ClinicalTrials.gov: Nivolumab and Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Central Nervous System Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03770416	Population
18	NCT02420912	Anderson Cancer Center National Cancer Institute 2020 Mai 14. 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	Intervention
19	NCT03219047	Anderson Cancer Center National Cancer Institute 2020 Mrz 25. ClinicalTrials.gov: Patient-Derived Xenografts in Personalizing Treatment for Patients With Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03219047	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
20	NCT02636322	Anderson Cancer Center National Cancer Institute 2020 Jun 16. ClinicalTrials.gov: Smart Start: A Phase II Study of Rituximab, Lenalidomide, and Ibrutinib. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02636322	Population
21	NCT03128879	Anderson Cancer Center National Cancer Institute 2019 Aug 9. ClinicalTrials.gov: Venetoclax and Ibrutinib in Treating Participants With High-Risk Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03128879	Intervention
22	NCT02756897	Anderson Cancer Center National Cancer Institute 2020 Jul 23. ClinicalTrials.gov: Venetoclax and Ibrutinib in Treating Patients With Chronic or Small Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02756897	Intervention
23	NCT02321540	Anderson Cancer Center Pharmacyclics LLC.National Cancer Institute 2020 Jun 16. ClinicalTrials.gov: A Phase I/II Study of Ibrutinib in Previously Treated Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutant Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02321540	Population
24	NCT02858258	Dreyling (co-chairman) Klinikum der Univ. 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
25	NCT03332498	Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute Janssen Scientific Affairs LMS&DC. 2020 Jul 7. ClinicalTrials.gov: Pembrolizumab in Combination With Ibrutinib for Advanced, Refractory Colorectal Cancers. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03332498	Population
26	NCT03514017	Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute Merck Sharp & Dohme Corp.Janssen Scientific Affairs L. 2020 Jul 7. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib and PD-1 Blockade in High Risk Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03514017	Intervention
27	NCT02575300	Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute Pharmacyclics LLC.. 2020 Apr 10. ClinicalTrials.gov: Phase II Study of Ibrutinib in Advanced Carcinoid and Pancreatic Neuroendocrine Tumors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02575300	Population
28	NCT03873493	AbbVie. 2020 Jun 11. ClinicalTrials.gov: A Study Evaluating the Efficacy of Venetoclax Plus Ibrutinib in Subjects With T-cell Prolymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03873493	Population
29	NCT04477486	AbbVie. 2020 Jul 20. ClinicalTrials.gov: Study to Assess Effect of Oral Venetoclax Tablet in Combination With Oral Ibrutinib Capsule on Best Overall Response of Complete Response in Adult Japanese Participants With Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04477486	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
30	NCT03310190	AbbVie. 2020 Jul 1. ClinicalTrials.gov: Study to Describe the Management and the Use of Healthcare Resources in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Initiating Venetoclax in Routine Clinical Practice. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03310190	Intervention
31	NCT04375397	AbbVie Janssen Research & Development LPLAAC. 2020 Jul 28. ClinicalTrials.gov: Study of Oral Ibrutinib Capsules to Assess Respiratory Failure in Adult Participants With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) and Pulmonary Injury. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04375397	Population
32	NCT02141282	AbbVie R. 2020 Mrz 23. 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	Population
33	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
34	NCT02717611	Acerta Pharma BV. 2019 Sep 19. ClinicalTrials.gov: A Study of ACP-196 (Acalabrutinib) in Subjects With Relapsed/Refractory CLL and Intolerant of Ibrutinib Therapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02717611	Population
35	NCT02477696	Acerta Pharma BV. 2019 Dez 5. ClinicalTrials.gov: Study of Acalabrutinib (ACP-196) Versus Ibrutinib in Previously Treated Subjects With High Risk CLL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02477696	Population
36	NCT03684694	ADC Therapeutics SA. 2020 Jul 27. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy Study of Loncastuximab Tesirine + Ibrutinib in Diffuse Large B-Cell or Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03684694	Population
37	NCT03478514	Alliance Foundation. 2020 Mai 12. ClinicalTrials.gov: Phase II Palbociclib +Ibrutinib in Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03478514	Population
38	NCT03702725	Alliance Foundation. 2020 Mai 12. ClinicalTrials.gov: Study of Ibrutinib in Combination With Revlimid/Dexamethasone in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03702725	Population
39	NCT03267186	Andrew Rezvani National Institutes of Health (NIH) Pharmacyclics LLC.Stanford University. 2020 Jun 18. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib in Preventing Acute Leukemia in Patients After Reduced-Intensity Conditioning and Stem Cell Transplant. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03267186	Population
40	NCT03149315	Ann & Robert. 2018 Nov 16. ClinicalTrials.gov: Inhibition of Anaphylaxis by Ibrutinib. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03149315	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
41	NCT04419389	Apra T. 2020 Jun 5. ClinicalTrials.gov: APR-246 in Combination With Ibrutinib or Venetoclax-R in Subjects With TP53-Mutant R/R Non Hodgkin Lymphomas (NHL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04419389	Population
42	NCT01644253	Aptevo T. 2019 Dez 5. ClinicalTrials.gov: Phase 1b Safety and Efficacy Study of TRU-016. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01644253	Intervention
43	NCT04477291	Aptose Biosciences Inc.. 2020 Jul 20. ClinicalTrials.gov: A Study of CG-806 in Patients With Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04477291	Population
44	NCT03162536	ArQule Merck Sharp & Dohme Corp.. 2020 Jul 15. ClinicalTrials.gov: A Study of ARQ 531 in Patients With Selected Hematologic Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03162536	Intervention
45	NCT04260217	Ascentage Pharma Group Inc.. 2020 Jul 30. ClinicalTrials.gov: APG-2575 Single Agent or in Combination With Ibrutinib or Rituximab in Patients With Waldenström Macroglobulinemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04260217	Population
46	NCT04494503	Ascentage Pharma Group Inc.. 2020 Jul 31. ClinicalTrials.gov: Study of APG2575 Single Agent and Combination Therapy in Patients With Relapsed/Refractory CLL/SLL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04494503	Population
47	NCT02780830	AstraZeneca. 2016 Sep 15. ClinicalTrials.gov: AZD2014 Plus Novel Anti-Cancer Agents in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02780830	Population
48	NCT02824029	Barbara Ann Karmanos Cancer Institute National Cancer Institute 2019 Feb 15. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02824029	Population
49	NCT02455297	Bayer. 2017 Okt 2. ClinicalTrials.gov: Phase IIa Study of Copanlisib in Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma (MCL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02455297	Population
50	NCT03053440	BeiGene. 2020 Apr 24. ClinicalTrials.gov: A Study Comparing BGB-3111 and Ibrutinib in Participants With Waldenström's Macroglobulinemia (WM). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03053440	Population
51	NCT03734016	BeiGene. 2020 Jun 12. ClinicalTrials.gov: A Study of Zanubrutinib (BGB-3111) Versus Ibrutinib in Participants With Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03734016	Population
52	NCT04116437	BeiGene. 2020 Jun 29. ClinicalTrials.gov: Zanubrutinib (BGB-3111) in Participants With Previously Treated B-Cell Lymphoma Intolerant of Prior Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor (BTKi) Treatment. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04116437	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
53	NCT02759016	Boehringer I. 2020 Jul 24. ClinicalTrials.gov: Intravenous BI 836826 in Combination With Ibrutinib in Relapsed/Refractory CLL Patients Who Have Been Pre-treated With at Least One Prior Line of Systemic Therapy, and Who Are Eligible for Treatment With Ibrutinib. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02759016	Population
54	NCT02997761	Brian Jonas National Cancer Institute (NCI) Pharmacyclics LLC.University of California D. 2020 Apr 7. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib and Blinatumomab in Treating Patients With Relapsed or Refractory B Acute Lymphoblastic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02997761	Population
55	NCT03359460	Brian Jonas Pharmacyclics LLC.Celgene National Cancer Institute (NCI) University of California D. 2020 Apr 7. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib and Lenalidomide in Treating Patients With Myelodysplastic Syndrome. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03359460	Population
56	NCT02553941	Brian Jonas Pharmacyclics LLC.University of California D. 2020 Mrz 10. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib and Azacitidine for Treatment of Higher Risk Myelodysplastic Syndrome. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02553941	Population
57	NCT02414022	Canadian Cancer Trials Group. 2020 Apr 6. ClinicalTrials.gov: Economic Analysis of Alliance A041202 CLL Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02414022	Intervention
58	NCT02436707	Canadian Cancer Trials Group. 2020 Jul 14. ClinicalTrials.gov: Novel Combination Therapy in the Treatment of Relapsed and Refractory Aggressive B-Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02436707	Population
59	NCT03535350	Case Comprehensive Cancer Center. 2020 Jul 7. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib With Radiation and Temozolomide in Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03535350	Population
60	NCT02406742	Celgene. 2020 Jun 11. ClinicalTrials.gov: A Phase ½, 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	Intervention
61	NCT03310619	Celgene. 2020 Feb 27. ClinicalTrials.gov: A Safety and Efficacy Trial of JCAR017 Combinations in Subjects With Relapsed/Refractory B-cell Malignancies (PLATFORM). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03310619	Population
62	NCT02733042	Celgene. 2020 Apr 7. ClinicalTrials.gov: A Study to Determine Dose, Safety, and Efficacy of Durvalumab as Monotherapy and in Combination Therapy in Subjects With Lymphoma or Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02733042	Intervention
63	NCT02341781	Celgene. 2017 Jan 26. ClinicalTrials.gov: Observational Study of Lenalidomide in Subjects With Mantle Cell Lymphoma Who Failed Ibrutinib Treatment. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02341781	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
64	NCT03620903	Christian Buske Institute of Epidemiology and Medical Biometry, Ulm University. 2020 Feb 24. ClinicalTrials.gov: Efficacy of First Line B-RI for Treatment Naive Waldenström's Macroglobulinemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03620903	Population
65	NCT04263480	Christian Buske Prof .Dr. Rainer Muche University of Ulm. 2020 Feb 12. ClinicalTrials.gov: Efficacy of Carfilzomib in Combination With Ibrutinib in Waldenström's Macroglobulinemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04263480	Population
66	NCT03440567	City of Hope Medical Center National Cancer Institute (NCI). 2020 Apr 16. ClinicalTrials.gov: Avelumab, Utomilumab, Rituximab, Ibrutinib, and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma or Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03440567	Population
67	NCT02744612	City of Hope Medical Center National Cancer Institute (NCI). 2020 Mai 29. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib and Brentuximab Vedotin in Treating Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02744612	Population
68	NCT03479268	City of Hope Medical Center National Cancer Institute (NCI). 2020 Jul 1. ClinicalTrials.gov: Pevonedistat and Ibrutinib in Treating Participants With Relapsed or Refractory CLL or Non-Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03479268	Population
69	NCT02419560	Craig Portell MAUoV. 2018 Mai 24. ClinicalTrials.gov: Optimal Dose Finding Study ABT-199 and Ibrutinib in MCL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02419560	Population
70	NCT03225716	Dana-Farber Cancer Institute. 2020 Jul 28. ClinicalTrials.gov: A Study of Ulocuplumab And Ibrutinib in Symptomatic Patients With Mutated CXCR4 Waldenstrom's Macroglobulinemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03225716	Population
71	NCT01614821	Dana-Farber Cancer Institute. 2020 Jan 21. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib (PCI-32765) in Waldenstrom's Macroglobulinemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01614821	Population
72	NCT04273139	Dana-Farber Cancer Institute. 2020 Jul 1. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib + Venetoclax in Untreated WM. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04273139	Population
73	NCT02604511	Dana-Farber Cancer Institute. 2020 Feb 5. ClinicalTrials.gov: Study of Ibrutinib in Patients With Symptomatic, Previously Untreated Waldenstrom's Macroglobulinemia, and Impact on Tumor Genomic Evolution Using Whole Genome Sequencing. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02604511	Population
74	NCT02787369	Dana-Farber Cancer Institute Acetylon Pharmaceuticals Incorporated. 2020 Jul 7. ClinicalTrials.gov: ACY-1215 in Combination With BCR Pathway Inhibitors in Relapsed CLL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02787369	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
75	NCT04043845	Dana-Farber Cancer Institute Eli Lilly and Company. 2020 Feb 5. ClinicalTrials.gov: ERK 1/2 Signaling in Ibrutinib Resistant B-cell Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04043845	Intervention
76	NCT02537613	Dana-Farber Cancer Institute Genentech I. 2020 Jan 18. ClinicalTrials.gov: A Study of Ibrutinib + Obinutuzumab in Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02537613	Population
77	NCT04421560	Dana-Farber Cancer Institute Merck Sharp & Dohme Corp.. 2020 Jul 8. ClinicalTrials.gov: Pembrolizumab, Ibrutinib and Rituximab in PCNSL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04421560	Population
78	NCT02251548	Dana-Farber Cancer Institute Pharmacyclics LLC.The Leukemia and Lymphoma Society Blood Cancer Research Partnership. 2020 Mai 15. ClinicalTrials.gov: A Phase II Study of Ibrutinib Plus FCR in Previously Untreated, Younger Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02251548	Intervention
79	NCT02268851	Dana-Farber Cancer Institute TG Therapeutics ITLaLSBCRP. 2020 Jun 23. ClinicalTrials.gov: A Phase I/Ib Safety and Efficacy Study of the PI3K-delta Inhibitor TGR-1202 and Ibrutinib in Patients With CLL or MCL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02268851	Intervention
80	NCT03454165	Dartmouth-Hitchcock Medical Center. 2020 Mai 18. ClinicalTrials.gov: A Study of BNC105P Combined With Ibrutinib. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03454165	Intervention
81	NCT03689894	Dartmouth-Hitchcock Medical Center. 2019 Aug 13. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib Plus Rituximab for cGVHD Following Allo-SCT. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03689894	Population
82	NCT04066920	Deok-Hwan Yang Chonnam National University Hospital. 2019 Aug 26. ClinicalTrials.gov: IBER Salvage Treatment Followed by Ibrutinib Maintenance for Relapsed or Refractory PCNSL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04066920	Population
83	NCT03919214	Duke University Duke Institute for Health Innovation. 2020 Mai 5. ClinicalTrials.gov: Hypertension Management in Cancer Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03919214	Intervention
84	NCT02614508	Emory University Novartis. 2019 Sep 3. ClinicalTrials.gov: Buparlisib and Ofatumumab or Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02614508	Population
85	NCT02973399	Esanex Inc.. 2019 Feb 22. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of SNX-5422 Added to an Established Dose of Ibrutinib in CLL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02973399	Intervention
86	NCT02914327	Esanex Inc.. 2018 Jul 30. ClinicalTrials.gov: Safety and Activity of SNX-5422 Plus Ibrutinib in CLL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02914327	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
87	NCT03827603	Eugene Nikitin Association of Oncological Hematologists. 2020 Jan 10. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib in Steroid Refractory Autoimmune Hemolytic Anemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03827603	Population
88	NCT04407845	European Georges PH. 2020 Jun 9. ClinicalTrials.gov: Atrial Fibrillation in Patients Receiving Ibrutinib. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04407845	Intervention
89	NCT03633045	Federal State Budgetary Institution. 2020 Feb 10. ClinicalTrials.gov: Observational Study of Ibrutinib Use in CLL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03633045	Intervention
90	NCT02670317	Fondazione Italiana Linfomi ONLU. 2017 Mrz 20. ClinicalTrials.gov: Phase II Study About Combination CHOP-21, Obinutuzumab and Ibrutinib in Untreated Young High Risk DLBCL Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02670317	Population
91	NCT03731234	Fondazione Italiana Linfomi ONLUS Janssen-Cilag. 2020 Mai 18. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib + R-CHOP Followed by Ibrutinib Maintenance. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03731234	Intervention
92	NCT04198922	Fred Hutchinson Cancer Research Center National Cancer Institute 2020 Jul 2. ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib for the Treatment of Chronic Graft Versus Host Disease. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04198922	Population
93	NCT02662296	Fred Hutchinson Cancer Research Center National Cancer Institute 2017 Sep 27. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib or Idelalisib in Treating Patients With Persistent or Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia, Small Lymphocytic Lymphoma, or Non-Hodgkin Lymphoma After Donor Stem Cell Transplant. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02662296	Population
94	NCT03734198	French Innovative Leukemia Org. 2020 Mai 18. ClinicalTrials.gov: Evaluation of the Safety and Efficacy of the Association of Ibrutinib and Daratumumab in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia With p53 Dysfunction. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03734198	Population
95	NCT03502876	French Innovative Leukemia Org. 2020 Mai 18. ClinicalTrials.gov: Tolerance and Resistance to Ibrutinib in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03502876	Intervention
96	NCT04010968	French Innovative Leukemia Organisation AbbVie Janssen-Cilag Ltd.. 2020 Mai 14. 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
97	NCT02666898	French Innovative Leukemia Organisation Roche Pharma AG Janssen-Cilag Ltd.. 2019 Feb 15. ClinicalTrials.gov: Phase II Trial GA101 Inbrutinib B CLL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02666898	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
98	NCT02956382	Georgetown University AbbVie Pharmacy LLC.Hackensack Meridian Health. 2020 Jul 8. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib and Venetoclax in Relapsed and Refractory Follicular Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02956382	Population
99	NCT02200848	Georgetown University National Cancer Institute (NCI). 2018 Jan 12. ClinicalTrials.gov: Phase I Study of Lenalidomide, Rituximab and Ibrutinib in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02200848	Population
100	NCT02689141	German CLL Study Group. 2020 Jun 11. ClinicalTrials.gov: Sequential Regimen of Bendamustin-Debulking Followed by Ofatumumab and Ibrutinib in CLL Patients (CLL2-BIO). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02689141	Intervention
101	NCT02345863	German CLL Study Group Hoffmann-La Roche Janssen-Cilag Ltd.. 2019 Mai 8. ClinicalTrials.gov: Sequential Regimen of Bendamustin [B] Followed by GA101 and Ibrutinib [I] in CLL Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02345863	Intervention
102	NCT02863718	German CLL Study Group Janssen-Cilag Ltd.. 2020 Jun 11. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib in Previously Untreated Binet Stage A Chronic Lymphocytic Leukemia With Risk of Disease Progression. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02863718	Intervention
103	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 CLL Study Group. 2019 Nov 6. ClinicalTrials.gov: Standard Chemoimmunotherapy (FCR/BR) Versus Rituximab + Venetoclax (RVe) Versus Obinutuzumab (GA101) + Venetoclax (GVe) Versus Obinutuzumab + Ibrutinib + Venetoclax (GIVE) in Fit Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Without Del(17p) or TP53 Mutation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02950051	Intervention
104	NCT03755947	Grupo Cooperativo de Hemopatías Malignas. 2019 Apr 26. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib, Obinutuzumab and Venetoclax for Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03755947	Intervention
105	NCT02682641	Grupo Español dL. 2020 Mai 7. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib in Combination With Rituximab in Patients With Indolent Clinical Forms of MCL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02682641	Population
106	NCT02692248	Grupo Español dL. 2020 Mai 7. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib in Patients With Refractory/Relapsed Non-GCB Diffuse Large B-cell Lymphoma Non-candidates to Autologous Stem Cell Transplantation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02692248	Population
107	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	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
108	NCT02388048	Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto. 2018 Aug 1. ClinicalTrials.gov: Ofatumumab & Ibrutinib + Allogeneic Bone Marrow Transplant or Consolidation in High Risk Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02388048	Intervention
109	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
110	NCT03528941	Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto. 2020 Mai 13. ClinicalTrials.gov: The Incidence of Hepatitis B Reactivations in Patients Affected by Chronic Lymphocytic Leukemia With Ibrutinib. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03528941	Intervention
111	NCT03136497	Hackensack Meridian Health Janssen Scientific Affairs LGI. 2019 Aug 19. ClinicalTrials.gov: A Study of ABT-199 Plus Ibrutinib and Rituximab in Patients With Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03136497	Population
112	NCT02446236	Hackensack MH. 2020 Apr 14. ClinicalTrials.gov: Dose Finding Study of Ibrutinib Plus Lenalidomide / Rituximab in Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02446236	Population
113	NCT02943473	Icahn School of Medicine at Mount Sinai Pharmacyclics LLC.. 2020 Apr 2. ClinicalTrials.gov: Study on the Effect of Ibrutinib on High Risk Smoldering Multiple Myeloma Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02943473	Population
114	NCT03235544	Incyte Corporation. 2019 Sep 13. ClinicalTrials.gov: A Study of INCB050465 in Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma Previously Treated With or Without a BTK Inhibitor (CITADEL-205). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03235544	Population
115	NCT03144674	Incyte Corporation. 2019 Dez 24. ClinicalTrials.gov: A Study of INCB050465 in Subjects With Relapsed or Refractory Marginal Zone Lymphoma (CITADEL-204). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03144674	Population
116	NCT02760485	Incyte Corporation. 2020 Jan 6. ClinicalTrials.gov: A Study of Itacitinib (INCB039110) in Combination With Ibrutinib in Subjects With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02760485	Population
117	NCT03112603	Incyte Corporation. 2020 Jul 16. ClinicalTrials.gov: A Study of Ruxolitinib vs Best Available Therapy (BAT) in Patients With Steroid-refractory Chronic Graft vs. Host Disease (GvHD) After Bone Marrow Transplantation (REACH3). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03112603	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
118	NCT03424122	Incyte Corporation. 2020 Jul 20. ClinicalTrials.gov: INCB050465 in Combination With Rituximab, Bendamustine and Rituximab, or Ibrutinib in Participants With Previously Treated B-Cell Lymphoma (CITADEL-112). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03424122	Population
119	NCT02557516	Innate P. 2019 Dez 17. ClinicalTrials.gov: Combination Study of IPH2201 (Monalizumab) With Ibrutinib in Relapsed, Refractory or Previously Untreated CLL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02557516	Intervention
120	NCT04446962	Institut Curie National Cancer Institute. 2020 Jul 29. ClinicalTrials.gov: LOC-R01 Study of Lenalidomide and Ibrutinib in Association With Rituximab-Methotrexate Procarbazine Vincristin (R-MPV). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04446962	Intervention
121	NCT03469895	Institut Paoli-Calmettes CHU de Reims. 2018 Mrz 19. ClinicalTrials.gov: Autoimmune Cytopenia and BcR Inhibitors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03469895	Population
122	NCT03980002	Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital. 2019 Jun 10. ClinicalTrials.gov: A Prospective Multicenter Phase 2 Study of FCR/BR Alternating With Ibrutinib in Treatment-naive Patients With CLL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03980002	Intervention
123	NCT04398459	Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital. 2020 Jul 15. ClinicalTrials.gov: The Safety and Efficacy of Ibrutinib in Refractory/Relapsed Autoimmune Hemolytic Anemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04398459	Population
124	NCT03697512	International Extranodal Lymphoma Study Group 2020 Jun 26. ClinicalTrials.gov: MALIBU Trial - Combination of Ibrutinib and Rituximab in Untreated Marginal Zone Lymphomas. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03697512	Population
125	NCT03265717	Invectys MDA. 2020 Jul 8. ClinicalTrials.gov: DNA Plasmid Encoding a Modified Human Telomerase Reverse Transcriptase (hTERT), Invac-1 in Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03265717	Intervention
126	NCT04155710	Iovance Biotherapeutics I. 2020 Mrz 6. ClinicalTrials.gov: Study of Autologous Peripheral Blood Lymphocytes in the Treatment of Patients With CLL or SLL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04155710	Intervention
127	NCT01833039	Janssen Biotech I. 2018 Nov 7. ClinicalTrials.gov: An Open Label Treatment Use Protocol for Ibrutinib in Subjects With Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01833039	Population
128	NCT02556892	Janssen Pharmaceutical KK. 2019 Aug 14. 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	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
129	NCT04062448	Janssen Pharmaceutical KK. 2020 Jun 19. ClinicalTrials.gov: A Study of Ibrutinib in Combination With Rituximab, in Japanese Participants With Waldenstrom's Macroglobulinemia (WM). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04062448	Population
130	NCT03474679	Janssen Pharmaceutical KK. 2019 Okt 17. ClinicalTrials.gov: A Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor Ibrutinib in Participants With Steroid Dependent/Refractory Chronic Graft Versus Host Disease (cGVHD). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03474679	Population
131	NCT02169180	Janssen Pharmaceutical KK. 2017 Jan 24. ClinicalTrials.gov: Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor Ibrutinib in Participants With Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02169180	Population
132	NCT01704963	Janssen Pharmaceutical KKP. 2018 Feb 5. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Bruton's Tyrosine Kinase (Btk) Inhibitor PCI-32765 in Patients With Recurrent Mature B-Cell Neoplasms. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01704963	Population
133	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
134	NCT02638116	Janssen Research & Development L. 2016 Apr 15. ClinicalTrials.gov: A Drug Interaction Study to Assess the Effect of Omeprazole on the Pharmacokinetics of Ibrutinib in Healthy Adults. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02638116	Population
135	NCT04042376	Janssen Research & Development L. 2020 Jun 26. ClinicalTrials.gov: A Study of Ibrutinib (PCI-32765) in Chinese Participants With Relapse or Refractory Waldenstrom's Macroglobulinemia (WM). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04042376	Population
136	NCT01626651	Janssen Research & Development L. 2013 Jun 19. ClinicalTrials.gov: A Study to Assess the Effect of Ketoconazole on the Pharmacokinetics of Ibrutinib in Healthy Participants. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01626651	Population
137	NCT01763021	Janssen Research & Development L. 2013 Apr 17. ClinicalTrials.gov: A Study to Assess the Effect of Rifampin on the Pharmacokinetics of PCI-32765 in Healthy Participants. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01763021	Population
138	NCT01674322	Janssen Research & Development L. 2014 Nov 5. ClinicalTrials.gov: A Study to Determine the Absorption, Metabolism, and Routes of Excretion of (14C) Radiolabeled Ibrutinib in Healthy Male Participants. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01674322	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
139	NCT03301207	Janssen Research & Development L. 2019 Dez 5. 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	Intervention
140	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
141	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	Intervention
142	NCT02381080	Janssen Research & Development L. 2017 Jun 26. ClinicalTrials.gov: Interaction Study of Ibrutinib and Cytochrome P450 (CYP) 3A Inhibitors in Participants With B-cell Malignancy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02381080	Population
143	NCT02743546	Janssen Research & Development L. 2017 Nov 24. ClinicalTrials.gov: Study of the Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Efficacy of Duvortuxizumab (JNJ-64052781) Plus Ibrutinib in Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02743546	Intervention
144	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	Intervention
145	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	Intervention
146	NCT02329847	Janssen Research & Development LBS. 2020 Jul 29. 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	Intervention
147	NCT01804686	Janssen Research & Development LPL. 2020 Apr 3. ClinicalTrials.gov: A Long-term Extension Study of PCI-32765 (Ibrutinib). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01804686	Studientyp
148	NCT01969266	Janssen Research & Development LPL. 2014 Feb 13. ClinicalTrials.gov: A Pharmacokinetic Study in Healthy Participants to Assess the Pharmacokinetics and Safety of a Supratherapeutic Dose of PCI-32765 (Ibrutinib) Capsule and Solution Formulations Administered With Food. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01969266	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
149	NCT02703272	Janssen Research & Development LPL. 2020 Jul 24. 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
150	NCT01569750	Janssen Research & Development LPL. 2017 Aug 22. ClinicalTrials.gov: A Study Combining Ibrutinib With Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone in Patients With CD20-Positive B-Cell Non Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01569750	Population
151	NCT01611090	Janssen Research & Development LPL. 2020 Mrz 3. 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
152	NCT01974440	Janssen Research & Development LPL. 2020 Jun 26. 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
153	NCT01779791	Janssen Research & Development LPL. 2017 Jul 18. ClinicalTrials.gov: A Study of PCI-32765 (Ibrutinib) in Patients With Refractory Follicular Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01779791	Population
154	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
155	NCT01776840	Janssen Research & Development LPL. 2020 Mai 29. 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
156	NCT01855750	Janssen Research & Development LPL. 2020 Apr 13. 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.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
157	NCT03462719	Janssen Research & Development LPL. 2020 Jul 24. ClinicalTrials.gov: A Study of the Combination of Ibrutinib Plus Venetoclax Versus Chlorambucil Plus Obinutuzumab for the First-line Treatment of Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)/Small Lymphocytic Lymphoma (SLL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03462719	Intervention
158	NCT01866033	Janssen Research & Development LPL. 2014 Mrz 18. ClinicalTrials.gov: A Study to Assess the Absolute Bioavailability of Oral PCI-32765 and the Effect of Grapefruit Juice on the Bioavailability of PCI-32765 in Healthy Participants. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01866033	Population
159	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
160	NCT01599949	Janssen Research & Development LPL. 2016 Jun 1. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ibrutinib, in Patients With Mantle Cell Lymphoma Who Progress After Bortezomib Therapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01599949	Population
161	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
162	NCT02437019	Janssen-Cilag Farmaceutica Ltd. 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
163	NCT03425591	Janssen-Cilag Ltd.. 2020 Jan 13. 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	Population
164	NCT02559583	Janssen-Cilag Ltd.. 2016 Jul 20. ClinicalTrials.gov: Observational Study in Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL), Multiple Myeloma (MM) and Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL) in Latin America. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02559583	Intervention
165	NCT03720561	Janssen-Cilag S. 2019 Dez 2. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate Ibrutinib Retention in Chronic Lymphocytic Leukemia Participants Treated in a Real World Setting. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03720561	Intervention
166	NCT02415608	Jason Robert Gotlib National Cancer Institute (NCI) Stanford University. 2018 Sep 20. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib in Treating Patients With Advanced Systemic Mastocytosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02415608	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
167	NCT04439006	Jennifer Woyach National Cancer Institute (NCI) Janssen Scientific Affairs LOSUCCC. 2020 Jul 13. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib for the Treatment of COVID-19 in Patients Requiring Hospitalization. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04439006	Population
168	NCT02303392	Jennifer Woyach National Cancer Institute (NCI) Karyopharm Therapeutics Inc Ohio State University Comprehensive Cancer Center. 2020 Jun 4. ClinicalTrials.gov: Selinexor and Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02303392	Population
169	NCT03447808	Jennifer Woyach National Cancer Institute (NCI) Ohio State University Comprehensive Cancer Center. 2020 Apr 24. ClinicalTrials.gov: Daratumumab and Ibrutinib in Treating Patients With Symptomatic Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03447808	Intervention
170	NCT02518555	Jennifer Woyach Pharmacyclics LLC.Ohio State University Comprehensive Cancer Center. 2020 Mrz 5. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib as an Immune Modulating Agent for Patients With Asymptomatic, High-risk CLL/SLL Risk Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02518555	Intervention
171	NCT03190330	Johnson & Johnson Private Limited. 2020 Mai 29. ClinicalTrials.gov: A Study to Assess Safety of Imbruvica™ 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	Population
172	NCT03476655	Johnson & Johnson Private Limited. 2019 Jul 26. 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	Intervention
173	NCT04115059	Jorge JC. 2019 Dez 11. ClinicalTrials.gov: Dasatinib In Waldenström Macroglobulinemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04115059	Population
174	NCT04450173	Joseph Tuscano National Cancer Institute (NCI) Pharmacyclics LLC.Genentech IUoCD. 2020 Jun 29. ClinicalTrials.gov: Obinutuzumab, Ibrutinib, and Venetoclax for the Treatment of Previously Untreated Stage II-IV Follicular Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04450173	Population
175	NCT03153202	Joshua Brody Merck Sharp & Dohme Corp.Icahn School of Medicine at Mount Sinai. 2020 Mai 21. 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	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
176	NCT03331198	Juno T. 2020 Jun 2. ClinicalTrials.gov: Study Evaluating Safety and Efficacy of JCAR017 in Subjects With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) or Small Lymphocytic Lymphoma (SLL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03331198	Population
177	NCT02950220	Kami Maddocks National Cancer Institute (NCI) Ohio State University Comprehensive Cancer Center. 2019 Jul 30. ClinicalTrials.gov: Pembrolizumab and Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02950220	Population
178	NCT01589302	Kami Maddocks Ohio State University Comprehensive Cancer Center. 2020 Feb 10. ClinicalTrials.gov: PCI-32765 (Ibrutinib) in Treating Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia, Small Lymphocytic Lymphoma, or B-cell Prolymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01589302	Population
179	NCT01479842	Kami Maddocks Pharmacyclics LLC.Ohio State University Comprehensive Cancer Center. 2019 Jan 7. ClinicalTrials.gov: Rituxan/Bendamustine/PCI-32765 in Relapsed DLBCL, MCL, or Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01479842	Population
180	NCT03943342	Kerry Rogers National Cancer Institute (NCI) Janssen Research & Development LOSUCCC. 2020 Jun 18. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib and Venetoclax in Treating Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia After Ibrutinib Resistance. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03943342	Population
181	NCT02427451	Kerry Rogers Ohio State University Comprehensive Cancer Center. 2019 Nov 6. 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	Intervention
182	NCT03740529	Loxo Oncology I. 2020 Mrz 13. ClinicalTrials.gov: A Study of Oral LOXO-305 in Patients With Previously Treated CLL/SLL or NHL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03740529	Population
183	NCT02689869	Ludwig-Maximilians - University of Munich Hoffmann-La Roche Janssen-Cilag. 2019 Sep 4. ClinicalTrials.gov: Combination of PCI-32765 With Obinutuzumab in Untreated Follicular Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02689869	Population
184	NCT02460276	Lund University Hospital Celgene Janssen LNLG. 2020 Apr 24. ClinicalTrials.gov: A Trial of Ibrutinib, Lenalidomide and Rituximab for Patients With Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02460276	Population
185	NCT02562898	Margaret Tempero Stand Up To Cancer Lustgarten Foundation University of California SF. 2020 Jul 16. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib Combined With Gemcitabine and Nab-Paclitaxel in Patients With Metastatic Pancreatic Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02562898	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
186	NCT02874404	Matthew Lunning DNCINUoN. 2020 Feb 26. ClinicalTrials.gov: TGR-1202 and Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02874404	Population
187	NCT04230304	Mayo Clinic National Cancer Institute 2020 Mrz 17. ClinicalTrials.gov: Daratumumab and Ibrutinib for the Treatment of Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia, DIRECT Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04230304	Population
188	NCT03506373	Mayo Clinic National Cancer Institute 2020 Feb 25. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib and Ixazomib Citrate in Treating Participants With Relapsed or Refractory Waldenstrom Macroglobulinemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03506373	Population
189	NCT02649387	Mayo Clinic National Cancer Institute 2019 Dez 30. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib in Treating Minimal Residual Disease in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia After Front-Line Therapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02649387	Intervention
190	NCT03130348	Mayo Clinic National Cancer Institute 2018 Mrz 2. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib With or Without Bortezomib and Dexamethasone in Treating Patients With Relapsed or Refractory Immunoglobulin Light Chain Amyloidosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03130348	Population
191	NCT03015792	Mayo Clinic National Cancer Institute 2020 Feb 19. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib, Lenalidomide, and Dexamethasone in Treating Patients With Multiple Myeloma Ineligible for Transplant. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03015792	Population
192	NCT02332980	Mayo Clinic National Cancer Institute 2020 Feb 19. ClinicalTrials.gov: Pembrolizumab Alone or With Idelalisib or Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Other Low-Grade B-Cell Non-Hodgkin Lymphomas. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02332980	Population
193	NCT03021460	Mayo Clinic National Cancer Institute 2020 Jul 22. ClinicalTrials.gov: Pembrolizumab and Ibrutinib in Treating Patients With Stage III-IV Melanoma That Cannot Be Removed by Surgery. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03021460	Population
194	NCT02747732	Meirav Kedmi MD Johnson & Johnson Sheba Medical Center. 2019 Apr 23. ClinicalTrials.gov: Study of Ibrutinib in Combination With Bendamustine and Rituximab for Patients With Relapsed/Refractory Aggressive BCL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02747732	Population
195	NCT04016636	Mela Osorio Maria Jose Janssen-Cilag Ltd.. 2019 Aug 20. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate Impact of Ibrutinib on the Quality of Life (QOL) in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04016636	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
196	NCT02756247	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2020 Jun 11. ClinicalTrials.gov: A Clinical Trial of Buparlisib and Ibrutinib in Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02756247	Intervention
197	NCT03877055	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2020 Mai 13. ClinicalTrials.gov: A Study of Copanlisib and Ibrutinib in Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03877055	Population
198	NCT04212013	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2020 Feb 19. ClinicalTrials.gov: A Study of Ibrutinib With Rituximab in People With Untreated Marginal Zone Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04212013	Population
199	NCT03581942	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2020 Jun 12. ClinicalTrials.gov: Copanlisib With Ibrutinib for Patients With Recurrent/ Refractory Primary Central Nervous System Lymphoma (PCNSL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03581942	Population
200	NCT03703167	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2020 Mai 1. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib With Rituximab and Lenalidomide for Patients With Recurrent/Refractory Primary or Secondary Central Nervous System Lymphoma (PCNSL/SCNSL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03703167	Population
201	NCT03295240	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2020 Jun 11. ClinicalTrials.gov: The Study of Bendamustine, Rituximab, Ibrutinib, and Venetoclax in Relapsed, Refractory Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03295240	Population
202	NCT02966730	Memorial Sloan Kettering Cancer Center Fox Chase Cancer Center. 2019 Jun 25. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib for Patients With Follicular Lymphoma Without Complete Response to Initial Chemoimmunotherapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02966730	Population
203	NCT03939182	Memorial Sloan Kettering Cancer Center Janssen Scientific Affairs LXPI. 2020 Jun 4. ClinicalTrials.gov: Abexinostat and Ibrutinib in Diffuse Large B-cell Lymphoma and Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03939182	Population
204	NCT02309580	Memorial Sloan Kettering Cancer Center Ohio State University Pharmacyclics LLC.Janssen Biotech I. 2019 Nov 7. ClinicalTrials.gov: Study of Ibrutinib in Relapsed and Refractory T-cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02309580	Population
205	NCT02315326	Memorial Sloan Kettering Cancer Center Pharmacyclics LLC.Janssen Biotech I. 2020 Mai 29. ClinicalTrials.gov: Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, Ibrutinib, in Patients With Refractory/Recurrent Primary Central Nervous System Lymphoma (PCNSL) and Refractory/Recurrent Secondary Central Nervous System Lymphoma (SCNSL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02315326	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
206	NCT02611908	Michael Choi Pharmacyclics LLC.University of California SD. 2019 Jan 25. ClinicalTrials.gov: Obinutuzumab With High-dose Ibrutinib for the Treatment of Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia With Progressive Disease on Single Agent Ibrutinib. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02611908	Population
207	NCT03422393	Michael Choi Pharmacyclics LLC.University of California SD. 2020 Jan 9. ClinicalTrials.gov: Venetoclax With High-dose Ibrutinib for CLL Progressing on Single Agent Ibrutinib. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03422393	Population
208	NCT02954406	Millennium Pharmaceuticals I. 2020 Jul 14. ClinicalTrials.gov: A Study of TAK-659 in Combination With Bendamustine (+/- Rituximab), Gemcitabine, Lenalidomide, or Ibrutinib for the Treatment of Participants With Advanced Non-Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02954406	Population
209	NCT02639910	MorphoSys AG. 2020 Jan 30. ClinicalTrials.gov: Study to Evaluate Safety and Preliminary Efficacy of Tafasitamab With Idelalisib or Venetoclax in R/R CLL/SLL Patients Pretreated With BTKi. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02639910	Population
210	NCT03642236	Nanfeng 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
211	NCT02558816	Nantes University Hospital Janssen LRPA. 2020 Mrz 13. ClinicalTrials.gov: A Trial of Obinutuzumab,GDC-0199 Plus Ibrutinib in Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02558816	Population
212	NCT03569137	Nantes University Hospital Vendee Departmental hospital center. 2018 Jun 26. ClinicalTrials.gov: Post-Ibrutinib Colitis and Intestinal Microbiota. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03569137	Intervention
213	NCT03093831	National Cancer Centre SSGHSMC. 2018 Sep 14. ClinicalTrials.gov: Phase II Study of Ibrutinib in Patients With Relapsed or Refractory Marginal Zone Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03093831	Population
214	NCT02219737	National Cancer Institute 2018 Jan 26. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02219737	Population
215	NCT03701282	National Cancer Institute 2020 Jul 31. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib and Obinutuzumab With or Without Venetoclax in Treating Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03701282	Intervention
216	NCT02159755	National Cancer Institute 2020 Apr 3. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib and Palbociclib in Treating Patients With Previously Treated Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02159755	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
217	NCT02048813	National Cancer Institute 2020 Jun 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.	Population
218	NCT02443077	National Cancer Institute 2020 Jul 30. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib Before and After Stem Cell Transplant in Treating Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma.	Population
219	NCT02581930	National Cancer Institute 2020 Jul 10. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib in Treating Patients With Refractory Metastatic Cutaneous Melanoma.	Population
220	NCT01841723	National Cancer Institute 2020 Jun 18. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed Hairy Cell Leukemia.	Population
221	NCT02129062	National Cancer Institute 2017 Jan 16. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia.	Population
222	NCT01849263	National Cancer Institute 2020 Jun 30. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma.	Population
223	NCT02109224	National Cancer Institute 2015 Aug 20. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib in Treating Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma in Patients With HIV Infection.	Population
224	NCT03220022	National Cancer Institute 2020 Jul 13. 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.	Population
225	NCT01955499	National Cancer Institute 2020 Mai 5. ClinicalTrials.gov: Lenalidomide and Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma.	Population
226	NCT01886859	National Cancer Institute 2020 Jul 10. ClinicalTrials.gov: Lenalidomide and Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma.	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
227	NCT02160015	National Cancer Institute 2020 Jul 29. ClinicalTrials.gov: Lenalidomide, Ibrutinib, and Rituximab in Treating Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma That Is Metastatic or Cannot Be Removed by Surgery. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02160015	Population
228	NCT01886872	National Cancer Institute 2020 Jul 28. ClinicalTrials.gov: Rituximab and Bendamustine Hydrochloride, Rituximab and Ibrutinib, or Ibrutinib Alone in Treating Older Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01886872	Intervention
229	NCT03737981	National Cancer Institute 2020 Jul 31. ClinicalTrials.gov: Testing The Addition of a New Anti-cancer Drug, Venetoclax, to the Usual Treatment (Ibrutinib and Obinutuzumab) in Untreated, Older Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03737981	Intervention
230	NCT01829568	National Cancer Institute (NCI) Celgene Corporation. 2020 Jun 11. ClinicalTrials.gov: Rituximab, Lenalidomide, and Ibrutinib in Treating Patients With Previously Untreated Stage II-IV Follicular Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01829568	Population
231	NCT04294641	National Cancer Institute (NCI) National Institutes of Health Clinical Center (CC). 2020 Jul 30. ClinicalTrials.gov: Front Line Ibrutinib for Newly Diagnosed Chronic Graft-Versus Host Disease. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04294641	Population
232	NCT02203526	National Cancer Institute (NCI) National Institutes of Health Clinical Center (CC). 2020 Jul 30. ClinicalTrials.gov: Phase 1 Study of Ibrutinib and Immuno-Chemotherapy Using Temozolomide, Etoposide, Doxil, Dexamethasone, Ibrutinib, Rituximab (TEDDI-R) in Primary CNS Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02203526	Population
233	NCT03964090	National Cancer Institute (NCI) National Institutes of Health Clinical Center (CC). 2020 Jun 2. ClinicalTrials.gov: Temozolomide, Etoposide, Doxil, Dexamethasone, Ibrutinib, and Rituximab (TEDDI-R) in Aggressive B-cell Lymphomas With Secondary Involvement of the Central Nervous System (CNS). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03964090	Population
234	NCT03223610	National Cancer Institute (NCI) National Institutes of Health Clinical Center (CC). 2020 Jun 9. ClinicalTrials.gov: Venetoclax, Ibrutinib, Prednisone, Obinutuzumab, and Revlimid (ViPOR) in Relapsed/Refractory B-cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03223610	Population
235	NCT02514083	National Heart LaBINNIoHCCC. 2020 Mai 11. ClinicalTrials.gov: A Phase II Study Using Ibrutinib and Short-Course Fludarabine in Previously Untreated Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (CLL/SLL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02514083	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
236	NCT04209621	National Heart LaBINNIoHCCC. 2020 Jul 30. ClinicalTrials.gov: Duvelisib for Ibrutinib-Resistant Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04209621	Population
237	NCT03685708	National Heart LaBINNIoHCCC. 2020 Mai 1. 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	Intervention
238	NCT03204188	National Heart LaBINNIoHCCC. 2020 Mai 27. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib, Fludarabine, and Pembrolizumab in High-Risk or Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03204188	Intervention
239	NCT01500733	National Heart LaBINNIoHCCC. 2020 Mrz 4. ClinicalTrials.gov: PCI-32765 for Special Cases of Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01500733	Intervention
240	NCT03702231	National Heart LaBINNIoHCCC. 2020 Mai 20. 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	Intervention
241	NCT04235036	Northside Hospital I. 2020 Jul 27. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib and Rituxan for Chronic GVHD. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04235036	Population
242	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	Intervention
243	NCT02242097	Northwestern University Janssen Scientific Affairs LNCIN. 2020 Feb 17. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib After Intensive Induction in Treating Patients With Previously Untreated Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02242097	Population
244	NCT03960840	Novartis PN. 2020 Jul 28. ClinicalTrials.gov: CD19-specific CAR-T Cells in CLL/SLL and DLBCL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03960840	Intervention
245	NCT03876028	Novartis PN. 2020 Jan 21. ClinicalTrials.gov: Study of Tisagenlecleucel in Combination With Ibrutinib in r/r Diffuse Large B-cell Lymphoma Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03876028	Population
246	NCT03570892	Novartis PN. 2020 Jul 29. ClinicalTrials.gov: Tisagenlecleucel in Adult Patients With Aggressive B-cell Non-Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03570892	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
247	NCT03400176	Novartis PN. 2020 Jun 22. ClinicalTrials.gov: VAY736 in Combination With Ibrutinib in Patients With CLL on Ibrutinib. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03400176	Intervention
248	NCT02005289	Ohio State University Comprehensive Cancer Center MorphoSys AG. 2020 Mrz 4. 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	Intervention
249	NCT03525925	Ohio State University Comprehensive Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2019 Okt 25. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib and Nivolumab in Treating Participants With Metastatic Solid Tumors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03525925	Population
250	NCT02940301	Ohio State University Comprehensive Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2019 Dez 11. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib and Nivolumab in Treating Patients With Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02940301	Population
251	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	Intervention
252	NCT02736617	OHSU Knight Cancer Institute Genentech INCINOHaSU. 2020 Apr 28. ClinicalTrials.gov: Obinutuzumab in Combination With Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02736617	Population
253	NCT02827617	Oncology Institute of Southern Switzerland. 2019 Dez 12. 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	Intervention
254	NCT02757040	Peking University People's Hospital Beijing Hospital. 2016 Apr 29. ClinicalTrials.gov: Combination of Ibrutinib and As2O3 in the Treatment of CLL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02757040	Intervention
255	NCT02471391	Peter MacCallum Cancer Centre. 2015 Aug 31. ClinicalTrials.gov: ABT-199 & Ibrutinib in Mantle Cell Lymphoma (AIM). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02471391	Population
256	NCT04234061	Peter MacCallum Cancer Centre. 2020 Jul 1. ClinicalTrials.gov: Clinical Trial to Assess The Efficacy and Safety of the Combination of Tisagenlecleucel And Ibrutinib in Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04234061	Population
257	NCT03280160	PETHEMA Foundation. 2020 Mai 20. ClinicalTrials.gov: Protocol GELLC-7: Ibrutinib Followed by Ibrutinib Consolidation in Combination With Ofatumumab. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03280160	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
258	NCT02403271	Pharmacyclics LLC. 2019 Jan 3. ClinicalTrials.gov: A Multi-Center Study of Ibrutinib in Combination With MEDI4736 in Subjects With Relapsed or Refractory Solid Tumors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02403271	Population
259	NCT02264574	Pharmacyclics LLC. 2019 Nov 19. ClinicalTrials.gov: A Multi-Center Study of Ibrutinib in Combination With Obinutuzumab Versus Chlorambucil in Combination With Obinutuzumab in Patients With Treatment naïve CLL or SLL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02264574	Intervention
260	NCT02599324	Pharmacyclics LLC. 2020 Jul 9. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate Ibrutinib Combination Therapy in Patients With Selected Gastrointestinal and Genitourinary Tumors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02599324	Population
261	NCT01325701	Pharmacyclics LLC. 2017 Mrz 31. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy Study of a BTK Inhibitor in Subjects With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01325701	Population
262	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	Intervention
263	NCT01105247	Pharmacyclics LLC. 2014 Mrz 31. ClinicalTrials.gov: Safety of PCI-32765 in Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01105247	Intervention
264	NCT02947347	Pharmacyclics LLC. 2020 Jul 10. ClinicalTrials.gov: Study of Ibrutinib and Rituximab in Treatment Naïve Follicular Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02947347	Population
265	NCT01980654	Pharmacyclics LLC. 2019 Apr 16. ClinicalTrials.gov: Study of Ibrutinib in Combination With Rituximab in Previously Untreated Subjects With Follicular Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01980654	Population
266	NCT02351037	Pharmacyclics LLC. 2018 Aug 14. ClinicalTrials.gov: Study of Ibrutinib in Subjects With Acute Myeloid Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02351037	Population
267	NCT02436668	Pharmacyclics LLC. 2019 Aug 13. 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
268	NCT01962792	Pharmacyclics LLC. 2019 Apr 8. ClinicalTrials.gov: Study of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor in Combination With Carfilzomib (Kyprolis®) in Subjects With Relapsed or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01962792	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
269	NCT02195869	Pharmacyclics LLC. 2019 Jul 11. ClinicalTrials.gov: Study of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor in Subjects With Chronic Graft Versus Host Disease. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02195869	Population
270	NCT01478581	Pharmacyclics LLC. 2020 Mrz 10. ClinicalTrials.gov: Study of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor in Subjects With Relapsed or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01478581	Population
271	NCT00849654	Pharmacyclics LLC. 2013 Mai 22. ClinicalTrials.gov: Study of the Safety and Tolerability of PCI-32765 in Patients With Recurrent B Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00849654	Population
272	NCT02401048	Pharmacyclics LLC.AstraZeneca Janssen Research & Development L. 2019 Jun 27. ClinicalTrials.gov: A Multi-Center Study of Ibrutinib in Combination With MEDI4736 in Subjects With Relapsed or Refractory Lymphomas. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02401048	Population
273	NCT02142049	Pharmacyclics LLC.Celgene Corporation. 2019 Feb 5. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib and Lenalidomide With Dose Adjusted EPOCH-R in Subjects With Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02142049	Population
274	NCT02548962	Pharmacyclics LLC.Celgene Corporation. 2019 Nov 21. ClinicalTrials.gov: Study of Ibrutinib in Combination With Pomalidomide and Dexamethasone in Subjects With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02548962	Population
275	NCT01744691	Pharmacyclics LLC.Janssen Research & Development L. 2017 Feb 27. ClinicalTrials.gov: A Multicenter Phase 2 Study of Ibrutinib in Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) or Small Lymphocytic Lymphoma (SLL) With 17p Deletion. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01744691	Population
276	NCT01578707	Pharmacyclics LLC.Janssen Research & Development L. 2019 Dez 18. 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
277	NCT02959944	Pharmacyclics LLC.Janssen Research & Development L. 2020 Jul 14. 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
278	NCT02910583	Pharmacyclics LLC.Janssen Research & Development L. 2019 Nov 7. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib Plus Venetoclax in Subjects With Treatment-naive Chronic Lymphocytic Leukemia /Small Lymphocytic Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02910583	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
279	NCT02165397	Pharmacyclics LLC.Janssen Research & Development L. 2020 Mai 5. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib With Rituximab in Adults With Waldenström's Macroglobulinemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02165397	Population
280	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
281	NCT01722487	Pharmacyclics LLC.Janssen Research & Development L. 2017 Nov 30. ClinicalTrials.gov: Open-label Phase 3 BTK Inhibitor Ibrutinib vs Chlorambucil Patients 65 Years or Older With Treatment-naive CLL or SLL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01722487	Intervention
282	NCT03790332	Pharmacyclics LLC.Janssen Research & Development L. 2020 Mai 20. ClinicalTrials.gov: Phase ½ Dose Finding and Safety Study of Ibrutinib in Pediatric Subjects With Chronic Graft Versus Host Disease (cGVHD). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03790332	Population
283	NCT01109069	Pharmacyclics LLC.Janssen Research & Development L. 2020 Mai 27. ClinicalTrials.gov: Safety and Tolerability Study of PCI-32765 in B Cell Lymphoma and Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01109069	Intervention
284	NCT03112174	Pharmacyclics LLC.Janssen Research & Development L. 2020 Jul 31. ClinicalTrials.gov: Study of Ibrutinib Combined With Venetoclax in Subjects With Mantle Cell Lymphoma (SYMPATICO). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03112174	Population
285	NCT01980628	Pharmacyclics LLC.Janssen Research & Development L. 2019 Okt 16. ClinicalTrials.gov: Study of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor in Subjects With Relapsed/Refractory Marginal Zone Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01980628	Population
286	NCT02077166	Pharmacyclics LLC.Janssen Research & Development LCC. 2020 Jul 10. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib in Combination With Lenalidomide and Rituximab in Participants With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02077166	Population
287	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	Intervention
288	NCT01236391	Pharmacyclics LLC.J. 2015 Aug 28. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of PCI-32765 in Participants With Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma (MCL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01236391	Population
289	NCT03229200	Pharmacyclics SG. 2020 Mrz 30. ClinicalTrials.gov: Extended Treatment Protocol for Subjects Continuing to Benefit From Ibrutinib. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03229200	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
290	NCT02902965	Pharmacyclics Switzerland GmbH Janssen Research & Development L. 2020 Mrz 16. ClinicalTrials.gov: Study of Ibrutinib in Combination With Bortezomib and Dexamethasone in Subjects With Relapsed/Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02902965	Population
291	NCT03323151	PrECOG LLCT. 2020 Jun 1. ClinicalTrials.gov: A Study of Ixazomib and Ibrutinib in Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03323151	Population
292	NCT03129828	Prof.Dr.Clemens Schmitt Charite University BGJL. 2019 Aug 6. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib, Bortezomib and Rituximab-CHOP for the Treatment of Elderly Patients With CD20+ DLBCL, IPI. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03129828	Population
293	NCT02623010	Rabin Medical Center. 2019 Nov 6. ClinicalTrials.gov: Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor Ibrutinib as Maintenance Treatment in Elderly Patients With Primary CNS Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02623010	Population
294	NCT02927964	Robert Lowsky Janssen LNIoHNTLaLSRTFSU. 2020 Jul 7. ClinicalTrials.gov: TLR9 Agonist SD-101, Ibrutinib, and Radiation Therapy in Treating Patients With Relapsed or Refractory Grade 1-3A Follicular Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02927964	Population
295	NCT02884453	Royal Marsden NHS Foundation. 2019 Sep 18. ClinicalTrials.gov: Proof-of-concept Study of Ibrutinib in c-MYC and HER2 Amplified Oesophagogastric Carcinoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02884453	Population
296	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	Intervention
297	NCT04025593	Ruijin H. 2020 Mrz 11. ClinicalTrials.gov: Biomarker Guided Treatment in DLBCL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04025593	Population
298	NCT03949062	Ruijin H. 2020 Mrz 20. ClinicalTrials.gov: Study Evaluating the Safety and Efficacy of iR2 in Untreated and Unfit Elderly Patients With DLBCL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03949062	Population
299	NCT04061850	Samsung Medical Center. 2020 Mrz 18. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib for Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04061850	Population
300	NCT02670616	Samsung Medical Center. 2019 Mai 24. ClinicalTrials.gov: Study of Ibrutinib in Combination With Rituximab-CHOP in Epstein-Barr Virus-positive Diffuse Large B-cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02670616	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
301	NCT04129710	Second Affiliated Hospital SoMZU. 2019 Okt 17. ClinicalTrials.gov: A Trial to Compare Ibrutinib Versus Lenalidomide in Combination With MRE-chemotherapy for Adult Patients With Recurrent/Refractory Primary Central Nervous System Lymphoma (PCNSL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04129710	Population
302	NCT03198026	Sidney Kimmel Cancer Center at Thomas Jefferson University Genentech IPLTJU. 2020 Jan 18. ClinicalTrials.gov: Obinutuzumab and Ibrutinib as Front Line Therapy in Treating Patients With Indolent Non-Hodgkin's Lymphomas. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03198026	Population
303	NCT02955628	Singapore General Hospital Janssen L. 2017 Feb 14. ClinicalTrials.gov: RICE-ibrutinib in Relapsed DLBCL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02955628	Population
304	NCT02635074	Steven E.Coutre National Cancer Institute (NCI) Stanford University. 2018 Mai 14. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib, Idarubicin and Cytarabine in Treating Patients With Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02635074	Population
305	NCT03045328	Steven E.Coutre Stanford University. 2020 Jul 7. ClinicalTrials.gov: Venetoclax and Ibrutinib in Patients With Relapsed/Refractory CLL or SLL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03045328	Population
306	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 \geq 30 ml/Min Who Have Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (RR-CLL) With or Without TP53 Aberrations. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03226301	Population
307	NCT02352558	Sumitomo Dainippon Pharma Oncology I. 2020 Jul 21. ClinicalTrials.gov: A Study of BBI608 in Adult Patients With Advanced, Refractory Hematologic Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02352558	Population
308	NCT03572634	Sumitomo Dainippon Pharma Oncology I. 2020 Jul 10. ClinicalTrials.gov: Phase ½ Study of TP-0903 (an Inhibitor of AXL Kinase) in Patients With Previously Treated CLL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03572634	Population
309	NCT02912754	Sunnybrook Health Sciences Centre. 2017 Mrz 13. ClinicalTrials.gov: Ruxolitinib Combined With Ibrutinib in Chronic Lymphocytic Leukemia Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02912754	Intervention
310	NCT03708003	Swiss Group for Clinical Cancer Research. 2020 Mrz 13. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib lead-in Followed by Venetoclax Plus Ibrutinib in Patients With RR CLL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03708003	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
311	NCT02356458	Swiss Group for Clinical Cancer Research European Mantle Cell Lymphoma Network. 2020 Apr 24. ClinicalTrials.gov: Combination of Ibrutinib and Bortezomib to Treat Patients With Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02356458	Population
312	NCT02451111	Swiss Group for Clinical Cancer Research Nordic Lymphoma Group. 2020 Jun 30. ClinicalTrials.gov: Rituximab With or Without Ibrutinib for Patients With Advanced Follicular Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02451111	Population
313	NCT02742090	TG Therapeutics I. 2020 Jul 8. ClinicalTrials.gov: Evaluate the Efficacy and Safety of TGR-1202 in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia Who Are Intolerant to Prior Therapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02742090	Population
314	NCT04016805	TG Therapeutics I. 2020 Jul 8. ClinicalTrials.gov: Study to Assess the Efficacy and Safety of Ublituximab and Umbralisib in Subjects With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Currently Treated With Ibrutinib or Venetoclax. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04016805	Intervention
315	NCT02013128	TG Therapeutics I. 2019 Okt 2. ClinicalTrials.gov: Ublituximab + Ibrutinib in Select B-cell Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02013128	Intervention
316	NCT02301156	TG Therapeutics I. 2020 Jul 8. 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
317	NCT02006485	TG Therapeutics I. 2019 Nov 5. ClinicalTrials.gov: Ublituximab in Combination With TGR-1202 +/- Ibrutinib or Bendamustine in Patients With B-cell Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02006485	Intervention
318	NCT04094051	The First Affiliated Hospital with Nanjing Medical University Xian-Janssen Pharmaceutical Ltd.. 2019 Sep 18. ClinicalTrials.gov: Observational Study of CLL/SLL Treatment and Ibrutinib Treatment of CLL/SLL in Routine Clinical Practice. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04094051	Intervention
319	NCT02055924	The Lymphoma Academic Research Org. 2018 Okt 11. ClinicalTrials.gov: Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibition in B-cell Lymphomas. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02055924	Population
320	NCT02542514	The Lymphoma Academic Research Org. 2020 Mrz 13. ClinicalTrials.gov: Study of Ibrutinib in Patients With Relapsed or Refractory Primary Central Nervous Lymphoma or Intraocular Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02542514	Population
321	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	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
322	NCT04061512	University College LjL. 2019 Aug 19. ClinicalTrials.gov: Rituximab and Ibrutinib (RI) Versus Dexamethasone, Rituximab and Cyclophosphamide (DRC) as Initial Therapy for Waldenström's Macroglobulinaemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04061512	Population
323	NCT03751410	University Hospital. 2018 Dez 19. ClinicalTrials.gov: Chronic Ibrutinib Therapy Effect on Left Atrial Function. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03751410	Intervention
324	NCT03399513	University Hospital Muenster Janssen-Cilag. 2020 Jan 9. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib and Standard Immuno-Chemotherapy in Younger, High-Risk Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03399513	Population
325	NCT02824159	University Hospital T. 2020 Jul 30. ClinicalTrials.gov: Association Between Side Effects Occurrence and Concentrations of Ibrutinib and Idelalisib. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02824159	Intervention
326	NCT02899078	University of California DPL. 2020 Feb 25. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib and Nivolumab in Treating Patients With Previously-Treated Metastatic Kidney Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02899078	Population
327	NCT03088878	University of California SDCIFRMCOTI. 2020 Jul 8. ClinicalTrials.gov: A Study of Cirmtuzumab and Ibrutinib in Patients With B-Cell Lymphoid Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03088878	Population
328	NCT02315768	University of California SDPL. 2020 Feb 17. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib in Combination With GA101 (Obinutuzumab) in Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02315768	Intervention
329	NCT03646461	University of California SDPL. 2020 Mrz 10. ClinicalTrials.gov: Trial of Ibrutinib Combined With Nivolumab or Cetuximab to Treat Recurrent/Metastatic HNSCC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03646461	Population
330	NCT02626884	University of Cologne. 2020 Apr 6. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib in Relapsed Nodular Lymphocyte-predominant Hodgkin Lymphoma (NLPHL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02626884	Population
331	NCT03617484	University of Michigan Rogel Cancer Center. 2020 Jun 22. ClinicalTrials.gov: Bortezomib in Combination With Ibrutinib in Ibrutinib Relapsed Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03617484	Population
332	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	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
333	NCT02640209	University of Pennsylvania. 2020 Mai 7. ClinicalTrials.gov: Pilot Trial Of Autologous T Cells Engineered To Express Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor (CART19) In Combination With Ibrutinib In Patients With Relapsed Or Refractory CD19+ Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Or Small Lymphocytic Lymphoma (SLL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02640209	Population
334	NCT02758665	University of Ulm German CLL Study Group Roche Pharma AG Janssen-Cilag Ltd. AbbVie. 2020 Apr 1. ClinicalTrials.gov: Trial of Ibrutinib Plus Venetoclax Plus Obinutuzumab in Patients With CLL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02758665	Intervention
335	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
336	NCT02207062	University of Washington National Cancer Institute (NCI) Janssen Pharmaceuticals. 2020 Jul 15. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Transformed Indolent B-cell Non-Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02207062	Population
337	NCT03379428	US Oncology Research AbbVie Pharmacyclics LLC.. 2020 Feb 10. ClinicalTrials.gov: Trial of Ibrutinib Plus Trastuzumab in HER2-amplified Metastatic Breast Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03379428	Population
338	NCT02869633	Vanderbilt-Ingram Cancer Center National Cancer Institute 2019 Okt 24. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib in Treating Patients With Refractory or Relapsed Lymphoma After Donor Stem Cell Transplant. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02869633	Population
339	NCT03370185	Verastem I. 2020 Mai 15. ClinicalTrials.gov: Phase 2 Study of Duvelisib in Previously Treated Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia /Small Lymphocytic Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03370185	Population
340	NCT02643667	Washington University School of Medicine Pharmacyclics LLC.. 2020 Mrz 16. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib as Neoadjuvant Therapy in Localized Prostate Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02643667	Population
341	NCT03679624	Weill Medical College of Cornell University Janssen Scientific Affairs LMC. 2020 Jul 21. ClinicalTrials.gov: Daratumumab Plus Ibrutinib in Patients With Waldenström's Macroglobulinemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03679624	Population
342	NCT04274738	X4 Pharmaceuticals. 2020 Jun 24. ClinicalTrials.gov: A Study of Mavorixafor in Combination With Ibrutinib in Participants With Waldenström's Macroglobulinemia (WM) Whose Tumors Express Mutations in MYD88 and CXCR4. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04274738	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
<i>EU Clinical Trials Register</i>			
343	2018-002179-17	AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG. 2020 Jan 6. ClinicalTrialsRegister.eu: A Prospective, Open-Label, Single Arm, Phase 2, Multi-Center Study Evaluating the Efficacy of Venetoclax Plus Ibrutinib in Subjects with T-cell Prolymphocytic Leukemia. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002179-17	Population
344	2014-000440-15	Acerta Pharma BV. 2014 Mai 14. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase ½, 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
345	2015-005317-68	Acerta Pharma BV. 2016 Mai 16. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2 Study of the Efficacy and Safety of ACP-196 in Subjects with Relapsed/Refractory CLL and Intolerant of Ibrutinib Therapy. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005317-68	Population
346	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
347	2018-002625-38	ADC Therapeutics SA. 2018 Dez 11. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase ½ Open-Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Loncastuximab Tesirine and Ibrutinib in Patients with Advanced Diffuse Large B-Cell Lymphoma or Mantle Cell Lymphoma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002625-38	Population
348	2018-001366-42	BeiGene L. 2018 Nov 7. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3, Randomized Study of Zanubrutinib (BGB-3111) Compared with Ibrutinib in Patients with Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001366-42	Population
349	2016-002980-33	BeiGene Ltd.. 2017 Feb 21. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3, Randomized, Open-Label, Multicenter Study Comparing the Efficacy and Safety of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitors BGB-3111 and Ibrutinib in Subjects with Waldenström's Macr.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002980-33	Population
350	2014-003056-31	Celgene Corporation. 2015 Mai 18. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase ½ Study to Determine the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Single Agent CC-122 and the Combinations of CC-122 and Ibrutinib and CC-122 and Obinutuzumab in Subjects with Chronic Lymph.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003056-31	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
351	2015-003516-21	Celgene International II Sàrl. 2016 Apr 13. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase ½, open label, multicenter study to assess the safety and tolerability of durvalumab (anti-PD-L1 antibody) as monotherapy and in combination therapy in subjects with lymphoma or chronic l.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003516-21	Intervention
352	2015-003429-32	Charité - Univ. 2017 Feb 9. ClinicalTrialsRegister.eu: Ibrutinib (Imbruvica®), Bortezomib (Velcade®) s.c., Rituximab, CHOP for the treatment of elderly patients (age 61-80 years) with CD20+ diffuse large B-cell lymphoma, IPI≥2. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003429-32	Population
353	2014-003740-13	CHU dN. 2015 Sep 11. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase I/II trial of Obinutuzumab, ABT-199 (GDC-0199) plus Ibrutinib in Relapsed / Refractory Mantle Cell Lymphoma patients -OAsIs. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003740-13	Population
354	2015-005572-17	CHU TOUL. 2016 Feb 22. ClinicalTrialsRegister.eu: Assessment in real life of the association and its determinants between adverse events, and plasma concentrations of two protein kinases inhibitors: Ibrutinib (IMBRUVICA®) and idelalisib (ZYDELIG®).. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005572-17	Intervention
355	2014-002714-23	Fondazione GIME. 2015 Jan 7. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase 2 multicenter study to assess the activity and the safety of front-line Ibrutinib plus Rituximab (IR) in unfit patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002714-23	Studententyp
356	2016-004937-26	Fundación PETH. 2017 Jul 13. ClinicalTrialsRegister.eu: A multicenter, non-randomized, open label study to evaluate the efficacy and security of Ibrutinib followed by ofatumumab consolidation in previously untreated patients with Chronic Lymphocytic Leu.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004937-26	Intervention
357	2015-005390-21	GELTAMO. 2016 Feb 19. ClinicalTrialsRegister.eu: Multicentric phase II trial to evaluate the efficacy and safety of Ibrutinib in combination with rituximab, gemcitabine, oxaliplatin and dexamethasone followed by Ibrutinib maintenance in patients w.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005390-21	Population
358	2015-004158-17	GELTAMO (Grupo Cooperativo Español de Llinfoma/Trasplante Autólogo de Médula. 2016 Feb 15. ClinicalTrialsRegister.eu: Multicentric phase II trial to evaluate the efficacy and safety of Ibrutinib in combination with rituximab in patients with indolent clinical forms of Mantle Cell Lymphoma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004158-17	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
359	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 $\hat{\text{O}}\%N 30$ 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
360	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 $\hat{\text{O}}\%N 3$) AML and high risk myelodysplasia (MDS) https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002855-85	Population
361	2017-002773-19	Incyte Corporation. 2018 Jun 25. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-Label Phase $\frac{1}{2}$ 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
362	2012-000711-88	Janssen-Cilag International NV. 2012 Sep 13. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2, Multicenter, Single-Arm, Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Single-Agent Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, Ibrutinib, in Subjects with Mantle Cell Lymphoma Who Progress.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000711-88	Population
363	2012-004225-24	Janssen-Cilag International NV. 2013 Jan 15. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3b, Multicenter, Open-label, PCI-32765 (Ibrutinib) Long-term Extension Study. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004225-24	Studententyp
364	2012-000601-74	Janssen-Cilag International NV. 2014 Jan 24. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Controlled, Open-Label, Multicenter Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, Ibrutinib, Versus Temsirolimus in Subjects with Relapsed or Refractory Mantle Cell L.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000601-74	Population
365	2012-004056-11	Janssen-Cilag International NV. 2014 Jan 30. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, PCI-32765 (Ibrutinib), in Combination with Bendamustine and Rituximab (BR) in Subjects .. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004056-11	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
366	2013-000959-40	Janssen-Cilag International NV. 2013 Aug 2. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, PCI-32765 (Ibrutinib), in Combination with Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vi.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000959-40	Population
367	2013-003093-27	Janssen-Cilag International NV. 2013 Dez 18. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor, PCI-32765 (Ibrutinib), in Combination with Either Bendamustine and Rituximab (BR) or Rituxim.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003093-27	Population
368	2017-004699-77	Janssen-Cilag International NV. 2018 Jun 4. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Open-label, Phase 3 study of the Combination of Ibrutinib plus Venetoclax versus Chlorambucil plus Obinutuzumab for the First-line Treatment of Subjects with Chronic Lymphocytic Leuke.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004699-77	Intervention
369	2016-000259-28	Janssen-Cilag International NV. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Open-label, Safety and Efficacy Study of Ibrutinib in Pediatric and Young Adult Patients With Relapsed or Refractory Mature B-cell non-Hodgkin Lymphoma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000259-28	Population
370	2014-005299-26	Janssen-Cilag International NV. 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
371	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
372	2012-000600-15	Janssen-Cilag International NV. 2012 Sep 5. ClinicalTrialsRegister.eu: Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 3 Study of Ibrutinib, a Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, in Combination with Bendamustine and Rituximab (BR) in Subjects With Relapsed or.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000600-15	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
373	2015-005008-27	Kite Pharma I. 2018 Aug 16. 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
374	2018-001923-38	Kite Pharma I. 2019 Mai 6. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase ½ 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
375	2014-005164-15	Klinikum der Univ. 2015 Dez 22. ClinicalTrialsRegister.eu: A prospective multicenter Phase 2 Study of the Chemotherapy-free Combination of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor, PCI-32765 (Ibrutinib) in Combination with Obinutuzumab (GA 101) in Patients.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005164-15	Population
376	2014-001363-12	Klinikum der Univ. 2016 Mrz 24. ClinicalTrialsRegister.eu: autologous Transplantation after a Rituximab/Ibrutinib/Ara-c containing induction in Generalized mantle cell Lymphoma Ö_‘ a randomized European MCL Network trial. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001363-12	Population
377	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	Intervention
378	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
379	2015-002915-14	MorphoSys AG. 2015 Dez 30. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase II, Two Cohort, Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Safety and Preliminary Efficacy of MOR00208 Combined with Idelalisib or Venetoclax in Patients with Relapsed or Refractory CLL/.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002915-14	Population
380	2013-005541-36	Nordic Lymphoma Group. 2014 Nov 27. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase II trial of ibrutinib, lenalidomide and rituximab for patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005541-36	Population
381	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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
382	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
383	2016-002966-29	Novartis Pharma AG. 2019 Mrz 29. ClinicalTrialsRegister.eu: Tisagenlecleucel versus standard of care in adult patients with relapsed or refractory aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma: A randomized, open label, phase III trial (BELINDA). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002966-29	Population
384	2013-005478-22	Pharmacyclics I. 2014 Jul 4. 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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005478-22	Population
385	2012-003967-23	Pharmacyclics I. 2013 Feb 5. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Multicenter, Open-label, Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor PCI-32765 versus Chlorambucil in Patients 65 Years or Older with Treatment-naive Chronic Lymphocytic L.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003967-23	Intervention
386	2012-003968-44	Pharmacyclics I. 2013 Feb 5. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-label Extension Study in Patients 65 Years or Older with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) or Small Lymphocytic Lymphoma (SLL) Who Participated in Study PCYC-1115-CA (PCI-32765 versus Chlo.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003968-44	Studententyp
387	2010-022939-11	Pharmacyclics I. 2011 Mai 17. ClinicalTrialsRegister.eu: Multicenter phase 2 study of Bruton's Tyrosine Kinase (Btk) inhibitor, PCI-32765, in relapsed or refractory mantle cell lymphoma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022939-11	Population
388	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 Diffuse.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004341-17	Population
389	2013-003561-34	Pharmacyclics LLC. 2014 Jan 7. ClinicalTrialsRegister.eu: A Multicenter, Open-Label, Phase 2 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, Ibrutinib, in Subjects with Relapsed/Refractory Marginal Zone Lymphoma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003561-34	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
390	2016-003202-14	Pharmacyclics LLC. 2017 Apr 12. ClinicalTrialsRegister.eu: A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 3 Study of the Bruton ^o Ts Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, Ibrutinib, in Combination with Rituximab versus Placebo in Combination wit.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003202-14	Population
391	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
392	2015-002191-25	Pharmacyclics LLC. 2016 Mrz 31. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized Multicenter Study of Ibrutinib in Combination with Pomalidomide and Dexamethasone in Subjects with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002191-25	Population
393	2016-003286-26	Pharmacyclics LLC. 2017 Apr 18. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Double-Blind Phase 3 Study of Ibrutinib in Combination With Corticosteroids versus Placebo in Combination With Corticosteroids in Subjects with New Onset Chronic Graft Versus Host Dis.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003286-26	Population
394	2015-000905-38	Pharmacyclics LLC. 2015 Dez 17. ClinicalTrialsRegister.eu: A randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled, Phase 3 study of the Bruton ^o Ts Tyrosine Kinase inhibitor ibrutinib in combination with nab-paclitaxel and gemcitabine versus placebo in c.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000905-38	Population
395	2014-002069-31	Pharmacyclics LLC. 2014 Nov 11. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Multicenter, Open-label, Phase 3 Study of the Bruton ^o Ts Tyrosine Kinase Inhibitor Ibrutinib in Combination with Obinutuzumab versus Chlorambucil in Combination with Obinutuzumab in Sub.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002069-31	Intervention
396	2012-004476-19	Pharmacyclics LLC. 2013 Jan 25. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-label, Single arm, Multicenter Phase 2 Study of the Bruton ^o Ts Tyrosine Kinase Inhibitor PCI-32765 (Ibrutinib) in Patients with Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Ly.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004476-19	Population
397	2017-004558-41	Pharmacyclics LLC. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase 1/2 Dose Finding, Safety and Efficacy Study of Ibrutinib in Pediatric Subjects with Chronic Graft Versus Host Disease (cGVHD). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004558-41	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
398	2016-002293-12	Pharmacyclics LLC. 2017 Mrz 6. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase 2 study of the combination of ibrutinib plus venetoclax in subjects with treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia / small lymphocytic lymphoma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002293-12	Intervention
399	2017-000129-12	Pharmacyclics LLC. 2017 Okt 10. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase 3 Study of Ibrutinib in Combination with Venetoclax in Subjects with Mantle Cell Lymphoma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000129-12	Population
400	2012-000694-23	Pharmacyclics LLC an Abbvie Company. 2012 Aug 8. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Multicenter, Open-label, Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor Ibrutinib versus Ofatumumab in Patients with Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000694-23	Population
401	2015-005105-36	Pharmacyclics SG. 2016 Mai 26. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-label study of Ibrutinib in Combination with Bortezomib and Dexamethasone in Subjects with Relapsed or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005105-36	Population
402	2016-004356-30	Pharmacyclics Switzerland GmbH aAc. 2020 Mrz 11. 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	Population
403	2015-000832-13	Plymouth Hospitals NHS. 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
404	2018-003465-33	Polish Lymphoma Research Group -. 2019 Apr 24. ClinicalTrialsRegister.eu: Acabrutinib 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
405	2016-003579-22	Roche Farma SA. 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 LYMPHOMA.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003579-22	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
406	2014-003893-17	SAKK SGfCCR. 2017 Nov 23. ClinicalTrialsRegister.eu: Combination of ibrutinib and bortezomib followed by ibrutinib maintenance to treat patients with relapsed and refractory mantle cell lymphoma; a multicenter Phase I/II trial. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003893-17	Population
407	2015-001487-19	Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK). 2016 Apr 7. ClinicalTrialsRegister.eu: Rituximab with or without Ibrutinib for untreated patients with advanced follicular lymphoma in need of therapy. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001487-19	Population
408	2015-005525-39	The Royal Marsden NHS Foundation. 2016 Mai 19. ClinicalTrialsRegister.eu: Proof-of-concept study of ibrutinib in c-MYC and HER2 amplified gastroesophageal carcinoma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005525-39	Population
409	2016-004718-90	Therapeutics TG. 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
410	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
411	2017-003256-22	Universitätsklinikum M. 2018 Mrz 22. ClinicalTrialsRegister.eu: Ibrutinib and Standard Immuno-Chemotherapy (R-CHOEP-14) In Younger, High-Risk Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003256-22	Population
412	2019-001261-33	University College London. 2019 Nov 5. ClinicalTrialsRegister.eu: Randomised phase II/III study of Rituximab and Ibrutinib (RI) versus Dexamethasone, Rituximab and Cyclophosphamide (DRC) as initial therapy for Waldenström's macroglobulinaemia. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001261-33	Population
413	2015-004606-41	University Hospital Ulm. 2016 Aug 11. ClinicalTrialsRegister.eu: A PROSPECTIVE, OPEN-LABEL, MULTICENTRE PHASE-II TRIAL OF IBRUTINIB PLUS VENETOCLAX PLUS OBINUTUZUMAB IN PHYSICALLY FIT (CIRS > 6 & NORMAL CREATININE CLEARANCE) OR UNFIT (CIRS >6 OR CREATININE CLEAR.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004606-41	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
414	2017-004362-95	University Hospital Ulm. 2019 Apr 12. ClinicalTrialsRegister.eu: Efficacy of first line Bortezomib, Rituximab, Ibrutinib (B-RI) for patients with treatment naive Waldenström's Macroglobulinemia. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004362-95	Population
415	2012-003631-36	University of Birmingham. 2015 Feb 10. ClinicalTrialsRegister.eu: CALiBRe: Assessment of the Mechanism of Action of idelalisib (CAL-101) in B-cell Receptor Pathway Inhibition in CLL. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003631-36	Intervention
416	2012-003608-11	University of Birmingham. 2014 Feb 20. ClinicalTrialsRegister.eu: IciCLLe: Assessment of the Mechanism of Action of Ibrutinib (PCI-32765) in B-cell Receptor Pathway Inhibition in CLL. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003608-11	Intervention
417	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
418	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 Richter's Syndrome (RS) and a platform for initial investigation. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004401-40	Intervention
419	2015-004936-36	University of Cologne. 2016 Nov 8. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase 3 multicenter, randomized, prospective, open-label trial of standard chemotherapy (FCR/BR) versus rituximab plus venetoclax (RvE) versus obinutuzumab (GA101) plus venetoclax (GvE) vs. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004936-36	Intervention
420	2013-003211-22	University of Cologne. 2014 Mrz 31. ClinicalTrialsRegister.eu: A Placebo-Controlled, Double-Blind, Randomized, Multicenter, Three Arm Phase III Trial to Compare the Efficacy and Safety of Ibrutinib vs. Placebo in Previously Untreated Binet Stage A CLL Patients. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003211-22	Intervention
421	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 by. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000582-47	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
422	2014-000569-35	University of Cologne. 2014 Dez 29. ClinicalTrialsRegister.eu: A prospective, open-label, multicentre phase-II trial to evaluate the efficacy and safety of a sequential regimen of bendamustine followed by GA101 and ibrutinib (BIG) followed by ibrutinib and GA1.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000569-35	Intervention
423	2014-000590-39	University of Cologne. 2016 Jan 25. ClinicalTrialsRegister.eu: A prospective, open-label, multicentre phase-II trial to evaluate the efficacy and safety of a sequential regimen of bendamustine followed by ofatumumab and ibrutinib followed by ibrutinib and ofat.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000590-39	Intervention
424	2015-003128-30	University of Cologne. 2016 Mai 19. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase II trial of the Btk-inhibitor Ibrutinib in patients with relapsed nodular lymphocyte-predominant Hodgkin Lymphoma (NLPHL). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003128-30	Population
425	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
<i>International Clinical Trials Registry Platform (WHO)</i>			
426	NCT03873493	AbbVie. WHO ICTRP: A Study Evaluating the Efficacy of Venetoclax Plus Ibrutinib in Subjects With T-cell Prolymphocytic Leukemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03873493	Population
427	NCT04375397	AbbVie. WHO ICTRP: Study of Oral Ibrutinib Capsules to Assess Respiratory Failure in Adult Participants With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) and Pulmonary Injury. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04375397	Population
428	NCT04477486	AbbVie. WHO ICTRP: Study to Assess Effect of Oral Venetoclax Tablet in Combination With Oral Ibrutinib Capsule on Best Overall Response of Complete Response in Adult Japanese Participants With Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04477486	Population
429	EUCTR2015-005317-68-GB	Acerta Pharma BV. WHO ICTRP: A Phase 2 Study of the Efficacy and Safety of ACP-196 in Subjects with Relapsed/Refractory CLL and Intolerant of Ibrutinib Therapy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005317-68-GB	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
430	EUCTR2014-005530-64-GB	Acerta Pharma BV. WHO ICTRP: 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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005530-64-GB	Population
431	NCT02735876	Acerta Pharma BV. WHO ICTRP: A Study of Acalabrutinib in Combination With Rituximab Versus Ibrutinib Versus Acalabrutinib in Subjects With Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02735876	Population
432	NCT02717611	Acerta Pharma BV. WHO ICTRP: A Study of ACP-196 (Acalabrutinib) in Subjects With Relapsed/Refractory CLL and Intolerant of Ibrutinib Therapy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02717611	Population
433	NCT03684694	ADC Therapeutics SA. WHO ICTRP: Safety and Efficacy Study of Loncastuximab Tesirine + Ibrutinib in Diffuse Large B-Cell or Mantle Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03684694	Population
434	NCT03478514	Alliance Foundation. WHO ICTRP: Phase II Palbociclib +Ibrutinib in Mantle Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03478514	Population
435	NCT03702725	Alliance Foundation. WHO ICTRP: Study of Ibrutinib in Combination With Revlimid/Dexamethasone in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03702725	Population
436	NCT02321540	Anderson Cancer Center. WHO ICTRP: A Phase I/II Study of Ibrutinib in Previously Treated Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutant Non-Small Cell Lung Cancer. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02321540	Population
437	NCT02801578	Anderson Cancer Center. WHO ICTRP: A Study of Different Doses of Ibrutinib in Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02801578	Intervention
438	NCT04189757	Anderson Cancer Center. WHO ICTRP: Acalabrutinib for the Treatment of Ibrutinib-Intolerant Mantle Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04189757	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
439	NCT01880567	Anderson Cancer Center. WHO ICTRP: Ibrutinib and Rituximab in Treating Patients With Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma or Older Patients With Newly Diagnosed Mantle Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01880567	Population
440	NCT03207555	Anderson Cancer Center. WHO ICTRP: Ibrutinib as Early Therapy in Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03207555	Intervention
441	NCT02532257	Anderson Cancer Center. WHO ICTRP: Ibrutinib in Combination With Rituximab and Lenalidomide in Treating Patients With Previously Untreated, Stage II-IV Follicular Lymphoma or Marginal Zone Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02532257	Population
442	NCT03282396	Anderson Cancer Center. WHO ICTRP: Ibrutinib in Treating Participants With Untreated High Risk Smoldering Mantle Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03282396	Population
443	NCT03232307	Anderson Cancer Center. WHO ICTRP: Ibrutinib Plus Rituximab and Lenalidomide in Treating Elderly Participants With Newly Diagnosed Mantle Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03232307	Population
444	NCT02272686	Anderson Cancer Center. WHO ICTRP: Ibrutinib Post Stem Cell Transplantation (SCT) in Double-Hit B-Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02272686	Population
445	NCT02007044	Anderson Cancer Center. WHO ICTRP: Ibrutinib With or Without Rituximab in Treating Patients With Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02007044	Population
446	NCT02629809	Anderson Cancer Center. WHO ICTRP: Ibrutinib, Fludarabine Phosphate, Cyclophosphamide, and Obinutuzumab in Treating Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02629809	Intervention
447	NCT02427620	Anderson Cancer Center. WHO ICTRP: Ibrutinib, Rituximab, and Consolidation Chemotherapy in Treating Young Patients With Newly Diagnosed Mantle Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02427620	Population
448	NCT03710772	Anderson Cancer Center. WHO ICTRP: Ibrutinib, Rituximab, Venetoclax, and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Newly Diagnosed Mantle Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03710772	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
449	NCT03770416	Anderson Cancer Center. WHO ICTRP: Nivolumab and Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Central Nervous System Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03770416	Population
450	NCT02420912	Anderson Cancer Center. WHO ICTRP: Nivolumab and Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed, Refractory, or High-Risk Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia, Small Lymphocytic Lymphoma, or Richter Transformation. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02420912	Intervention
451	NCT03219047	Anderson Cancer Center. WHO ICTRP: Patient-Derived Xenografts in Personalizing Treatment for Patients With Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03219047	Population
452	NCT01520519	Anderson Cancer Center. WHO ICTRP: 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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01520519	Studientyp
453	NCT01752426	Anderson Cancer Center. WHO ICTRP: 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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01752426	Intervention
454	NCT02636322	Anderson Cancer Center. WHO ICTRP: Smart Start: A Phase II Study of Rituximab, Lenalidomide, and Ibrutinib. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02636322	Population
455	NCT02950038	Anderson Cancer Center. WHO ICTRP: Study of Ibrutinib Followed by Ibrutinib in Combination With Nivolumab in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02950038	Population
456	NCT02269085	Anderson Cancer Center. WHO ICTRP: Trial of PCI-32765 (BTK Inhibitor) in Combination With Carfilzomib in Relapse/Refractory Mantle Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02269085	Population
457	NCT03128879	Anderson Cancer Center. WHO ICTRP: Venetoclax and Ibrutinib in Treating Participants With High-Risk Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03128879	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
458	NCT02756897	Anderson Cancer Center. WHO ICTRP: Venetoclax and Ibrutinib in Treating Patients With Chronic or Small Lymphocytic Leukemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02756897	Intervention
459	NCT03267186	Andrew R. WHO ICTRP: Ibrutinib in Preventing Acute Leukemia in Patients After Reduced-Intensity Conditioning and Stem Cell Transplant. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03267186	Population
460	NCT03149315	Ann & Robert HLCH. WHO ICTRP: Inhibition of Anaphylaxis by Ibrutinib. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03149315	Intervention
461	NCT04419389	Apra T. WHO ICTRP: APR-246 in Combination With Ibrutinib or Venetoclax-R in Subjects With TP53-Mutant R/R Non Hodgkin Lymphomas (NHL). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04419389	Population
462	NCT01644253	Aptevo T. WHO ICTRP: Phase 1b Safety and Efficacy Study of TRU-016. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01644253	Intervention
463	NCT04260217	Ascentage Pharma Group Inc.. WHO ICTRP: APG-2575 Single Agent or in Combination With Ibrutinib or Rituximab in Patients With Waldenström Macroglobulinemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04260217	Population
464	NCT02780830	AstraZeneca. WHO ICTRP: AZD2014 Plus Novel Anti-Cancer Agents in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02780830	Population
465	ACTRN12615000551594	Australasian Leukaemia and Lymphoma Group. WHO ICTRP: A Phase II Study of Ibrutinib, Rituximab and mini-CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone) therapy in very elderly patients with newly diagnosed Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12615000551594	Population
466	ACTRN12618001541291	Australasian Leukaemia and Lymphoma Group. 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	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
467	NCT02824029	Barbara Ann Karmanos Cancer Institute. WHO ICTRP: Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02824029	Population
468	NCT02455297	Bayer. WHO ICTRP: Phase IIa Study of Copanlisib in Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma (MCL). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02455297	Population
469	NCT03734016	BeiGene. WHO ICTRP: A Study of Zanubrutinib (BGB-3111) Versus Ibrutinib in Participants With Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03734016	Population
470	NCT04116437	BeiGene. WHO ICTRP: Zanubrutinib (BGB-3111) in Participants With Previously Treated B-Cell Lymphoma Intolerant of Prior Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor (BTKi) Treatment. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04116437	Population
471	EUCTR2018-001366-42-FR	BeiGene L. WHO ICTRP: A study of Zanubrutinib Compared with Ibrutinib in patients with Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001366-42-FR	Population
472	EUCTR2018-001366-42-ES	BeiGene L. WHO ICTRP: A study of Zanubrutinib Compared with Ibrutinib in patients with Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001366-42-ES	Population
473	EUCTR2016-002980-33-DE	BeiGene Ltd.. WHO ICTRP: A Phase 3, Randomized, Open-Label, Multicenter Study Comparing the Efficacy and Safety of the medications BGB-3111 and Ibrutinib in Subjects with Waldenström's Macroglobulinemia (WM). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002980-33-DE	Population
474	NCT02759016	Boehringer I. WHO ICTRP: 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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02759016	Population
475	NCT02553941	Brian J. WHO ICTRP: Ibrutinib and Azacitidine for Treatment of Higher Risk Myelodysplastic Syndrome. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02553941	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
476	NCT02997761	Brian J. WHO ICTRP: Ibrutinib and Blinatumomab in Treating Patients With Relapsed or Refractory B Acute Lymphoblastic Leukemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02997761	Population
477	NCT03359460	Brian J. WHO ICTRP: Ibrutinib and Lenalidomide in Treating Patients With Myelodysplastic Syndrome. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03359460	Population
478	NCT02414022	Canadian Cancer Trials Group. WHO ICTRP: Economic Analysis of Alliance A041202 CLL Study. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02414022	Intervention
479	NCT02436707	Canadian Cancer Trials Group. WHO ICTRP: Novel Combination Therapy in the Treatment of Relapsed and Refractory Aggressive B-Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02436707	Population
480	NCT03535350	Case Comprehensive Cancer Center. WHO ICTRP: Ibrutinib With Radiation and Temozolomide in Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03535350	Population
481	NCT02406742	Celgene. WHO ICTRP: A Phase ½, Open-label, Dose Finding Study to Evaluate CC-122 in Combination With Ibrutinib and Obinutuzumab in Subjects With Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02406742	Intervention
482	NCT03310619	Celgene. WHO ICTRP: A Safety and Efficacy Trial of JCAR017 Combinations in Subjects With Relapsed/Refractory B-cell Malignancies (PLATFORM). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03310619	Population
483	NCT02733042	Celgene. WHO ICTRP: A Study to Determine Dose, Safety, and Efficacy of Durvalumab as Monotherapy and in Combination Therapy in Subjects With Lymphoma or Chronic Lymphocytic Leukemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02733042	Intervention
484	NCT02341781	Celgene. WHO ICTRP: Observational Study of Lenalidomide in Subjects With Mantle Cell Lymphoma Who Failed Ibrutinib Treatment. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02341781	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
485	EUCTR2014-003056-31-AT	Celgene Corporation. WHO ICTRP: A clinical study to determine how the drug CC-122 works in the body and to see if it is safe and if it works, when given alone, or in combination with Ibrutinib, or in combination with Obinutuzumab, for people who have Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003056-31-AT	Intervention
486	EUCTR2015-003516-21-GB	Celgene International II Sàrl. WHO ICTRP: A study to assess the safety and tolerability of durvalumab as monotherapy and in combination therapy in people with lymphoma or chronic lymphocytic leukemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003516-21-GB	Intervention
487	NCT03514017	Center and Research Institute. WHO ICTRP: Ibrutinib and PD-1 Blockade in High Risk Lymphocytic Leukemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03514017	Intervention
488	NCT03332498	Center and Research Institute. WHO ICTRP: Pembrolizumab in Combination With Ibrutinib for Advanced, Refractory Colorectal Cancers. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03332498	Population
489	NCT02575300	Center and Research Institute. WHO ICTRP: Phase II Study of Ibrutinib in Advanced Carcinoid and Pancreatic Neuroendocrine Tumors. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02575300	Population
490	EUCTR2015-003429-32-DE	Charité - Univ. WHO ICTRP: Ibrutinib (Imbruvica®), Bortezomib (Velcade®) s.c., Rituximab, CHOP for the treatment of elderly patients (age 61-80 years) with CD20+ diffuse large B-cell lymphoma, IPI≥2. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003429-32-DE	Population
491	KCT0004518	Chonnam National University Hospital Hwasun Hospital. WHO ICTRP: Clinical efficacy and safety of IBER salvage treatment followed by ibrutinib maintenance for transplant-ineligible patients with relapsed or refractory primary central nervous system lymphoma (PCNSL): a multicenter, single-arm, prospective phase II study. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0004518	Population
492	NCT04263480	Christian B. WHO ICTRP: Efficacy of Carfilzomib in Combination With Ibrutinib in Waldenström's Macroglobulinemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04263480	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
493	NCT03620903	Christian B. WHO ICTRP: Efficacy of First Line B-RI for Treatment Naive Waldenström's Macroglobulinemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03620903	Population
494	EUCTR2014-003740-13-FR	CHU dN. WHO ICTRP: A phase I/II trial of Obinutuzumab, ABT-199 (GDC-0199) plus Ibrutinib in Relapsed / Refractory Mantle Cell Lymphoma patients - OAsIs. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003740-13-FR	Population
495	EUCTR2015-005572-17-FR	CHU TOUL. WHO ICTRP: Assessment in real life between adverse events, and plasma concentrations of two drugs used in blood cancer: Ibrutinib (IMBRUVICA [™]) and idelalisib (ZYDELIG [™]). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005572-17-FR	Intervention
496	NCT03440567	City of Hope Medical Center. WHO ICTRP: Avelumab, Utomilumab, Rituximab, Ibrutinib, and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma or Mantle Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03440567	Population
497	NCT02744612	City of Hope Medical Center. WHO ICTRP: Ibrutinib and Brentuximab Vedotin in Treating Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02744612	Population
498	NCT03479268	City of Hope Medical Center. WHO ICTRP: Pevonedistat and Ibrutinib in Treating Participants With Relapsed or Refractory CLL or Non-Hodgkin Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03479268	Population
499	NCT03129828	Clemens S. WHO ICTRP: Ibrutinib, Bortezomib and Rituximab-CHOP for the Treatment of Elderly Patients With CD20+ DLBCL, IPI = 2. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03129828	Population
500	NCT02419560	Craig Portell MD. WHO ICTRP: Optimal Dose Finding Study ABT-199 and Ibrutinib in MCL. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02419560	Population
501	NCT02268851	Dana-Farber Cancer Institute. WHO ICTRP: A Phase I/II Safety and Efficacy Study of the PI3K-delta Inhibitor TGR-1202 and Ibrutinib in Patients With CLL or MCL. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02268851	Intervention
502	NCT02251548	Dana-Farber Cancer Institute. WHO ICTRP: A Phase II Study of Ibrutinib Plus FCR in Previously Untreated, Younger Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02251548	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
503	NCT02537613	Dana-Farber Cancer Institute. WHO ICTRP: A Study of Ibrutinib + Obinutuzumab in Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02537613	Population
504	NCT03225716	Dana-Farber Cancer Institute. WHO ICTRP: A Study of Ulocuplumab And Ibrutinib in Symptomatic Patients With Mutated CXCR4 Waldenstrom's Macroglobulinemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03225716	Population
505	NCT02787369	Dana-Farber Cancer Institute. WHO ICTRP: ACY-1215 in Combination With BCR Pathway Inhibitors in Relapsed CLL. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02787369	Population
506	NCT04043845	Dana-Farber Cancer Institute. WHO ICTRP: ERK ½ Signaling in Ibrutinib Resistant B-cell Malignancies. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04043845	Intervention
507	NCT01614821	Dana-Farber Cancer Institute. WHO ICTRP: Ibrutinib (PCI-32765) in Waldenstrom's Macroglobulinemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01614821	Population
508	NCT04273139	Dana-Farber Cancer Institute. WHO ICTRP: Ibrutinib + Venetoclax in Untreated WM. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04273139	Population
509	NCT04421560	Dana-Farber Cancer Institute. WHO ICTRP: Pembrolizumab, Ibrutinib and Rituximab in PCNSL. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04421560	Population
510	NCT02604511	Dana-Farber Cancer Institute. WHO ICTRP: Study of Ibrutinib in Patients With Symptomatic, Previously Untreated Waldenstrom's Macroglobulinemia, and Impact on Tumor Genomic Evolution Using Whole Genome Sequencing. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02604511	Population
511	NCT03454165	Dartmouth-Hitchcock Medical Center. WHO ICTRP: A Study of BNC105P Combined With Ibrutinib. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03454165	Intervention
512	NCT03689894	Dartmouth-Hitchcock Medical Center. WHO ICTRP: Ibrutinib Plus Rituximab for cGVHD Following Allo-SCT. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03689894	Population
513	NCT04066920	Deok-Hwan Y. WHO ICTRP: IBER Salvage Treatment Followed by Ibrutinib Maintenance for Relapsed or Refractory PCNSL. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04066920	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
514	DRKS00009776	Dreyling M. WHO ICTRP: Autologous Transplantation After a Rituximab/Ibrutinib/Ara-c Containing iNduction in Generalized Mantle Cell Lymphoma - a Randomized European Mcl Network Trial. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00009776	Population
515	NCT02614508	Emory University. WHO ICTRP: Buparlisib and Ofatumumab or Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02614508	Population
516	NCT02973399	Esanex Inc.. WHO ICTRP: Efficacy and Safety of SNX-5422 Added to an Established Dose of Ibrutinib in CLL. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02973399	Intervention
517	NCT02914327	Esanex Inc.. WHO ICTRP: Safety and Activity of SNX-5422 Plus Ibrutinib in CLL. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02914327	Intervention
518	NCT03827603	Eugene N. WHO ICTRP: Ibrutinib in Steroid Refractory Autoimmune Hemolytic Anemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03827603	Population
519	NCT04407845	European Georges PH. WHO ICTRP: Atrial Fibrillation in Patients Receiving Ibrutinib. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04407845	Intervention
520	NCT03633045	Federal State Budgetary Institution. WHO ICTRP: Observational Study of Ibrutinib Use in CLL. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03633045	Intervention
521	NCT03731234	Fondazione Italiana Linfomi ONLU. WHO ICTRP: Ibrutinib + R-CHOP Followed by Ibrutinib Maintenance. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03731234	Intervention
522	NCT02670317	Fondazione Italiana Linfomi ONLU. WHO ICTRP: Phase II Study About Combination CHOP-21, Obinutuzumab and Ibrutinib in Untreated Young High Risk DLBCL Patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02670317	Population
523	NCT02662296	Fred Hutchinson Cancer Research Center. WHO ICTRP: 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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02662296	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
524	NCT04010968	French Innovative Leukemia Org. WHO ICTRP: Evaluation of Risk-Adapted and MRD-Driven Strategy for Untreated Fit Patients With Intermediate Risk Chronic Lymphocytic Leukemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04010968	Population
525	NCT03734198	French Innovative Leukemia Org. WHO ICTRP: Evaluation of the Safety and Efficacy of the Association of Ibrutinib and Daratumumab in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia With p53 Dysfunction. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03734198	Population
526	NCT02666898	French Innovative Leukemia Org. WHO ICTRP: Phase II Trial GA101 Inbrutinib B CLL. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02666898	Intervention
527	NCT03502876	French Innovative Leukemia Org. WHO ICTRP: Tolerance and Resistance to Ibrutinib in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03502876	Intervention
528	EUCTR2016-004937-26-ES	Fundación PETH. WHO ICTRP: A study to evaluate the efficacy and safety of ibrutinib and ofatumumab in untreated patients with chronic lymphocytic leukemia or small cell lymphocytic lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004937-26-ES	Intervention
529	EUCTR2015-005390-21-ES	GELTAMO. WHO ICTRP: Multicentric phase II trial to evaluate the efficacy and safety of Ibrutinib in combination with rituximab, gemcitabine, oxaliplatin and dexamethasone followed by Ibrutinib maintenance in patients with refractory/relapsed non-GCB diffuse large B-cell lymphoma non candidates to ASCT. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005390-21-ES	Population
530	EUCTR2015-004158-17-ES	GELTAMO (Grupo Cooperativo Español de Llinfoma/Trasplante Autólogo de Médula. WHO ICTRP: Multicentric phase II trial to evaluate the efficacy and safety of Ibrutinib in combination with rituximab in patients with indolent clinical forms of Mantle Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004158-17-ES	Population
531	NCT02956382	Georgetown University. WHO ICTRP: Ibrutinib and Venetoclax in Relapsed and Refractory Follicular Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02956382	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
532	NCT02200848	Georgetown University. WHO ICTRP: Phase I Study of Lenalidomide, Rituximab and Ibrutinib in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02200848	Population
533	DRKS00011771	German CLL Study Group. WHO ICTRP: A Phase 3 Multicenter, Randomized, Prospective, Open-label Trial of Standard Chemoimmunotherapy (FCR/BR) Versus Rituximab Plus Venetoclax (RvE) Versus Obinutuzumab (GA101) Plus Venetoclax (GvE) Versus Obinutuzumab Plus Ibrutinib Plus Venetoclax (GIVE) in Fit Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Without Del(17p) or TP53 Mutation. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00011771	Intervention
534	NCT02863718	German CLL Study Group. WHO ICTRP: Ibrutinib in Previously Untreated Binet Stage A Chronic Lymphocytic Leukemia With Risk of Disease Progression. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02863718	Intervention
535	NCT02345863	German CLL Study Group. WHO ICTRP: Sequential Regimen of Bendamustin [B] Followed by GA101 and Ibrutinib [I] in CLL Patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02345863	Intervention
536	NCT02689141	German CLL Study Group. WHO ICTRP: Sequential Regimen of Bendamustin-Debulking Followed by Ofatumumab and Ibrutinib in CLL Patients (CLL2-BIO). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02689141	Intervention
537	NCT03755947	Grupo Cooperativo de Hemopatías Malignas. WHO ICTRP: Ibrutinib, Obinutuzumab and Venetoclax for Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03755947	Intervention
538	NCT02682641	Grupo Español dL. WHO ICTRP: Ibrutinib in Combination With Rituximab in Patients With Indolent Clinical Forms of MCL. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02682641	Population
539	NCT02692248	Grupo Español dL. WHO ICTRP: Ibrutinib in Patients With Refractory/Relapsed Non-GCB Diffuse Large B-cell Lymphoma Non-candidates to Autologous Stem Cell Transplantation. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02692248	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
540	NCT02582320	Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto. WHO ICTRP: Clinical-biological Characteristics and Outcome of Chronic Lymphocytic Leukemia Under Ibrutinib-named Patient Program. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02582320	Intervention
541	NCT02388048	Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto. WHO ICTRP: Ofatumumab & Ibrutinib + Allogeneic Bone Marrow Transplant or Consolidation in High Risk Chronic Lymphocytic Leukemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02388048	Intervention
542	NCT02232386	Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto. WHO ICTRP: Phase 2 Study to Assess Activity & Safety of Front-line Ibrutinib + Rituximab in Unfit Chronic Lymphocytic Leukemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02232386	Studientyp
543	NCT03528941	Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto. WHO ICTRP: The Incidence of Hepatitis B Reactivations in Patients Affected by Chronic Lymphocytic Leukemia With Ibrutinib. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03528941	Intervention
544	NCT03136497	Hackensack MH. WHO ICTRP: A Study of ABT-199 Plus Ibrutinib and Rituximab in Patients With Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03136497	Population
545	NCT02446236	Hackensack MH. WHO ICTRP: Dose Finding Study of Ibrutinib Plus Lenalidomide / Rituximab in Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02446236	Population
546	NTR6249	HOVON Data Center. 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
547	EUCTR2015-002855-85-NL	HOVON Foundation. WHO ICTRP: A randomized study to assess the tolerability and efficacy of the addition of ibrutinib to 10-day decitabine treatment in patients with AML and high risk myelodysplasia (MDS), UNFIT for intensive chemotherapy, aged >= 66 years. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002855-85-NL	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
548	EUCTR2016-002599-29-DK	HOVON Foundation. WHO ICTRP: A trial evaluating treatment with ibrutinib plus venetoclax in patients with creatinine clearance = 30 ml/min who have relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia (RR-CLL). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002599-29-DK	Population
549	NCT02943473	Icahn School of Medicine at Mount Sinai. WHO ICTRP: Study on the Effect of Ibrutinib on High Risk Smoldering Multiple Myeloma Patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02943473	Population
550	EUCTR2017-002773-19-BE	Incyte Corporation. WHO ICTRP: A study evaluating the impact of Itacitinib when added to Ibrutinib for the treatment of relapsed or refractory diffuse large B-Cell lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002773-19-BE	Population
551	EUCTR2017-002773-19-GB	Incyte Corporation. WHO ICTRP: A study evaluating the impact of Itacitinib when added to Ibrutinib for the treatment of relapsed or refractory diffuse large B-Cell lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002773-19-GB	Population
552	NCT02760485	Incyte Corporation. WHO ICTRP: A Study of Itacitinib (INCB039110) in Combination With Ibrutinib in Subjects With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02760485	Population
553	NCT03112603	Incyte Corporation. WHO ICTRP: 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). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03112603	Population
554	NCT03424122	Incyte Corporation. WHO ICTRP: INCB050465 in Combination With Rituximab, Bendamustine and Rituximab, or Ibrutinib in Participants With Previously Treated B-Cell Lymphoma (CITADEL-112). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03424122	Population
555	NCT02557516	Innate P. WHO ICTRP: Combination Study of IPH2201 (Monalizumab) With Ibrutinib in Relapsed, Refractory or Previously Untreated CLL. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02557516	Intervention
556	NCT04446962	Institut C. WHO ICTRP: LOC-R01 Study of Lenalidomide and Ibrutinib in Association With Rituximab-Methotrexate Procarbazine Vincristin (R-MPV). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04446962	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
557	NCT03469895	Institut P. WHO ICTRP: Autoimmune Cytopenia and BcR Inhibitors. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03469895	Population
558	NCT03980002	Institute of Hematology;Blood DH. WHO ICTRP: A Prospective Multicenter Phase 2 Study of FCR/BR Alternating With Ibrutinib in Treatment-naive Patients With CLL. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03980002	Intervention
559	NCT04398459	Institute of Hematology;Blood DH. WHO ICTRP: The Safety and Efficacy of Ibrutinib in Refractory/Relapsed Autoimmune Hemolytic Anemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04398459	Population
560	NCT03697512	International Extranodal Lymphoma Study Group. WHO ICTRP: MALIBU Trial - Combination of Ibrutinib and Rituximab in Untreated Marginal Zone Lymphomas. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03697512	Population
561	NCT01833039	Janssen Biotech I. WHO ICTRP: An Open Label Treatment Use Protocol for Ibrutinib in Subjects With Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01833039	Population
562	JPRN-JapicCTI-163120	Janssen Pharmaceutical KK. WHO ICTRP: A Study of Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor Ibrutinib in Participants with Treatment-naive Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-163120	Intervention
563	NCT02556892	Janssen Pharmaceutical KK. WHO ICTRP: A Study of Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor Ibrutinib in Participants With Treatment-naive Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02556892	Intervention
564	NCT04062448	Janssen Pharmaceutical KK. WHO ICTRP: A Study of Ibrutinib in Combination With Rituximab, in Japanese Participants With Waldenstrom's Macroglobulinemia (WM). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04062448	Population
565	JPRN-JapicCTI-183913	Janssen Pharmaceutical KK. 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.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
566	NCT03474679	Janssen Pharmaceutical KK. 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=NCT03474679	Population
567	NCT01704963	Janssen Pharmaceutical KK. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Bruton's Tyrosine Kinase (Btk) Inhibitor PCI-32765 in Patients With Recurrent Mature B-Cell Neoplasms. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01704963	Population
568	JPRN-JapicCTI-183936	Janssen Pharmaceutical KK. 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
569	JPRN-UMIN000021963	Janssen Pharmaceutical KK. WHO ICTRP: Special Drug Use-Results Survey for IMBRUVICA Capsules 140 mg. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000021963	Intervention
570	JPRN-UMIN000028130	Janssen Pharmaceutical KK. WHO ICTRP: Special Drug-Use Results Survey of IMBRUVICA Capsules 140 mg (relapsed or refractory mantle cell lymphoma [MCL]). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000028130	Population
571	NCT02169180	Janssen Pharmaceutical KK. WHO ICTRP: Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor Ibrutinib in Participants With Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02169180	Population
572	NCT02390609	Janssen R;Development LLC. WHO ICTRP: A Crossover Study to Evaluate the Bioavailability of Ibrutinib Suspension and Sprinkle Formulations Compared to Capsules in Healthy Adults. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02390609	Population
573	NCT02638116	Janssen R;Development LLC. WHO ICTRP: A Drug Interaction Study to Assess the Effect of Omeprazole on the Pharmacokinetics of Ibrutinib in Healthy Adults. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02638116	Population
574	NCT01804686	Janssen R;Development LLC. WHO ICTRP: A Long-term Extension Study of PCI-32765 (Ibrutinib). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01804686	Studentyp

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
575	NCT01969266	Janssen R;Development LLC. WHO ICTRP: A Pharmacokinetic Study in Healthy Participants to Assess the Pharmacokinetics and Safety of a Supratherapeutic Dose of PCI-32765 (Ibrutinib) Capsule and Solution Formulations Administered With Food. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01969266	Population
576	NCT02703272	Janssen R;Development LLC. WHO ICTRP: A Safety and Efficacy Study of Ibrutinib in Pediatric and Young Adult Participants With Relapsed or Refractory Mature B-cell Non-Hodgkin Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02703272	Population
577	NCT01569750	Janssen R;Development LLC. WHO ICTRP: A Study Combining Ibrutinib With Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone in Patients With CD20-Positive B-Cell Non Hodgkin Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01569750	Population
578	NCT04042376	Janssen R;Development LLC. WHO ICTRP: A Study of Ibrutinib (PCI-32765) in Chinese Participants With Relapse or Refractory Waldenstrom's Macroglobulinemia (WM). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04042376	Population
579	NCT01611090	Janssen R;Development LLC. WHO ICTRP: A Study of Ibrutinib in Combination With Bendamustine and Rituximab in Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01611090	Population
580	NCT01974440	Janssen R;Development LLC. WHO ICTRP: 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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01974440	Population
581	NCT01973387	Janssen R;Development LLC. WHO ICTRP: A Study of PCI-32765 (Ibrutinib) Versus Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Leukemia/Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01973387	Population
582	NCT01776840	Janssen R;Development LLC. WHO ICTRP: 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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01776840	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
583	NCT01855750	Janssen R;Development LLC. WHO ICTRP: 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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01855750	Population
584	NCT01866033	Janssen R;Development LLC. WHO ICTRP: A Study to Assess the Absolute Bioavailability of Oral PCI-32765 and the Effect of Grapefruit Juice on the Bioavailability of PCI-32765 in Healthy Participants. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01866033	Population
585	NCT01626651	Janssen R;Development LLC. WHO ICTRP: A Study to Assess the Effect of Ketoconazole on the Pharmacokinetics of Ibrutinib in Healthy Participants. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01626651	Population
586	NCT01763021	Janssen R;Development LLC. WHO ICTRP: A Study to Assess the Effect of Rifampin on the Pharmacokinetics of PCI-32765 in Healthy Participants. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01763021	Population
587	NCT01674322	Janssen R;Development LLC. WHO ICTRP: A Study to Determine the Absorption, Metabolism, and Routes of Excretion of (14C) Radiolabeled Ibrutinib in Healthy Male Participants. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01674322	Population
588	NCT01820936	Janssen R;Development LLC. WHO ICTRP: A Study to Determine the Effect of Food on the Pharmacokinetics of PCI-32765. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01820936	Population
589	NCT02329847	Janssen R;Development LLC. WHO ICTRP: A Study to Evaluate Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Preliminary Efficacy of the Combination of Ibrutinib With Nivolumab in Participants With Hematologic Malignancies. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02329847	Intervention
590	NCT03301207	Janssen R;Development LLC. WHO ICTRP: 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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03301207	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
591	NCT02271438	Janssen R;Development LLC. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Effects of Ibrutinib on Cardiac Repolarization in Healthy Participants. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02271438	Population
592	NCT01599949	Janssen R;Development LLC. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ibrutinib, in Patients With Mantle Cell Lymphoma Who Progress After Bortezomib Therapy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01599949	Population
593	NCT01767948	Janssen R;Development LLC. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Pharmacokinetics of PCI-32765 in Participants With Varying Degrees of Hepatic Impairment. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01767948	Intervention
594	NCT02381080	Janssen R;Development LLC. WHO ICTRP: Interaction Study of Ibrutinib and Cytochrome P450 (CYP) 3A Inhibitors in Participants With B-cell Malignancy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02381080	Population
595	NCT02743546	Janssen R;Development LLC. WHO ICTRP: Study of the Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Efficacy of Duvortuxizumab (JNJ-64052781) Plus Ibrutinib in Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02743546	Intervention
596	NCT02877225	Janssen R;Development LLC. WHO ICTRP: Study to Assess the Bioequivalence of Ibrutinib 140 Milligram (mg) Tablet to 140 mg IMBRUVICA Capsule. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02877225	Intervention
597	NCT02841150	Janssen R;Development LLC. WHO ICTRP: Study to Assess the Bioequivalence of Ibrutinib 560- Milligram (mg) Tablet to Four 140 -mg IMBRUVICA Capsules. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02841150	Intervention
598	NCT02437019	Janssen-Cilag Farmaceutica Ltd. WHO ICTRP: Early Access Program (EAP) for Ibrutinib in Participants With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02437019	Population
599	EUCTR2012-004225-24-GB	Janssen-Cilag International NV. WHO ICTRP:.. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004225-24-GB	Studientyp

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
600	EUCTR2012-000601-74-SE	Janssen-Cilag International NV. WHO ICTRP: A Study of Ibrutinib (a Bruton ^o Ts Tyrosine Kinase Inhibitor), Versus Temsirolimus in Patients With Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma Who Have Received at Least One Prior Therapy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000601-74-SE	Population
601	EUCTR2012-000600-15-BE	Janssen-Cilag International NV. WHO ICTRP: A Study of Ibrutinib in Combination with Bendamustine and Rituximab in Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000600-15-BE	Population
602	EUCTR2013-003093-27-BE	Janssen-Cilag International NV. WHO ICTRP: 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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003093-27-BE	Population
603	EUCTR2012-004097-26-BE	Janssen-Cilag International NV. WHO ICTRP: A Study of PCI-32765 (Ibrutinib) in Patients with Refractory Follicular Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004097-26-BE	Population
604	EUCTR2012-004056-11-SE	Janssen-Cilag International NV. WHO ICTRP: 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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004056-11-SE	Population
605	EUCTR2013-000959-40-HU	Janssen-Cilag International NV. WHO ICTRP: 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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000959-40-HU	Population
606	EUCTR2017-004699-77-NL	Janssen-Cilag International NV. WHO ICTRP: A study of the Combination of Ibrutinib plus Venetoclax versus Chlorambucil plus Obinutuzumab for the First-line Treatment of Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)/Small Lymphocytic Lymphoma (SLL). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004699-77-NL	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
607	EUCTR2017-004699-77-CZ	Janssen-Cilag International NV. WHO ICTRP: A study of the Combination of Ibrutinib plus Venetoclax versus Chlorambucil plus Obinutuzumab for the First-line Treatment of Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)/Small Lymphocytic Lymphoma (SLL). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004699-77-CZ	Intervention
608	EUCTR2017-004699-77-GB	Janssen-Cilag International NV. WHO ICTRP: A study of the Combination of Ibrutinib plus Venetoclax versus Chlorambucil plus Obinutuzumab for the First-line Treatment of Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)/Small Lymphocytic Lymphoma (SLL). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004699-77-GB	Intervention
609	EUCTR2017-004699-77-SE	Janssen-Cilag International NV. WHO ICTRP: A study of the Combination of Ibrutinib plus Venetoclax versus Chlorambucil plus Obinutuzumab for the First-line Treatment of Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)/Small Lymphocytic Lymphoma (SLL). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004699-77-SE	Intervention
610	NCT03425591	Janssen-Cilag Ltd.. WHO ICTRP: A Study of Ibrutinib in the Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia and Mantle-cell Lymphoma in Routine Clinical Practice. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03425591	Population
611	NCT03720561	Janssen-Cilag S. WHO ICTRP: A Study to Evaluate Ibrutinib Retention in Chronic Lymphocytic Leukemia Participants Treated in a Real World Setting. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03720561	Intervention
612	NCT02415608	Jason RG. WHO ICTRP: Ibrutinib in Treating Patients With Advanced Systemic Mastocytosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02415608	Population
613	NCT03447808	Jennifer W. WHO ICTRP: Daratumumab and Ibrutinib in Treating Patients With Symptomatic Chronic Lymphocytic Leukemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03447808	Intervention
614	NCT02518555	Jennifer W. WHO ICTRP: Ibrutinib as an Immune Modulating Agent for Patients With Asymptomatic, High-risk CLL/SLL Risk Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02518555	Intervention
615	NCT04439006	Jennifer W. WHO ICTRP: Ibrutinib for the Treatment of COVID-19 in Patients Requiring Hospitalization. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04439006	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
616	NCT02303392	Jennifer W. WHO ICTRP: Selinexor and Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02303392	Population
617	NCT03190330	Johnson & Johnson Private Limited. WHO ICTRP: A Study to Assess Safety of Imbruvica™ 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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03190330	Population
618	NCT03476655	Johnson & Johnson Private Limited. WHO ICTRP: Clinical Outcomes of Chronic Lymphocytic Leukemia (CCL) and Mantle Cell Lymphoma (MCL) Participants Treated With Ibrutinib: A Medical Chart Review From India. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03476655	Intervention
619	CTRI/2018/04/013317	Johnson and Johnson Private Limited. 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	Intervention
620	CTRI/2019/04/018710	Johnson and Johnson Private Limited. 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	Intervention
621	NCT04115059	Jorge JC. WHO ICTRP: Dasatinib In Waldenström Macroglobulinemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04115059	Population
622	NCT04450173	Joseph T. WHO ICTRP: Obinutuzumab, Ibrutinib, and Venetoclax for the Treatment of Previously Untreated Stage II-IV Follicular Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04450173	Population
623	NCT03153202	Joshua B. WHO ICTRP: Study to Evaluate the Safety and Preliminary Efficacy of Ibrutinib and Pembrolizumab in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) or Mantle Cell Lymphoma (MCL). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03153202	Intervention
624	NCT03331198	Juno T. WHO ICTRP: Study Evaluating Safety and Efficacy of JCAR017 in Subjects With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) or Small Lymphocytic Lymphoma (SLL). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03331198	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
625	NCT01589302	Kami M. WHO ICTRP: PCI-32765 (Ibrutinib) in Treating Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia, Small Lymphocytic Lymphoma, or B-cell Prolymphocytic Leukemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01589302	Population
626	NCT02950220	Kami M. WHO ICTRP: Pembrolizumab and Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02950220	Population
627	NCT01479842	Kami M. WHO ICTRP: Rituxan/Bendamustine/PCI-32765 in Relapsed DLBCL, MCL, or Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01479842	Population
628	NCT02427451	Kerry R. WHO ICTRP: Bcl-2 Inhibitor GDC-0199 in Combination With Obinutuzumab and Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed, Refractory, or Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02427451	Intervention
629	NCT03943342	Kerry R. WHO ICTRP: Ibrutinib and Venetoclax in Treating Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia After Ibrutinib Resistance. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03943342	Population
630	EUCTR2014-001363-12-DE	Klinikum der Univ. WHO ICTRP: autologous Transplantation after a Rituximab/Ibrutinib/Ara-c containing iNduction in Generalized mantle cell Lymphoma Ö_ a randomized European MCL Network trial. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001363-12-DE	Population
631	EUCTR2014-005164-15-DE	Klinikum der Univ. WHO ICTRP: Chemotherapy-free combination of PCI-32765 (Ibrutinib) with Obinutuzumab (GA 101) in Patients with Previously Untreated Follicular Lymphoma (FL) and High Tumor Burden. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005164-15-DE	Population
632	DRKS00010504	Ludwig-Maximilians - University of Munich. WHO ICTRP: A Chemotherapy-free Combination of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor, Ibrutinib in Combination With GA 101 in Patients With Previously Untreated Follicular Lymphoma and a High Tumor Burden. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00010504	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
633	NCT02689869	Ludwig-Maximilians - University of Munich. WHO ICTRP: Combination of PCI-32765 With Obinutuzumab in Untreated Follicular Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02689869	Population
634	NCT02460276	Lund University Hospital. WHO ICTRP: A Trial of Ibrutinib, Lenalidomide and Rituximab for Patients With Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02460276	Population
635	EUCTR2013-000771-33-BE	LYSARC. WHO ICTRP: A phase Ib study of ibrutinib combined with R-DHAP or R-DHAox in patients with B-cell lymphomas. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000771-33-BE	Intervention
636	NCT02562898	Margaret T. WHO ICTRP: Ibrutinib Combined With Gemcitabine and Nab-Paclitaxel in Patients With Metastatic Pancreatic Cancer. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02562898	Population
637	NCT02874404	Matthew Lunning DO. WHO ICTRP: TGR-1202 and Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02874404	Population
638	NCT04230304	Mayo C. WHO ICTRP: Daratumumab and Ibrutinib for the Treatment of Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia, DIRECT Study. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04230304	Population
639	NCT03506373	Mayo C. WHO ICTRP: Ibrutinib and Ixazomib Citrate in Treating Participants With Relapsed or Refractory Waldenstrom Macroglobulinemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03506373	Population
640	NCT02649387	Mayo C. WHO ICTRP: Ibrutinib in Treating Minimal Residual Disease in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia After Front-Line Therapy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02649387	Intervention
641	NCT02989532	Mayo C. WHO ICTRP: Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02989532	Population
642	NCT03130348	Mayo C. WHO ICTRP: Ibrutinib With or Without Bortezomib and Dexamethasone in Treating Patients With Relapsed or Refractory Immunoglobulin Light Chain Amyloidosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03130348	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
643	NCT03015792	Mayo C. WHO ICTRP: Ibrutinib, Lenalidomide, and Dexamethasone in Treating Patients With Multiple Myeloma Ineligible for Transplant. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03015792	Population
644	NCT02332980	Mayo C. WHO ICTRP: 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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02332980	Population
645	NCT03021460	Mayo C. WHO ICTRP: Pembrolizumab and Ibrutinib in Treating Patients With Stage III-IV Melanoma That Cannot Be Removed by Surgery. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03021460	Population
646	NCT02747732	Meirav Kedmi MD. WHO ICTRP: Study of Ibrutinib in Combination With Bendamustine and Rituximab for Patients With Relapsed/Refractory Aggressive BCL. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02747732	Population
647	NCT04016636	Mela Osorio MJ. WHO ICTRP: A Study to Evaluate Impact of Ibrutinib on the Quality of Life (QOL) in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04016636	Intervention
648	NCT02756247	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. WHO ICTRP: A Clinical Trial of Buparlisib and Ibrutinib in Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02756247	Intervention
649	NCT03877055	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. WHO ICTRP: A Study of Copanlisib and Ibrutinib in Mantle Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03877055	Population
650	NCT04212013	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. WHO ICTRP: A Study of Ibrutinib With Rituximab in People With Untreated Marginal Zone Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04212013	Population
651	NCT03939182	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. WHO ICTRP: Abexinostat and Ibrutinib in Diffuse Large B-cell Lymphoma and Mantle Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03939182	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
652	NCT02315326	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. WHO ICTRP: 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). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02315326	Population
653	NCT03581942	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. WHO ICTRP: Copanlisib With Ibrutinib for Patients With Recurrent/Refractory Primary Central Nervous System Lymphoma (PCNSL). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03581942	Population
654	NCT02966730	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. WHO ICTRP: Ibrutinib for Patients With Follicular Lymphoma Without Complete Response to Initial Chemoimmunotherapy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02966730	Population
655	NCT03703167	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. WHO ICTRP: Ibrutinib With Rituximab and Lenalidomide for Patients With Recurrent/Refractory Primary or Secondary Central Nervous System Lymphoma (PCNSL/SCNSL). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03703167	Population
656	NCT02309580	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. WHO ICTRP: Study of Ibrutinib in Relapsed and Refractory T-cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02309580	Population
657	NCT03295240	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. WHO ICTRP: The Study of Bendamustine, Rituximab, Ibrutinib, and Venetoclax in Relapsed, Refractory Mantle Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03295240	Population
658	NCT02611908	Michael C. WHO ICTRP: Obinutuzumab With High-dose Ibrutinib for the Treatment of Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia With Progressive Disease on Single Agent Ibrutinib. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02611908	Population
659	NCT03422393	Michael C. WHO ICTRP: Venetoclax With High-dose Ibrutinib for CLL Progressing on Single Agent Ibrutinib. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03422393	Population
660	NCT02954406	Millennium Pharmaceuticals I. WHO ICTRP: A Study of TAK-659 in Combination With Bendamustine (+/-Rituximab), Gemcitabine, Lenalidomide, or Ibrutinib for the Treatment of Participants With Advanced Non-Hodgkin Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02954406	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
661	NCT03642236	Nanfang Hospital of Southern Medical University. WHO ICTRP: Combination of BTK Inhibitor Overcomes Drug-resistance in Refractory/Relapsed FLT3 Mutant AML. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03642236	Population
662	NCT02558816	Nantes University Hospital. WHO ICTRP: A Trial of Obinutuzumab,GDC-0199 Plus Ibrutinib in Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma Patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02558816	Population
663	NCT03093831	National Cancer Centre. WHO ICTRP: Phase II Study of Ibrutinib in Patients With Relapsed or Refractory Marginal Zone Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03093831	Population
664	NCT04294641	National Cancer Institute. WHO ICTRP: Front Line Ibrutinib for Newly Diagnosed Chronic Graft-Versus Host Disease. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04294641	Population
665	NCT02219737	National Cancer Institute. WHO ICTRP: Ibrutinib and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02219737	Population
666	NCT03701282	National Cancer Institute. WHO ICTRP: Ibrutinib and Obinutuzumab With or Without Venetoclax in Treating Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03701282	Intervention
667	NCT02159755	National Cancer Institute. WHO ICTRP: Ibrutinib and Palbociclib in Treating Patients With Previously Treated Mantle Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02159755	Population
668	NCT02048813	National Cancer Institute. WHO ICTRP: Ibrutinib and Rituximab Compared With Fludarabine Phosphate, Cyclophosphamide, and Rituximab in Treating Patients With Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02048813	Population
669	NCT02443077	National Cancer Institute. WHO ICTRP: Ibrutinib Before and After Stem Cell Transplant in Treating Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02443077	Population
670	NCT03427398	National Cancer Institute. WHO ICTRP: Ibrutinib in Treating Patients With Refractory Metastatic Cutaneous Melanoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03427398	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
671	NCT02581930	National Cancer Institute. WHO ICTRP: Ibrutinib in Treating Patients With Refractory Metastatic Cutaneous Melanoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02581930	Population
672	NCT01841723	National Cancer Institute. WHO ICTRP: Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed Hairy Cell Leukemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01841723	Population
673	NCT02129062	National Cancer Institute. WHO ICTRP: Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02129062	Population
674	NCT01849263	National Cancer Institute. WHO ICTRP: Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01849263	Population
675	NCT02109224	National Cancer Institute. WHO ICTRP: Ibrutinib in Treating Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma in Patients With HIV Infection. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02109224	Population
676	NCT03220022	National Cancer Institute. WHO ICTRP: Ibrutinib, Rituximab, Etoposide, Prednisone, Vincristine Sulfate, Cyclophosphamide, and Doxorubicin Hydrochloride in Treating Patients With HIV-Positive Stage II-IV Diffuse Large B-Cell Lymphomas. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03220022	Population
677	NCT01955499	National Cancer Institute. WHO ICTRP: Lenalidomide and Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01955499	Population
678	NCT01886859	National Cancer Institute. WHO ICTRP: Lenalidomide and Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01886859	Population
679	NCT02160015	National Cancer Institute. WHO ICTRP: 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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02160015	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
680	NCT02203526	National Cancer Institute. WHO ICTRP: Phase 1 Study of Ibrutinib and Immuno-Chemotherapy Using Temozolomide, Etoposide, Doxil, Dexamethasone, Ibrutinib, Rituximab (TEDDI-R) in Primary CNS Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02203526	Population
681	NCT01886872	National Cancer Institute. WHO ICTRP: Rituximab and Bendamustine Hydrochloride, Rituximab and Ibrutinib, or Ibrutinib Alone in Treating Older Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01886872	Intervention
682	NCT01829568	National Cancer Institute. WHO ICTRP: Rituximab, Lenalidomide, and Ibrutinib in Treating Patients With Previously Untreated Stage II-IV Follicular Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01829568	Population
683	NCT03964090	National Cancer Institute. WHO ICTRP: Temozolomide, Etoposide, Doxil, Dexamethasone, Ibrutinib, and Rituximab (TEDDI-R) in Aggressive B-cell Lymphomas With Secondary Involvement of the Central Nervous System (CNS). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03964090	Population
684	NCT03737981	National Cancer Institute. WHO ICTRP: Testing The Addition of a New Anti-cancer Drug, Venetoclax, to the Usual Treatment (Ibrutinib and Obinutuzumab) in Untreated, Older Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03737981	Intervention
685	NCT03223610	National Cancer Institute. WHO ICTRP: Venetoclax, Ibrutinib, Prednisone, Obinutuzumab, and Revlimid (ViPOR) in Relapsed/Refractory B-cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03223610	Population
686	NCT02514083	National Heart LaBIN. WHO ICTRP: A Phase II Study Using Ibrutinib and Short-Course Fludarabine in Previously Untreated Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (CLL/SLL). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02514083	Intervention
687	NCT04209621	National Heart LaBIN. WHO ICTRP: Duvelisib for Ibrutinib-Resistant Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04209621	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
688	NCT03204188	National Heart LaBIN. WHO ICTRP: Ibrutinib, Fludarabine, and Pembrolizumab in High-Risk or Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03204188	Intervention
689	NCT01500733	National Heart LaBIN. WHO ICTRP: PCI-32765 for Special Cases of Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01500733	Intervention
690	EUCTR2013-005541-36-SE	Nordic Lymphoma Group. WHO ICTRP: A phase II trial of ibrutinib, lenalidomide and rituximab for patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-005541-36-SE	Population
691	NCT04235036	Northside Hospital I. WHO ICTRP: Ibrutinib and Rituxan for Chronic GVHD. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04235036	Population
692	NCT03145480	Northwell H. WHO ICTRP: Study of Ibrutinib & Obinutuzumab With/Without CHOP for Richter's Transformation or Richter's Syndrome Patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03145480	Intervention
693	NCT02242097	Northwestern University. WHO ICTRP: Ibrutinib After Intensive Induction in Treating Patients With Previously Untreated Mantle Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02242097	Population
694	NCT03960840	Novartis P. WHO ICTRP: CD19-specific CAR-T Cells in CLL/SLL and DLBCL. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03960840	Intervention
695	NCT03876028	Novartis P. WHO ICTRP: Study of Tisagenlecleucel in Combination With Ibrutinib in r/r Diffuse Large B-cell Lymphoma Patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03876028	Population
696	NCT03400176	Novartis P. WHO ICTRP: VAY736 in Combination With Ibrutinib in Patients With CLL on Ibrutinib. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03400176	Intervention
697	NCT03525925	Ohio State University Comprehensive Cancer Center. WHO ICTRP: Ibrutinib and Nivolumab in Treating Participants With Metastatic Solid Tumors. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03525925	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
698	NCT02940301	Ohio State University Comprehensive Cancer Center. WHO ICTRP: Ibrutinib and Nivolumab in Treating Patients With Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02940301	Population
699	NCT02005289	Ohio State University Comprehensive Cancer Center. WHO ICTRP: 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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02005289	Intervention
700	NCT03513562	Ohio State University Comprehensive Cancer Center. WHO ICTRP: Venetoclax and Ibrutinib in Treating in Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia and Ibrutinib Resistance Mutations. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03513562	Intervention
701	NCT02736617	OHSU Knight Cancer Institute. WHO ICTRP: Obinutuzumab in Combination With Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed Mantle Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02736617	Population
702	NCT02827617	Oncology Institute of Southern Switzerland. WHO ICTRP: Identification of Biomarkers That Are Predictive of Early Ibrutinib Treatment Failure in High Risk TP53 Mutated Chronic Lymphocytic Leukemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02827617	Intervention
703	NCT03420183	Oncternal Therapeutics I. WHO ICTRP: A Study of Cirmtuzumab and Ibrutinib in Patients With B-Cell Lymphoid Malignancies. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03420183	Intervention
704	NCT02757040	Peking University People's Hospital. WHO ICTRP: Combination of Ibrutinib and As2O3 in the Treatment of CLL. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02757040	Intervention
705	NCT02471391	Peter MacCallum Cancer Centre. WHO ICTRP: ABT-199 & Ibrutinib in Mantle Cell Lymphoma (AIM). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02471391	Population
706	NCT04234061	Peter MacCallum Cancer Centre. WHO ICTRP: Clinical Trial to Assess The Efficacy and Safety of the Combination of Tisagenlecleucel And Ibrutinib in Mantle Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04234061	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
707	NCT03280160	PETHEMA Foundation. WHO ICTRP: Protocol GELLC-7: Ibrutinib Followed by Ibrutinib Consolidation in Combination With Ofatumumab. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03280160	Intervention
708	NCT02587299	Pharmacyclics. 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
709	NCT02610998	Pharmacyclics. 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
710	NCT02195869	Pharmacyclics. WHO ICTRP: Study of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor in Subjects With Chronic Graft Versus Host Disease. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02195869	Population
711	NCT00849654	Pharmacyclics. WHO ICTRP: Study of the Safety and Tolerability of PCI-32765 in Patients With Recurrent B Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00849654	Population
712	EUCTR2013-005478-22-IT	Pharmacyclics I. WHO ICTRP: A Clinical Study of Rituximab with or without Ibrutinib in Subjects with Previously Treated Waldenstrom's Macroglobulinemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-005478-22-IT	Population
713	EUCTR2010-022939-11-GB	Pharmacyclics I. WHO ICTRP: A study of PCI-32765 in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-022939-11-GB	Population
714	EUCTR2015-002191-25-CZ	Pharmacyclics LLC. WHO ICTRP: A clinical study of Ibrutinib taken together with Pomalidomide and Dexamethasone in patients with Multiple Myeloma (who have stopped responding or have failed to respond to current treatments). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002191-25-CZ	Population
715	EUCTR2015-002191-25-DE	Pharmacyclics LLC. WHO ICTRP: A clinical study of Ibrutinib taken together with Pomalidomide and Dexamethasone in patients with Multiple Myeloma (who have stopped responding or have failed to respond to current treatments). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002191-25-DE	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
716	NCT02401048	Pharmacyclics LLC. WHO ICTRP: A Multi-Center Study of Ibrutinib in Combination With MEDI4736 in Subjects With Relapsed or Refractory Lymphomas. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02401048	Population
717	NCT02403271	Pharmacyclics LLC. WHO ICTRP: A Multi-Center Study of Ibrutinib in Combination With MEDI4736 in Subjects With Relapsed or Refractory Solid Tumors. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02403271	Population
718	NCT02264574	Pharmacyclics LLC. WHO ICTRP: A Multi-Center Study of Ibrutinib in Combination With Obinutuzumab Versus Chlorambucil in Combination With Obinutuzumab in Patients With Treatment naïve CLL or SLL. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02264574	Intervention
719	EUCTR2015-003656-40-ES	Pharmacyclics LLC. WHO ICTRP: A Phase 1b/2 Study of Ibrutinib Combination Therapy in Selected Advanced Gastrointestinal And Genitourinary Tumors. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003656-40-ES	Population
720	EUCTR2015-003656-40-GB	Pharmacyclics LLC. WHO ICTRP: A Phase 1b/2 Study of Ibrutinib Combination Therapy in Selected Advanced Gastrointestinal And Genitourinary Tumors. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003656-40-GB	Intervention
721	NCT01578707	Pharmacyclics LLC. WHO ICTRP: A Phase 3 Study of Ibrutinib (PCI-32765) Versus Ofatumumab in Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01578707	Population
722	EUCTR2016-003286-26-HU	Pharmacyclics LLC. WHO ICTRP: A Study of Ibrutinib in Combination With Corticosteroids versus Placebo in Combination With Corticosteroids in Patients with New Onset Chronic Graft Versus Host Disease (cGVHD). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003286-26-HU	Population
723	NCT02599324	Pharmacyclics LLC. WHO ICTRP: A Study to Evaluate Ibrutinib Combination Therapy in Patients With Selected Gastrointestinal and Genitourinary Tumors. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02599324	Population
724	EUCTR2015-000905-38-DE	Pharmacyclics LLC. WHO ICTRP: A study to evaluate the use of Ibrutinib in combination with nab-paclitaxel and gemcitabine versus placebo in combination with nab-paclitaxel and gemcitabine, in patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000905-38-DE	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
725	EUCTR2014-002069-31-SE	Pharmacyclics LLC. WHO ICTRP: A study to evaluate use of Ibrutinib with Obinutuzumab versus use of Chlorambucil with Obinutuzumab in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002069-31-SE	Intervention
726	EUCTR2012-004476-19-GB	Pharmacyclics LLC. WHO ICTRP: A study to evaluate use of PCI-32765 (Ibrutinib) in Patients with Leukemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004476-19-GB	Population
727	EUCTR2012-003968-44-GB	Pharmacyclics LLC. WHO ICTRP: An Open-label Extension Study in Patients 65 Years or Older with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) or Small Lymphocytic Lymphoma (SLL) Who Participated in Study PCYC-1115-CA (Ibrutinib versus Chlorambucil). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-003968-44-GB	Studientyp
728	NCT01217749	Pharmacyclics LLC. WHO ICTRP: Efficacy and Safety Study of PCI-32765 Combine With Ofatumumab in CLL. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01217749	Intervention
729	NCT02142049	Pharmacyclics LLC. WHO ICTRP: Ibrutinib and Lenalidomide With Dose Adjusted EPOCH-R in Subjects With Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02142049	Population
730	NCT02959944	Pharmacyclics LLC. WHO ICTRP: Ibrutinib in Combination With Corticosteroids vs Placebo in Combination With Corticosteroids in Subjects With New Onset cGVHD. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02959944	Population
731	NCT02077166	Pharmacyclics LLC. WHO ICTRP: Ibrutinib in Combination With Lenalidomide and Rituximab in Participants With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02077166	Population
732	NCT02910583	Pharmacyclics LLC. WHO ICTRP: Ibrutinib Plus Venetoclax in Subjects With Treatment-naive Chronic Lymphocytic Leukemia /Small Lymphocytic Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02910583	Intervention
733	NCT01724346	Pharmacyclics LLC. WHO ICTRP: Open-label Extension Study in Patients 65 Years or Older With Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01724346	Studientyp

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
734	NCT01722487	Pharmacyclics LLC. WHO ICTRP: Open-label Phase 3 BTK Inhibitor Ibrutinib vs Chlorambucil Patients 65 Years or Older With Treatment-naive CLL or SLL. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01722487	Intervention
735	NCT03790332	Pharmacyclics LLC. WHO ICTRP: Phase ½ Dose Finding and Safety Study of Ibrutinib in Pediatric Subjects With Chronic Graft Versus Host Disease (cGVHD). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03790332	Population
736	EUCTR2017-004558-41-FR	Pharmacyclics LLC. WHO ICTRP: Phase ½ Dose Finding, Safety and Efficacy Study of Ibrutinib in Pediatric Subjects with Chronic Graft Versus Host Disease (cGVHD). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004558-41-FR	Population
737	EUCTR2017-004558-41-ES	Pharmacyclics LLC. WHO ICTRP: Phase ½ Dose Finding, Safety and Efficacy Study of Ibrutinib in Pediatric Subjects with Chronic Graft Versus Host Disease (cGVHD). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004558-41-ES	Population
738	EUCTR2017-004558-41-DE	Pharmacyclics LLC. WHO ICTRP: Phase ½ Dose Finding, Safety and Efficacy Study of Ibrutinib in Pediatric Subjects with Chronic Graft Versus Host Disease (cGVHD). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004558-41-DE	Population
739	EUCTR2017-000129-12-HU	Pharmacyclics LLC. WHO ICTRP: Research study of Ibrutinib in Combination with Venetoclax in patients with Mantle Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000129-12-HU	Population
740	EUCTR2017-000129-12-CZ	Pharmacyclics LLC. WHO ICTRP: Research study of Ibrutinib in Combination with Venetoclax in patients with Mantle Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000129-12-CZ	Population
741	EUCTR2017-000129-12-GB	Pharmacyclics LLC. WHO ICTRP: Research study of Ibrutinib in Combination with Venetoclax in patients with Mantle Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000129-12-GB	Population
742	EUCTR2013-004341-17-GB	Pharmacyclics LLC. WHO ICTRP: Safety and Efficacy of ibrutinib in combination with lenalidomide and rituximab in patients with previously treated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-004341-17-GB	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
743	EUCTR2013-004341-17-BE	Pharmacyclics LLC. WHO ICTRP: Safety and Efficacy of ibrutinib in combination with lenalidomide and rituximab in patients with previously treated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-004341-17-BE	Population
744	NCT01236391	Pharmacyclics LLC. WHO ICTRP: Safety and Efficacy of PCI-32765 in Participants With Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma (MCL). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01236391	Population
745	NCT01325701	Pharmacyclics LLC. WHO ICTRP: Safety and Efficacy Study of a BTK Inhibitor in Subjects With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01325701	Population
746	NCT01292135	Pharmacyclics LLC. WHO ICTRP: Safety and Tolerability Study of PCI-32765 Combined With Fludarabine/Cyclophosphamide/Rituximab (FCR) and Bendamustine/Rituximab (BR) in Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01292135	Intervention
747	NCT01109069	Pharmacyclics LLC. WHO ICTRP: Safety and Tolerability Study of PCI-32765 in B Cell Lymphoma and Chronic Lymphocytic Leukemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01109069	Intervention
748	NCT01105247	Pharmacyclics LLC. WHO ICTRP: Safety of PCI-32765 in Chronic Lymphocytic Leukemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01105247	Intervention
749	NCT02947347	Pharmacyclics LLC. WHO ICTRP: Study of Ibrutinib and Rituximab in Treatment Naïve Follicular Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02947347	Population
750	NCT03112174	Pharmacyclics LLC. WHO ICTRP: Study of Ibrutinib Combined With Venetoclax in Subjects With Mantle Cell Lymphoma (SYMPATICO). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03112174	Population
751	NCT02548962	Pharmacyclics LLC. WHO ICTRP: Study of Ibrutinib in Combination With Pomalidomide and Dexamethasone in Subjects With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02548962	Population
752	NCT02351037	Pharmacyclics LLC. WHO ICTRP: Study of Ibrutinib in Subjects With Acute Myeloid Leukemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02351037	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
753	NCT02436668	Pharmacyclics LLC. WHO ICTRP: Study of Ibrutinib vs Placebo, in Combination With Nab-paclitaxel and Gemcitabine, in the First Line Treatment of Patients With Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma (RESOLVE). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02436668	Population
754	NCT01962792	Pharmacyclics LLC. WHO ICTRP: Study of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor in Combination With Carfilzomib (Kyprolis®) in Subjects With Relapsed or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01962792	Population
755	NCT01980654	Pharmacyclics LLC. WHO ICTRP: Study of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor in Combination With Rituximab in Previously Untreated Subjects With Follicular Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01980654	Population
756	NCT01478581	Pharmacyclics LLC. WHO ICTRP: Study of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor in Subjects With Relapsed or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01478581	Population
757	NCT01980628	Pharmacyclics LLC. WHO ICTRP: Study of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor in Subjects With Relapsed/Refractory Marginal Zone Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01980628	Population
758	EUCTR2012-000694-23-GB	Pharmacyclics LLC an Abbvie Company. WHO ICTRP: A Randomized, Multicenter, Open-label, Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor Ibrutinib versus Ofatumumab in Patients with Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000694-23-GB	Population
759	EUCTR2015-005105-36-CZ	Pharmacyclics SG. WHO ICTRP: A study of Ibrutinib in Combination with Bortezomib and Dexamethasone in Multiple Myeloma Patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005105-36-CZ	Population
760	NCT03229200	Pharmacyclics SG. WHO ICTRP: Extended Treatment Protocol for Subjects Continuing to Benefit From Ibrutinib. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03229200	Population
761	EUCTR2016-004356-30-FR	Pharmacyclics SG. WHO ICTRP: Long-term safety of Ibrutinib. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004356-30-FR	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
762	EUCTR2016-004356-30-CZ	Pharmacyclics SG. WHO ICTRP: Long-term safety of Ibrutinib. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004356-30-CZ	Population
763	NCT02902965	Pharmacyclics SG. WHO ICTRP: Study of Ibrutinib in Combination With Bortezomib and Dexamethasone in Subjects With Relapsed/Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02902965	Population
764	EUCTR2016-004356-30-GB	Pharmacyclics Switzerland GmbH aAc. WHO ICTRP: Long-term safety of Ibrutinib. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004356-30-GB	Population
765	ISRCTN11038174	Plymouth Hospitals NHS. WHO ICTRP: ENRICH Ibrutinib for untreated mantle cell lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN11038174	Population
766	NCT03323151	PrECOG LLC. WHO ICTRP: A Study of Ixazomib and Ibrutinib in Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03323151	Population
767	NCT02623010	Rabin Medical Center. WHO ICTRP: Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor Ibrutinib as Maintenance Treatment in Elderly Patients With Primary CNS Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02623010	Population
768	NCT02927964	Robert L. WHO ICTRP: TLR9 Agonist SD-101, Ibrutinib, and Radiation Therapy in Treating Patients With Relapsed or Refractory Grade 1-3A Follicular Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02927964	Population
769	NCT02884453	Royal Marsden NHS Foundation. WHO ICTRP: Proof-of-concept Study of Ibrutinib in c-MYC and HER2 Amplified Oesophagogastric Carcinoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02884453	Population
770	NCT02267590	Royal Marsden NHS Foundation. WHO ICTRP: Tissue Collection for Biomarkers Determining Resistance to Ibrutinib. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02267590	Intervention
771	NCT04025593	Ruijin H. WHO ICTRP: Biomarker Guided Treatment in DLBCL. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04025593	Population
772	NCT03949062	Ruijin H. WHO ICTRP: Study Evaluating the Safety and Efficacy of iR2 in Untreated and Unfit Elderly Patients With DLBCL. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03949062	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
773	KCT0004207	Samsung Medical Center. WHO ICTRP: Ibrutinib for mantle cell lymphoma: multicenter retrospective analysis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0004207	Population
774	NCT04061850	Samsung Medical Center. WHO ICTRP: Ibrutinib for Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04061850	Population
775	KCT0002919	Samsung Medical Center. WHO ICTRP: Pilot study of ibrutinib in combination with rituximab-CHOP in Epstein-Barr virus-positive diffuse large B-cell lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0002919	Population
776	NCT02670616	Samsung Medical Center. WHO ICTRP: Study of Ibrutinib in Combination With Rituximab-CHOP in Epstein-Barr Virus-positive Diffuse Large B-cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02670616	Population
777	NCT04129710	Second Affiliated Hospital SoMZU. WHO ICTRP: A Trial to Compare Ibrutinib Versus Lenalidomide in Combination With MRE-chemotherapy for Adult Patients With Recurrent/Refractory Primary Central Nervous System Lymphoma (PCNSL). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04129710	Population
778	NCT03198026	Sidney Kimmel Cancer Center at Thomas Jefferson University. WHO ICTRP: Obinutuzumab and Ibrutinib as Front Line Therapy in Treating Patients With Indolent Non-Hodgkin's Lymphomas. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03198026	Population
779	NCT02955628	Singapore General Hospital. WHO ICTRP: RICE-ibrutinib in Relapsed DLBCL. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02955628	Population
780	NCT02635074	Steven E.Coutre. WHO ICTRP: Ibrutinib, Idarubicin and Cytarabine in Treating Patients With Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02635074	Population
781	NCT03045328	Steven E.Coutre. WHO ICTRP: Venetoclax and Ibrutinib in Patients With Relapsed/Refractory CLL or SLL. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03045328	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
782	NCT03226301	Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland. WHO ICTRP: A Prospective, Multicenter, Phase-II Trial of Ibrutinib Plus Venetoclax in Patients With Creatinine Clearance \geq 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=NCT03226301	Population
783	NCT02352558	Sumitomo Dainippon Pharma Oncology I. WHO ICTRP: A Study of BBI608 in Adult Patients With Advanced, Refractory Hematologic Malignancies. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02352558	Population
784	NCT03572634	Sumitomo Dainippon Pharma Oncology I. WHO ICTRP: Phase $\frac{1}{2}$ Study of TP-0903 (an Inhibitor of AXL Kinase) in Patients With Previously Treated CLL. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03572634	Population
785	NCT02912754	Sunnybrook Health Sciences Centre. WHO ICTRP: Ruxolitinib Combined With Ibrutinib in Chronic Lymphocytic Leukemia Patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02912754	Intervention
786	ACTRN12618001798257	Swinburne University of Technology. WHO ICTRP: SAMSON: Trial of a nurse and pharmacist-led mobile health management system. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12618001798257	Intervention
787	NCT02356458	Swiss Group for Clinical Cancer Research. WHO ICTRP: Combination of Ibrutinib and Bortezomib to Treat Patients With Mantle Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02356458	Population
788	NCT03708003	Swiss Group for Clinical Cancer Research. WHO ICTRP: Ibrutinib lead-in Followed by Venetoclax Plus Ibrutinib in Patients With RR CLL. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03708003	Population
789	NCT02451111	Swiss Group for Clinical Cancer Research. WHO ICTRP: Rituximab With or Without Ibrutinib for Patients With Advanced Follicular Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02451111	Population
790	NCT04016805	TG Therapeutics I. WHO ICTRP: Study to Assess the Efficacy and Safety of Ublituximab and Umbralisib in Subjects With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Currently Treated With Ibrutinib or Venetoclax. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04016805	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
791	NCT02013128	TG Therapeutics I. WHO ICTRP: Ublituximab + Ibrutinib in Select B-cell Malignancies. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02013128	Intervention
792	NCT02301156	TG Therapeutics I. WHO ICTRP: Ublituximab in Combination With Ibrutinib Versus Ibrutinib Alone in Patients With Previously Treated High-Risk Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02301156	Population
793	NCT02006485	TG Therapeutics I. WHO ICTRP: Ublituximab in Combination With TGR-1202 +/- Ibrutinib or Bendamustine in Patients With B-cell Malignancies. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02006485	Intervention
794	NCT04094051	The First Affiliated Hospital with Nanjing Medical University. WHO ICTRP: Observational Study of CLL/SLL Treatment and Ibrutinib Treatment of CLL/SLL in Routine Clinical Practice. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04094051	Intervention
795	NCT02055924	The Lymphoma Academic Research Org. WHO ICTRP: Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibition in B-cell Lymphomas. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02055924	Population
796	NCT02542514	The Lymphoma Academic Research Org. WHO ICTRP: Study of Ibrutinib in Patients With Relapsed or Refractory Primary Central Nervous Lymphoma or Intraocular Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02542514	Population
797	EUCTR2015-005525-39-GB	The Royal Marsden NHS Foundation. WHO ICTRP: The iMYC study to assess the effectiveness and safety of ibrutinib in patients with advanced oesophagogastric cancer with c-MYC and HER2 gene amplification. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005525-39-GB	Population
798	NCT02991638	The University of Hong Kong. WHO ICTRP: 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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02991638	Intervention
799	DRKS00007710	Universität zu Köln. WHO ICTRP: A prospective, open-label, multicenter phase-II trial to evaluate the efficacy and safety of a sequential regimen of bendamustine followed by GA101 and ibrutinib followed by ibrutinib and GA101 maintenance in CLL patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00007710	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
800	EUCTR2017-003256-22-DE	Universitätsklinikum M. WHO ICTRP: Ibrutinib and Standard Immuno-Chemotherapy (R-CHOEP-14) In Younger, High-Risk Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003256-22-DE	Population
801	NCT04061512	University College L. WHO ICTRP: Rituximab and Ibrutinib (RI) Versus Dexamethasone, Rituximab and Cyclophosphamide (DRC) as Initial Therapy for Waldenström's Macroglobulinaemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04061512	Population
802	EUCTR2019-001261-33-GB	University College London. WHO ICTRP: Study of Rituximab and Ibrutinib (RI) versus Dexamethasone, Rituximab and Cyclophosphamide (DRC) as initial therapy for Waldenström's macroglobulinaemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001261-33-GB	Population
803	NCT03751410	University Hospital. WHO ICTRP: Chronic Ibrutinib Therapy Effect on Left Atrial Function. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03751410	Intervention
804	NCT03399513	University Hospital Muenster. WHO ICTRP: Ibrutinib and Standard Immuno-Chemotherapy in Younger, High-Risk Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03399513	Population
805	NCT02824159	University Hospital T. WHO ICTRP: Association Between Side Effects Occurrence and Concentrations of Ibrutinib and Idelalisib. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02824159	Intervention
806	EUCTR2015-004606-41-DE	University Hospital Ulm. WHO ICTRP: A PROSPECTIVE, OPEN-LABEL, MULTICENTRE PHASE-II TRIAL OF IBRUTINIB PLUS VENETOCLAX PLUS OBINUTUZUMAB IN PHYSICALLY FIT (CIRS = 6 & nbsp; NORMAL CREATININE CLEARANCE) OR UNFIT (CIRS >6 OR CREATININE CLEARANCE > 50 ML/MIN) PATIENTS WITH PREVIOUSLY UNTREATED CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA (CLL) WITH TP53 DELETION (17P-) AND/OR MUTATION. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004606-41-DE	Intervention
807	EUCTR2015-005454-35-GB	University of Birmingham. WHO ICTRP: An early phase study using a response based combination therapy of rituxumab and ibrutinib in patients with post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005454-35-GB	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
808	EUCTR2012-003608-11-GB	University of Birmingham. WHO ICTRP: Assessing how the drug ibrutinib works in Chronic Lymphocytic Leukaemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-003608-11-GB	Intervention
809	ISRCTN13751862	University of Birmingham. WHO ICTRP: Assessment of venetoclax in combination with Ibrutinib in patients with Chronic Lymphocytic Leukaemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN13751862	Intervention
810	ISRCTN12695354	University of Birmingham (UK). WHO ICTRP: IciCLLe: Assessment of the Mechanism of Action of Ibrutinib (PCI-32765) in B-cell Receptor Pathway Inhibition in CLL. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN12695354	Intervention
811	NCT02899078	University of California D. WHO ICTRP: Ibrutinib and Nivolumab in Treating Patients With Previously-Treated Metastatic Kidney Cancer. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02899078	Population
812	NCT03088878	University of California SD. WHO ICTRP: A Study of Cirmtuzumab and Ibrutinib in Patients With B-Cell Lymphoid Malignancies. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03088878	Population
813	NCT02315768	University of California SD. WHO ICTRP: Ibrutinib in Combination With GA101 (Obinutuzumab) in Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02315768	Intervention
814	NCT03646461	University of California SD. WHO ICTRP: Trial of Ibrutinib Combined With Nivolumab or Cetuximab to Treat Recurrent/Metastatic HNSCC. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03646461	Population
815	EUCTR2013-003211-22-DE	University of Cologne. WHO ICTRP: A clinical study to compare the effect of Ibrutinib or placebo on prolongation of event free survival in patients with early stage Binet A CLL with a high risk for disease progression defined by various clinical and laboratory risk factors. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003211-22-DE	Intervention
816	EUCTR2014-000569-35-DE	University of Cologne. WHO ICTRP: A prospective, open-label, multicentre phase-II trial to evaluate the efficacy and safety of a sequential regimen of bendamustine followed by GA101 and ibrutinib (BIG) followed by ibrutinib and GA101 maintenance in CLL patients (CLL2-BIG protocol). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-000569-35-DE	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
817	EUCTR2014-000590-39-DE	University of Cologne. WHO ICTRP: A prospective, open-label, multicentre phase-II trial to evaluate the efficacy and safety of a sequential regimen of bendamustine followed by ofatumumab and ibrutinib followed by ibrutinib and ofatumumab maintenance in CLL patients (CLL2-BIO-trial of the GCLLSG). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-000590-39-DE	Intervention
818	NCT02626884	University of Cologne. WHO ICTRP: Ibrutinib in Relapsed Nodular Lymphocyte-predominant Hodgkin Lymphoma (NLPHL). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02626884	Population
819	EUCTR2015-004936-36-DK	University of Cologne. WHO ICTRP: Untreated patients with blood cancer (chronic lymphocytic leukemia) are randomized into four treatment arms. One treatment arm is standard-of-care. The other treatment arms are experimental, combining inhibitors with monoclonal antibodies. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004936-36-DK	Intervention
820	EUCTR2015-004936-36-DE	University of Cologne. WHO ICTRP: Untreated patients with blood cancer (chronic lymphocytic leukemia) are randomized into four treatment arms. One treatment arm is standard-of-care. The other treatment arms are experimental, combining inhibitors with monoclonal antibodies. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004936-36-DE	Intervention
821	EUCTR2015-004936-36-SE	University of Cologne. WHO ICTRP: Untreated patients with blood cancer (chronic lymphocytic leukemia) are randomized into four treatment arms. One treatment arm is standard-of-care. The other treatment arms are experimental, combining inhibitors with monoclonal antibodies. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004936-36-SE	Intervention
822	EUCTR2015-004936-36-AT	University of Cologne. WHO ICTRP: Untreated patients with blood cancer (chronic lymphocytic leukemia) are randomized into four treatment arms. One treatment arm is standard-of-care. The other treatment arms are experimental, combining inhibitors with monoclonal antibodies. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004936-36-AT	Intervention
823	ISRCTN01844152	University of Leeds (UK). WHO ICTRP: Front-line therapy in CLL: assessment of ibrutinib-containing regimes. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN01844152	Intervention
824	NCT02677948	University of Michigan Cancer Center. WHO ICTRP: Multicenter Study of Pacritinib Combined With Ibrutinib in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (CLL/SLL). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02677948	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
825	NCT03617484	University of Michigan Rogel Cancer Center. WHO ICTRP: Bortezomib in Combination With Ibrutinib in Ibrutinib Relapsed Mantle Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03617484	Population
826	NCT02640209	University of Pennsylvania. WHO ICTRP: Pilot Trial Of Autologous T Cells Engineered To Express Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor (CART19) In Combination With Ibrutinib In Patients With Relapsed Or Refractory CD19+ Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Or Small Lymphocytic Lymphoma (SLL). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02640209	Population
827	DRKS00011773	University of Ulm. WHO ICTRP: A Prospective, Open-label, Multicentre Phase-II Trial of Ibrutinib Plus Venetoclax Plus Obinutuzumab in Physically Fit or Unfit Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) With tp53 Deletion (17p-) and/or Mutation. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00011773	Intervention
828	NCT02758665	University of Ulm. WHO ICTRP: Trial of Ibrutinib Plus Venetoclax Plus Obinutuzumab in Patients With CLL. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02758665	Intervention
829	NCT02815059	University of Utah. WHO ICTRP: Study of Pts With Philadelphia Chromosome-Pos ALL With Comb of Ibrutinib, Dasatinib, and Prednisone. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02815059	Population
830	NCT02207062	University of Washington. WHO ICTRP: Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Transformed Indolent B-cell Non-Hodgkin Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02207062	Population
831	NCT03379428	US OR. WHO ICTRP: Trial of Ibrutinib Plus Trastuzumab in HER2-amplified Metastatic Breast Cancer. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03379428	Population
832	NCT02869633	Vanderbilt-Ingram Cancer Center. WHO ICTRP: Ibrutinib in Treating Patients With Refractory or Relapsed Lymphoma After Donor Stem Cell Transplant. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02869633	Population
833	NCT02643667	Washington University School of Medicine. WHO ICTRP: Ibrutinib as Neoadjuvant Therapy in Localized Prostate Cancer. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02643667	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
834	NCT03679624	Weill Medical College of Cornell University. WHO ICTRP: Daratumumab Plus Ibrutinib in Patients With Waldenström's Macroglobulinemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03679624	Population
835	NCT04274738	X4 Pharmaceuticals. WHO ICTRP: A Study of Mavorixafor in Combination With Ibrutinib in Participants With Waldenström's Macroglobulinemia (WM) Whose Tumors Express Mutations in MYD88 and CXCR4. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04274738	Population
836	ChiCTR1900027811	Xuan Wu Hospital CMU. WHO ICTRP: Ibrutinib, Rituximab and Methotrexate in Newly-diagnosed Primary Central Nervous System Lymphoma (PCNSL). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900027811	Population
Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums: <i>Clinical Trials.GOV: Last Update Posted</i> <i>EU Clinical Trials Register: Start Date</i> <i>International Clinical Trials Registry Platform WHO: Last refreshed on</i>			

Tabelle 4-85 (Anhang): Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in den Studienergebnisdatenbanken *Arzneimittelinformationssystem (AMIS)* und *Clinical Data Suchportal der EMA*

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
<i>Arzneimittelinformationssystem (AMIS)</i>			
1	EudraCT-Nr. 2010-022939-11	Pharmacyclics, Inc. Multicenter, Phase 2 Study of Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, PCI-32765, in Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma. https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-2711564-1-0-6FE837-20180215150818.pdf	Population
2	EudraCT-Nr. 2012-000600-15	Janssen Research & Development. Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 3 Study of Ibrutinib, a Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, in Combination with Bendamustine and Rituximab (BR) in Subjects With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-2711564-3-0-1D34E9-20170217152934.pdf	Population
3	EudraCT-Nr. 2012-000601-74	Janssen Research & Development. A Randomized, Controlled, Open-Label, Multicenter Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, Ibrutinib, versus Temsirolimus in Subjects with Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma Who Have Received at Least One Prior Therapy. https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-4038389-2-0-3227D1-20171205184529.pdf	Population
4	EudraCT-Nr. 2012-003967-23	Pharmacyclics, LLC. A Randomized, Multicenter, Open-label, Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor PCI-32765 versus Chlorambucil in Patients 65 Years or Older with Treatment-naïve Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-2711564-1-0-4D6013-20190822155443.pdf	Intervention
5	EudraCT-Nr. 2012-000694-23	Pharmacyclics, LLC. A Randomized, Multicenter, Open-label, Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor Ibrutinib versus Ofatumumab in Patients with Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-2711564-1-0-88F272-20191108145820.pdf	Population
6	EudraCT-Nr. 2013-005478-22	Pharmacyclics, LLC. 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. https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-2711564-3-0-91900C-20200128165841.pdf	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
<i>Clinical Data Suchportal der EMA</i>			
7	–	Jansen Research & Development, LLC. Ibrutinib for the Treatment of Patients with Mantle Cell Lymphoma and Chronic Lymphocytic Leukemia Submission of Final Reports Related to Post-Authorization Measures: MCL3001, MCL2001, CLL3001, and PCYC1117. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255531	Intervention
8	–	Janssen Research & Development, LLC. Ibrutinib for the Treatment of Patients with Mantle Cell Lymphoma (MCL) and Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Submission of Final reports related to Post-Authorization Measures: MCL3001; MCL2001, CLL3001, and PCYC1117. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255531	Intervention
9	–	Janssen Research & Development, LLC. Ibrutinib for the Treatment of Patients with Mantle Cell Lymphoma (MCL) and Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Submission of Final reports related to Post-Authorization Measures: MCL3001; MCL2001, CLL3001, and PCYC1117. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=256450	Intervention
10	EudraCT-Nr. 2012-000600-15 PCI-32765CLL3001 JNJ-54179060 (ibrutinib)	Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 3 Study of Ibrutinib, a Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, in Combination with Bendamustine and Rituximab (BR) in Subjects With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia / Small Lymphocytic Lymphoma. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255645	Population
11	PCI-32765CLL3001 JNJ-54179060 (ibrutinib)	Janssen Research & Development, LLC. Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 3 Study of Ibrutinib, a Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, in Combination with Bendamustine and Rituximab (BR) in Subjects With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia Small Lymphocytic Lymphoma. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=256026	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
12	EudraCT-Nr. 2012-000600-15 PCI-32765CLL3001 JNJ-54179060 (ibrutinib)	Janssen Research & Development, LLC. Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 3 Study of Ibrutinib, a Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, in Combination with Bendamustine and Rituximab (BR) in Subjects With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia Small Lymphocytic Lymphoma. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255683	Population
13	EudraCT-Nr. 2012-000601-74 PCI-32765CLL3001 JNJ-54179060 (ibrutinib)	Janssen Research & Development, LLC. A Randomized, Controlled, Open-Label, Multicenter Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, Ibrutinib, versus Tamsirolimus in Subjects with Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma Who Have Received at Least One Prior Therapy. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=256235	Population
14	PCI-32765MCL3001 JNJ-54179060 (ibrutinib)	Janssen Research & Development, LLC. A Randomized, Controlled, Open-Label, Multicenter Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, Ibrutinib, versus Tamsirolimus in Subjects with Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma Who Have Received at Least One Prior Therapy. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255855	Population
15	EudraCT-Nr. 2012-000601-74 PCI-32765MCL3001 JNJ-54179060 (ibrutinib)	Janssen Research & Development, LLC. A Randomized, Controlled, Open-Label, Multicenter Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, Ibrutinib, versus Tamsirolimus in Subjects with Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma Who Have Received at Least One Prior Therapy. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=256102	Population
16	EudraCT-Nr. 2012-000694-23 PCYC-1112-CA PCI-32765 (ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. A Randomized, Multicenter, Open-label, Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor Ibrutinib versus Ofatumumab in Patients with Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255797	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
17	PCYC-1112-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. A Randomized, Multicenter, Open-label, Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor Ibrutinib versus Ofatumumab in Patients with Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=256412	Population
18	EudraCT-Nr. 2012-000694-23 PCYC-1112-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. A Randomized, Multicenter, Open-label, Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor Ibrutinib versus Ofatumumab in Patients with Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=256216	Population
19	EudraCT-Nr. 2012-003967-23 PCYC-1115-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. A Randomized, Multicenter, Open-label, Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor PCI-32765 versus Chlorambucil in Patients 65 Years or Older with Treatment-naive Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255664	Intervention
20	PCYC-1115-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. A Randomized, Multicenter, Open-label, Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor PCI-32765 versus Chlorambucil in Patients 65 Years or Older with Treatment-naive Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=256007	Intervention
21	EudraCT-Nr. 2012-003967-23 PCYC-1115-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. A Randomized, Multicenter, Open-label, Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor PCI-32765 versus Chlorambucil in Patients 65 Years or Older with Treatment-naive Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=256140	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
22	EudraCT-Nr. 2012-000711-88 PCI-32765MCL2001 JNJ-54179060 (ibrutinib)	Janssen Research & Development, LLC. A Phase 2, Multicenter, Single-Arm Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Single-Agent Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, Ibrutinib, in Subjects With Mantle Cell Lymphoma Who Progress After Bortezomib Therapy. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255740	Population
23	PCI-32765MCL2001 JNJ-54179060 (ibrutinib)	Janssen Research & Development, LLC. A Phase 2, Multicenter, Single-Arm Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Single-Agent Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, Ibrutinib, in Subjects With Mantle Cell Lymphoma Who Progress After Bortezomib Therapy. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=256064	Population
24	EudraCT-Nr. 2012-000711-88 PCI-32765MCL2001 JNJ-54179060 (ibrutinib)	Janssen Research & Development, LLC. A Phase 2, Multicenter, Single-Arm Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Single-Agent Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, Ibrutinib, in Subjects With Mantle Cell Lymphoma Who Progress After Bortezomib Therapy. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255550	Population
25	EudraCT-Nr. 2012-000711-88 PCI-32765MCL2001 JNJ-54179060 (ibrutinib)	Janssen Research & Development, LLC. A Phase 2, Multicenter, Single-Arm Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Single-Agent Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, Ibrutinib, in Subjects With Mantle Cell Lymphoma Who Progress After Bortezomib Therapy. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255969	Population
26	IDN 102688 PCYC-1102-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. A Phase 1b Fixed-dose Study of Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor PCI-32765, in Chronic Lymphocytic Leukemia. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=256045	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
27	IDN 102688 PCYC-1102-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. A Phase 1b/2 Fixed-dose Study of Brunton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor PCI-32765, in Chronic Lymphocytic Leukemia. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255912	Intervention
28	PCYC-1102-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. A Phase 1b/2 Fixed-dose Study of Brunton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor PCI-32765, in Chronic Lymphocytic Leukemia. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255816	Intervention
29	EudraCT-Nr. 2010-022939-11 PCYC-1104-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. Multicenter phase 2 Study of Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor PCI-32765, in relapsed or refractory mantle cell lymphoma. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255950	Population
30	PCYC-1104-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Janssen Research & Development, LLC. Multicenter phase 2 Study of Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor PCI-32765, in relapsed or refractory mantle cell lymphoma. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255626	Population
31	EudraCT-Nr. 2010-022939-11 PCYC-1104-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. Multicenter phase 2 Study of Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor PCI-32765, in relapsed or refractory mantle cell lymphoma. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=256197	Population
32	EudraCT-Nr. 2010-022939-11 PCYC-1108-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. A Phase 1b, multicenter, open-label, parallel-group safety study of Bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitor, PCI-32765, in combination with chemotherapy in subjects with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255702	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
33	PCYC-1108-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. A Phase 1b, multicenter, open-label, parallel-group safety study of Bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitor, PCI-32765, in combination with chemotherapy in subjects with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255607	Intervention
34	PCYC-1108-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. A Phase 1b, multicenter, open-label, parallel-group safety study of Bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitor, PCI-32765, in combination with chemotherapy in subjects with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=256293	Intervention
35	IDN 102688 PCYC-1109-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. A phase 1b/2 study of PCI-32765, a BTK-inhibitor, and ofatumumab in subjects with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma and related diseases. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255874	Population
36	PCYC-1109-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. An open-label, Phase 1b/2, safety and efficacy study of the Bruton's Tyrosine Kinase (Btk) inhibitor, PCI-32765, and ofatumumab in subjects with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma and prolymphocytic leukemia. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=256178	Population
37	IDN 102688 PCYC-1109-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. An open-label, Phase 1b/2, safety and efficacy study of the Bruton's Tyrosine Kinase (Btk) inhibitor, PCI-32765, and ofatumumab in subjects with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma and prolymphocytic leukemia. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255759	Population
38	EudraCT-Nr. 2012-004476-19 PCYC-1117-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. An Open-label, Single arm, Multicenter Phase 2 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor PCI-32765 (Ibrutinib) in Patients with Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma with 17p Deletion. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=256273	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
39	PCYC-1117-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. An Open-label, Single arm, Multicenter Phase 2 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor PCI-32765 (Ibrutinib) in Patients with Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma with 17p Deletion. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=256121	Population
40	EudraCT-Nr. 2012-004476-19 PCYC-1117-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. An Open-label, Single arm, Multicenter Phase 2 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor PCI-32765 (Ibrutinib) in Patients with Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma with 17p Deletion. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255893	Population
41	–	Janssen Research & Development, LLC. Ibrutinib for the Treatment of Patients with Mantle Cell Lymphoma and Chronic Lymphocytic Leukemia Submission of Final Reports Related to Post-Authorization Measures: MCL3001, MCL2001, CLL3001, and PCYC1117. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255836	Intervention
42	–	Janssen Research & Development, LLC. Ibrutinib for the Treatment of Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=192840	Intervention
43	–	Janssen Research & Development, LLC. Ibrutinib for the Treatment of Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=193129	Intervention
44	–	Janssen Research & Development, LLC. Ibrutinib for the Treatment of Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=193110	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
45	EudraCT-Nr. 2012-003967-23 PCYC-1115-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. A Randomized, Multicenter, Open-label, Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor PCI-32765 versus Chlorambucil in Patients 65 Years or Older with Treatment-naive Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=193014	Intervention
46	PCYC-1115-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. A Randomized, Multicenter, Open-label, Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor PCI-32765 versus Chlorambucil in Patients 65 Years or Older with Treatment-naive Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=192954	Intervention
47	EudraCT-Nr. 2012-003967-23 PCYC-1115-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. A Randomized, Multicenter, Open-label, Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor PCI-32765 versus Chlorambucil in Patients 65 Years or Older with Treatment-naive Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=192859	Intervention
48	IND 102688 PCYC-1102-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. A Phase 1b Fixed-dose Study of Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor PCI-32765, in Chronic Lymphocytic Leukemia. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=192916	Intervention
49	PCYC-1102-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. A Phase 1b/2 Fixed-dose Study of Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor PCI-32765, in Chronic Lymphocytic Leukemia. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=192878	Intervention
50	PCYC-1102-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. A Phase 1b/2 Fixed-dose Study of Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor PCI-32765, in Chronic Lymphocytic Leukemia. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=192878	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
51	EudraCT-Nr. 2010-022939-11 PCYC-1104-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. Multicenter phase 2 Study of Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor PCI-32765, in relapsed or refractory mantle cell lymphoma. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=193090	Population
52	PCYC-1104-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Janssen Research & Development, LLC. Multicenter, Phase 2 Study of Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor PCI-32765, in relapsed or refractory mantle cell lymphoma. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=192897	Population
53	EudraCT-Nr. 2010-022939-11 PCYC-1104-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. Multicenter, Phase 2 Study of Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor PCI-32765, in relapsed or refractory mantle cell lymphoma. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=192994	Population
54	–	Janssen Research & Development, LLC. Ibrutinib for the Treatment of Patients with Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=193071	Intervention
55	M14-253 ABT-199 (Venetoclax)	AbbVie Inc. A Phase 1 Open-Label Study Evaluating the Relative Oral Bioavailability of ABT-199 Phase 3 Formulation Against ABT-199 Phase 1 Formulation Under Fed Conditions in Healthy Female Subjects of Non-Childbearing Potential. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=292153	Intervention
56	M15-101 R&D/1/0072 ABT-199 (Venetoclax)	AbbVie Inc. A Phase 1, Open-Label, Randomized, Crossover Study Evaluating Bioavailability and Food Effect of ABT- Tablets in Healthy Female Subjects of Non-Childbearing Potential. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=291621	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
57	R&D/14/0801 ABT-199 (Venetoclax)	AbbVie Inc. Determination of the Unbound Fraction of A-1195425 to Human and Animal Plasma, Human Liver Microsomes and Bovine Serum Albumin. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=292210	Intervention
58	R&D/14/0877 ABT-199 (Venetoclax)	AbbVie Inc. Determination of the Unbound Fraction of A-1621332 (A-1195425 M27 Metabolite) in Mouse, Rat, Dog, Monkey and Human Plasma. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=292001	Intervention
59	R&D/14/0877 ABT-199 (Venetoclax)	AbbVie Inc. Assessment of Enzymes Involved in the Metabolism of A-1195425 Using UGT Recombinant Proteins. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=291678	Intervention
60	ABT-199 (Venetoclax)	AbbVie Inc. Inhibitory Interaction of A-1195425 on P-glycoprotein (P-gp/MDR1) and Breast Cancer Resistance Protein (BCRP). https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=292248	Intervention
61	ABT-199 (Venetoclax)	AbbVie Inc. Assessment of A-1195425 (ABT-199) Efflux Mediated by P-glycoprotein (P-gp/MDR1) and Breast Cancer Resistance Protein (BCRP). https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=292533	Intervention
62	ABT-199 (Venetoclax)	AbbVie Inc. In Vitro Biotransformation of A-1617595 (M5) to Generate M27. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=292647	Intervention
63	ABT-199 (Venetoclax)	AbbVie Inc. Inhibitory Interaction of A-1195425 on P-glycoprotein (P-gp/MDR1) and Breast Cancer Resistance Protein (BCRP). https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=292419	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
64	ABT-199 (Venetoclax)	AbbVie Inc. Inhibitory Interaction of A-1621332 (A-1195425 M27 Metabolite) on Organic Anion Transporting Polypeptides (OATP) 1B1, 1B3, Organic Anion Transporters (OAT) 1, 3, Organic Cation Transporters (OCT) 1, 2, and Multidrug and Toxin Extrusion Proteins (MATE) 1 and 2K. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=291602	Intervention
65	ABT-199 (Venetoclax)	AbbVie Inc. Inhibitory Interaction of A-1621332 (A-1195425 M27 Metabolite) on P-glycoprotein (P-gp/MDR1) and Breast Cancer Resistance Protein (BCRP). https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=291526	Intervention
66	ABT-199 (Venetoclax)	AbbVie Inc. Inhibitory Interaction of A-1195425 on Organic Anion Transporting Polypeptides (OATP) 1B1, 1B3, Organic Anion Transporters (OAT) 1, 3, Organic Cation Transporters (OCT) 1, 2, and Multidrug and Toxin Extrusion Proteins (MATE) 1 and 2K. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=292096	Intervention
67	ABT-199 (Venetoclax)	AbbVie Inc. Assessment of A-1621332 (A-1195425 M27 Metabolite) Efflux Mediated by P-glycoprotein (P-gp/MDR1) and Breast Cancer Resistance Protein (BCRP). https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=291906	Intervention
68	ABT-199 (Venetoclax)	AbbVie Inc. Uptake of A-1195425 by Organic Anion Transporting Polypeptides (OATP) 1B1, 1B3, and Organic Cation Transporter 1 (OCT1). https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=291507	Intervention
69	ABT-199 (Venetoclax)	AbbVie Inc. Uptake of A-1621332 (A-1195425 M27 Metabolite) by Organic Anion Transporting Polypeptides (OATP) 1B1, 1B3, and Organic Cation Transporter 1 (OCT1). https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=292058	Intervention
70	R&D/10/854 ABT-199 (Venetoclax)	AbbVie Inc. Assessment of Drug Metabolizing Enzymes Involved in the Metabolism of A-1195425 (ABT-199) Using Human Recombinant Enzymes. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=291697	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
71	R&D/10/856 ABT-199 (Venetoclax)	AbbVie Inc. Assessment of Effects of A-1195425 on the Activity of Cytochrome P450 (CYP450) Isoforms In Vitro. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=291887	Intervention
72	R&D/10/862 ABT-199 (Venetoclax)	AbbVie Inc. In Vitro Biotransformation of [³ H]A-1195425. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=292134	Intervention
73	R&D/13/085 ABT-199 (Venetoclax)	AbbVie Inc. An In Vitro Investigation of Cytochrome P450 Induction by A-1195425 (ABT-199) in Cultured Human Hepatocytes. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=291659	Intervention
74	R&D/13/086 ABT-199 (Venetoclax)	AbbVie Inc. Assessment of CYP Time Dependent Inhibition Potential by A-1195425 in Human Liver Microsomes. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=292571	Intervention
75	R&D/13/087 ABT-199 (Venetoclax)	AbbVie Inc. Assessment of the Effect of A-1195425 on the Activity of UDP-glucuronosyltransferases (UGT) Isoforms in Human Liver Microsomes. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=291735	Intervention
76	R&D/13/615 ABT-199 (Venetoclax)	AbbVie Inc. Assessment of the Effect of A-1195425 on the Activity of CYP2C8 and CYP2C9 in Human Liver Microsomes - Ki Determination. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=292343	Intervention
77	R&D/14/030 7 ABT-199 (Venetoclax)	AbbVie Inc. Pharmacokinetic Drug-Drug Interactions: Metabolism and Transporters. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=292400	Intervention
78	R&D/14/087 8 ABT-199 (Venetoclax)	AbbVie Inc. Assessment of Effects of A-1621332 (A-1195425 M27 Metabolite) on the Activity of Cytochrome P450 (CYP450) Isoforms in Vitro. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=291849	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
79	R&D/14/087 9 ABT-199 (Venetoclax)	AbbVie Inc. Assessment of CYP Time Dependent Inhibition Potential by A-1621332 (A-1195425 M27 Metabolite) in Human Liver Microsomes. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=291792	Intervention
80	R&D/14/088 0 ABT-199 (Venetoclax)	AbbVie Inc. An In Vitro Investigation of Cytochrome P450 Induction by A-1621332 (A-1195425 M27 Metabolite) in Cultured Human Hepatocytes. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=291564	Intervention
81	R&D/14/088 1 ABT-199 (Venetoclax)	AbbVie Inc. Assessment of the Effect of A-1621332 (A1195425 M27 Metabolite) on the Activity of UDP-glucuronosyltransferases (UGT) Isoforms in Human Liver Microsomes. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=292590	Intervention
82	R&D/14/088 2 ABT-199 (Venetoclax)	AbbVie Inc. Determination of the Metabolic Stability of A-1195425 in Liver Microsomes and Hepatocytes across Species. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=292362	Intervention
83	R&D/14/118 4 ABT-199 (Venetoclax)	AbbVie Inc. Determination of the Metabolic Stability of A-1621332 (A-1195425 M27 Metabolite) in Liver Microsomes and Hepatocytes across Species. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=291811	Intervention
84	R&D/14/118 6 ABT-199 (Venetoclax)	AbbVie Inc. Assessment of Drug Metabolizing Enzymes Involved in the Metabolism of A-1621332 (A-1195425 M27 Metabolite) Using Human Recombinant Enzymes. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=291925	Intervention
85	R&D/14/120 7 ABT-199 (Venetoclax)	AbbVie Inc. An In Vitro Investigation of Cytochrome P450 (CYP) Induction by A-1195425 (ABT-199) in Cultured Human Hepatocytes with 4% BSA. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=292172	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
86	R&D/14/120 8 ABT-199 (Venetoclax)	AbbVie Inc. An In Vitro Investigation of Cytochrome P450 (CYP) Induction by A-1621332 (A-1195425 M27 Metabolite) in Cultured Human Hepatocytes with 4% BSA. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=292020	Intervention
87	R&D/15/016 6 ABT-199 (Venetoclax)	AbbVie Inc. Pharmacokinetic Drug-Drug Interactions: Metabolism and Transporters. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=291754	Intervention
88	ABT-199 (Venetoclax)	AbbVie Inc. The In Vitro Permeability and Transport Characteristics of A-1195425 across Human Caco-2 Cells. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=291982	Intervention
89	ABT-199 (Venetoclax)	AbbVie Inc. Determination of the Blood-to-Plasma Concentration Ratios Following Incubations of A-1195425 in Mouse, Rat, Dog, Monkey and Human Whole Blood. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=292609	Intervention
90	ABT-199 (Venetoclax)	AbbVie Inc. Determination of the Blood-to-Plasma Concentration Ratios Following Incubations of A-1621332 (A-1195425 M27 Metabolite) in Mouse, Rat, Dog, Monkey and Human Whole Blood. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=292495	Intervention
91	ABT-199 (Venetoclax)	AbbVie Inc. Formation of Reduction Products of A-1195425 in Human Feces. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=292267	Intervention
92	M13-363 R&D/14/087 6 ABT-199 (Venetoclax)	AbbVie Inc. Metabolism and Disposition of $[^{14}\text{C}]$ ABT-199 (A1195425) in Female Subjects After Single 200 mg Oral Dose. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=291868	Intervention
93	M13-363	AbbVie Inc. Radioanalysis in Support of Clinical Protocol M13-363. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=291963	Studientyp

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
94	R&D/14/1166 M13-363 ABT-199 (Venetoclax)	AbbVie Inc. Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion (ADME) study of [¹⁴ C]ABT-199 in Healthy Female Subjects of Non-Childbearing Potential Following a Single Oral Dose Administration. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=292514	Intervention
95	R&D/14/1200 M13-364 ABT-199 (Venetoclax)	AbbVie Inc. A Phase 1 Study to Assess the Effect of Ketoconazole on the Pharmacokinetics of ABT-199. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=291773	Intervention
96	R&D/14/1131 M14-497 ABT-199 (Venetoclax)	AbbVie Inc. A Phase 1 Open-Label Study to Assess the Effect of Rifampin on the Pharmacokinetics of ABT-199 in Healthy Female Subjects of Non-Childbearing Potential. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=292628	Intervention
97	R&D/15/0071 M15-065 ABT-199 (Venetoclax)	AbbVie Inc. A Phase 1 Open-Label Study to Assess the Effect of ABT-199 on the Pharmacokinetics of Warfarin in Healthy Female Subjects of Non-Childbearing Potential. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=291716	Intervention
98	R&D/15/0256 ABT-199 (Venetoclax)	AbbVie Inc. Population Pharmacokinetics of Venetoclax in Relapsed or Refractory (R/R) Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL), Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL) and Healthy Subjects. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=292115	Intervention
99	GO028440	AbbVie Inc. Interim Clinical Study Report - Protocol GO028440 - A Phase Ib, Open-Label Study Evaluating the Safety and Pharmacokinetics of GDC-0199 (ABT-199) in Combination with Bendamustine/Ritusimab (BR) in Patients with Relapsed/Refractory or Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia - Report Number 1063385 - June 2015. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=291944	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
100	GP28331	Interim Clinical Study Report - Protocol GP28331 - A Phase Ib Multicenter Dose Finding and Safety Study of GDC-0199 and Obinutuzumab in Patients with Relapsed or Refractory or Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. Report No. 1063384 - June 2015. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=292476	Intervention
101	ABT-199 (Venetoclax)	AbbVie Inc. Plasma Concentrations of M27 following Oral Administration of A-1195425 in Human. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=292229	Intervention
102	R&D/15/025 4 ABT-199 (Venetoclax)	AbbVie Inc. QT Assessment of a Phase 1 Study Evaluating the Safety and Pharmacokinetics of Venetoclax in Subjects with Relapsed or Refractory (R/R) Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) and Non-Hodgkin Lymphoma (NHL). https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=292438	Intervention
103	M14-032 R&D/14/106 9 ABT-199 (Venetoclax)	AbbVie Inc. A Phase 2 Open-Label Study of the Efficacy and Safety of Venetoclax (ABT-199/GDC-0199) in Chronic Lymphocytic Leukemia Subjects with Relapse or Refractory to B-Cell Receptor Signaling Pathway Inhibitor Therapy. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=291830	Intervention
104	R&D/15/001 3 ABT-199 (Venetoclax)	AbbVie Inc. Integrated Summary of Safety. Statistical Analysis Plan. Venetoclax (ABT-199/GDC-0199) for the Treatment Subjects with Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=292324	Intervention
105	R&D/15/025 5 ABT-199 (Venetoclax)	AbbVie Inc. Exposure-Efficacy Relationship of Venetoclax in Subjects with Relapsed or Refractory (R/R) Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) and the Exposure-Safety Relationship of Venetoclax in R/R CLL and Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL) Subjects. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=292077	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
106	R&D/15/0588 ABT-199 (Venetoclax)	AbbVie Inc. Pharmacogenetic Analysis of Samples from Studies M12-175, M13-364, M13-365; M13-982, M14-032, M14-253; M14-497, M15-101 and M15-065. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=292381	Intervention
107	R&D/15/1329 ABT-199 (Venetoclax)	AbbVie Inc. Venetoclax Physiologically Based Pharmacokinetic (PBPK) Model: Quantitative Prediction of Venetoclax Potential as a Victim of CYP3A Drug-Drug Interactions Using Prior In Vitro and In Vivo Data. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=292286	Intervention
108	Ibrutinib	Janssen Research & Development, LLC. Ibrutinib for the Treatment of Patients with Mantle Cell Lymphoma and Chronic Lymphocytic Leukemia Submission of Final Reports Related to Post-Authorization Measures: MCL3001, MCL2001, CLL3001, and PCYC1117. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255531	Intervention
109	Ibrutinib	Janssen Research & Development, LLC. Ibrutinib for the Treatment of Patients with Mantle Cell Lymphoma and Chronic Lymphocytic Leukemia Submission of Final Reports Related to Post-Authorization Measures: MCL3001, MCL2001, CLL3001, and PCYC1117. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=256431	Intervention
110	Ibrutinib	Janssen Research & Development, LLC. Ibrutinib for the Treatment of Patients with Mantle Cell Lymphoma and Chronic Lymphocytic Leukemia Submission of Final Reports Related to Post-Authorization Measures: MCL3001, MCL2001, CLL3001, and PCYC1117. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=256450	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
111	EudraCT-Nr. 2012-000600-15 PCI-32765CLL3001 JNJ-54179060 (ibrutinib)	Janssen Research & Development, LLC. Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 3 Study of Ibrutinib, a Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, in Combination with Bendamustine and Rituximab (BR) in Subjects With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia / Small Lymphocytic Lamphoma. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255645	Population
112	PCI-32765CLL3001 JNJ-54179060 (ibrutinib)	Janssen Research & Development, LLC. Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 3 Study of Ibrutinib, a Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, in Combination with Bendamustine and Rituximab (BR) in Subjects With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia / Small Lymphocytic Lamphoma. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=256026	Population
113	EudraCT-Nr. 2012-000600-15 PCI-32765CLL3001 JNJ-54179060 (ibrutinib)	Janssen Research & Development, LLC. Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 3 Study of Ibrutinib, a Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, in Combination with Bendamustine and Rituximab (BR) in Subjects With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia / Small Lymphocytic Lamphoma. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255683	Population
114	EudraCT-Nr. 2012-000601-74 PCI-32765MCL3001 JNJ-54179060 (ibrutinib)	Janssen Research & Development, LLC. A Randomized, Controlled, Open-Label, Multicenter Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, Ibrutinib, versus Tamsirolimus in Subjects with Relapsed or Refractory Mantle Cell Lyphoma Who Have Received at Least One Prior Therapy. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=256235	Population
115	PCI-32765MCL3001 JNJ-54179060 (ibrutinib)	Janssen Research & Development, LLC. A Randomized, Controlled, Open-Label, Multicenter Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, Ibrutinib, versus Tamsirolimus in Subjects with Relapsed or Refractory Mantle Cell Lyphoma Who Have Received at Least One Prior Therapy. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255855	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
116	EudraCT-Nr. 2012-000601-74 PCI-32765MCL3001 JNJ-54179060 (ibrutinib)	Janssen Research & Development, LLC. A Randomized, Controlled, Open-Label, Multicenter Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, Ibrutinib, versus Tamsirolimus in Subjects with Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma Who Have Received at Least One Prior Therapy. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=256102	Population
117	EudraCT-Nr. 2012-000694-23 PCYC-1112-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. A Randomized, Multicenter, Open-label, Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor Ibrutinib versus Ofatumumab in Patients with Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255797	Population
118	PCYC-1112-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. A Randomized, Multicenter, Open-label, Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor Ibrutinib versus Ofatumumab in Patients with Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=256412	Population
119	EudraCT-Nr. 2012-000694-23 PCYC-1112-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. A Randomized, Multicenter, Open-label, Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor Ibrutinib versus Ofatumumab in Patients with Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=256216	Population
120	EudraCT-Nr. 2012-003967-23 PCYC-1115-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. A Randomized, Multicenter, Open-label, Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor PCI-32765 versus Chlorambucil in Patients 65 Years or Older with Treatment-naive Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255664	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
121	PCYC-1115-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. A Randomized, Multicenter, Open-label, Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor PCI-32765 versus Chlorambucil in Patients 65 Years or Older with Treatment-naive Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=256007	Intervention
122	PCYC-1115-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. A Randomized, Multicenter, Open-label, Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor PCI-32765 versus Chlorambucil in Patients 65 Years or Older with Treatment-naive Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=256140	Intervention
123	EudraCT-Nr. 2012-000711-88 PCI-32765MCL2001 JNJ-54179060 (ibrutinib)	Janssen Research & Development, LLC. A Phase 2, Multicenter, Single-Arm Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Single-Agent Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, Ibrutinib, in Subjects With Mantle Cell Lymphoma Who Progress After Bortezomib Therapy. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255740	Population
124	PCI-32765MCL2001 JNJ-54179060 (ibrutinib)	Janssen Research & Development, LLC. A Phase 2, Multicenter, Single-Arm Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Single-Agent Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, Ibrutinib, in Subjects With Mantle Cell Lymphoma Who Progress After Bortezomib Therapy. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=256064	Population
125	EudraCT-Nr. 2012-000711-88 PCI-32765MCL2001 JNJ-54179060 (ibrutinib)	Janssen Research & Development, LLC. A Phase 2, Multicenter, Single-Arm Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Single-Agent Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, Ibrutinib, in Subjects With Mantle Cell Lymphoma Who Progress After Bortezomib Therapy. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255969	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
126	PCYC-1102-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. A Phase 1b Fixed-dose Study of Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor PCI-32765, in Chronic Lymphocytic Leukemia. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=256045	Intervention
127	PCYC-1102-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. A Phase 1b/2 Fixed-dose Study of Brunton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor PCI-32765, in Chronic Lymphocytic Leukemia. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255912	Intervention
128	PCYC-1102-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. A Phase 1b/2 Fixed-dose Study of Brunton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor PCI-32765, in Chronic Lymphocytic Leukemia. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255816	Intervention
129	EudraCT-Nr. 2010-022939-11 PCYC-1104-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. Multicenter phase 2 Study of Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor PCI-32765, in relapsed or refractory mantle cell lymphoma. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255950	Population
130	PCYC-1104-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Janssen Research & Development, LLC. Multicenter phase 2 Study of Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor PCI-32765, in relapsed or refractory mantle cell lymphoma. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255626	Population
131	EudraCT-Nr. 2012-022939-11 PCYC-1104-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. Multicenter phase 2 Study of Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor PCI-32765, in relapsed or refractory mantle cell lymphoma. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=256197	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
132	EudraCT-Nr. 2012-022939-11 PCYC-1108-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. A Phase 1b, multicenter, open-label, parallel-group safety study of Bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitor, PCI-32765, in combination with chemotherapy in subjects with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255702	Intervention
133	PCYC-1108-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. A Phase 1b, multicenter, open-label, parallel-group safety study of Bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitor, PCI-32765, in combination with chemotherapy in subjects with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255607	Intervention
134	PCYC-1108-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. A Phase 1b, multicenter, open-label, parallel-group safety study of Bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitor, PCI-32765, in combination with chemotherapy in subjects with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=256293	Intervention
135	IDN 102688 PCYC-1109-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. A phase 1b/2 study of PCI-32765, a BTK-inhibitor, and ofatumumab in subjects with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma and related diseases. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255874	Population
136	PCYC-1109-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. An open-label, Phase 1b/2, safety and efficacy study of the Bruton's Tyrosine Kinase (Btk) inhibitor, PCI-32765, and ofatumumab in subjects with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma and prolymphocytic leukemia. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=256178	Population
137	IDN 102688 PCYC-1109-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. An open-label, Phase 1b/2, safety and efficacy study of the Bruton's Tyrosine Kinase (Btk) inhibitor, PCI-32765, and ofatumumab in subjects with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma and prolymphocytic leukemia. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255759	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
138	EudraCT-Nr. 2012-004476-19 PCYC-1117-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. An Open-label, Single arm, Multicenter Phase 2 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor PCI-32765 (Ibrutinib) in Patients with Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma with 17p Deletion. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=256273	Population
139	PCYC-1117-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. An Open-label, Single arm, Multicenter Phase 2 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor PCI-32765 (Ibrutinib) in Patients with Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma with 17p Deletion. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=256121	Population
140	EudraCT-Nr. 2012-004476-19 PCYC-1117-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. An Open-label, Single arm, Multicenter Phase 2 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor PCI-32765 (Ibrutinib) in Patients with Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma with 17p Deletion. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255893	Population
141	Ibrutinib	Janssen Research & Development, LLC. Ibrutinib for the Treatment of Patients with Mantle Cell Lymphoma and Chronic Lymphocytic Leukemia Submission of Final Reports Related to Post-Authorization Measures: MCL3001, MCL2001, CLL3001, and PCYC1117. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255836	Intervention
142	Ibrutinib	Janssen Research & Development, LLC. Ibrutinib for the Treatment of Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=192840	Intervention
143	Ibrutinib	Janssen Research & Development, LLC. Ibrutinib for the Treatment of Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=193129	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
144	Ibrutinib	<p>Janssen Research & Development, LLC. Ibrutinib for the Treatment of Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia.</p> <p>https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=193110</p>	Intervention
145	EudraCT-Nr. 2012-003967-23 PCYC-1115-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	<p>Pharmacyclics, Inc. A Randomized, Multicenter, Open-label, Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor PCI-32765 versus Chlorambucil in Patients 65 Years or Older with Treatment-naive Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma.</p> <p>https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255664</p>	Intervention
146	PCYC-1115-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	<p>Pharmacyclics, Inc. A Randomized, Multicenter, Open-label, Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor PCI-32765 versus Chlorambucil in Patients 65 Years or Older with Treatment-naive Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma.</p> <p>https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=256007</p>	Intervention
147	EudraCT-Nr. 2012-003967-23 PCYC-1115-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	<p>Pharmacyclics, Inc. A Randomized, Multicenter, Open-label, Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor PCI-32765 versus Chlorambucil in Patients 65 Years or Older with Treatment-naive Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma.</p> <p>https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=256140</p>	Intervention
148	IDN 102688 PCYC-1102-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	<p>Pharmacyclics, Inc. A Phase 1b Fixed-dose Study of Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor PCI-32765, in Chronic Lymphocytic Leukemia.</p> <p>https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=256045</p>	Intervention
149	IDN 102688 PCYC-1102-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	<p>Pharmacyclics, Inc. A Phase 1b/2 Fixed-dose Study of Brunton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor PCI-32765, in Chronic Lymphocytic Leukemia.</p> <p>https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255912</p>	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
150	PCYC-1102-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. A Phase 1b/2 Fixed-dose Study of Brunton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor PCI-32765, in Chronic Lymphocytic Leukemia. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255816	Intervention
151	EudraCT-Nr. 2010-022939-11 PCYC-1104-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. Multicenter phase 2 Study of Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor PCI-32765, in relapsed or refractory mantle cell lymphoma. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=193090	Population
152	PCYC-1104-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Janssen Research & Development, LLC. Multicenter, Phase 2 Study of Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor PCI-32765, in relapsed or refractory mantle cell lymphoma. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=192897	Population
153	EudraCT-Nr. 2010-022939-11 PCYC-1104-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. Multicenter, Phase 2 Study of Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor PCI-32765, in relapsed or refractory mantle cell lymphoma. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=192994	Population
154	Ibrutinib	Janssen Research & Development, LLC. Ibrutinib for the Treatment of Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=193071	Intervention
155	Ibrutinib	Janssen Research & Development, LLC. Ibrutinib for the Treatment of Patients with Mantle Cell Lymphoma and Chronic Lymphocytic Leukemia Submission of Final Reports Related to Post-Authorization Measures: MCL3001, MCL2001, CLL3001, and PCYC1117. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255531	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
156	Ibrutinib	<p>Janssen Research & Development, LLC. Ibrutinib for the Treatment of Patients with Mantle Cell Lymphoma (MCL) and Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Submission of Final reports related to Post-Authorization Measures: MCL3001; MCL2001, CLL3001, and PCYC1117.</p> <p>https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=256431</p>	Intervention
157	Ibrutinib	<p>Janssen Research & Development, LLC. Ibrutinib for the Treatment of Patients with Mantle Cell Lymphoma (MCL) and Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Submission of Final reports related to Post-Authorization Measures: MCL3001; MCL2001, CLL3001, and PCYC1117.</p> <p>https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=256450</p>	Intervention
158	EudraCT-Nr. 2012-000600-15 PCI-32765CLL3001 JNJ-54179060 (ibrutinib)	<p>Janssen Research & Development, LLC. Ibrutinib for the Treatment of Patients with Mantle Cell Lymphoma (MCL) and Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Submission of Final reports related to Post-Authorization Measures: MCL3001; MCL2001, CLL3001, and PCYC1117.</p> <p>https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255645</p>	Population
159	PCI-32765CLL3001 JNJ-54179060 (ibrutinib)	<p>Janssen Research & Development, LLC. Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 3 Study of Ibrutinib, a Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, in Combination with Bendamustine and Rituximab (BR) in Subjects With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia Small Lymphocytic Lymphoma.</p> <p>https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=256026</p>	Population
160	EudraCT-Nr. 2012-000600-15 PCI-32765CLL3001 JNJ-54179060 (ibrutinib)	<p>Janssen Research & Development, LLC. Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 3 Study of Ibrutinib, a Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, in Combination with Bendamustine and Rituximab (BR) in Subjects With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia Small Lymphocytic Lymphoma.</p> <p>https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255683</p>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
161	EudraCT-Nr. 2012-000601-74 PCI-32765CLL3001 JNJ-54179060 (ibrutinib)	Janssen Research & Development, LLC. A Randomized, Controlled, Open-Label, Multicenter Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, Ibrutinib, versus Tamsirolimus in Subjects with Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma Who Have Received at Least One Prior Therapy. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=256235	Population
162	PCI-32765CLL3001 JNJ-54179060 (ibrutinib)	Janssen Research & Development, LLC. A Randomized, Controlled, Open-Label, Multicenter Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, Ibrutinib, versus Tamsirolimus in Subjects with Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma Who Have Received at Least One Prior Therapy. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255855	Population
163	EudraCT-Nr. 2012-000601-74 PCI-32765CLL3001 JNJ-54179060 (ibrutinib)	Janssen Research & Development, LLC. A Randomized, Controlled, Open-Label, Multicenter Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, Ibrutinib, versus Tamsirolimus in Subjects with Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma Who Have Received at Least One Prior Therapy. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=256102	Population
164	EudraCT-Nr. 2012-000694-23 PCYC-1112-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. A Randomized, Multicenter, Open-label, Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor Ibrutinib versus Ofatumumab in Patients with Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=256102	Population
165	PCYC-1112-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. A Randomized, Multicenter, Open-label, Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor Ibrutinib versus Ofatumumab in Patients with Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=256412	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
166	EudraCT-Nr. 2012-000694-23 PCYC-1112-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. A Randomized, Multicenter, Open-label, Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor Ibrutinib versus Ofatumumab in Patients with Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=256216	Population
167	EudraCT-Nr. 2012-003967-23 PCYC-1115-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. A Randomized, Multicenter, Open-label, Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor PCI-32765 versus Chlorambucil in Patients 65 Years or Older with Treatment-naive Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255664	Intervention
168	PCYC-1115-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. A Randomized, Multicenter, Open-label, Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor PCI-32765 versus Chlorambucil in Patients 65 Years or Older with Treatment-naive Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=256007	Intervention
169	PCYC-1115-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. A Randomized, Multicenter, Open-label, Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor PCI-32765 versus Chlorambucil in Patients 65 Years or Older with Treatment-naive Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=256140	Intervention
170	EudraCT-Nr. 2012-000711-88 PCI-32765MCL2001 JNJ-54179060 (ibrutinib)	Janssen Research & Development, LLC. A Phase 2, Multicenter, Single-Arm Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Single-Agent Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, Ibrutinib, in Subjects With Mantle Cell Lymphoma Who Progress After Bortezomib Therapy. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255740	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
171	PCI-32765MCL2 001 JNJ-54179060 (ibrutinib)	Janssen Research & Development, LLC. A Phase 2, Multicenter, Single-Arm Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Single-Agent Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, Ibrutinib, in Subjects With Mantle Cell Lymphoma Who Progress After Bortezomib Therapy. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=256064	Population
172	EudraCT-Nr. 2012-000711-88 PCI-32765MCL2 001 JNJ-54179060 (ibrutinib)	Janssen Research & Development, LLC. A Phase 2, Multicenter, Single-Arm Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Single-Agent Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, Ibrutinib, in Subjects With Mantle Cell Lymphoma Who Progress After Bortezomib Therapy. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255550	Population
173	EudraCT-Nr. 2012-000711-88 PCI-32765MCL2 001 JNJ-54179060 (ibrutinib)	Janssen Research & Development, LLC. A Phase 2, Multicenter, Single-Arm Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Single-Agent Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, Ibrutinib, in Subjects With Mantle Cell Lymphoma Who Progress After Bortezomib Therapy. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255969	Population
174	IDN 102688 PCYC-1102-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. A Phase 1b Fixed-dose Study of Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor PCI-32765, in Chronic Lymphocytic Leukemia. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=256045	Intervention
175	IDN 102688 PCYC-1102-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. A Phase 1b/2 Fixed-dose Study of Brunton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor PCI-32765, in Chronic Lymphocytic Leukemia. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255912	Intervention
176	PCYC-1102-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. A Phase 1b/2 Fixed-dose Study of Brunton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor PCI-32765, in Chronic Lymphocytic Leukemia. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255816	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
177	EudraCT-Nr. 2010-022939-11 PCYC-1104-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. Multicenter phase 2 Study of Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor PCI-32765, in relapsed or refractory mantle cell lymphoma. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255950	Population
178	PCYC-1104-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Janssen Research & Development, LLC. Multicenter phase 2 Study of Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor PCI-32765, in relapsed or refractory mantle cell lymphoma. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255626	Population
179	EudraCT-Nr. 2010-022939-11 PCYC-1104-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. Multicenter phase 2 Study of Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor PCI-32765, in relapsed or refractory mantle cell lymphoma. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=256197	Population
180	EudraCT-Nr. 2010-022939-11 PCYC-1108-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. A Phase 1b, multicenter, open-label, parallel-group safety study of Bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitor, PCI-32765, in combination with chemotherapy in subjects with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255702	Intervention
181	PCYC-1108-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. A Phase 1b, multicenter, open-label, parallel-group safety study of Bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitor, PCI-32765, in combination with chemotherapy in subjects with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255607	Intervention
182	PCYC-1108-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. A Phase 1b, multicenter, open-label, parallel-group safety study of Bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitor, PCI-32765, in combination with chemotherapy in subjects with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=256293	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
183	IDN 102688 PCYC-1109-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. A phase 1b/2 study of PCI-32765, a BTK-inhibitor, and ofatumumab in subjects with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma and related diseases. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255874	Intervention
184	PCYC-1109-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. An open-label, Phase 1b/2, safety and efficacy study of the Bruton's Tyrosine Kinase (Btk) inhibitor, PCI-32765, and ofatumumab in subjects with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma and prolymphocytic leukemia. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=256178	Population
185	IDN 102688 PCYC-1109-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. An open-label, Phase 1b/2, safety and efficacy study of the Bruton's Tyrosine Kinase (Btk) inhibitor, PCI-32765, and ofatumumab in subjects with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma and prolymphocytic leukemia. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255759	Population
186	EudraCT-Nr. 2012-004476-19 PCYC-1117-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. An Open-label, Single arm, Multicenter Phase 2 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor PCI-32765 (Ibrutinib) in Patients with Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma with 17p Deletion. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=256273	Population
187	PCYC-1117-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. An Open-label, Single arm, Multicenter Phase 2 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor PCI-32765 (Ibrutinib) in Patients with Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma with 17p Deletion. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=256121	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
188	EudraCT-Nr. 2012-004476-19 PCYC-1117-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. An Open-label, Single arm, Multicenter Phase 2 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor PCI-32765 (Ibrutinib) in Patients with Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma with 17p Deletion. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255893	Population
189	Ibrutinib	Janssen Research & Development, LLC. Ibrutinib for the Treatment of Patients with Mantle Cell Lymphoma and Chronic Lymphocytic Leukemia Submission of Final Reports Related to Post-Authorization Measures: MCL3001, MCL2001, CLL3001, and PCYC1117. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255836	Intervention
190	Ibrutinib	Janssen Research & Development, LLC. Ibrutinib for the Treatment of Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=192840	Intervention
191	Ibrutinib	Janssen Research & Development, LLC. Ibrutinib for the Treatment of Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=193129	Intervention
192	Ibrutinib	Janssen Research & Development, LLC. Ibrutinib for the Treatment of Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=193110	Intervention
193	EudraCT-Nr. 2012-003967-23 PCYC-1115-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. A Randomized, Multicenter, Open-label, Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor PCI-32765 versus Chlorambucil in Patients 65 Years or Older with Treatment-naïve Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255664	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
194	PCYC-1115-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. A Randomized, Multicenter, Open-label, Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor PCI-32765 versus Chlorambucil in Patients 65 Years or Older with Treatment-naive Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=256007	Intervention
195	PCYC-1115-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. A Randomized, Multicenter, Open-label, Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor PCI-32765 versus Chlorambucil in Patients 65 Years or Older with Treatment-naive Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=256140	Intervention
196	IDN 102688 PCYC-1102-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. A Phase 1b Fixed-dose Study of Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor PCI-32765, in Chronic Lymphocytic Leukemia. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=256045	Intervention
197	IDN 102688 PCYC-1102-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. A Phase 1b/2 Fixed-dose Study of Brunton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor PCI-32765, in Chronic Lymphocytic Leukemia. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255912	Intervention
198	PCYC-1102-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. A Phase 1b/2 Fixed-dose Study of Brunton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor PCI-32765, in Chronic Lymphocytic Leukemia. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255816	Intervention
199	EudraCT-Nr. 2010-022939-11 PCYC-1104-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. Multicenter phase 2 Study of Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor PCI-32765, in relapsed or refractory mantle cell lymphoma. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255950	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
200	PCYC-1104-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Janssen Research & Development, LLC. Multicenter phase 2 Study of Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor PCI-32765, in relapsed or refractory mantle cell lymphoma. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255626	Population
201	EudraCT-Nr. 2010-022939-11 PCYC-1104-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. Multicenter phase 2 Study of Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor PCI-32765, in relapsed or refractory mantle cell lymphoma. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=256197	Population
202	Ibrutinib	Janssen Research & Development, LLC. Ibrutinib for the Treatment of Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=193071	Intervention

Tabelle 4-86 (Anhang): Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel auf der Website des G-BA

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
<i>Webseite des G-BA</i>		
203	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ibrutinib - (Vorgangsnummer 2014-11-01-D-141). Janssen-Cilag GmbH Beginn des Verfahrens: 01.09.2019, Beschlussfassung: 16.04.2015 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/145/#dossier-mobile	Intervention
204	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: Morbus Waldenström) - (Vorgangsnummer nicht vorhanden) Janssen-Cilag GmbH Beginn des Verfahrens: 01.08.2015, Beschlussfassung: Ende Januar 2016 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/181/#zugehoerige-verfahren-mobile	Population
205	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: Morbus Waldenström, Kombination mit Rituximab) – (Vorgangsnummer 2019-09-01-D-489). Janssen-Cilag GmbH Beginn des Verfahrens: 01.09.2019, Beschlussfassung: 20.02.2020 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/491/#dossier-mobile	Population
206	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ibrutinib (Überschreitung 50 Mio € Grenze: Mantelzell-Lymphom, Chronische lymphatische Leukämie, Morbus Waldenström) – (Vorgangsnummer 2016-02-01-D-212). Janssen-Cilag GmbH Beginn des Verfahrens: 01.02.2016, Beschlussfassung: 21.07.2016 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/215/#dossier-mobile	Intervention
207	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: Chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie) – (Vorgangsnummer 2016-07-01-D-249). Janssen-Cilag GmbH Beginn des Verfahrens: 01.07.2016, Beschlussfassung: 15.12.2016 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/244/#dossier-mobile	Intervention
208	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: Chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie, Kombination mit Obinutuzumab) – (Vorgangsnummer 2019-09-01-D-488). Janssen-Cilag GmbH Beginn des Verfahrens: 01.09.2019, Beschlussfassung: 20.02.2020 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/490/#dossier-mobile	Intervention

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
209	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: Chronische lymphatische Leukämie, mind. 1 Vortherapie, Kombination mit Bendamustin und Rituximab) – (Vorgangsnummer 2016-10-01-D-262).</p> <p>Janssen-Cilag GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.10.2016, Beschlussfassung: 16.03.2017</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/265/#dossier-mobile</p>	Intervention
210	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Venetoclax (Bewertung nach Aufhebung des Orphan Drug-Status: Chronische lymphatische Leukämie, Monotherapie) – (Vorgangsnummer 2018-12-01-D-415).</p> <p>AbbVie Deutschland GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.12.2018, Beschlussfassung: 16.05.2019</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/419/#dossier-mobile</p>	Intervention
211	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Venetoclax (neues Anwendungsgebiet: Chronische lymphatische Leukämie, Kombination mit Rituximab) – (Vorgangsnummer 2018-12-01-D-414)</p> <p>AbbVie Deutschland GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.12.2018, Beschlussfassung: 16.05.2019</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/418/#dossier-mobile</p>	Intervention
212	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Idelalisib (neues Anwendungsgebiet: Chronische lymphatische Leukämie, Kombination mit Ofatumumab; neues Anwendungsgebiet: Chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie, 17p-Deletion/TP53-Mutation, Kombination mit Rituximab) – (Vorgangsnummer 2016-10-01-D-256).</p> <p>Gilead Sciences GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.10.2016, Beschlussfassung: 16.03.2017</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/263/#dossier-mobile</p>	Intervention
213	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Venetoclax – (Vorgangsnummer 2017-01-01-D-266).</p> <p>AbbVie Deutschland GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.01.2017, Beschlussfassung: 15.06.2017</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/271/#dossier-mobile</p>	Intervention
214	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Idelalisib (Neubewertung nach Fristablauf: Chronische lymphatische Leukämie) – (Vorgangsnummer 2016-04-01-D-222).</p> <p>Gilead Sciences GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.04.2016, Beschlussfassung: 15.09.2016</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/226/#dossier-mobile</p>	Intervention
215	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tisagenlecleucel (Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom) – (Vorgangsnummer 2018-09-15-D-375).</p> <p>Novartis Pharma GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 15.09.2018, Beschlussfassung: 07.03.2019</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/385/#dossier-mobile</p>	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
216	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Idelalisib (Chronische lymphatische Leukämie, Follikuläres Lymphom) – (Vorgangsnummer 2014-10-01-D-135).</p> <p>Gilead Sciences GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.10.2014, Beschlussfassung: 19.03.2015</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/142/</p>	Intervention
217	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Carfilzomib – (Vorgangsnummer 2015-12-15-D-203).</p> <p>Amgen GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 15.12.2015, Beschlussfassung: 02.06.2016</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/204/</p>	Population
218	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Daratumumab (neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, neu diagnostiziert, Patienten für autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet, Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason) – (Vorgangsnummer 2020-02-15-D-521).</p> <p>Janssen-Cilag GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 15.02.2020, Beschlussfassung: Anfang August 2020</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/521/</p>	Population
219	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Daratumumab (neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, neu diagnostiziert, Patienten für autologe Stammzelltransplantation geeignet, Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason) – (Vorgangsnummer 2020-02-15-D-522).</p> <p>Janssen-Cilag GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 15.02.2020, Beschlussfassung: Anfang August 2020</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/522/</p>	Population
220	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Olaratumab [aufgehoben] (Weichgewebesarkom) – (Vorgangsnummer 2016-12-01-D-265).</p> <p>Lilly Deutschland GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.12.2016, Beschlussfassung: 18.05.2017</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/268/</p>	Population
221	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Plattenepithelkarzinom Kopf-Hals-Bereich) – (Vorgangsnummer 2017-06-01-D-291).</p> <p>Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.06.2017, Beschlussfassung: 17.11.2017</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/294/</p>	Population
222	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Blinatumomab (neues Anwendungsgebiet: Akute lymphatische B-Zell-Leukämie, MRD-positive Patienten) – (Vorgangsnummer 2019-02-15-D-429).</p> <p>Amgen GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 15.02.2019, Beschlussfassung: 15.08.2019</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/443/</p>	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
223	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tisagenlecleucel (Akute lymphatische B-Zell-Leukämie) – (Vorgangsnummer 2018-09-15-D-376).</p> <p>Novartis Pharma GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 15.09.2018, Beschlussfassung: 07.03.2019</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/386/</p>	Population
224	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pomalidomid (neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, mind. 1 Vortherapie, Kombination mit Bortezomib und Dexamethason) – (Vorgangsnummer 2019-06-15-D-456).</p> <p>Celgene GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 15.06.2019, Beschlussfassung: 05.12.2019</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/467/</p>	Population
225	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Avelumab (neues Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Axitinib) – (Vorgangsnummer 2019-12-01-D-504).</p> <p>Merck Serono GmbH / Pfizer Pharma GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.12.2019, Beschlussfassung: 14.05.2020</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/508/</p>	Population
226	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Blinatumomab (Neubewertung nach Fristablauf: Akute lymphatische B-Zell-Leukämie) – (Vorgangsnummer 2017-06-15-D-289).</p> <p>Amgen GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 15.06.2017, Beschlussfassung: 07.12.2017</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/296/</p>	Population
227	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: NSCLC, nicht-plattenepithelial, 1. Linie, Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin; Erhaltungstherapie) – (Vorgangsnummer 2019-10-01-D-473).</p> <p>Roche Pharma AG</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.10.2019, Beschlussfassung: 02.04.2020</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/494/</p>	Population
228	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Hodgkin-Lymphom) – (Vorgangsnummer 2017-01-01-D-267).</p> <p>Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.01.2017, Beschlussfassung: 15.06.2017</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/272/</p>	Population
229	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Atezolizumab (Erneute Nutzenbewertung § 13: Urothelkarzinom, PD-L1-Expression \geq 5%, Erstlinie) – (Vorgangsnummer 2019-01-01-D-419).</p> <p>Roche Pharma AG</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.01.2019, Beschlussfassung: 20.06.2019</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/426/</p>	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
230	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: NSCLC, nicht-plattenepithelial, 1. Linie, Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin; Erhaltungstherapie) – (Vorgangsnummer 2019-10-01-D-486).</p> <p>Roche Pharma AG</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.10.2019, Beschlussfassung: 02.04.2020</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/495/</p>	Population
231	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Axicabtagen-Ciloleucel (Primäres mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom) – (Vorgangsnummer 2018-11-01-D-416).</p> <p>Kite, a Gilead Company</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.11.2018, Beschlussfassung: 02.05.2019</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/406/</p>	Population
232	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Blinatumomab (neues Anwendungsgebiet: Akute lymphatische B-Zell-Leukämie, ≥ 1 bis <18 Jahre) – (Vorgangsnummer 2019-02-15-D-397).</p> <p>Amgen GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 15.02.2019, Beschlussfassung: 15.08.2019</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/468/</p>	Population
233	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Axitinib) – (Vorgangsnummer 2019-12-01-D-502).</p> <p>MSD SHARP & DOHME GMBH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.12.2019, Beschlussfassung: 14.05.2020</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/511/</p>	Population
234	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Melanom, adjuvante Therapie) – (Vorgangsnummer 2019-04-01-D-446).</p> <p>MSD SHARP & DOHME GMBH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.04.2019, Beschlussfassung: 19.09.2019</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/451/</p>	Population
235	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Inotuzumab Ozogamicin (Akute lymphatische B-Zell-Leukämie) – (Vorgangsnummer 2017-07-15-D-297).</p> <p>Pfizer Pharma GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 15.07.2017, Beschlussfassung: 18.01.2018</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/301/</p>	Population
236	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, triple-negativ, PD-L1-Expression $\geq 1\%$) – (Vorgangsnummer 2019-10-01-D-470).</p> <p>Roche Pharma AG</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.10.2019, Beschlussfassung: 02.04.2020</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/493/</p>	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
237	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Rolapitant (Übelkeit und Erbrechen bei Chemotherapie) – (Vorgangsnummer 2017-06-01-D-290).</p> <p>TESARO Bio Germany GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.06.2017, Beschlussfassung: 17.11.2017</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/293/</p>	Population
238	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Bosutinib (neues Anwendungsgebiet: Chronische myeloische Leukämie, Ph+, Erstlinie) – (Vorgangsnummer 2018-06-01-D-355).</p> <p>Pfizer Pharma GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.06.2018, Beschlussfassung: 22.11.2018</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/367/</p>	Population
239	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: kleinzelliges Lungenkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Carboplatin und Etoposid; Erhaltungstherapie) – (Vorgangsnummer 2019-10-15-D-491).</p> <p>Roche Pharma AG</p> <p>Beginn des Verfahrens: 15.10.2019, Beschlussfassung: 02.04.2020</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/503/</p>	Population
240	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Atezolizumab (Urothelkarzinom, Erstlinie) – (Vorgangsnummer 2017-10-01-D-314).</p> <p>Roche Pharma AG</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.10.2017, Beschlussfassung: 16.03.2018</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/315/</p>	Population
241	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Abirateronacetat (neues Anwendungsgebiet: Prostatakarzinom, Hochrisiko, Kombination mit Androgenentzugstherapie) – (Vorgangsnummer 2017-12-15-D-337).</p> <p>Janssen-Cilag GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 15.12.2017, Beschlussfassung: 07.06.2018</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/335/</p>	Population
242	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Durvalumab (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Erhaltungstherapie) – (Vorgangsnummer 2018-10-15-D-402).</p> <p>AstraZeneca GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 15.10.2018, Beschlussfassung: 04.04.2019</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/405/</p>	Population
243	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Atezolizumab (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, nach vorheriger Chemotherapie) – (Vorgangsnummer 2017-10-01-D-313).</p> <p>Roche Pharma AG</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.10.2017, Beschlussfassung: 16.03.2018</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/314/</p>	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
244	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Brentuximab Vedotin (neues Anwendungsgebiet: Hodgkin-Lymphom, CD30+, erhöhte Rezidiv- oder Progressionsrisiko nach Transplantation) – (Vorgangsnummer 2016-08-01-D-253).</p> <p>Takeda GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.08.2016, Beschlussfassung: 19.01.2017</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/256/</p>	Population
245	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Carfilzomib (Überschreitung 50 Mio € Grenze: Multiples Myelom, mind. 1 Vortherapie, Kombination mit Dexamethason oder Lenalidomid und Dexamethason) – (Vorgangsnummer 2017-08-15-D-302).</p> <p>Amgen GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 15.08.2017, Beschlussfassung: 15.02.2018</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/308/</p>	Population
246	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ramucirumab (Bewertung nach Aufhebung des Orphan Drug-Status: Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs; Kombination mit Paclitaxel) – (Vorgangsnummer 2016-05-01-D-224).</p> <p>Lilly Deutschland GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.05.2016, Beschlussfassung: 20.10.2016</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/229/</p>	Population
247	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ipilimumab (neues Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Nivolumab) – (Vorgangsnummer 2019-02-15-D-440).</p> <p>Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA</p> <p>Beginn des Verfahrens: 15.02.2019, Beschlussfassung: 15.08.2019</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/440/</p>	Population
248	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Ipilimumab) – (Vorgangsnummer 2019-02-15-D-439).</p> <p>Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA</p> <p>Beginn des Verfahrens: 15.02.2019, Beschlussfassung: 15.08.2019</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/439/</p>	Population
249	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Andexanet alfa (Aufhebung der medikamentösen Antikoagulation) – (Vorgangsnummer 2019-09-01-D-487).</p> <p>Portola Deutschland GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.09.2019, Beschlussfassung: 20.02.2020</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/489/</p>	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
250	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Axitinib (Neubewertung nach Fristablauf: Nierenzellkarzinom, nach Versagen von Sunitinib oder einem Zytokin) – (Vorgangsnummer 2017-04-01-D-278).</p> <p>Pfizer Pharma GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.04.2017, Beschlussfassung: 21.09.2017</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/283/</p>	Population
251	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Carfilzomib (neues Anwendungsgebiet: multiples Myelom in Kombination mit Dexamethason) – (Vorgangsnummer 2016-08-01-D-255).</p> <p>Amgen GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.08.2016, Beschlussfassung: 19.01.2017</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/257/</p>	Population
252	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Cabozantinib (neues Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom, Erstlinie) – (Vorgangsnummer 2018-06-15-D-367).</p> <p>Ipsen Pharma GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 15.06.2018, Beschlussfassung: 06.12.2018</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/371/</p>	Population
253	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Plattenepithelhistologie, nach vorheriger Chemotherapie) – (Vorgangsnummer 2015-08-15-D-184).</p> <p>Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA</p> <p>Beginn des Verfahrens: 15.08.2015, Beschlussfassung: 04.02.2016</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/186/</p>	Population
254	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ixazomib (Multiples Myelom, mind. 1 Vortherapie, Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason) – (Vorgangsnummer 2017-01-15-D-272).</p> <p>Takeda GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 15.01.2017, Beschlussfassung: 06.07.2017</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/275/</p>	Population
255	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Daratumumab – (Vorgangsnummer 2016-06-01-D-238).</p> <p>Janssen-Cilag GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.06.2016, Beschlussfassung: 01.12.2016</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/234/</p>	Population
256	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Urothelkarzinom) – (Vorgangsnummer 2017-07-01-D-293).</p> <p>Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.07.2017, Beschlussfassung: 21.12.2017</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/300/</p>	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
257	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Palbociclib (Neubewertung nach Fristablauf: Mammakarzinom, Patientenpopulation b1) und b2)) – (Vorgangsnummer 2018-10-01-D-395).</p> <p>Pfizer Pharma GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.10.2018, Beschlussfassung: 22.03.2019</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/394/</p>	Population
258	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Baricitinib (Rheumatoide Arthritis) – (Vorgangsnummer 2017-04-01-D-279).</p> <p>Lilly Deutschland GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.04.2017, Beschlussfassung: 21.09.2017</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/284/</p>	Population
259	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Osimertinib (Neubewertung nach Fristablauf: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, T790M-EGFR-Mutation) – (Vorgangsnummer 2017-05-01-D-282).</p> <p>AstraZeneca GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.05.2017, Beschlussfassung: 19.10.2017</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/286/</p>	Population
260	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Osimertinib (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, T790M-EGFR-Mutation) – (Vorgangsnummer 2016-03-15-D-219).</p> <p>AstraZeneca GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 15.03.2016, Beschlussfassung: 15.09.2016</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/224/</p>	Population
261	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: Chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie, Kombination mit Obinutuzumab) – (Vorgangsnummer 2019-09-01-D-488).</p> <p>Janssen-Cilag GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.09.2019, Beschlussfassung: 20.02.2020</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/490/</p>	Intervention
262	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: Chronische lymphatische Leukämie, mind. 1 Vortherapie, Kombination mit Bendamustin und Rituximab) – (Vorgangsnummer 2019-09-01-D-489).</p> <p>Janssen-Cilag GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.09.2019, Beschlussfassung: 20.02.2020</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/491/</p>	Population
263	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: Chronische lymphatische Leukämie, mind. 1 Vortherapie, Kombination mit Bendamustin und Rituximab) – (Vorgangsnummer 2016-10-01-D-262).</p> <p>Janssen-Cilag GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.10.2016, Beschlussfassung: 16.03.2017</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/265/</p>	Intervention

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
264	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: Chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie) – (Vorgangsnummer 2016-07-01-D-249). Janssen-Cilag GmbH Beginn des Verfahrens: 01.07.2016, Beschlussfassung: 15.12.2016 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/244/	Intervention
265	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ibrutinib (Überschreitung 50 Mio € Grenze: Mantelzell-Lymphom, Chronische lymphatische Leukämie, Morbus Waldenström) – (Vorgangsnummer 2016-02-01-D-212). Janssen-Cilag GmbH Beginn des Verfahrens: 01.02.2016, Beschlussfassung: 21.07.2016 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/215/	Intervention
266	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ibrutinib – (Vorgangsnummer 2014-11-01-D-141). Janssen-Cilag GmbH Beginn des Verfahrens: 01.11.2014, Beschlussfassung: 16.04.2015 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/145/	Intervention
267	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Venetoclax (neues Anwendungsgebiet: Chronische lymphatische Leukämie, Kombination mit Rituximab) – (Vorgangsnummer 2018-12-01-D-414). AbbVie Deutschland GmbH Beginn des Verfahrens: 01.12.2018, Beschlussfassung: 16.05.2019 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/418/	Intervention
268	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Venetoclax (Bewertung nach Aufhebung des Orphan Drug-Status: Chronische lymphatische Leukämie, Monotherapie) – (Vorgangsnummer 2018-12-01-D-415). AbbVie Deutschland GmbH Beginn des Verfahrens: 01.12.2018, Beschlussfassung: 16.05.2019 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/419/	Intervention
269	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Idelalisib (neues Anwendungsgebiet: Chronische lymphatische Leukämie, Kombination mit Ofatumumab; neues Anwendungsgebiet: Chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie, 17p-Deletion/TP53-Mutation, Kombination mit Rituximab) – (Vorgangsnummer 2016-10-01-D-256). Gilead Sciences GmbH Beginn des Verfahrens: 01.10.2016, Beschlussfassung: 16.03.2017 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/263/	Intervention
270	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Idelalisib (Neubewertung nach Fristablauf: Chronische lymphatische Leukämie) – (Vorgangsnummer 2016-04-01-D-222). Gilead Sciences GmbH Beginn des Verfahrens: 01.04.2016, Beschlussfassung: 15.09.2016 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/226/	Intervention

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
271	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Venetoclax – (Vorgangsnummer 2017-01-01-D-266). AbbVie Deutschland GmbH Beginn des Verfahrens: 01.01.2017, Beschlussfassung: 15.06.2017 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/271/	Intervention
272	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Idelalisib (Chronische lymphatische Leukämie, Follikuläres Lymphom) – (Vorgangsnummer 2014-10-01-D-135). Gilead Sciences GmbH Beginn des Verfahrens: 01.10.2014, Beschlussfassung: 19.03.2015 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/142/	Intervention
273	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: Morbus Waldenström) – (Vorgangsnummer nicht vorhanden). Janssen-Cilag GmbH Beginn des Verfahrens: 01.08.2015, Beschlussfassung: Ende Januar 2016 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/181/#dossier	Population
274	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Axicabtagen-Ciloleucel (Primäres mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom) – (Vorgangsnummer 2018-11-01-D-416). Kite, a Gilead Company Beginn des Verfahrens: 01.11.2018, Beschlussfassung: 02.05.2019 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/406/	Population
275	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ibrutinib – (Vorgangsnummer 2014-11-01-D-141). Janssen-Cilag GmbH Beginn des Verfahrens: 01.11.2014, Beschlussfassung: 16.04.2015 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/145/	Intervention
276	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: Chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie, Kombination mit Obinutuzumab) – (Vorgangsnummer 2019-09-01-D-488). Janssen-Cilag GmbH Beginn des Verfahrens: 01.09.2019, Beschlussfassung: 20.02.2020 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/490/	Intervention
277	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: Morbus Waldenström, Kombination mit Rituximab) – (Vorgangsnummer 2019-09-01-D-489). Janssen-Cilag GmbH Beginn des Verfahrens: 01.09.2019, Beschlussfassung: 20.02.2020 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/491/	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
278	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: Chronische lymphatische Leukämie, mind. 1 Vortherapie, Kombination mit Bendamustin und Rituximab) – (Vorgangsnummer 2016-10-01-D-262).</p> <p>Janssen-Cilag GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.10.2016, Beschlussfassung: 16.03.2017</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/265/</p>	Intervention
279	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: Chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie) – (Vorgangsnummer 2016-07-01-D-249).</p> <p>Janssen-Cilag GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.07.2016, Beschlussfassung: 15.12.2016</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/244/</p>	Intervention
280	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ibrutinib (Überschreitung 50 Mio € Grenze: Mantelzell-Lymphom, Chronische lymphatische Leukämie, Morbus Waldenström) – (Vorgangsnummer 2016-02-01-D-212).</p> <p>Janssen-Cilag GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.02.2016, Beschlussfassung: 21.07.2016</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/215/</p>	Intervention
281	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Venetoclax (neues Anwendungsgebiet: Chronische lymphatische Leukämie, Kombination mit Rituximab) – (Vorgangsnummer 2018-12-01-D-414).</p> <p>AbbVie Deutschland GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.12.2018, Beschlussfassung: 16.05.2019</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/418/</p>	Intervention
282	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Idelalisib (Chronische lymphatische Leukämie, Follikuläres Lymphom) – (Vorgangsnummer 2014-10-01-D-135).</p> <p>Gilead Sciences GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.10.2014, Beschlussfassung: 19.03.2015</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/142/</p>	Intervention
283	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Idelalisib (neues Anwendungsgebiet: Chronische lymphatische Leukämie, Kombination mit Ofatumumab; neues Anwendungsgebiet: Chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie, 17p-Deletion/TP53-Mutation, Kombination mit Rituximab) – (Vorgangsnummer 2016-10-01-D-256).</p> <p>Gilead Sciences GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.10.2016, Beschlussfassung: 16.03.2017</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/263/</p>	Intervention

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
284	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Idelalisib (Neubewertung nach Fristablauf: Chronische lymphatische Leukämie) – (Vorgangsnummer 2016-04-01-D-222).</p> <p>Gilead Sciences GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.04.2016, Beschlussfassung: 15.09.2016</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/226/</p>	Intervention
285	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ibrutinib – (Vorgangsnummer 2014-11-01-D-141).</p> <p>Janssen-Cilag GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.11.2014, Beschlussfassung: 16.04.2015</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/145/</p>	Intervention
286	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: Chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie, Kombination mit Obinutuzumab) – (Vorgangsnummer 2019-09-01-D-488).</p> <p>Janssen-Cilag GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.09.2019, Beschlussfassung: 20.02.2020</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/490/</p>	Intervention
287	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: Morbus Waldenström, Kombination mit Rituximab) – (Vorgangsnummer 2019-09-01-D-489).</p> <p>Janssen-Cilag GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.09.2019, Beschlussfassung: 20.02.2020</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/491/</p>	Population
288	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Venetoclax (neues Anwendungsgebiet: Chronische lymphatische Leukämie, Kombination mit Rituximab) – (Vorgangsnummer 2018-12-01-D-414).</p> <p>AbbVie Deutschland GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.12.2018, Beschlussfassung: 16.05.2019</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/418/</p>	Intervention
289	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: Chronische lymphatische Leukämie, mind. 1 Vortherapie, Kombination mit Bendamustin und Rituximab) – (Vorgangsnummer 2016-10-01-D-262).</p> <p>Janssen-Cilag GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.10.2016, Beschlussfassung: 16.03.2017</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/265/</p>	Intervention
290	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ibrutinib (Überschreitung 50 Mio € Grenze: Mantelzell-Lymphom, Chronische lymphatische Leukämie, Morbus Waldenström) – (Vorgangsnummer 2016-02-01-D-212).</p> <p>Janssen-Cilag GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.02.2016, Beschlussfassung: 21.07.2016</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/215/</p>	Intervention

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
291	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: Chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie) – (Vorgangsnummer 2016-07-01-D-249).</p> <p>Janssen-Cilag GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.07.2016, Beschlussfassung: 15.12.2016</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/244/</p>	Intervention
292	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Venetoclax – (Vorgangsnummer 2017-01-01-D-266).</p> <p>AbbVie Deutschland GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.01.2017, Beschlussfassung: 15.06.2017</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/271/</p>	Intervention
293	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Venetoclax (Bewertung nach Aufhebung des Orphan Drug-Status: Chronische lymphatische Leukämie, Monotherapie) – (Vorgangsnummer 2018-12-01-D-415).</p> <p>AbbVie Deutschland GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.12.2018, Beschlussfassung: 16.05.2019</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/419/</p>	Intervention
294	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tisagenlecleucel (Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom) – (Vorgangsnummer 2018-09-15-D-375).</p> <p>Novartis Pharma GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 15.09.2018, Beschlussfassung: 07.03.2019</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/385/</p>	Population
295	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Idelalisib (Neubewertung nach Fristablauf: Chronische lymphatische Leukämie) – (Vorgangsnummer 2016-10-01-D-256).</p> <p>Gilead Sciences GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.10.2016, Beschlussfassung: 16.03.2017</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/263/</p>	Intervention
296	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Idelalisib (Neubewertung nach Fristablauf: Chronische lymphatische Leukämie) – (Vorgangsnummer 2016-04-01-D-222).</p> <p>Gilead Sciences GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.04.2016, Beschlussfassung: 15.09.2016</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/226/</p>	Intervention
297	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Talimogen laherparepvec (Melanom, Stadium IIIB, IIIC, IVMI1a) – (Vorgangsnummer 2016-06-15-D-237).</p> <p>Amgen GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 15.06.2016, Beschlussfassung: 15.12.2016</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/243/</p>	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
298	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Olaratumab [aufgehoben] (Weichgewebesarkom) – (Vorgangsnummer 2016-12-01-D-265).</p> <p>Lilly Deutschland GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.12.2016, Beschlussfassung: 18.05.2017</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/268/</p>	Population
299	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pomalidomid (neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, mind. 1 Vortherapie, Kombination mit Bortezomib und Dexamethason) – (Vorgangsnummer 2019-06-15-D-456).</p> <p>Celgene GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 15.06.2019, Beschlussfassung: 05.12.2019</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/467/</p>	Population
300	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Carfilzomib – (Vorgangsnummer 2015-12-15-D-203).</p> <p>Amgen GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 15.12.2015, Beschlussfassung: 02.06.2016</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/204/</p>	Population
301	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Carfilzomib (Überschreitung 50 Mio € Grenze: Multiples Myelom, mind. 1 Vortherapie, Kombination mit Dexamethason oder Lenalidomid und Dexamethason) – (Vorgangsnummer 2017-08-15-D-302).</p> <p>Amgen GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 15.08.2017, Beschlussfassung: 15.02.2018</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/308/</p>	Population
302	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Carfilzomib (neues Anwendungsgebiet: multiples Myelom in Kombination mit Dexamethason) – (Vorgangsnummer 2016-08-01-D-255).</p> <p>Amgen GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.08.2016, Beschlussfassung: 19.01.2017</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/257/</p>	Population
303	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ixazomib (Multiples Myelom, mind. 1 Vortherapie, Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason) – (Vorgangsnummer 2017-01-15-D-272).</p> <p>Takeda GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 15.01.2017, Beschlussfassung: 06.07.2017</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/275/</p>	Population
304	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ramucirumab (Bewertung nach Aufhebung des Orphan Drug-Status: Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs; Kombination mit Paclitaxel) – (Vorgangsnummer 2016-05-01-D-224).</p> <p>Lilly Deutschland GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.05.2016, Beschlussfassung: 20.10.2016</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/229/</p>	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
305	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Andexanet alfa (Aufhebung der medikamentösen Antikoagulation) – (Vorgangsnummer 2019-09-01-D-487). Portola Deutschland GmbH Beginn des Verfahrens: 01.09.2019, Beschlussfassung: 20.02.2020 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/489/	Population
306	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: Chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie, Kombination mit Obinutuzumab) – (Vorgangsnummer 2019-09-01-D-488). Janssen-Cilag GmbH Beginn des Verfahrens: 01.09.2019, Beschlussfassung: 20.02.2020 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/490/	Intervention
307	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: Morbus Waldenström, Kombination mit Rituximab) – (Vorgangsnummer 2019-09-01-D-489). Janssen-Cilag GmbH Beginn des Verfahrens: 01.09.2019, Beschlussfassung: 20.02.2020 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/491/	Population
308	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: Chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie) – (Vorgangsnummer 2016-07-01-D-249). Janssen-Cilag GmbH Beginn des Verfahrens: 01.07.2016, Beschlussfassung: 15.12.2016 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/244/	Intervention
309	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: Chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie, Kombination mit Obinutuzumab) – (Vorgangsnummer 2019-09-01-D-488). Janssen-Cilag GmbH Beginn des Verfahrens: 01.09.2019, Beschlussfassung: 20.02.2020 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/490/	Intervention
310	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: Morbus Waldenström, Kombination mit Rituximab) – (Vorgangsnummer 2019-09-01-D-489). Janssen-Cilag GmbH Beginn des Verfahrens: 01.09.2019, Beschlussfassung: 20.02.2020 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/491/	Population
311	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: Chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie) – (Vorgangsnummer 2016-07-01-D-249). Janssen-Cilag GmbH Beginn des Verfahrens: 01.07.2016, Beschlussfassung: 15.12.2016 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/244/	Intervention

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
312	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Venetoclax (Neues Anwendungsgebiet: chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie, in Kombination mit Obinutuzumab) – (Vorgangsnummer 2016-07-01-D-249).</p> <p>AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG</p> <p>Beginn des Verfahrens: 15.04.2020, Beschlussfassung: Mitte Oktober 2020</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/544/</p>	Intervention
313	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tisagenlecleucel (Neubewertung nach Fristablauf: Akute lymphatische B-Zell-Leukämie) – (Vorgangsnummer 2020-03-15-D-529).</p> <p>Novartis Pharma GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 15.03.2020, Beschlussfassung: Mitte September 2020</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/533/</p>	Population
314	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tisagenlecleucel (Neubewertung nach Fristablauf: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom) – (Vorgangsnummer 2020-03-15-D-530).</p> <p>Novartis Pharma GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 15.03.2020, Beschlussfassung: Mitte September 2020</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/532/</p>	Population
315	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Avelumab (Bewertung nach Aufhebung des Orphan Drug-Status: Metastasiertes Merkelzellkarzinom) – (Vorgangsnummer 2020-04-01-D-534).</p> <p>Merck Serono GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.04.2020, Beschlussfassung: Anfang Oktober 2020</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/540/</p>	Population
316	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Venetoclax (Neues Anwendungsgebiet: chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie, in Kombination mit Obinutuzumab) – (Vorgangsnummer 2020-04-15-D-533).</p> <p>AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG</p> <p>Beginn des Verfahrens: 15.04.2020, Beschlussfassung: Mitte Oktober 2020</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/544/</p>	Intervention
317	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tisagenlecleucel (Neubewertung nach Fristablauf: Akute lymphatische B-Zell-Leukämie) – (Vorgangsnummer 2020-03-15-D-529).</p> <p>Novartis Pharma GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 15.03.2020, Beschlussfassung: Mitte September 2020</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/533/</p>	Population
318	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tisagenlecleucel (Neubewertung nach Fristablauf: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom) – (Vorgangsnummer 2020-03-15-D-530).</p> <p>Novartis Pharma GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 15.03.2020, Beschlussfassung: Mitte September 2020</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/532/</p>	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
319	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tisagenlecleucel (Neubewertung nach Fristablauf: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom) – (Vorgangsnummer 2020-03-15-D-530).</p> <p>Novartis Pharma GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 15.03.2020, Beschlussfassung: Mitte September 2020</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/532/</p>	Population
320	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tisagenlecleucel (Neubewertung nach Fristablauf: Akute lymphatische B-Zell-Leukämie) – (Vorgangsnummer 2020-03-15-D-529).</p> <p>Novartis Pharma GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 15.03.2020, Beschlussfassung: Mitte September 2020</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/533/</p>	Population
321	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Venetoclax (Neues Anwendungsgebiet: chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie, in Kombination mit Obinutuzumab) – (Vorgangsnummer 2020-04-15-D-533).</p> <p>AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG</p> <p>Beginn des Verfahrens: 15.04.2020, Beschlussfassung: Mitte Oktober 2020</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/544/</p>	Intervention

Teilpopulation 3 – 17p-Deletion / TP53-Mutation oder CIT-ungeeignet

Tabelle 4-87 (Anhang): Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in den Studienregistern *ClinicalTrials.GOV*, *EU Clinical Trials Register* und *International Clinical Trials Registry Platform (WHO)*

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
<i>ClinicalTrials.GOV</i>			
1	NCT02801578	Anderson Cancer Center. 2020 Feb 27. ClinicalTrials.gov: A Study of Different Doses of Ibrutinib in Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02801578	Intervention
2	NCT03207555	Anderson Cancer Center. 2019 Aug 6. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib as Early Therapy in Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03207555	Intervention
3	NCT02272686	Anderson Cancer Center. 2018 Dez 5. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib Post Stem Cell Transplantation (SCT) in Double-Hit B-Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02272686	Population
4	NCT01520519	Anderson Cancer Center. 2019 Sep 18. 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
5	NCT01752426	Anderson Cancer Center. 2020 Feb 24. ClinicalTrials.gov: Pilot Study to Determine Effects of the Btk Inhibitor PCI-32765 on Leukemia Cell Kinetics and Trafficking, Using Heavy Water Labeling in Subjects With CLL and SLL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01752426	Intervention
6	NCT02950038	Anderson Cancer Center. 2017 Feb 13. ClinicalTrials.gov: Study of Ibrutinib Followed by Ibrutinib in Combination With Nivolumab in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02950038	Population
7	NCT02269085	Anderson Cancer Center. 2019 Feb 28. ClinicalTrials.gov: Trial of PCI-32765 (BTK Inhibitor) in Combination With Carfilzomib in Relapse/Refractory Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02269085	Population
8	NCT04189757	Anderson Cancer Center National Cancer Institute 2020 Jun 26. ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib for the Treatment of Ibrutinib-Intolerant Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04189757	Population
9	NCT01880567	Anderson Cancer Center National Cancer Institute 2019 Okt 25. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib and Rituximab in Treating Patients With Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma or Older Patients With Newly Diagnosed Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01880567	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
10	NCT02532257	Anderson Cancer Center National Cancer Institute 2019 Sep 25. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib in Combination With Rituximab and Lenalidomide in Treating Patients With Previously Untreated, Stage II-IV Follicular Lymphoma or Marginal Zone Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02532257	Population
11	NCT03282396	Anderson Cancer Center National Cancer Institute 2020 Jun 18. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib in Treating Participants With Untreated High Risk Smoldering Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03282396	Population
12	NCT03232307	Anderson Cancer Center National Cancer Institute 2019 Aug 22. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib Plus Rituximab and Lenalidomide in Treating Elderly Participants With Newly Diagnosed Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03232307	Population
13	NCT02007044	Anderson Cancer Center National Cancer Institute 2020 Jul 22. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib With or Without Rituximab in Treating Patients With Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02007044	Population
14	NCT02629809	Anderson Cancer Center National Cancer Institute 2020 Jun 25. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib, Fludarabine Phosphate, Cyclophosphamide, and Obinutuzumab in Treating Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02629809	Intervention
15	NCT02427620	Anderson Cancer Center National Cancer Institute 2019 Nov 4. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib, Rituximab, and Consolidation Chemotherapy in Treating Young Patients With Newly Diagnosed Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02427620	Population
16	NCT03710772	Anderson Cancer Center National Cancer Institute 2020 Jun 18. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib, Rituximab, Venetoclax, and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Newly Diagnosed Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03710772	Population
17	NCT03770416	Anderson Cancer Center National Cancer Institute 2020 Jul 21. ClinicalTrials.gov: Nivolumab and Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Central Nervous System Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03770416	Population
18	NCT02420912	Anderson Cancer Center National Cancer Institute 2020 Mai 14. 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	Intervention
19	NCT03219047	Anderson Cancer Center National Cancer Institute 2020 Mrz 25. ClinicalTrials.gov: Patient-Derived Xenografts in Personalizing Treatment for Patients With Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03219047	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
20	NCT02636322	Anderson Cancer Center National Cancer Institute 2020 Jun 16. ClinicalTrials.gov: Smart Start: A Phase II Study of Rituximab, Lenalidomide, and Ibrutinib. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02636322	Population
21	NCT03128879	Anderson Cancer Center National Cancer Institute 2019 Aug 9. ClinicalTrials.gov: Venetoclax and Ibrutinib in Treating Participants With High-Risk Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03128879	Intervention
22	NCT02756897	Anderson Cancer Center National Cancer Institute 2020 Jul 23. ClinicalTrials.gov: Venetoclax and Ibrutinib in Treating Patients With Chronic or Small Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02756897	Intervention
23	NCT02321540	Anderson Cancer Center Pharmacyclics LLC.National Cancer Institute 2020 Jun 16. ClinicalTrials.gov: A Phase I/II Study of Ibrutinib in Previously Treated Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutant Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02321540	Population
24	NCT02858258	Dreyling (co-chairman) Klinikum der Univ. 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
25	NCT03332498	Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute Janssen Scientific Affairs LMS&DC. 2020 Jul 7. ClinicalTrials.gov: Pembrolizumab in Combination With Ibrutinib for Advanced, Refractory Colorectal Cancers. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03332498	Population
26	NCT03514017	Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute Merck Sharp & Dohme Corp.Janssen Scientific Affairs L. 2020 Jul 7. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib and PD-1 Blockade in High Risk Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03514017	Intervention
27	NCT02575300	Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute Pharmacyclics LLC.. 2020 Apr 10. ClinicalTrials.gov: Phase II Study of Ibrutinib in Advanced Carcinoid and Pancreatic Neuroendocrine Tumors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02575300	Population
28	NCT03873493	AbbVie. 2020 Jun 11. ClinicalTrials.gov: A Study Evaluating the Efficacy of Venetoclax Plus Ibrutinib in Subjects With T-cell Prolymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03873493	Population
29	NCT04477486	AbbVie. 2020 Jul 20. ClinicalTrials.gov: Study to Assess Effect of Oral Venetoclax Tablet in Combination With Oral Ibrutinib Capsule on Best Overall Response of Complete Response in Adult Japanese Participants With Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04477486	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
30	NCT03310190	AbbVie. 2020 Jul 1. ClinicalTrials.gov: Study to Describe the Management and the Use of Healthcare Resources in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Initiating Venetoclax in Routine Clinical Practice. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03310190	Intervention
31	NCT04375397	AbbVie Janssen Research & Development LPLAAC. 2020 Jul 28. ClinicalTrials.gov: Study of Oral Ibrutinib Capsules to Assess Respiratory Failure in Adult Participants With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) and Pulmonary Injury. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04375397	Population
32	NCT02141282	AbbVie R. 2020 Mrz 23. 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	Population
33	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
34	NCT02717611	Acerta Pharma BV. 2019 Sep 19. ClinicalTrials.gov: A Study of ACP-196 (Acalabrutinib) in Subjects With Relapsed/Refractory CLL and Intolerant of Ibrutinib Therapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02717611	Population
35	NCT02477696	Acerta Pharma BV. 2019 Dez 5. ClinicalTrials.gov: Study of Acalabrutinib (ACP-196) Versus Ibrutinib in Previously Treated Subjects With High Risk CLL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02477696	Population
36	NCT03684694	ADC Therapeutics SA. 2020 Jul 27. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy Study of Loncastuximab Tesirine + Ibrutinib in Diffuse Large B-Cell or Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03684694	Population
37	NCT03478514	Alliance Foundation. 2020 Mai 12. ClinicalTrials.gov: Phase II Palbociclib +Ibrutinib in Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03478514	Population
38	NCT03702725	Alliance Foundation. 2020 Mai 12. ClinicalTrials.gov: Study of Ibrutinib in Combination With Revlimid/Dexamethasone in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03702725	Population
39	NCT03267186	Andrew Rezvani National Institutes of Health (NIH) Pharmacyclics LLC.Stanford University. 2020 Jun 18. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib in Preventing Acute Leukemia in Patients After Reduced-Intensity Conditioning and Stem Cell Transplant. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03267186	Population
40	NCT03149315	Ann & Robert. 2018 Nov 16. ClinicalTrials.gov: Inhibition of Anaphylaxis by Ibrutinib. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03149315	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
41	NCT04419389	Apra T. 2020 Jun 5. ClinicalTrials.gov: APR-246 in Combination With Ibrutinib or Venetoclax-R in Subjects With TP53-Mutant R/R Non Hodgkin Lymphomas (NHL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04419389	Population
42	NCT01644253	Aptevo T. 2019 Dez 5. ClinicalTrials.gov: Phase 1b Safety and Efficacy Study of TRU-016. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01644253	Intervention
43	NCT04477291	Aptose Biosciences Inc.. 2020 Jul 20. ClinicalTrials.gov: A Study of CG-806 in Patients With Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04477291	Population
44	NCT03162536	ArQule Merck Sharp & Dohme Corp.. 2020 Jul 15. ClinicalTrials.gov: A Study of ARQ 531 in Patients With Selected Hematologic Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03162536	Intervention
45	NCT04260217	Ascentage Pharma Group Inc.. 2020 Jul 30. ClinicalTrials.gov: APG-2575 Single Agent or in Combination With Ibrutinib or Rituximab in Patients With Waldenström Macroglobulinemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04260217	Population
46	NCT04494503	Ascentage Pharma Group Inc.. 2020 Jul 31. ClinicalTrials.gov: Study of APG2575 Single Agent and Combination Therapy in Patients With Relapsed/Refractory CLL/SLL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04494503	Population
47	NCT02780830	AstraZeneca. 2016 Sep 15. ClinicalTrials.gov: AZD2014 Plus Novel Anti-Cancer Agents in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02780830	Population
48	NCT02824029	Barbara Ann Karmanos Cancer Institute National Cancer Institute 2019 Feb 15. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02824029	Population
49	NCT02455297	Bayer. 2017 Okt 2. ClinicalTrials.gov: Phase IIa Study of Copanlisib in Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma (MCL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02455297	Population
50	NCT03053440	BeiGene. 2020 Apr 24. ClinicalTrials.gov: A Study Comparing BGB-3111 and Ibrutinib in Participants With Waldenström's Macroglobulinemia (WM). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03053440	Population
51	NCT03734016	BeiGene. 2020 Jun 12. ClinicalTrials.gov: A Study of Zanubrutinib (BGB-3111) Versus Ibrutinib in Participants With Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03734016	Population
52	NCT04116437	BeiGene. 2020 Jun 29. ClinicalTrials.gov: Zanubrutinib (BGB-3111) in Participants With Previously Treated B-Cell Lymphoma Intolerant of Prior Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor (BTKi) Treatment. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04116437	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
53	NCT02759016	Boehringer I. 2020 Jul 24. ClinicalTrials.gov: Intravenous BI 836826 in Combination With Ibrutinib in Relapsed/Refractory CLL Patients Who Have Been Pre-treated With at Least One Prior Line of Systemic Therapy, and Who Are Eligible for Treatment With Ibrutinib. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02759016	Population
54	NCT02997761	Brian Jonas National Cancer Institute (NCI) Pharmacy LLC. University of California D. 2020 Apr 7. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib and Blinatumomab in Treating Patients With Relapsed or Refractory B Acute Lymphoblastic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02997761	Population
55	NCT03359460	Brian Jonas Pharmacy LLC. Celgene National Cancer Institute (NCI) University of California D. 2020 Apr 7. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib and Lenalidomide in Treating Patients With Myelodysplastic Syndrome. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03359460	Population
56	NCT02553941	Brian Jonas Pharmacy LLC. University of California D. 2020 Mrz 10. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib and Azacitidine for Treatment of Higher Risk Myelodysplastic Syndrome. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02553941	Population
57	NCT02414022	Canadian Cancer Trials Group. 2020 Apr 6. ClinicalTrials.gov: Economic Analysis of Alliance A041202 CLL Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02414022	Intervention
58	NCT02436707	Canadian Cancer Trials Group. 2020 Jul 14. ClinicalTrials.gov: Novel Combination Therapy in the Treatment of Relapsed and Refractory Aggressive B-Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02436707	Population
59	NCT03535350	Case Comprehensive Cancer Center. 2020 Jul 7. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib With Radiation and Temozolomide in Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03535350	Population
60	NCT02406742	Celgene. 2020 Jun 11. ClinicalTrials.gov: A Phase ½, 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	Intervention
61	NCT03310619	Celgene. 2020 Feb 27. ClinicalTrials.gov: A Safety and Efficacy Trial of JCAR017 Combinations in Subjects With Relapsed/Refractory B-cell Malignancies (PLATFORM). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03310619	Population
62	NCT02733042	Celgene. 2020 Apr 7. ClinicalTrials.gov: A Study to Determine Dose, Safety, and Efficacy of Durvalumab as Monotherapy and in Combination Therapy in Subjects With Lymphoma or Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02733042	Intervention
63	NCT02341781	Celgene. 2017 Jan 26. ClinicalTrials.gov: Observational Study of Lenalidomide in Subjects With Mantle Cell Lymphoma Who Failed Ibrutinib Treatment. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02341781	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
64	NCT03620903	Christian Buske Institute of Epidemiology and Medical Biometry, Ulm University 2020 Feb 24. ClinicalTrials.gov: Efficacy of First Line B-RI for Treatment Naive Waldenström's Macroglobulinemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03620903	Population
65	NCT04263480	Christian Buske Prof. Dr. Rainer Mucbe, University of Ulm. 2020 Feb 12. ClinicalTrials.gov: Efficacy of Carfilzomib in Combination With Ibrutinib in Waldenström's Macroglobulinemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04263480	Population
66	NCT03440567	City of Hope Medical Center National Cancer Institute (NCI). 2020 Apr 16. ClinicalTrials.gov: Avelumab, Utomilumab, Rituximab, Ibrutinib, and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma or Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03440567	Population
67	NCT02744612	City of Hope Medical Center National Cancer Institute (NCI). 2020 Mai 29. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib and Brentuximab Vedotin in Treating Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02744612	Population
68	NCT03479268	City of Hope Medical Center National Cancer Institute (NCI). 2020 Jul 1. ClinicalTrials.gov: Pevonedistat and Ibrutinib in Treating Participants With Relapsed or Refractory CLL or Non-Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03479268	Population
69	NCT02419560	Craig Portell MAUoV. 2018 Mai 24. ClinicalTrials.gov: Optimal Dose Finding Study ABT-199 and Ibrutinib in MCL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02419560	Population
70	NCT03225716	Dana-Farber Cancer Institute. 2020 Jul 28. ClinicalTrials.gov: A Study of Ulocuplumab And Ibrutinib in Symptomatic Patients With Mutated CXCR4 Waldenstrom's Macroglobulinemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03225716	Population
71	NCT01614821	Dana-Farber Cancer Institute. 2020 Jan 21. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib (PCI-32765) in Waldenstrom's Macroglobulinemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01614821	Population
72	NCT04273139	Dana-Farber Cancer Institute. 2020 Jul 1. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib + Venetoclax in Untreated WM. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04273139	Population
73	NCT02604511	Dana-Farber Cancer Institute. 2020 Feb 5. ClinicalTrials.gov: Study of Ibrutinib in Patients With Symptomatic, Previously Untreated Waldenstrom's Macroglobulinemia, and Impact on Tumor Genomic Evolution Using Whole Genome Sequencing. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02604511	Population
74	NCT02787369	Dana-Farber Cancer Institute Acetylon Pharmaceuticals Incorporated. 2020 Jul 7. ClinicalTrials.gov: ACY-1215 in Combination With BCR Pathway Inhibitors in Relapsed CLL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02787369	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
75	NCT04043845	Dana-Farber Cancer Institute Eli Lilly and Company. 2020 Feb 5. ClinicalTrials.gov: ERK ½ Signaling in Ibrutinib Resistant B-cell Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04043845	Intervention
76	NCT02537613	Dana-Farber Cancer Institute Genentech I. 2020 Jan 18. ClinicalTrials.gov: A Study of Ibrutinib + Obinutuzumab in Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02537613	Population
77	NCT04421560	Dana-Farber Cancer Institute Merck Sharp & Dohme Corp.. 2020 Jul 8. ClinicalTrials.gov: Pembrolizumab, Ibrutinib and Rituximab in PCNSL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04421560	Population
78	NCT02251548	Dana-Farber Cancer Institute Pharmacyclics LLC.The Leukemia and Lymphoma Society Blood Cancer Research Partnership. 2020 Mai 15. ClinicalTrials.gov: A Phase II Study of Ibrutinib Plus FCR in Previously Untreated, Younger Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02251548	Intervention
79	NCT02268851	Dana-Farber Cancer Institute TG Therapeutics ITLaLSBCRP. 2020 Jun 23. ClinicalTrials.gov: A Phase I/Ib Safety and Efficacy Study of the PI3K-delta Inhibitor TGR-1202 and Ibrutinib in Patients With CLL or MCL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02268851	Intervention
80	NCT03454165	Dartmouth-Hitchcock Medical Center. 2020 Mai 18. ClinicalTrials.gov: A Study of BNC105P Combined With Ibrutinib. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03454165	Intervention
81	NCT03689894	Dartmouth-Hitchcock Medical Center. 2019 Aug 13. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib Plus Rituximab for cGVHD Following Allo-SCT. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03689894	Population
82	NCT04066920	Deok-Hwan Yang Chonnam National University Hospital. 2019 Aug 26. ClinicalTrials.gov: IBER Salvage Treatment Followed by Ibrutinib Maintenance for Relapsed or Refractory PCNSL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04066920	Population
83	NCT03919214	Duke University Duke Institute for Health Innovation. 2020 Mai 5. ClinicalTrials.gov: Hypertension Management in Cancer Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03919214	Intervention
84	NCT02614508	Emory University Novartis. 2019 Sep 3. ClinicalTrials.gov: Buparlisib and Ofatumumab or Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02614508	Population
85	NCT02973399	Esanex Inc.. 2019 Feb 22. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of SNX-5422 Added to an Established Dose of Ibrutinib in CLL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02973399	Intervention
86	NCT02914327	Esanex Inc.. 2018 Jul 30. ClinicalTrials.gov: Safety and Activity of SNX-5422 Plus Ibrutinib in CLL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02914327	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
87	NCT03827603	Eugene Nikitin Association of Oncological Hematologists. 2020 Jan 10. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib in Steroid Refractory Autoimmune Hemolytic Anemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03827603	Population
88	NCT04407845	European Georges PH. 2020 Jun 9. ClinicalTrials.gov: Atrial Fibrillation in Patients Receiving Ibrutinib. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04407845	Intervention
89	NCT03633045	Federal State Budgetary Institution. 2020 Feb 10. ClinicalTrials.gov: Observational Study of Ibrutinib Use in CLL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03633045	Intervention
90	NCT02670317	Fondazione Italiana Linfomi ONLU. 2017 Mrz 20. ClinicalTrials.gov: Phase II Study About Combination CHOP-21, Obinutuzumab and Ibrutinib in Untreated Young High Risk DLBCL Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02670317	Population
91	NCT03731234	Fondazione Italiana Linfomi ONLUS Janssen-Cilag. 2020 Mai 18. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib + R-CHOP Followed by Ibrutinib Maintenance. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03731234	Intervention
92	NCT04198922	Fred Hutchinson Cancer Research Center National Cancer Institute 2020 Jul 2. ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib for the Treatment of Chronic Graft Versus Host Disease. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04198922	Population
93	NCT02662296	Fred Hutchinson Cancer Research Center National Cancer Institute 2017 Sep 27. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib or Idelalisib in Treating Patients With Persistent or Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia, Small Lymphocytic Lymphoma, or Non-Hodgkin Lymphoma After Donor Stem Cell Transplant. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02662296	Population
94	NCT03734198	French Innovative Leukemia Org. 2020 Mai 18. ClinicalTrials.gov: Evaluation of the Safety and Efficacy of the Association of Ibrutinib and Daratumumab in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia With p53 Dysfunction. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03734198	Population
95	NCT03502876	French Innovative Leukemia Org. 2020 Mai 18. ClinicalTrials.gov: Tolerance and Resistance to Ibrutinib in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03502876	Intervention
96	NCT04010968	French Innovative Leukemia Organisation AbbVie Janssen-Cilag Ltd.. 2020 Mai 14. 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
97	NCT02666898	French Innovative Leukemia Organisation Roche Pharma AG Janssen-Cilag Ltd.. 2019 Feb 15. ClinicalTrials.gov: Phase II Trial GA101 Inbrutinib B CLL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02666898	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
98	NCT02956382	Georgetown University AbbVie Pharmacy LLC.Hackensack Meridian Health. 2020 Jul 8. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib and Venetoclax in Relapsed and Refractory Follicular Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02956382	Population
99	NCT02200848	Georgetown University National Cancer Institute (NCI). 2018 Jan 12. ClinicalTrials.gov: Phase I Study of Lenalidomide, Rituximab and Ibrutinib in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02200848	Population
100	NCT02689141	German CLL Study Group. 2020 Jun 11. ClinicalTrials.gov: Sequential Regimen of Bendamustin-Debulking Followed by Ofatumumab and Ibrutinib in CLL Patients (CLL2-BIO). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02689141	Intervention
101	NCT02345863	German CLL Study Group Hoffmann-La Roche Janssen-Cilag Ltd.. 2019 Mai 8. ClinicalTrials.gov: Sequential Regimen of Bendamustin [B] Followed by GA101 and Ibrutinib [I] in CLL Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02345863	Intervention
102	NCT02863718	German CLL Study Group Janssen-Cilag Ltd.. 2020 Jun 11. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib in Previously Untreated Binet Stage A Chronic Lymphocytic Leukemia With Risk of Disease Progression. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02863718	Intervention
103	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 CLL Study Group. 2019 Nov 6. ClinicalTrials.gov: Standard Chemoimmunotherapy (FCR/BR) Versus Rituximab + Venetoclax (RVe) Versus Obinutuzumab (GA101) + Venetoclax (GVe) Versus Obinutuzumab + Ibrutinib + Venetoclax (GIVE) in Fit Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Without Del(17p) or TP53 Mutation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02950051	Intervention
104	NCT03755947	Grupo Cooperativo de Hemopatías Malignas. 2019 Apr 26. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib, Obinutuzumab and Venetoclax for Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03755947	Intervention
105	NCT02682641	Grupo Español dL. 2020 Mai 7. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib in Combination With Rituximab in Patients With Indolent Clinical Forms of MCL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02682641	Population
106	NCT02692248	Grupo Español dL. 2020 Mai 7. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib in Patients With Refractory/Relapsed Non-GCB Diffuse Large B-cell Lymphoma Non-candidates to Autologous Stem Cell Transplantation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02692248	Population
107	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	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
108	NCT02388048	Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto. 2018 Aug 1. ClinicalTrials.gov: Ofatumumab & Ibrutinib + Allogeneic Bone Marrow Transplant or Consolidation in High Risk Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02388048	Intervention
109	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
110	NCT03528941	Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto. 2020 Mai 13. ClinicalTrials.gov: The Incidence of Hepatitis B Reactivations in Patients Affected by Chronic Lymphocytic Leukemia With Ibrutinib. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03528941	Intervention
111	NCT03136497	Hackensack Meridian Health Janssen Scientific Affairs LGI. 2019 Aug 19. ClinicalTrials.gov: A Study of ABT-199 Plus Ibrutinib and Rituximab in Patients With Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03136497	Population
112	NCT02446236	Hackensack MH. 2020 Apr 14. ClinicalTrials.gov: Dose Finding Study of Ibrutinib Plus Lenalidomide / Rituximab in Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02446236	Population
113	NCT02943473	Icahn School of Medicine at Mount Sinai Pharmacyclics LLC.. 2020 Apr 2. ClinicalTrials.gov: Study on the Effect of Ibrutinib on High Risk Smoldering Multiple Myeloma Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02943473	Population
114	NCT03235544	Incyte Corporation. 2019 Sep 13. ClinicalTrials.gov: A Study of INCB050465 in Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma Previously Treated With or Without a BTK Inhibitor (CITADEL-205). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03235544	Population
115	NCT03144674	Incyte Corporation. 2019 Dez 24. ClinicalTrials.gov: A Study of INCB050465 in Subjects With Relapsed or Refractory Marginal Zone Lymphoma (CITADEL-204). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03144674	Population
116	NCT02760485	Incyte Corporation. 2020 Jan 6. ClinicalTrials.gov: A Study of Itacitinib (INCB039110) in Combination With Ibrutinib in Subjects With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02760485	Population
117	NCT03112603	Incyte Corporation. 2020 Jul 16. ClinicalTrials.gov: A Study of Ruxolitinib vs Best Available Therapy (BAT) in Patients With Steroid-refractory Chronic Graft vs. Host Disease (GvHD) After Bone Marrow Transplantation (REACH3). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03112603	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
118	NCT03424122	Incyte Corporation. 2020 Jul 20. ClinicalTrials.gov: INCB050465 in Combination With Rituximab, Bendamustine and Rituximab, or Ibrutinib in Participants With Previously Treated B-Cell Lymphoma (CITADEL-112). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03424122	Population
119	NCT02557516	Innate P. 2019 Dez 17. ClinicalTrials.gov: Combination Study of IPH2201 (Monalizumab) With Ibrutinib in Relapsed, Refractory or Previously Untreated CLL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02557516	Intervention
120	NCT04446962	Institut Curie National Cancer Institute. 2020 Jul 29. ClinicalTrials.gov: LOC-R01 Study of Lenalidomide and Ibrutinib in Association With Rituximab-Methotrexate Procarbazine Vincristin (R-MPV). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04446962	Intervention
121	NCT03469895	Institut Paoli-Calmettes CHU de Reims. 2018 Mrz 19. ClinicalTrials.gov: Autoimmune Cytopenia and BcR Inhibitors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03469895	Population
122	NCT03980002	Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital. 2019 Jun 10. ClinicalTrials.gov: A Prospective Multicenter Phase 2 Study of FCR/BR Alternating With Ibrutinib in Treatment-naive Patients With CLL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03980002	Intervention
123	NCT04398459	Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital. 2020 Jul 15. ClinicalTrials.gov: The Safety and Efficacy of Ibrutinib in Refractory/Relapsed Autoimmune Hemolytic Anemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04398459	Population
124	NCT03697512	International Extranodal Lymphoma Study Group 2020 Jun 26. ClinicalTrials.gov: MALIBU Trial - Combination of Ibrutinib and Rituximab in Untreated Marginal Zone Lymphomas. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03697512	Population
125	NCT03265717	Invectys MDA. 2020 Jul 8. ClinicalTrials.gov: DNA Plasmid Encoding a Modified Human Telomerase Reverse Transcriptase (hTERT), Invac-1 in Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03265717	Intervention
126	NCT04155710	Iovance Biotherapeutics I. 2020 Mrz 6. ClinicalTrials.gov: Study of Autologous Peripheral Blood Lymphocytes in the Treatment of Patients With CLL or SLL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04155710	Intervention
127	NCT01833039	Janssen Biotech I. 2018 Nov 7. ClinicalTrials.gov: An Open Label Treatment Use Protocol for Ibrutinib in Subjects With Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01833039	Population
128	NCT02556892	Janssen Pharmaceutical KK. 2019 Aug 14. 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	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
129	NCT04062448	Janssen Pharmaceutical KK. 2020 Jun 19. ClinicalTrials.gov: A Study of Ibrutinib in Combination With Rituximab, in Japanese Participants With Waldenstrom's Macroglobulinemia (WM). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04062448	Population
130	NCT03474679	Janssen Pharmaceutical KK. 2019 Okt 17. ClinicalTrials.gov: A Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor Ibrutinib in Participants With Steroid Dependent/Refractory Chronic Graft Versus Host Disease (cGVHD). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03474679	Population
131	NCT02169180	Janssen Pharmaceutical KK. 2017 Jan 24. ClinicalTrials.gov: Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor Ibrutinib in Participants With Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02169180	Population
132	NCT01704963	Janssen Pharmaceutical KKP. 2018 Feb 5. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Bruton's Tyrosine Kinase (Btk) Inhibitor PCI-32765 in Patients With Recurrent Mature B-Cell Neoplasms. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01704963	Population
133	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
134	NCT02638116	Janssen Research & Development L. 2016 Apr 15. ClinicalTrials.gov: A Drug Interaction Study to Assess the Effect of Omeprazole on the Pharmacokinetics of Ibrutinib in Healthy Adults. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02638116	Population
135	NCT04042376	Janssen Research & Development L. 2020 Jun 26. ClinicalTrials.gov: A Study of Ibrutinib (PCI-32765) in Chinese Participants With Relapse or Refractory Waldenstrom's Macroglobulinemia (WM). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04042376	Population
136	NCT01626651	Janssen Research & Development L. 2013 Jun 19. ClinicalTrials.gov: A Study to Assess the Effect of Ketoconazole on the Pharmacokinetics of Ibrutinib in Healthy Participants. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01626651	Population
137	NCT01763021	Janssen Research & Development L. 2013 Apr 17. ClinicalTrials.gov: A Study to Assess the Effect of Rifampin on the Pharmacokinetics of PCI-32765 in Healthy Participants. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01763021	Population
138	NCT01674322	Janssen Research & Development L. 2014 Nov 5. ClinicalTrials.gov: A Study to Determine the Absorption, Metabolism, and Routes of Excretion of (14C) Radiolabeled Ibrutinib in Healthy Male Participants. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01674322	Population
139	NCT03301207	Janssen Research & Development L. 2019 Dez 5. 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	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
140	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
141	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	Intervention
142	NCT02381080	Janssen Research & Development L. 2017 Jun 26. ClinicalTrials.gov: Interaction Study of Ibrutinib and Cytochrome P450 (CYP) 3A Inhibitors in Participants With B-cell Malignancy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02381080	Population
143	NCT02743546	Janssen Research & Development L. 2017 Nov 24. ClinicalTrials.gov: Study of the Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Efficacy of Duvortuxizumab (JNJ-64052781) Plus Ibrutinib in Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02743546	Intervention
144	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	Intervention
145	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	Intervention
146	NCT02329847	Janssen Research & Development LBS. 2020 Jul 29. 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	Intervention
147	NCT01804686	Janssen Research & Development LPL. 2020 Apr 3. ClinicalTrials.gov: A Long-term Extension Study of PCI-32765 (Ibrutinib). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01804686	Studientyp
148	NCT01969266	Janssen Research & Development LPL. 2014 Feb 13. ClinicalTrials.gov: A Pharmacokinetic Study in Healthy Participants to Assess the Pharmacokinetics and Safety of a Supratherapeutic Dose of PCI-32765 (Ibrutinib) Capsule and Solution Formulations Administered With Food. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01969266	Population
149	NCT02703272	Janssen Research & Development LPL. 2020 Jul 24. ClinicalTrials.gov: A Safety and Efficacy Study of Ibrutinib in Pediatric and Young Adult Participants With Relapsed or Refractory Mature B-cell Non-Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02703272	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
150	NCT01569750	Janssen Research & Development LPL. 2017 Aug 22. ClinicalTrials.gov: A Study Combining Ibrutinib With Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone in Patients With CD20-Positive B-Cell Non Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01569750	Population
151	NCT01611090	Janssen Research & Development LPL. 2020 Mrz 3. 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
152	NCT01974440	Janssen Research & Development LPL. 2020 Jun 26. 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
153	NCT01779791	Janssen Research & Development LPL. 2017 Jul 18. ClinicalTrials.gov: A Study of PCI-32765 (Ibrutinib) in Patients With Refractory Follicular Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01779791	Population
154	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
155	NCT01776840	Janssen Research & Development LPL. 2020 Mai 29. 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
156	NCT01855750	Janssen Research & Development LPL. 2020 Apr 13. 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
157	NCT03462719	Janssen Research & Development LPL. 2020 Jul 24. ClinicalTrials.gov: A Study of the Combination of Ibrutinib Plus Venetoclax Versus Chlorambucil Plus Obinutuzumab for the First-line Treatment of Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)/Small Lymphocytic Lymphoma (SLL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03462719	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
158	NCT01866033	Janssen Research & Development LPL. 2014 Mrz 18. ClinicalTrials.gov: A Study to Assess the Absolute Bioavailability of Oral PCI-32765 and the Effect of Grapefruit Juice on the Bioavailability of PCI-32765 in Healthy Participants. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01866033	Population
159	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
160	NCT01599949	Janssen Research & Development LPL. 2016 Jun 1. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ibrutinib, in Patients With Mantle Cell Lymphoma Who Progress After Bortezomib Therapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01599949	Population
161	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
162	NCT02437019	Janssen-Cilag Farmaceutica Ltd. 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
163	NCT03425591	Janssen-Cilag Ltd.. 2020 Jan 13. 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	Population
164	NCT02559583	Janssen-Cilag Ltd.. 2016 Jul 20. ClinicalTrials.gov: Observational Study in Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL), Multiple Myeloma (MM) and Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL) in Latin America. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02559583	Intervention
165	NCT03720561	Janssen-Cilag S. 2019 Dez 2. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate Ibrutinib Retention in Chronic Lymphocytic Leukemia Participants Treated in a Real World Setting. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03720561	Intervention
166	NCT02415608	Jason Robert Gotlib National Cancer Institute (NCI) Stanford University. 2018 Sep 20. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib in Treating Patients With Advanced Systemic Mastocytosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02415608	Population
167	NCT04439006	Jennifer Woyach National Cancer Institute (NCI) Janssen Scientific Affairs LOSUCCC. 2020 Jul 13. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib for the Treatment of COVID-19 in Patients Requiring Hospitalization. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04439006	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
168	NCT02303392	Jennifer Woyach National Cancer Institute (NCI) Karyopharm Therapeutics Inc Ohio State University Comprehensive Cancer Center. 2020 Jun 4. ClinicalTrials.gov: Selinexor and Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02303392	Population
169	NCT03447808	Jennifer Woyach National Cancer Institute (NCI) Ohio State University Comprehensive Cancer Center. 2020 Apr 24. ClinicalTrials.gov: Daratumumab and Ibrutinib in Treating Patients With Symptomatic Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03447808	Intervention
170	NCT02518555	Jennifer Woyach Pharmacyclics LLC.Ohio State University Comprehensive Cancer Center. 2020 Mrz 5. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib as an Immune Modulating Agent for Patients With Asymptomatic, High-risk CLL/SLL Risk Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02518555	Intervention
171	NCT03190330	Johnson & Johnson Private Limited. 2020 Mai 29. ClinicalTrials.gov: A Study to Assess Safety of Imbruvica™ 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	Population
172	NCT03476655	Johnson & Johnson Private Limited. 2019 Jul 26. 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	Intervention
173	NCT04115059	Jorge JC. 2019 Dez 11. ClinicalTrials.gov: Dasatinib In Waldenström Macroglobulinemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04115059	Population
174	NCT04450173	Joseph Tuscano National Cancer Institute (NCI) Pharmacyclics LLC.Genentech IUoCD. 2020 Jun 29. ClinicalTrials.gov: Obinutuzumab, Ibrutinib, and Venetoclax for the Treatment of Previously Untreated Stage II-IV Follicular Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04450173	Population
175	NCT03153202	Joshua Brody Merck Sharp & Dohme Corp.Icahn School of Medicine at Mount Sinai. 2020 Mai 21. 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	Intervention
176	NCT03331198	Juno T. 2020 Jun 2. ClinicalTrials.gov: Study Evaluating Safety and Efficacy of JCAR017 in Subjects With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) or Small Lymphocytic Lymphoma (SLL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03331198	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
177	NCT02950220	Kami Maddocks National Cancer Institute (NCI) Ohio State University Comprehensive Cancer Center. 2019 Jul 30. ClinicalTrials.gov: Pembrolizumab and Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02950220	Population
178	NCT01589302	Kami Maddocks Ohio State University Comprehensive Cancer Center. 2020 Feb 10. ClinicalTrials.gov: PCI-32765 (Ibrutinib) in Treating Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia, Small Lymphocytic Lymphoma, or B-cell Prolymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01589302	Population
179	NCT01479842	Kami Maddocks Pharmacyclics LLC.Ohio State University Comprehensive Cancer Center. 2019 Jan 7. ClinicalTrials.gov: Rituxan/Bendamustine/PCI-32765 in Relapsed DLBCL, MCL, or Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01479842	Population
180	NCT03943342	Kerry Rogers National Cancer Institute (NCI) Janssen Research & Development LOSUCCC. 2020 Jun 18. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib and Venetoclax in Treating Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia After Ibrutinib Resistance. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03943342	Population
181	NCT02427451	Kerry Rogers Ohio State University Comprehensive Cancer Center. 2019 Nov 6. 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	Intervention
182	NCT03740529	Loxo Oncology I. 2020 Mrz 13. ClinicalTrials.gov: A Study of Oral LOXO-305 in Patients With Previously Treated CLL/SLL or NHL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03740529	Population
183	NCT02689869	Ludwig-Maximilians - University of Munich Hoffmann-La Roche Janssen-Cilag. 2019 Sep 4. ClinicalTrials.gov: Combination of PCI-32765 With Obinutuzumab in Untreated Follicular Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02689869	Population
184	NCT02460276	Lund University Hospital Celgene Janssen LNLG. 2020 Apr 24. ClinicalTrials.gov: A Trial of Ibrutinib, Lenalidomide and Rituximab for Patients With Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02460276	Population
185	NCT02562898	Margaret Tempero Stand Up To Cancer Lustgarten Foundation University of California SF. 2020 Jul 16. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib Combined With Gemcitabine and Nab-Paclitaxel in Patients With Metastatic Pancreatic Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02562898	Population
186	NCT02874404	Matthew Lunning DNCINUoN. 2020 Feb 26. ClinicalTrials.gov: TGR-1202 and Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02874404	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
187	NCT04230304	Mayo Clinic National Cancer Institute 2020 Mrz 17. ClinicalTrials.gov: Daratumumab and Ibrutinib for the Treatment of Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia, DIRECT Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04230304	Population
188	NCT03506373	Mayo Clinic National Cancer Institute 2020 Feb 25. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib and Ixazomib Citrate in Treating Participants With Relapsed or Refractory Waldenstrom Macroglobulinemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03506373	Population
189	NCT02649387	Mayo Clinic National Cancer Institute 2019 Dez 30. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib in Treating Minimal Residual Disease in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia After Front-Line Therapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02649387	Intervention
190	NCT03130348	Mayo Clinic National Cancer Institute 2018 Mrz 2. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib With or Without Bortezomib and Dexamethasone in Treating Patients With Relapsed or Refractory Immunoglobulin Light Chain Amyloidosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03130348	Population
191	NCT03015792	Mayo Clinic National Cancer Institute 2020 Feb 19. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib, Lenalidomide, and Dexamethasone in Treating Patients With Multiple Myeloma Ineligible for Transplant. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03015792	Population
192	NCT02332980	Mayo Clinic National Cancer Institute 2020 Feb 19. ClinicalTrials.gov: Pembrolizumab Alone or With Idelalisib or Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Other Low-Grade B-Cell Non-Hodgkin Lymphomas. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02332980	Population
193	NCT03021460	Mayo Clinic National Cancer Institute 2020 Jul 22. ClinicalTrials.gov: Pembrolizumab and Ibrutinib in Treating Patients With Stage III-IV Melanoma That Cannot Be Removed by Surgery. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03021460	Population
194	NCT02747732	Meirav Kedmi MD Johnson & Johnson Sheba Medical Center. 2019 Apr 23. ClinicalTrials.gov: Study of Ibrutinib in Combination With Bendamustine and Rituximab for Patients With Relapsed/Refractory Aggressive BCL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02747732	Population
195	NCT04016636	Mela Osorio Maria Jose Janssen-Cilag Ltd.. 2019 Aug 20. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate Impact of Ibrutinib on the Quality of Life (QOL) in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04016636	Intervention
196	NCT02756247	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2020 Jun 11. ClinicalTrials.gov: A Clinical Trial of Buparlisib and Ibrutinib in Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02756247	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
197	NCT03877055	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2020 Mai 13. ClinicalTrials.gov: A Study of Copanlisib and Ibrutinib in Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03877055	Population
198	NCT04212013	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2020 Feb 19. ClinicalTrials.gov: A Study of Ibrutinib With Rituximab in People With Untreated Marginal Zone Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04212013	Population
199	NCT03581942	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2020 Jun 12. ClinicalTrials.gov: Copanlisib With Ibrutinib for Patients With Recurrent/ Refractory Primary Central Nervous System Lymphoma (PCNSL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03581942	Population
200	NCT03703167	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2020 Mai 1. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib With Rituximab and Lenalidomide for Patients With Recurrent/Refractory Primary or Secondary Central Nervous System Lymphoma (PCNSL/SCNSL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03703167	Population
201	NCT03295240	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2020 Jun 11. ClinicalTrials.gov: The Study of Bendamustine, Rituximab, Ibrutinib, and Venetoclax in Relapsed, Refractory Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03295240	Population
202	NCT02966730	Memorial Sloan Kettering Cancer Center Fox Chase Cancer Center. 2019 Jun 25. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib for Patients With Follicular Lymphoma Without Complete Response to Initial Chemoimmunotherapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02966730	Population
203	NCT03939182	Memorial Sloan Kettering Cancer Center Janssen Scientific Affairs LXPI. 2020 Jun 4. ClinicalTrials.gov: Abexinostat and Ibrutinib in Diffuse Large B-cell Lymphoma and Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03939182	Population
204	NCT02309580	Memorial Sloan Kettering Cancer Center Ohio State University Pharmacyclics LLC.Janssen Biotech I. 2019 Nov 7. ClinicalTrials.gov: Study of Ibrutinib in Relapsed and Refractory T-cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02309580	Population
205	NCT02315326	Memorial Sloan Kettering Cancer Center Pharmacyclics LLC.Janssen Biotech I. 2020 Mai 29. ClinicalTrials.gov: Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, Ibrutinib, in Patients With Refractory/Recurrent Primary Central Nervous System Lymphoma (PCNSL) and Refractory/Recurrent Secondary Central Nervous System Lymphoma (SCNSL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02315326	Population
206	NCT02611908	Michael Choi Pharmacyclics LLC.University of California SD. 2019 Jan 25. ClinicalTrials.gov: Obinutuzumab With High-dose Ibrutinib for the Treatment of Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia With Progressive Disease on Single Agent Ibrutinib. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02611908	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
207	NCT03422393	Michael Choi Pharmacyclics LLC.University of California SD. 2020 Jan 9. ClinicalTrials.gov: Venetoclax With High-dose Ibrutinib for CLL Progressing on Single Agent Ibrutinib. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03422393	Population
208	NCT02954406	Millennium Pharmaceuticals I. 2020 Jul 14. ClinicalTrials.gov: A Study of TAK-659 in Combination With Bendamustine (+/- Rituximab), Gemcitabine, Lenalidomide, or Ibrutinib for the Treatment of Participants With Advanced Non-Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02954406	Population
209	NCT02639910	MorphoSys AG. 2020 Jan 30. ClinicalTrials.gov: Study to Evaluate Safety and Preliminary Efficacy of Tafasitamab With Idelalisib or Venetoclax in R/R CLL/SLL Patients Pretreated With BTKi. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02639910	Population
210	NCT03642236	Nanfeng 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
211	NCT02558816	Nantes University Hospital Janssen LRPA. 2020 Mrz 13. ClinicalTrials.gov: A Trial of Obinutuzumab,GDC-0199 Plus Ibrutinib in Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02558816	Population
212	NCT03569137	Nantes University Hospital Vendee Departmental hospital center. 2018 Jun 26. ClinicalTrials.gov: Post-Ibrutinib Colitis and Intestinal Microbiota. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03569137	Intervention
213	NCT03093831	National Cancer Centre SSGHSMC. 2018 Sep 14. ClinicalTrials.gov: Phase II Study of Ibrutinib in Patients With Relapsed or Refractory Marginal Zone Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03093831	Population
214	NCT02219737	National Cancer Institute 2018 Jan 26. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02219737	Population
215	NCT03701282	National Cancer Institute 2020 Jul 31. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib and Obinutuzumab With or Without Venetoclax in Treating Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03701282	Intervention
216	NCT02159755	National Cancer Institute 2020 Apr 3. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib and Palbociclib in Treating Patients With Previously Treated Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02159755	Population
217	NCT02048813	National Cancer Institute 2020 Jun 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.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
218	NCT02443077	National Cancer Institute 2020 Jul 30. 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
219	NCT02581930	National Cancer Institute 2020 Jul 10. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib in Treating Patients With Refractory Metastatic Cutaneous Melanoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02581930	Population
220	NCT01841723	National Cancer Institute 2020 Jun 18. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed Hairy Cell Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01841723	Population
221	NCT02129062	National Cancer Institute 2017 Jan 16. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02129062	Population
222	NCT01849263	National Cancer Institute 2020 Jun 30. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01849263	Population
223	NCT02109224	National Cancer Institute 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
224	NCT03220022	National Cancer Institute 2020 Jul 13. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib, Rituximab, Etoposide, Prednisone, Vincristine Sulfate, Cyclophosphamide, and Doxorubicin Hydrochloride in Treating Patients With HIV-Positive Stage II-IV Diffuse Large B-Cell Lymphomas. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03220022	Population
225	NCT01955499	National Cancer Institute 2020 Mai 5. ClinicalTrials.gov: Lenalidomide and Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01955499	Population
226	NCT01886859	National Cancer Institute 2020 Jul 10. ClinicalTrials.gov: Lenalidomide and Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01886859	Population
227	NCT02160015	National Cancer Institute 2020 Jul 29. ClinicalTrials.gov: Lenalidomide, Ibrutinib, and Rituximab in Treating Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma That Is Metastatic or Cannot Be Removed by Surgery. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02160015	Population
228	NCT01886872	National Cancer Institute 2020 Jul 28. ClinicalTrials.gov: Rituximab and Bendamustine Hydrochloride, Rituximab and Ibrutinib, or Ibrutinib Alone in Treating Older Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01886872	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
229	NCT03737981	National Cancer Institute 2020 Jul 31. ClinicalTrials.gov: Testing The Addition of a New Anti-cancer Drug, Venetoclax, to the Usual Treatment (Ibrutinib and Obinutuzumab) in Untreated, Older Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03737981	Intervention
230	NCT01829568	National Cancer Institute (NCI) Celgene Corporation. 2020 Jun 11. ClinicalTrials.gov: Rituximab, Lenalidomide, and Ibrutinib in Treating Patients With Previously Untreated Stage II-IV Follicular Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01829568	Population
231	NCT04294641	National Cancer Institute (NCI) National Institutes of Health Clinical Center (CC). 2020 Jul 30. ClinicalTrials.gov: Front Line Ibrutinib for Newly Diagnosed Chronic Graft-Versus Host Disease. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04294641	Population
232	NCT02203526	National Cancer Institute (NCI) National Institutes of Health Clinical Center (CC). 2020 Jul 30. ClinicalTrials.gov: Phase 1 Study of Ibrutinib and Immuno-Chemotherapy Using Temozolomide, Etoposide, Doxil, Dexamethasone, Ibrutinib, Rituximab (TEDDI-R) in Primary CNS Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02203526	Population
233	NCT03964090	National Cancer Institute (NCI) National Institutes of Health Clinical Center (CC). 2020 Jun 2. ClinicalTrials.gov: Temozolomide, Etoposide, Doxil, Dexamethasone, Ibrutinib, and Rituximab (TEDDI-R) in Aggressive B-cell Lymphomas With Secondary Involvement of the Central Nervous System (CNS). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03964090	Population
234	NCT03223610	National Cancer Institute (NCI) National Institutes of Health Clinical Center (CC). 2020 Jun 9. ClinicalTrials.gov: Venetoclax, Ibrutinib, Prednisone, Obinutuzumab, and Revlimid (ViPOR) in Relapsed/Refractory B-cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03223610	Population
235	NCT02514083	National Heart LaBINNIoHCCC. 2020 Mai 11. ClinicalTrials.gov: A Phase II Study Using Ibrutinib and Short-Course Fludarabine in Previously Untreated Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (CLL/SLL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02514083	Intervention
236	NCT04209621	National Heart LaBINNIoHCCC. 2020 Jul 30. ClinicalTrials.gov: Duvelisib for Ibrutinib-Resistant Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04209621	Population
237	NCT03685708	National Heart LaBINNIoHCCC. 2020 Mai 1. 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	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
238	NCT03204188	National Heart LaBINNIoHCCC. 2020 Mai 27. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib, Fludarabine, and Pembrolizumab in High-Risk or Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03204188	Intervention
239	NCT01500733	National Heart LaBINNIoHCCC. 2020 Mrz 4. ClinicalTrials.gov: PCI-32765 for Special Cases of Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01500733	Intervention
240	NCT03702231	National Heart LaBINNIoHCCC. 2020 Mai 20. 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	Intervention
241	NCT04235036	Northside Hospital I. 2020 Jul 27. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib and Rituxan for Chronic GVHD. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04235036	Population
242	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	Intervention
243	NCT02242097	Northwestern University Janssen Scientific Affairs LNCIN. 2020 Feb 17. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib After Intensive Induction in Treating Patients With Previously Untreated Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02242097	Population
244	NCT03960840	Novartis PN. 2020 Jul 28. ClinicalTrials.gov: CD19-specific CAR-T Cells in CLL/SLL and DLBCL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03960840	Intervention
245	NCT03876028	Novartis PN. 2020 Jan 21. ClinicalTrials.gov: Study of Tisagenlecleucel in Combination With Ibrutinib in r/r Diffuse Large B-cell Lymphoma Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03876028	Population
246	NCT03570892	Novartis PN. 2020 Jul 29. ClinicalTrials.gov: Tisagenlecleucel in Adult Patients With Aggressive B-cell Non-Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03570892	Population
247	NCT03400176	Novartis PN. 2020 Jun 22. ClinicalTrials.gov: VAY736 in Combination With Ibrutinib in Patients With CLL on Ibrutinib. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03400176	Intervention
248	NCT02005289	Ohio State University Comprehensive Cancer Center MorphoSys AG. 2020 Mrz 4. 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	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
249	NCT03525925	Ohio State University Comprehensive Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2019 Okt 25. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib and Nivolumab in Treating Participants With Metastatic Solid Tumors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03525925	Population
250	NCT02940301	Ohio State University Comprehensive Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2019 Dez 11. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib and Nivolumab in Treating Patients With Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02940301	Population
251	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	Intervention
252	NCT02736617	OHSU Knight Cancer Institute Genentech INCINOHaSU. 2020 Apr 28. ClinicalTrials.gov: Obinutuzumab in Combination With Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02736617	Population
253	NCT02827617	Oncology Institute of Southern Switzerland. 2019 Dez 12. 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	Intervention
254	NCT02757040	Peking University People's Hospital Beijing Hospital. 2016 Apr 29. ClinicalTrials.gov: Combination of Ibrutinib and As2O3 in the Treatment of CLL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02757040	Intervention
255	NCT02471391	Peter MacCallum Cancer Centre. 2015 Aug 31. ClinicalTrials.gov: ABT-199 & Ibrutinib in Mantle Cell Lymphoma (AIM). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02471391	Population
256	NCT04234061	Peter MacCallum Cancer Centre. 2020 Jul 1. ClinicalTrials.gov: Clinical Trial to Assess The Efficacy and Safety of the Combination of Tisagenlecleucel And Ibrutinib in Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04234061	Population
257	NCT03280160	PETHEMA Foundation. 2020 Mai 20. ClinicalTrials.gov: Protocol GELLC-7: Ibrutinib Followed by Ibrutinib Consolidation in Combination With Ofatumumab. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03280160	Intervention
258	NCT02403271	Pharmacyclics LLC. 2019 Jan 3. ClinicalTrials.gov: A Multi-Center Study of Ibrutinib in Combination With MEDI4736 in Subjects With Relapsed or Refractory Solid Tumors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02403271	Population
259	NCT02264574	Pharmacyclics LLC. 2019 Nov 19. ClinicalTrials.gov: A Multi-Center Study of Ibrutinib in Combination With Obinutuzumab Versus Chlorambucil in Combination With Obinutuzumab in Patients With Treatment naive CLL or SLL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02264574	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
260	NCT02599324	Pharmacyclics LLC. 2020 Jul 9. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate Ibrutinib Combination Therapy in Patients With Selected Gastrointestinal and Genitourinary Tumors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02599324	Population
261	NCT01325701	Pharmacyclics LLC. 2017 Mrz 31. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy Study of a BTK Inhibitor in Subjects With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01325701	Population
262	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	Intervention
263	NCT01105247	Pharmacyclics LLC. 2014 Mrz 31. ClinicalTrials.gov: Safety of PCI-32765 in Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01105247	Intervention
264	NCT02947347	Pharmacyclics LLC. 2020 Jul 10. ClinicalTrials.gov: Study of Ibrutinib and Rituximab in Treatment Naïve Follicular Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02947347	Population
265	NCT01980654	Pharmacyclics LLC. 2019 Apr 16. ClinicalTrials.gov: Study of Ibrutinib in Combination With Rituximab in Previously Untreated Subjects With Follicular Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01980654	Population
266	NCT02351037	Pharmacyclics LLC. 2018 Aug 14. ClinicalTrials.gov: Study of Ibrutinib in Subjects With Acute Myeloid Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02351037	Population
267	NCT02436668	Pharmacyclics LLC. 2019 Aug 13. 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
268	NCT01962792	Pharmacyclics LLC. 2019 Apr 8. ClinicalTrials.gov: Study of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor in Combination With Carfilzomib (Kyprolis®) in Subjects With Relapsed or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01962792	Population
269	NCT02195869	Pharmacyclics LLC. 2019 Jul 11. ClinicalTrials.gov: Study of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor in Subjects With Chronic Graft Versus Host Disease. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02195869	Population
270	NCT01478581	Pharmacyclics LLC. 2020 Mrz 10. ClinicalTrials.gov: Study of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor in Subjects With Relapsed or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01478581	Population
271	NCT00849654	Pharmacyclics LLC. 2013 Mai 22. ClinicalTrials.gov: Study of the Safety and Tolerability of PCI-32765 in Patients With Recurrent B Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00849654	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
272	NCT02401048	Pharmacyclics LLC.AstraZeneca Janssen Research & Development L. 2019 Jun 27. ClinicalTrials.gov: A Multi-Center Study of Ibrutinib in Combination With MEDI4736 in Subjects With Relapsed or Refractory Lymphomas. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02401048	Population
273	NCT02142049	Pharmacyclics LLC.Celgene Corporation. 2019 Feb 5. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib and Lenalidomide With Dose Adjusted EPOCH-R in Subjects With Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02142049	Population
274	NCT02548962	Pharmacyclics LLC.Celgene Corporation. 2019 Nov 21. ClinicalTrials.gov: Study of Ibrutinib in Combination With Pomalidomide and Dexamethasone in Subjects With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02548962	Population
275	NCT01744691	Pharmacyclics LLC.Janssen Research & Development L. 2017 Feb 27. ClinicalTrials.gov: A Multicenter Phase 2 Study of Ibrutinib in Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) or Small Lymphocytic Lymphoma (SLL) With 17p Deletion. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01744691	Population
276	NCT01578707	Pharmacyclics LLC.Janssen Research & Development L. 2019 Dez 18. 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
277	NCT02959944	Pharmacyclics LLC.Janssen Research & Development L. 2020 Jul 14. 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
278	NCT02910583	Pharmacyclics LLC.Janssen Research & Development L. 2019 Nov 7. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib Plus Venetoclax in Subjects With Treatment-naive Chronic Lymphocytic Leukemia /Small Lymphocytic Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02910583	Intervention
279	NCT02165397	Pharmacyclics LLC.Janssen Research & Development L. 2020 Mai 5. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib With Rituximab in Adults With Waldenström's Macroglobulinemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02165397	Population
280	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
281	NCT01722487	Pharmacyclics LLC.Janssen Research & Development L. 2017 Nov 30. ClinicalTrials.gov: Open-label Phase 3 BTK Inhibitor Ibrutinib vs Chlorambucil Patients 65 Years or Older With Treatment-naive CLL or SLL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01722487	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
282	NCT03790332	Pharmacyclics LLC.Janssen Research & Development L. 2020 Mai 20. ClinicalTrials.gov: Phase ½ Dose Finding and Safety Study of Ibrutinib in Pediatric Subjects With Chronic Graft Versus Host Disease (cGVHD). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03790332	Population
283	NCT01109069	Pharmacyclics LLC.Janssen Research & Development L. 2020 Mai 27. ClinicalTrials.gov: Safety and Tolerability Study of PCI-32765 in B Cell Lymphoma and Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01109069	Intervention
284	NCT03112174	Pharmacyclics LLC.Janssen Research & Development L. 2020 Jul 31. ClinicalTrials.gov: Study of Ibrutinib Combined With Venetoclax in Subjects With Mantle Cell Lymphoma (SYMPATICO). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03112174	Population
285	NCT01980628	Pharmacyclics LLC.Janssen Research & Development L. 2019 Okt 16. ClinicalTrials.gov: Study of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor in Subjects With Relapsed/Refractory Marginal Zone Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01980628	Population
286	NCT02077166	Pharmacyclics LLC.Janssen Research & Development LCC. 2020 Jul 10. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib in Combination With Lenalidomide and Rituximab in Participants With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02077166	Population
287	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	Intervention
288	NCT01236391	Pharmacyclics LLC.J. 2015 Aug 28. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of PCI-32765 in Participants With Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma (MCL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01236391	Population
289	NCT03229200	Pharmacyclics SG. 2020 Mrz 30. ClinicalTrials.gov: Extended Treatment Protocol for Subjects Continuing to Benefit From Ibrutinib. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03229200	Population
290	NCT02902965	Pharmacyclics Switzerland GmbH Janssen Research & Development L. 2020 Mrz 16. ClinicalTrials.gov: Study of Ibrutinib in Combination With Bortezomib and Dexamethasone in Subjects With Relapsed/Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02902965	Population
291	NCT03323151	PrECOG LLCT. 2020 Jun 1. ClinicalTrials.gov: A Study of Ixazomib and Ibrutinib in Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03323151	Population
292	NCT03129828	Prof.Dr.Clemens Schmitt Charite University BGJL. 2019 Aug 6. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib, Bortezomib and Rituximab-CHOP for the Treatment of Elderly Patients With CD20+ DLBCL, IPI Ö%Ñ 2. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03129828	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
293	NCT02623010	Rabin Medical Center. 2019 Nov 6. ClinicalTrials.gov: Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor Ibrutinib as Maintenance Treatment in Elderly Patients With Primary CNS Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02623010	Population
294	NCT02927964	Robert Lowsky Janssen LNIoHNTLaLSRTFSU. 2020 Jul 7. ClinicalTrials.gov: TLR9 Agonist SD-101, Ibrutinib, and Radiation Therapy in Treating Patients With Relapsed or Refractory Grade 1-3A Follicular Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02927964	Population
295	NCT02884453	Royal Marsden NHS Foundation. 2019 Sep 18. ClinicalTrials.gov: Proof-of-concept Study of Ibrutinib in c-MYC and HER2 Amplified Oesophagogastric Carcinoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02884453	Population
296	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	Intervention
297	NCT04025593	Ruijin H. 2020 Mrz 11. ClinicalTrials.gov: Biomarker Guided Treatment in DLBCL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04025593	Population
298	NCT03949062	Ruijin H. 2020 Mrz 20. ClinicalTrials.gov: Study Evaluating the Safety and Efficacy of iR2 in Untreated and Unfit Elderly Patients With DLBCL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03949062	Population
299	NCT04061850	Samsung Medical Center. 2020 Mrz 18. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib for Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04061850	Population
300	NCT02670616	Samsung Medical Center. 2019 Mai 24. ClinicalTrials.gov: Study of Ibrutinib in Combination With Rituximab-CHOP in Epstein-Barr Virus-positive Diffuse Large B-cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02670616	Population
301	NCT04129710	Second Affiliated Hospital SoMZU. 2019 Okt 17. ClinicalTrials.gov: A Trial to Compare Ibrutinib Versus Lenalidomide in Combination With MRE-chemotherapy for Adult Patients With Recurrent/Refractory Primary Central Nervous System Lymphoma (PCNSL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04129710	Population
302	NCT03198026	Sidney Kimmel Cancer Center at Thomas Jefferson University Genentech IPLTJU. 2020 Jan 18. ClinicalTrials.gov: Obinutuzumab and Ibrutinib as Front Line Therapy in Treating Patients With Indolent Non-Hodgkin's Lymphomas. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03198026	Population
303	NCT02955628	Singapore General Hospital Janssen L. 2017 Feb 14. ClinicalTrials.gov: RICE-ibrutinib in Relapsed DLBCL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02955628	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
304	NCT02635074	Steven E.Coutre National Cancer Institute (NCI) Stanford University. 2018 Mai 14. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib, Idarubicin and Cytarabine in Treating Patients With Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02635074	Population
305	NCT03045328	Steven E.Coutre Stanford University. 2020 Jul 7. ClinicalTrials.gov: Venetoclax and Ibrutinib in Patients With Relapsed/Refractory CLL or SLL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03045328	Population
306	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 \geq 30 ml/Min Who Have Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (RR-CLL) With or Without TP53 Aberrations. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03226301	Population
307	NCT02352558	Sumitomo Dainippon Pharma Oncology I. 2020 Jul 21. ClinicalTrials.gov: A Study of BBI608 in Adult Patients With Advanced, Refractory Hematologic Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02352558	Population
308	NCT03572634	Sumitomo Dainippon Pharma Oncology I. 2020 Jul 10. ClinicalTrials.gov: Phase ½ Study of TP-0903 (an Inhibitor of AXL Kinase) in Patients With Previously Treated CLL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03572634	Population
309	NCT02912754	Sunnybrook Health Sciences Centre. 2017 Mrz 13. ClinicalTrials.gov: Ruxolitinib Combined With Ibrutinib in Chronic Lymphocytic Leukemia Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02912754	Intervention
310	NCT03708003	Swiss Group for Clinical Cancer Research. 2020 Mrz 13. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib lead-in Followed by Venetoclax Plus Ibrutinib in Patients With RR CLL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03708003	Population
311	NCT02356458	Swiss Group for Clinical Cancer Research European Mantle Cell Lymphoma Network. 2020 Apr 24. ClinicalTrials.gov: Combination of Ibrutinib and Bortezomib to Treat Patients With Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02356458	Population
312	NCT02451111	Swiss Group for Clinical Cancer Research Nordic Lymphoma Group. 2020 Jun 30. ClinicalTrials.gov: Rituximab With or Without Ibrutinib for Patients With Advanced Follicular Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02451111	Population
313	NCT02742090	TG Therapeutics I. 2020 Jul 8. ClinicalTrials.gov: Evaluate the Efficacy and Safety of TGR-1202 in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia Who Are Intolerant to Prior Therapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02742090	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
314	NCT04016805	TG Therapeutics I. 2020 Jul 8. ClinicalTrials.gov: Study to Assess the Efficacy and Safety of Ublituximab and Umbralisib in Subjects With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Currently Treated With Ibrutinib or Venetoclax. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04016805	Intervention
315	NCT02013128	TG Therapeutics I. 2019 Okt 2. ClinicalTrials.gov: Ublituximab + Ibrutinib in Select B-cell Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02013128	Intervention
316	NCT02301156	TG Therapeutics I. 2020 Jul 8. 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
317	NCT02006485	TG Therapeutics I. 2019 Nov 5. ClinicalTrials.gov: Ublituximab in Combination With TGR-1202 +/- Ibrutinib or Bendamustine in Patients With B-cell Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02006485	Intervention
318	NCT04094051	The First Affiliated Hospital with Nanjing Medical University Xian-Janssen Pharmaceutical Ltd.. 2019 Sep 18. ClinicalTrials.gov: Observational Study of CLL/SLL Treatment and Ibrutinib Treatment of CLL/SLL in Routine Clinical Practice. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04094051	Intervention
319	NCT02055924	The Lymphoma Academic Research Org. 2018 Okt 11. ClinicalTrials.gov: Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibition in B-cell Lymphomas. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02055924	Population
320	NCT02542514	The Lymphoma Academic Research Org. 2020 Mrz 13. ClinicalTrials.gov: Study of Ibrutinib in Patients With Relapsed or Refractory Primary Central Nervous Lymphoma or Intraocular Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02542514	Population
321	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	Intervention
322	NCT04061512	University College L.J.L. 2019 Aug 19. ClinicalTrials.gov: Rituximab and Ibrutinib (RI) Versus Dexamethasone, Rituximab and Cyclophosphamide (DRC) as Initial Therapy for Waldenström's Macroglobulinaemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04061512	Population
323	NCT03751410	University Hospital. 2018 Dez 19. ClinicalTrials.gov: Chronic Ibrutinib Therapy Effect on Left Atrial Function. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03751410	Intervention
324	NCT03399513	University Hospital Muenster Janssen-Cilag. 2020 Jan 9. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib and Standard Immuno-Chemotherapy in Younger, High-Risk Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03399513	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
325	NCT02824159	University Hospital T. 2020 Jul 30. ClinicalTrials.gov: Association Between Side Effects Occurrence and Concentrations of Ibrutinib and Idelalisib. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02824159	Intervention
326	NCT02899078	University of California DPL. 2020 Feb 25. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib and Nivolumab in Treating Patients With Previously-Treated Metastatic Kidney Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02899078	Population
327	NCT03088878	University of California SDCIfRMCOTI. 2020 Jul 8. ClinicalTrials.gov: A Study of Cirmtuzumab and Ibrutinib in Patients With B-Cell Lymphoid Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03088878	Population
328	NCT02315768	University of California SDPL. 2020 Feb 17. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib in Combination With GA101 (Obinutuzumab) in Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02315768	Intervention
329	NCT03646461	University of California SDPL. 2020 Mrz 10. ClinicalTrials.gov: Trial of Ibrutinib Combined With Nivolumab or Cetuximab to Treat Recurrent/Metastatic HNSCC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03646461	Population
330	NCT02626884	University of Cologne. 2020 Apr 6. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib in Relapsed Nodular Lymphocyte-predominant Hodgkin Lymphoma (NLPHL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02626884	Population
331	NCT03617484	University of Michigan Rogel Cancer Center. 2020 Jun 22. ClinicalTrials.gov: Bortezomib in Combination With Ibrutinib in Ibrutinib Relapsed Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03617484	Population
332	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	Population
333	NCT02640209	University of Pennsylvania. 2020 Mai 7. ClinicalTrials.gov: Pilot Trial Of Autologous T Cells Engineered To Express Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor (CART19) In Combination With Ibrutinib In Patients With Relapsed Or Refractory CD19+ Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Or Small Lymphocytic Lymphoma (SLL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02640209	Population
334	NCT02758665	University of Ulm German CLL Study Group Roche Pharma AG Janssen-Cilag Ltd.AbbVie. 2020 Apr 1. ClinicalTrials.gov: Trial of Ibrutinib Plus Venetoclax Plus Obinutuzumab in Patients With CLL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02758665	Intervention
335	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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
336	NCT02207062	University of Washington National Cancer Institute (NCI) Janssen Pharmaceuticals. 2020 Jul 15. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Transformed Indolent B-cell Non-Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02207062	Population
337	NCT03379428	US Oncology Research AbbVie Pharmacyclics LLC.. 2020 Feb 10. ClinicalTrials.gov: Trial of Ibrutinib Plus Trastuzumab in HER2-amplified Metastatic Breast Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03379428	Population
338	NCT02869633	Vanderbilt-Ingram Cancer Center National Cancer Institute 2019 Okt 24. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib in Treating Patients With Refractory or Relapsed Lymphoma After Donor Stem Cell Transplant. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02869633	Population
339	NCT03370185	Verastem I. 2020 Mai 15. ClinicalTrials.gov: Phase 2 Study of Duvelisib in Previously Treated Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia /Small Lymphocytic Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03370185	Population
340	NCT02643667	Washington University School of Medicine Pharmacyclics LLC.. 2020 Mrz 16. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib as Neoadjuvant Therapy in Localized Prostate Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02643667	Population
341	NCT03679624	Weill Medical College of Cornell University Janssen Scientific Affairs LMC. 2020 Jul 21. ClinicalTrials.gov: Daratumumab Plus Ibrutinib in Patients With Waldenström's Macroglobulinemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03679624	Population
342	NCT04274738	X4 Pharmaceuticals. 2020 Jun 24. ClinicalTrials.gov: A Study of Mavorixafor in Combination With Ibrutinib in Participants With Waldenström's Macroglobulinemia (WM) Whose Tumors Express Mutations in MYD88 and CXCR4. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04274738	Population
<i>EU Clinical Trials Register</i>			
343	2018-002179-17	AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG. 2020 Jan 6. ClinicalTrialsRegister.eu: A Prospective, Open-Label, Single Arm, Phase 2, Multi-Center Study Evaluating the Efficacy of Venetoclax Plus Ibrutinib in Subjects with T-cell Prolymphocytic Leukemia. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002179-17	Population
344	2014-000440-15	Acerta Pharma BV. 2014 Mai 14. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase ½, 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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
345	2015-005317-68	Acerta Pharma BV. 2016 Mai 16. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2 Study of the Efficacy and Safety of ACP-196 in Subjects with Relapsed/Refractory CLL and Intolerant of Ibrutinib Therapy. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005317-68	Population
346	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
347	2018-002625-38	ADC Therapeutics SA. 2018 Dez 11. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase ½ Open-Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Loncastuximab Tesirine and Ibrutinib in Patients with Advanced Diffuse Large B-Cell Lymphoma or Mantle Cell Lymphoma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002625-38	Population
348	2018-001366-42	BeiGene L. 2018 Nov 7. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3, Randomized Study of Zanubrutinib (BGB-3111) Compared with Ibrutinib in Patients with Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001366-42	Population
349	2016-002980-33	BeiGene Ltd.. 2017 Feb 21. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3, Randomized, Open-Label, Multicenter Study Comparing the Efficacy and Safety of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitors BGB-3111 and Ibrutinib in Subjects with Waldenström's Macr.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002980-33	Population
350	2014-003056-31	Celgene Corporation. 2015 Mai 18. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase ½ Study to Determine the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Single Agent CC-122 and the Combinations of CC-122 and Ibrutinib and CC-122 and Obinutuzumab in Subjects with Chronic Lymph.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003056-31	Intervention
351	2015-003516-21	Celgene International II Sàrl. 2016 Apr 13. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase ½, open label, multicenter study to assess the safety and tolerability of durvalumab (anti-PD-L1 antibody) as monotherapy and in combination therapy in subjects with lymphoma or chronic l.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003516-21	Intervention
352	2015-003429-32	Charité - Univ. 2017 Feb 9. ClinicalTrialsRegister.eu: Ibrutinib (Imbruvica®), Bortezomib (Velcade®) s.c., Rituximab, CHOP for the treatment of elderly patients (age 61-80 years) with CD20+ diffuse large B-cell lymphoma, IPI 20%. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003429-32	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
353	2014-003740-13	CHU dN. 2015 Sep 11. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase I/II trial of Obinutuzumab, ABT-199 (GDC-0199) plus Ibrutinib in Relapsed / Refractory Mantle Cell Lymphoma patients -OAsIs. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003740-13	Population
354	2015-005572-17	CHU TOUL. 2016 Feb 22. ClinicalTrialsRegister.eu: Assessment in real life of the association and its determinants between adverse events, and plasma concentrations of two protein kinases inhibitors: Ibrutinib (IMBRUVICA®) and idelalisib (ZYDELIG®). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005572-17	Intervention
355	2014-002714-23	Fondazione GIME. 2015 Jan 7. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase 2 multicenter study to assess the activity and the safety of front-line Ibrutinib plus Rituximab (IR) in unfit patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002714-23	Studientyp
356	2016-004937-26	Fundación PETH. 2017 Jul 13. ClinicalTrialsRegister.eu: A multicenter, non-randomized, open label study to evaluate the efficacy and security of Ibrutinib followed by ofatumumab consolidation in previously untreated patients with Chronic Lymphocytic Leu.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004937-26	Intervention
357	2015-005390-21	GELTAMO. 2016 Feb 19. ClinicalTrialsRegister.eu: Multicentric phase II trial to evaluate the efficacy and safety of Ibrutinib in combination with rituximab, gemcitabine, oxaliplatin and dexamethasone followed by Ibrutinib maintenance in patients w.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005390-21	Population
358	2015-004158-17	GELTAMO (Grupo Cooperativo Español de Llinfoma/Trasplante Autólogo de Médula. 2016 Feb 15. ClinicalTrialsRegister.eu: Multicentric phase II trial to evaluate the efficacy and safety of Ibrutinib in combination with rituximab in patients with indolent clinical forms of Mantle Cell Lymphoma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004158-17	Population
359	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 $\hat{O}\% \hat{N} 30$ 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
360	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 ≥ 3) AML and high risk myelodysplasia (MDS) https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002855-85	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
361	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
362	2012-000711-88	Janssen-Cilag International NV. 2012 Sep 13. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2, Multicenter, Single-Arm, Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Single-Agent Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, Ibrutinib, in Subjects with Mantle Cell Lymphoma Who Progressed. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000711-88	Population
363	2012-004225-24	Janssen-Cilag International NV. 2013 Jan 15. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3b, Multicenter, Open-label, PCI-32765 (Ibrutinib) Long-term Extension Study. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004225-24	Studientyp
364	2012-000601-74	Janssen-Cilag International NV. 2014 Jan 24. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Controlled, Open-Label, Multicenter Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, Ibrutinib, Versus Temsirolimus in Subjects with Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000601-74	Population
365	2012-004056-11	Janssen-Cilag International NV. 2014 Jan 30. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, PCI-32765 (Ibrutinib), in Combination with Bendamustine and Rituximab (BR) in Subjects with Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004056-11	Population
366	2013-000959-40	Janssen-Cilag International NV. 2013 Aug 2. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, PCI-32765 (Ibrutinib), in Combination with Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, and Vinorelbine. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000959-40	Population
367	2013-003093-27	Janssen-Cilag International NV. 2013 Dez 18. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor, PCI-32765 (Ibrutinib), in Combination with Either Bendamustine and Rituximab (BR) or Rituximab and Bendamustine. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003093-27	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
368	2017-004699-77	Janssen-Cilag International NV. 2018 Jun 4. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Open-label, Phase 3 study of the Combination of Ibrutinib plus Venetoclax versus Chlorambucil plus Obinutuzumab for the First-line Treatment of Subjects with Chronic Lymphocytic Leuke.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004699-77	Intervention
369	2016-000259-28	Janssen-Cilag International NV. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Open-label, Safety and Efficacy Study of Ibrutinib in Pediatric and Young Adult Patients With Relapsed or Refractory Mature B-cell non-Hodgkin Lymphoma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000259-28	Population
370	2014-005299-26	Janssen-Cilag International NV. 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
371	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
372	2012-000600-15	Janssen-Cilag International NV. 2012 Sep 5. ClinicalTrialsRegister.eu: Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 3 Study of Ibrutinib, a Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, in Combination with Bendamustine and Rituximab (BR) in Subjects With Relapsed or.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000600-15	Population
373	2015-005008-27	Kite Pharma I. 2018 Aug 16. 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
374	2018-001923-38	Kite Pharma I. 2019 Mai 6. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase ½ 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
375	2014-005164-15	Klinikum der Univ. 2015 Dez 22. ClinicalTrialsRegister.eu: A prospective multicenter Phase 2 Study of the Chemotherapy-free Combination of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor, PCI-32765 (Ibrutinib) in Combination with Obinutuzumab (GA 101) in Patients.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005164-15	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
376	2014-001363-12	Klinikum der Univ. 2016 Mrz 24. ClinicalTrialsRegister.eu: autologous Transplantation after a Rituximab/Ibrutinib/Ara-c containing iNduction in Generalized mantle cell Lymphoma Ö_‘ a randomized European MCL Network trial. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001363-12	Population
377	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	Intervention
378	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
379	2015-002915-14	MorphoSys AG. 2015 Dez 30. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase II, Two Cohort, Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Safety and Preliminary Efficacy of MOR00208 Combined with Idelalisib or Venetoclax in Patients with Relapsed or Refractory CLL/.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002915-14	Population
380	2013-005541-36	Nordic Lymphoma Group. 2014 Nov 27. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase II trial of ibrutinib, lenalidomide and rituximab for patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005541-36	Population
381	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
382	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
383	2016-002966-29	Novartis Pharma AG. 2019 Mrz 29. ClinicalTrialsRegister.eu: Tisagenlecleucel versus standard of care in adult patients with relapsed or refractory aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma: A randomized, open label, phase III trial (BELINDA). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002966-29	Population
384	2013-005478-22	Pharmacyclics I. 2014 Jul 4. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study of Ibrutinib or Placebo in Combination With Rituximab in Subjects with Previously Treated WaldenstromÖ_Ts Macroglobulinemia. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005478-22	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
385	2012-003967-23	Pharmacyclics I. 2013 Feb 5. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Multicenter, Open-label, Phase 3 Study of the Bruton ^o _Ts Tyrosine Kinase Inhibitor PCI-32765 versus Chlorambucil in Patients 65 Years or Older with Treatment-naive Chronic Lymphocytic L.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003967-23	Intervention
386	2012-003968-44	Pharmacyclics I. 2013 Feb 5. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-label Extension Study in Patients 65 Years or Older with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) or Small Lymphocytic Lymphoma (SLL) Who Participated in Study PCYC-1115-CA (PCI-32765 versus Chlo.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003968-44	Studientyp
387	2010-022939-11	Pharmacyclics I. 2011 Mai 17. ClinicalTrialsRegister.eu: Multicenter phase 2 study of Bruton ^o _Ts tyrosine kinase (Btk) inhibitor, PCI-32765, in relapsed or refractory mantle cell lymphoma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022939-11	Population
388	2013-004341-17	Pharmacyclics LLC. 2014 Okt 16. ClinicalTrialsRegister.eu: A Multicenter Open-Label Phase 1b/2 Study of the Bruton ^o _Ts Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, Ibrutinib, in Combination with Lenalidomide and Rituximab in Subjects with Relapsed or Refractory Diffuse.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004341-17	Population
389	2013-003561-34	Pharmacyclics LLC. 2014 Jan 7. ClinicalTrialsRegister.eu: A Multicenter, Open-Label, Phase 2 Study of the Bruton ^o _Ts Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, Ibrutinib, in Subjects with Relapsed/Refractory Marginal Zone Lymphoma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003561-34	Population
390	2016-003202-14	Pharmacyclics LLC. 2017 Apr 12. ClinicalTrialsRegister.eu: A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 3 Study of the Bruton ^o _Ts Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, Ibrutinib, in Combination with Rituximab versus Placebo in Combination wit.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003202-14	Population
391	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
392	2015-002191-25	Pharmacyclics LLC. 2016 Mrz 31. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized Multicenter Study of Ibrutinib in Combination with Pomalidomide and Dexamethasone in Subjects with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002191-25	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
393	2016-003286-26	Pharmacyclics LLC. 2017 Apr 18. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Double-Blind Phase 3 Study of Ibrutinib in Combination With Corticosteroids versus Placebo in Combination With Corticosteroids in Subjects with New Onset Chronic Graft Versus Host Dis.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003286-26	Population
394	2015-000905-38	Pharmacyclics LLC. 2015 Dez 17. ClinicalTrialsRegister.eu: A randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled, Phase 3 study of the Bruton's Tyrosine Kinase inhibitor ibrutinib in combination with nab-paclitaxel and gemcitabine versus placebo in c.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000905-38	Population
395	2014-002069-31	Pharmacyclics LLC. 2014 Nov 11. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Multicenter, Open-label, Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor Ibrutinib in Combination with Obinutuzumab versus Chlorambucil in Combination with Obinutuzumab in Sub.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002069-31	Intervention
396	2012-004476-19	Pharmacyclics LLC. 2013 Jan 25. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-label, Single arm, Multicenter Phase 2 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor PCI-32765 (Ibrutinib) in Patients with Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Cell Ly.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004476-19	Population
397	2017-004558-41	Pharmacyclics LLC. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase 1/2 Dose Finding, Safety and Efficacy Study of Ibrutinib in Pediatric Subjects with Chronic Graft Versus Host Disease (cGVHD). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004558-41	Population
398	2016-002293-12	Pharmacyclics LLC. 2017 Mrz 6. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase 2 study of the combination of ibrutinib plus venetoclax in subjects with treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia / small lymphocytic lymphoma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002293-12	Intervention
399	2017-000129-12	Pharmacyclics LLC. 2017 Okt 10. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase 3 Study of Ibrutinib in Combination with Venetoclax in Subjects with Mantle Cell Lymphoma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000129-12	Population
400	2012-000694-23	Pharmacyclics LLC an Abbvie Company. 2012 Aug 8. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Multicenter, Open-label, Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor Ibrutinib versus Ofatumumab in Patients with Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000694-23	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
401	2015-005105-36	Pharmacyclics SG. 2016 Mai 26. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-label study of Ibrutinib in Combination with Bortezomib and Dexamethasone in Subjects with Relapsed or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005105-36	Population
402	2016-004356-30	Pharmacyclics Switzerland GmbH aAc. 2020 Mrz 11. 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	Population
403	2015-000832-13	Plymouth Hospitals NHS. 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
404	2018-003465-33	Polish Lymphoma Research Group -. 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
405	2016-003579-22	Roche Farma SA. 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
406	2014-003893-17	SAKK SGfCCR. 2017 Nov 23. ClinicalTrialsRegister.eu: Combination of ibrutinib and bortezomib followed by ibrutinib maintenance to treat patients with relapsed and refractory mantle cell lymphoma; a multicenter Phase I/II trial. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003893-17	Population
407	2015-001487-19	Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK). 2016 Apr 7. ClinicalTrialsRegister.eu: Rituximab with or without Ibrutinib for untreated patients with advanced follicular lymphoma in need of therapy. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001487-19	Population
408	2015-005525-39	The Royal Marsden NHS Foundation. 2016 Mai 19. ClinicalTrialsRegister.eu: Proof-of-concept study of ibrutinib in c-MYC and HER2 amplified gastrooesophageal carcinoma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005525-39	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
409	2016-004718-90	Therapeutics TG. 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
410	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
411	2017-003256-22	Universitätsklinikum M. 2018 Mrz 22. ClinicalTrialsRegister.eu: Ibrutinib and Standard Immuno-Chemotherapy (R-CHOEP-14) In Younger, High-Risk Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003256-22	Population
412	2019-001261-33	University College London. 2019 Nov 5. ClinicalTrialsRegister.eu: Randomised phase II/III study of Rituximab and Ibrutinib (RI) versus Dexamethasone, Rituximab and Cyclophosphamide (DRC) as initial therapy for Waldenström's macroglobulinaemia. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001261-33	Population
413	2015-004606-41	University Hospital Ulm. 2016 Aug 11. ClinicalTrialsRegister.eu: A PROSPECTIVE, OPEN-LABEL, MULTICENTRE PHASE-II TRIAL OF IBRUTINIB PLUS VENETOCLAX PLUS OBINUTUZUMAB IN PHYSICALLY FIT (CIRS $\hat{=}$ 6 & NORMAL CREATININE CLEARANCE) OR UNFIT (CIRS >6 OR CREATININE CLEAR.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004606-41	Intervention
414	2017-004362-95	University Hospital Ulm. 2019 Apr 12. ClinicalTrialsRegister.eu: Efficacy of first line Bortezomib, Rituximab, Ibrutinib (B-RI) for patients with treatment naive Waldenström's Macroglobulinemia. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004362-95	Population
415	2012-003631-36	University of Birmingham. 2015 Feb 10. ClinicalTrialsRegister.eu: CALiBRe: Assessment of the Mechanism of Action of idelalisib (CAL-101) in B-cell Receptor Pathway Inhibition in CLL. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003631-36	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
416	2012-003608-11	University of Birmingham. 2014 Feb 20. ClinicalTrialsRegister.eu: IciCLLe: Assessment of the Mechanism of Action of Ibrutinib (PCI-32765) in B-cell Receptor Pathway Inhibition in CLL. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003608-11	Intervention
417	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
418	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 Richter's Syndrome (RS) and a platform for initial investigation. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004401-40	Intervention
419	2015-004936-36	University of Cologne. 2016 Nov 8. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase 3 multicenter, randomized, prospective, open-label trial of standard chemoimmunotherapy (FCR/BR) versus rituximab plus venetoclax (RVE) versus obinutuzumab (GA101) plus venetoclax (GVE) vs. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004936-36	Intervention
420	2013-003211-22	University of Cologne. 2014 Mrz 31. ClinicalTrialsRegister.eu: A Placebo-Controlled, Double-Blind, Randomized, Multicenter, Three Arm Phase III Trial to Compare the Efficacy and Safety of Ibrutinib vs. Placebo in Previously Untreated Binet Stage A CLL Patients. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003211-22	Intervention
421	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	Intervention
422	2014-000569-35	University of Cologne. 2014 Dez 29. ClinicalTrialsRegister.eu: A prospective, open-label, multicentre phase-II trial to evaluate the efficacy and safety of a sequential regimen of bendamustine followed by GA101 and ibrutinib (BIG) followed by ibrutinib and GA1. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000569-35	Intervention
423	2014-000590-39	University of Cologne. 2016 Jan 25. ClinicalTrialsRegister.eu: A prospective, open-label, multicentre phase-II trial to evaluate the efficacy and safety of a sequential regimen of bendamustine followed by ofatumumab and ibrutinib followed by ibrutinib and ofat. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000590-39	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
424	2015-003128-30	University of Cologne. 2016 Mai 19. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase II trial of the Btk-inhibitor Ibrutinib in patients with relapsed nodular lymphocyte-predominant Hodgkin Lymphoma (NLPHL). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003128-30	Population
425	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
<i>International Clinical Trials Registry Platform (WHO)</i>			
426	NCT03873493	AbbVie. WHO ICTRP: A Study Evaluating the Efficacy of Venetoclax Plus Ibrutinib in Subjects With T-cell Prolymphocytic Leukemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03873493	Population
427	NCT04375397	AbbVie. WHO ICTRP: Study of Oral Ibrutinib Capsules to Assess Respiratory Failure in Adult Participants With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) and Pulmonary Injury. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04375397	Population
428	NCT04477486	AbbVie. WHO ICTRP: Study to Assess Effect of Oral Venetoclax Tablet in Combination With Oral Ibrutinib Capsule on Best Overall Response of Complete Response in Adult Japanese Participants With Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04477486	Population
429	EUCTR2015-005317-68-GB	Acerta Pharma BV. WHO ICTRP: A Phase 2 Study of the Efficacy and Safety of ACP-196 in Subjects with Relapsed/Refractory CLL and Intolerant of Ibrutinib Therapy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005317-68-GB	Population
430	EUCTR2014-005530-64-GB	Acerta Pharma BV. WHO ICTRP: 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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005530-64-GB	Population
431	NCT02735876	Acerta Pharma BV. WHO ICTRP: A Study of Acalabrutinib in Combination With Rituximab Versus Ibrutinib Versus Acalabrutinib in Subjects With Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02735876	Population
432	NCT02717611	Acerta Pharma BV. WHO ICTRP: A Study of ACP-196 (Acalabrutinib) in Subjects With Relapsed/Refractory CLL and Intolerant of Ibrutinib Therapy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02717611	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
433	NCT03684694	ADC Therapeutics SA. WHO ICTRP: Safety and Efficacy Study of Loncastuximab Tesirine + Ibrutinib in Diffuse Large B-Cell or Mantle Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03684694	Population
434	NCT03478514	Alliance Foundation. WHO ICTRP: Phase II Palbociclib +Ibrutinib in Mantle Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03478514	Population
435	NCT03702725	Alliance Foundation. WHO ICTRP: Study of Ibrutinib in Combination With Revlimid/Dexamethasone in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03702725	Population
436	NCT02321540	Anderson Cancer Center. WHO ICTRP: A Phase I/II Study of Ibrutinib in Previously Treated Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutant Non-Small Cell Lung Cancer. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02321540	Population
437	NCT02801578	Anderson Cancer Center. WHO ICTRP: A Study of Different Doses of Ibrutinib in Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02801578	Intervention
438	NCT04189757	Anderson Cancer Center. WHO ICTRP: Acalabrutinib for the Treatment of Ibrutinib-Intolerant Mantle Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04189757	Population
439	NCT01880567	Anderson Cancer Center. WHO ICTRP: Ibrutinib and Rituximab in Treating Patients With Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma or Older Patients With Newly Diagnosed Mantle Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01880567	Population
440	NCT03207555	Anderson Cancer Center. WHO ICTRP: Ibrutinib as Early Therapy in Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03207555	Intervention
441	NCT02532257	Anderson Cancer Center. WHO ICTRP: Ibrutinib in Combination With Rituximab and Lenalidomide in Treating Patients With Previously Untreated, Stage II-IV Follicular Lymphoma or Marginal Zone Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02532257	Population
442	NCT03282396	Anderson Cancer Center. WHO ICTRP: Ibrutinib in Treating Participants With Untreated High Risk Smoldering Mantle Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03282396	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
443	NCT03232307	Anderson Cancer Center. WHO ICTRP: Ibrutinib Plus Rituximab and Lenalidomide in Treating Elderly Participants With Newly Diagnosed Mantle Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03232307	Population
444	NCT02272686	Anderson Cancer Center. WHO ICTRP: Ibrutinib Post Stem Cell Transplantation (SCT) in Double-Hit B-Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02272686	Population
445	NCT02007044	Anderson Cancer Center. WHO ICTRP: Ibrutinib With or Without Rituximab in Treating Patients With Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02007044	Population
446	NCT02629809	Anderson Cancer Center. WHO ICTRP: Ibrutinib, Fludarabine Phosphate, Cyclophosphamide, and Obinutuzumab in Treating Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02629809	Intervention
447	NCT02427620	Anderson Cancer Center. WHO ICTRP: Ibrutinib, Rituximab, and Consolidation Chemotherapy in Treating Young Patients With Newly Diagnosed Mantle Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02427620	Population
448	NCT03710772	Anderson Cancer Center. WHO ICTRP: Ibrutinib, Rituximab, Venetoclax, and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Newly Diagnosed Mantle Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03710772	Population
449	NCT03770416	Anderson Cancer Center. WHO ICTRP: Nivolumab and Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Central Nervous System Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03770416	Population
450	NCT02420912	Anderson Cancer Center. WHO ICTRP: Nivolumab and Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed, Refractory, or High-Risk Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia, Small Lymphocytic Lymphoma, or Richter Transformation. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02420912	Intervention
451	NCT03219047	Anderson Cancer Center. WHO ICTRP: Patient-Derived Xenografts in Personalizing Treatment for Patients With Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03219047	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
452	NCT01520519	Anderson Cancer Center. WHO ICTRP: 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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01520519	Studientyp
453	NCT01752426	Anderson Cancer Center. WHO ICTRP: 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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01752426	Intervention
454	NCT02636322	Anderson Cancer Center. WHO ICTRP: Smart Start: A Phase II Study of Rituximab, Lenalidomide, and Ibrutinib. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02636322	Population
455	NCT02950038	Anderson Cancer Center. WHO ICTRP: Study of Ibrutinib Followed by Ibrutinib in Combination With Nivolumab in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02950038	Population
456	NCT02269085	Anderson Cancer Center. WHO ICTRP: Trial of PCI-32765 (BTK Inhibitor) in Combination With Carfilzomib in Relapse/Refractory Mantle Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02269085	Population
457	NCT03128879	Anderson Cancer Center. WHO ICTRP: Venetoclax and Ibrutinib in Treating Participants With High-Risk Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03128879	Intervention
458	NCT02756897	Anderson Cancer Center. WHO ICTRP: Venetoclax and Ibrutinib in Treating Patients With Chronic or Small Lymphocytic Leukemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02756897	Intervention
459	NCT03267186	Andrew R. WHO ICTRP: Ibrutinib in Preventing Acute Leukemia in Patients After Reduced-Intensity Conditioning and Stem Cell Transplant. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03267186	Population
460	NCT03149315	Ann & Robert HLCH. WHO ICTRP: Inhibition of Anaphylaxis by Ibrutinib. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03149315	Intervention
461	NCT04419389	Aprea T. WHO ICTRP: APR-246 in Combination With Ibrutinib or Venetoclax-R in Subjects With TP53-Mutant R/R Non Hodgkin Lymphomas (NHL). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04419389	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
462	NCT01644253	Aptevo T. WHO ICTRP: Phase 1b Safety and Efficacy Study of TRU-016. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01644253	Intervention
463	NCT04260217	Ascentage Pharma Group Inc.. WHO ICTRP: APG-2575 Single Agent or in Combination With Ibrutinib or Rituximab in Patients With Waldenström Macroglobulinemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04260217	Population
464	NCT02780830	AstraZeneca. WHO ICTRP: AZD2014 Plus Novel Anti-Cancer Agents in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02780830	Population
465	ACTRN12615000551594	Australasian Leukaemia and Lymphoma Group. WHO ICTRP: A Phase II Study of Ibrutinib, Rituximab and mini-CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone) therapy in very elderly patients with newly diagnosed Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12615000551594	Population
466	ACTRN12618001541291	Australasian Leukaemia and Lymphoma Group. 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	Intervention
467	NCT02824029	Barbara Ann Karmanos Cancer Institute. WHO ICTRP: Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02824029	Population
468	NCT02455297	Bayer. WHO ICTRP: Phase IIa Study of Copanlisib in Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma (MCL). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02455297	Population
469	NCT03734016	BeiGene. WHO ICTRP: A Study of Zanubrutinib (BGB-3111) Versus Ibrutinib in Participants With Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03734016	Population
470	NCT04116437	BeiGene. WHO ICTRP: Zanubrutinib (BGB-3111) in Participants With Previously Treated B-Cell Lymphoma Intolerant of Prior Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor (BTKi) Treatment. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04116437	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
471	EUCTR2018-001366-42-FR	BeiGene L. WHO ICTRP: A study of Zanubrutinib Compared with Ibrutinib in patients with Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001366-42-FR	Population
472	EUCTR2018-001366-42-ES	BeiGene L. WHO ICTRP: A study of Zanubrutinib Compared with Ibrutinib in patients with Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001366-42-ES	Population
473	EUCTR2016-002980-33-DE	BeiGene Ltd.. WHO ICTRP: A Phase 3, Randomized, Open-Label, Multicenter Study Comparing the Efficacy and Safety of the medications BGB-3111 and Ibrutinib in Subjects with Waldenström's Macroglobulinemia (WM). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002980-33-DE	Population
474	NCT02759016	Boehringer I. WHO ICTRP: 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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02759016	Population
475	NCT02553941	Brian J. WHO ICTRP: Ibrutinib and Azacitidine for Treatment of Higher Risk Myelodysplastic Syndrome. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02553941	Population
476	NCT02997761	Brian J. WHO ICTRP: Ibrutinib and Blinatumomab in Treating Patients With Relapsed or Refractory B Acute Lymphoblastic Leukemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02997761	Population
477	NCT03359460	Brian J. WHO ICTRP: Ibrutinib and Lenalidomide in Treating Patients With Myelodysplastic Syndrome. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03359460	Population
478	NCT02414022	Canadian Cancer Trials Group. WHO ICTRP: Economic Analysis of Alliance A041202 CLL Study. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02414022	Intervention
479	NCT02436707	Canadian Cancer Trials Group. WHO ICTRP: Novel Combination Therapy in the Treatment of Relapsed and Refractory Aggressive B-Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02436707	Population
480	NCT03535350	Case Comprehensive Cancer Center. WHO ICTRP: Ibrutinib With Radiation and Temozolomide in Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03535350	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
481	NCT02406742	Celgene. WHO ICTRP: A Phase ½, Open-label, Dose Finding Study to Evaluate CC-122 in Combination With Ibrutinib and Obinutuzumab in Subjects With Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02406742	Intervention
482	NCT03310619	Celgene. WHO ICTRP: A Safety and Efficacy Trial of JCAR017 Combinations in Subjects With Relapsed/Refractory B-cell Malignancies (PLATFORM). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03310619	Population
483	NCT02733042	Celgene. WHO ICTRP: A Study to Determine Dose, Safety, and Efficacy of Durvalumab as Monotherapy and in Combination Therapy in Subjects With Lymphoma or Chronic Lymphocytic Leukemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02733042	Intervention
484	NCT02341781	Celgene. WHO ICTRP: Observational Study of Lenalidomide in Subjects With Mantle Cell Lymphoma Who Failed Ibrutinib Treatment. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02341781	Population
485	EUCTR2014-003056-31-AT	Celgene Corporation. WHO ICTRP: A clinical study to determine how the drug CC-122 works in the body and to see if it is safe and if it works, when given alone, or in combination with Ibrutinib, or in combination with Obinutuzumab, for people who have Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003056-31-AT	Intervention
486	EUCTR2015-003516-21-GB	Celgene International II Sàrl. WHO ICTRP: A study to assess the safety and tolerability of durvalumab as monotherapy and in combination therapy in people with lymphoma or chronic lymphocytic leukemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003516-21-GB	Intervention
487	NCT03514017	Center and Research Institute. WHO ICTRP: Ibrutinib and PD-1 Blockade in High Risk Lymphocytic Leukemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03514017	Intervention
488	NCT03332498	Center and Research Institute. WHO ICTRP: Pembrolizumab in Combination With Ibrutinib for Advanced, Refractory Colorectal Cancers. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03332498	Population
489	NCT02575300	Center and Research Institute. WHO ICTRP: Phase II Study of Ibrutinib in Advanced Carcinoid and Pancreatic Neuroendocrine Tumors. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02575300	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
490	EUCTR2015-003429-32-DE	Charité - Univ. WHO ICTRP: Ibrutinib (Imbruvica®), Bortezomib (Velcade®) s.c., Rituximab, CHOP for the treatment of elderly patients (age 61-80 years) with CD20+ diffuse large B-cell lymphoma, IPI≥2. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003429-32-DE	Population
491	KCT0004518	Chonnam National University Hospital Hwasun Hospital. WHO ICTRP: Clinical efficacy and safety of IBER salvage treatment followed by ibrutinib maintenance for transplant-ineligible patients with relapsed or refractory primary central nervous system lymphoma (PCNSL): a multicenter, single-arm, prospective phase II study. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0004518	Population
492	NCT04263480	Christian B. WHO ICTRP: Efficacy of Carfilzomib in Combination With Ibrutinib in Waldenström's Macroglobulinemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04263480	Population
493	NCT03620903	Christian B. WHO ICTRP: Efficacy of First Line B-RI for Treatment Naive Waldenström's Macroglobulinemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03620903	Population
494	EUCTR2014-003740-13-FR	CHU dN. WHO ICTRP: A phase I/II trial of Obinutuzumab, ABT-199 (GDC-0199) plus Ibrutinib in Relapsed / Refractory Mantle Cell Lymphoma patients - OAsIs. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003740-13-FR	Population
495	EUCTR2015-005572-17-FR	CHU TOUL. WHO ICTRP: Assessment in real life between adverse events, and plasma concentrations of two drugs used in blood cancer: Ibrutinib (IMBRUVICA _T «) and idelalisib (ZYDELIG _T «). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005572-17-FR	Intervention
496	NCT03440567	City of Hope Medical Center. WHO ICTRP: Avelumab, Utomilumab, Rituximab, Ibrutinib, and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma or Mantle Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03440567	Population
497	NCT02744612	City of Hope Medical Center. WHO ICTRP: Ibrutinib and Brentuximab Vedotin in Treating Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02744612	Population
498	NCT03479268	City of Hope Medical Center. WHO ICTRP: Pevonedistat and Ibrutinib in Treating Participants With Relapsed or Refractory CLL or Non-Hodgkin Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03479268	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
499	NCT03129828	Clemens S. WHO ICTRP: Ibrutinib, Bortezomib and Rituximab-CHOP for the Treatment of Elderly Patients With CD20+ DLBCL, IPI = 2. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03129828	Population
500	NCT02419560	Craig Portell MD. WHO ICTRP: Optimal Dose Finding Study ABT-199 and Ibrutinib in MCL. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02419560	Population
501	NCT02268851	Dana-Farber Cancer Institute. WHO ICTRP: A Phase I/II Safety and Efficacy Study of the PI3K-delta Inhibitor TGR-1202 and Ibrutinib in Patients With CLL or MCL. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02268851	Intervention
502	NCT02251548	Dana-Farber Cancer Institute. WHO ICTRP: A Phase II Study of Ibrutinib Plus FCR in Previously Untreated, Younger Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02251548	Intervention
503	NCT02537613	Dana-Farber Cancer Institute. WHO ICTRP: A Study of Ibrutinib + Obinutuzumab in Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02537613	Population
504	NCT03225716	Dana-Farber Cancer Institute. WHO ICTRP: A Study of Ulocuplumab And Ibrutinib in Symptomatic Patients With Mutated CXCR4 Waldenstrom's Macroglobulinemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03225716	Population
505	NCT02787369	Dana-Farber Cancer Institute. WHO ICTRP: ACY-1215 in Combination With BCR Pathway Inhibitors in Relapsed CLL. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02787369	Population
506	NCT04043845	Dana-Farber Cancer Institute. WHO ICTRP: ERK 1/2 Signaling in Ibrutinib Resistant B-cell Malignancies. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04043845	Intervention
507	NCT01614821	Dana-Farber Cancer Institute. WHO ICTRP: Ibrutinib (PCI-32765) in Waldenstrom's Macroglobulinemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01614821	Population
508	NCT04273139	Dana-Farber Cancer Institute. WHO ICTRP: Ibrutinib + Venetoclax in Untreated WM. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04273139	Population
509	NCT04421560	Dana-Farber Cancer Institute. WHO ICTRP: Pembrolizumab, Ibrutinib and Rituximab in PCNSL. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04421560	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
510	NCT02604511	Dana-Farber Cancer Institute. WHO ICTRP: Study of Ibrutinib in Patients With Symptomatic, Previously Untreated Waldenstrom's Macroglobulinemia, and Impact on Tumor Genomic Evolution Using Whole Genome Sequencing. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02604511	Population
511	NCT03454165	Dartmouth-Hitchcock Medical Center. WHO ICTRP: A Study of BNC105P Combined With Ibrutinib. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03454165	Intervention
512	NCT03689894	Dartmouth-Hitchcock Medical Center. WHO ICTRP: Ibrutinib Plus Rituximab for cGVHD Following Allo-SCT. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03689894	Population
513	NCT04066920	Deok-Hwan Y. WHO ICTRP: IBER Salvage Treatment Followed by Ibrutinib Maintenance for Relapsed or Refractory PCNSL. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04066920	Population
514	DRKS00009776	Dreyling M. WHO ICTRP: Autologous Transplantation After a Rituximab/Ibrutinib/Ara-c Containing iNduction in Generalized Mantle Cell Lymphoma - a Randomized European Mcl Network Trial. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00009776	Population
515	NCT02614508	Emory University. WHO ICTRP: Buparlisib and Ofatumumab or Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02614508	Population
516	NCT02973399	Esanex Inc.. WHO ICTRP: Efficacy and Safety of SNX-5422 Added to an Established Dose of Ibrutinib in CLL. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02973399	Intervention
517	NCT02914327	Esanex Inc.. WHO ICTRP: Safety and Activity of SNX-5422 Plus Ibrutinib in CLL. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02914327	Intervention
518	NCT03827603	Eugene N. WHO ICTRP: Ibrutinib in Steroid Refractory Autoimmune Hemolytic Anemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03827603	Population
519	NCT04407845	European Georges PH. WHO ICTRP: Atrial Fibrillation in Patients Receiving Ibrutinib. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04407845	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
520	NCT03633045	Federal State Budgetary Institution. WHO ICTRP: Observational Study of Ibrutinib Use in CLL. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03633045	Intervention
521	NCT03731234	Fondazione Italiana Linfomi ONLU. WHO ICTRP: Ibrutinib + R-CHOP Followed by Ibrutinib Maintenance. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03731234	Intervention
522	NCT02670317	Fondazione Italiana Linfomi ONLU. WHO ICTRP: Phase II Study About Combination CHOP-21, Obinutuzumab and Ibrutinib in Untreated Young High Risk DLBCL Patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02670317	Population
523	NCT02662296	Fred Hutchinson Cancer Research Center. WHO ICTRP: 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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02662296	Population
524	NCT04010968	French Innovative Leukemia Org. WHO ICTRP: Evaluation of Risk-Adapted and MRD-Driven Strategy for Untreated Fit Patients With Intermediate Risk Chronic Lymphocytic Leukemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04010968	Population
525	NCT03734198	French Innovative Leukemia Org. WHO ICTRP: Evaluation of the Safety and Efficacy of the Association of Ibrutinib and Daratumumab in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia With p53 Dysfunction. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03734198	Population
526	NCT02666898	French Innovative Leukemia Org. WHO ICTRP: Phase II Trial GA101 Inbrutinib B CLL. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02666898	Intervention
527	NCT03502876	French Innovative Leukemia Org. WHO ICTRP: Tolerance and Resistance to Ibrutinib in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03502876	Intervention
528	EUCTR2016-004937-26-ES	Fundación PETH. WHO ICTRP: A study to evaluate the efficacy and safety of ibrutinib and ofatumumab in untreated patients with chronic lymphocytic leukemia or small cell lymphocytic lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004937-26-ES	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
529	EUCTR2015-005390-21-ES	GELTAMO. WHO ICTRP: Multicentric phase II trial to evaluate the efficacy and safety of Ibrutinib in combination with rituximab, gemcitabine, oxaliplatin and dexamethasone followed by Ibrutinib maintenance in patients with refractory/relapsed non-GCB diffuse large B-cell lymphoma non candidates to ASCT. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005390-21-ES	Population
530	EUCTR2015-004158-17-ES	GELTAMO (Grupo Cooperativo Español de Linfoma/Trasplante Autólogo de Médula. WHO ICTRP: Multicentric phase II trial to evaluate the efficacy and safety of Ibrutinib in combination with rituximab in patients with indolent clinical forms of Mantle Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004158-17-ES	Population
531	NCT02956382	Georgetown University. WHO ICTRP: Ibrutinib and Venetoclax in Relapsed and Refractory Follicular Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02956382	Population
532	NCT02200848	Georgetown University. WHO ICTRP: Phase I Study of Lenalidomide, Rituximab and Ibrutinib in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02200848	Population
533	DRKS00011771	German CLL Study Group. WHO ICTRP: A Phase 3 Multicenter, Randomized, Prospective, Open-label Trial of Standard Chemoimmunotherapy (FCR/BR) Versus Rituximab Plus Venetoclax (RvE) Versus Obinutuzumab (GA101) Plus Venetoclax (GvE) Versus Obinutuzumab Plus Ibrutinib Plus Venetoclax (GIVE) in Fit Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Without Del(17p) or TP53 Mutation. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00011771	Intervention
534	NCT02863718	German CLL Study Group. WHO ICTRP: Ibrutinib in Previously Untreated Binet Stage A Chronic Lymphocytic Leukemia With Risk of Disease Progression. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02863718	Intervention
535	NCT02345863	German CLL Study Group. WHO ICTRP: Sequential Regimen of Bendamustin [B] Followed by GA101 and Ibrutinib [I] in CLL Patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02345863	Intervention
536	NCT02689141	German CLL Study Group. WHO ICTRP: Sequential Regimen of Bendamustin-Debulking Followed by Ofatumumab and Ibrutinib in CLL Patients (CLL2-BIO). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02689141	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
537	NCT03755947	Grupo Cooperativo de Hemopatías Malignas. WHO ICTRP: Ibrutinib, Obinutuzumab and Venetoclax for Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03755947	Intervention
538	NCT02682641	Grupo Español dL. WHO ICTRP: Ibrutinib in Combination With Rituximab in Patients With Indolent Clinical Forms of MCL. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02682641	Population
539	NCT02692248	Grupo Español dL. WHO ICTRP: Ibrutinib in Patients With Refractory/Relapsed Non-GCB Diffuse Large B-cell Lymphoma Non-candidates to Autologous Stem Cell Transplantation. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02692248	Population
540	NCT02582320	Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto. WHO ICTRP: Clinical-biological Characteristics and Outcome of Chronic Lymphocytic Leukemia Under Ibrutinib-named Patient Program. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02582320	Intervention
541	NCT02388048	Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto. WHO ICTRP: Ofatumumab & Ibrutinib + Allogeneic Bone Marrow Transplant or Consolidation in High Risk Chronic Lymphocytic Leukemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02388048	Intervention
542	NCT02232386	Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto. WHO ICTRP: Phase 2 Study to Assess Activity & Safety of Front-line Ibrutinib + Rituximab in Unfit Chronic Lymphocytic Leukemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02232386	Studientyp
543	NCT03528941	Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto. WHO ICTRP: The Incidence of Hepatitis B Reactivations in Patients Affected by Chronic Lymphocytic Leukemia With Ibrutinib. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03528941	Intervention
544	NCT03136497	Hackensack MH. WHO ICTRP: A Study of ABT-199 Plus Ibrutinib and Rituximab in Patients With Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03136497	Population
545	NCT02446236	Hackensack MH. WHO ICTRP: Dose Finding Study of Ibrutinib Plus Lenalidomide / Rituximab in Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02446236	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
546	NTR6249	HOVON Data Center. WHO ICTRP: A prospective, multicenter, phase-II trial of ibrutinib plus venetoclax in patients with creatinine clearance \geq 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
547	EUCTR2015-002855-85-NL	HOVON Foundation. WHO ICTRP: A randomized study to assess the tolerability and efficacy of the addition of ibrutinib to 10-day decitabine treatment in patients with AML and high risk myelodysplasia (MDS), UNFIT for intensive chemotherapy, aged \geq 66 years. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002855-85-NL	Population
548	EUCTR2016-002599-29-DK	HOVON Foundation. WHO ICTRP: A trial evaluating treatment with ibrutinib plus venetoclax in patients with creatinine clearance = 30 ml/min who have relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia (RR-CLL). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002599-29-DK	Population
549	NCT02943473	Icahn School of Medicine at Mount Sinai. WHO ICTRP: Study on the Effect of Ibrutinib on High Risk Smoldering Multiple Myeloma Patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02943473	Population
550	EUCTR2017-002773-19-BE	Incyte Corporation. WHO ICTRP: A study evaluating the impact of Itacitinib when added to Ibrutinib for the treatment of relapsed or refractory diffuse large B-Cell lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002773-19-BE	Population
551	EUCTR2017-002773-19-GB	Incyte Corporation. WHO ICTRP: A study evaluating the impact of Itacitinib when added to Ibrutinib for the treatment of relapsed or refractory diffuse large B-Cell lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002773-19-GB	Population
552	NCT02760485	Incyte Corporation. WHO ICTRP: A Study of Itacitinib (INCB039110) in Combination With Ibrutinib in Subjects With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02760485	Population
553	NCT03112603	Incyte Corporation. WHO ICTRP: 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). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03112603	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
554	NCT03424122	Incyte Corporation. WHO ICTRP: INCB050465 in Combination With Rituximab, Bendamustine and Rituximab, or Ibrutinib in Participants With Previously Treated B-Cell Lymphoma (CITADEL-112). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03424122	Population
555	NCT02557516	Innate P. WHO ICTRP: Combination Study of IPH2201 (Monalizumab) With Ibrutinib in Relapsed, Refractory or Previously Untreated CLL. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02557516	Intervention
556	NCT04446962	Institut C. WHO ICTRP: LOC-R01 Study of Lenalidomide and Ibrutinib in Association With Rituximab-Methotrexate Procarbazine Vincristin (R-MPV). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04446962	Intervention
557	NCT03469895	Institut P. WHO ICTRP: Autoimmune Cytopenia and BcR Inhibitors. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03469895	Population
558	NCT03980002	Institute of Hematology;Blood DH. WHO ICTRP: A Prospective Multicenter Phase 2 Study of FCR/BR Alternating With Ibrutinib in Treatment-naive Patients With CLL. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03980002	Intervention
559	NCT04398459	Institute of Hematology;Blood DH. WHO ICTRP: The Safety and Efficacy of Ibrutinib in Refractory/Relapsed Autoimmune Hemolytic Anemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04398459	Population
560	NCT03697512	International Extranodal Lymphoma Study Group. WHO ICTRP: MALIBU Trial - Combination of Ibrutinib and Rituximab in Untreated Marginal Zone Lymphomas. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03697512	Population
561	NCT01833039	Janssen Biotech I. WHO ICTRP: An Open Label Treatment Use Protocol for Ibrutinib in Subjects With Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01833039	Population
562	JPRN-JapicCTI-163120	Janssen Pharmaceutical KK. WHO ICTRP: A Study of Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor Ibrutinib in Participants with Treatment-naive Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-163120	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
563	NCT02556892	Janssen Pharmaceutical KK. WHO ICTRP: A Study of Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor Ibrutinib in Participants With Treatment-naive Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02556892	Intervention
564	NCT04062448	Janssen Pharmaceutical KK. WHO ICTRP: A Study of Ibrutinib in Combination With Rituximab, in Japanese Participants With Waldenstrom's Macroglobulinemia (WM). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04062448	Population
565	JPRN-JapicCTI-183913	Janssen Pharmaceutical KK. 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
566	NCT03474679	Janssen Pharmaceutical KK. 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=NCT03474679	Population
567	NCT01704963	Janssen Pharmaceutical KK. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Bruton's Tyrosine Kinase (Btk) Inhibitor PCI-32765 in Patients With Recurrent Mature B-Cell Neoplasms. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01704963	Population
568	JPRN-JapicCTI-183936	Janssen Pharmaceutical KK. 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
569	JPRN-UMIN000021963	Janssen Pharmaceutical KK. WHO ICTRP: Special Drug Use-Results Survey for IMBRUVICA Capsules 140 mg. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000021963	Intervention
570	JPRN-UMIN000028130	Janssen Pharmaceutical KK. WHO ICTRP: Special Drug-Use Results Survey of IMBRUVICA Capsules 140 mg (relapsed or refractory mantle cell lymphoma [MCL]). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000028130	Population
571	NCT02169180	Janssen Pharmaceutical KK. WHO ICTRP: Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor Ibrutinib in Participants With Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02169180	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
572	NCT02390609	Janssen R;Development LLC. WHO ICTRP: A Crossover Study to Evaluate the Bioavailability of Ibrutinib Suspension and Sprinkle Formulations Compared to Capsules in Healthy Adults. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02390609	Population
573	NCT02638116	Janssen R;Development LLC. WHO ICTRP: A Drug Interaction Study to Assess the Effect of Omeprazole on the Pharmacokinetics of Ibrutinib in Healthy Adults. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02638116	Population
574	NCT01804686	Janssen R;Development LLC. WHO ICTRP: A Long-term Extension Study of PCI-32765 (Ibrutinib). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01804686	Studientyp
575	NCT01969266	Janssen R;Development LLC. WHO ICTRP: A Pharmacokinetic Study in Healthy Participants to Assess the Pharmacokinetics and Safety of a Supratherapeutic Dose of PCI-32765 (Ibrutinib) Capsule and Solution Formulations Administered With Food. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01969266	Population
576	NCT02703272	Janssen R;Development LLC. WHO ICTRP: A Safety and Efficacy Study of Ibrutinib in Pediatric and Young Adult Participants With Relapsed or Refractory Mature B-cell Non-Hodgkin Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02703272	Population
577	NCT01569750	Janssen R;Development LLC. WHO ICTRP: A Study Combining Ibrutinib With Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone in Patients With CD20-Positive B-Cell Non Hodgkin Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01569750	Population
578	NCT04042376	Janssen R;Development LLC. WHO ICTRP: A Study of Ibrutinib (PCI-32765) in Chinese Participants With Relapse or Refractory Waldenstrom's Macroglobulinemia (WM). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04042376	Population
579	NCT01611090	Janssen R;Development LLC. WHO ICTRP: A Study of Ibrutinib in Combination With Bendamustine and Rituximab in Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01611090	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
580	NCT01974440	Janssen R;Development LLC. WHO ICTRP: 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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01974440	Population
581	NCT01973387	Janssen R;Development LLC. WHO ICTRP: A Study of PCI-32765 (Ibrutinib) Versus Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Leukemia/Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01973387	Population
582	NCT01776840	Janssen R;Development LLC. WHO ICTRP: 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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01776840	Population
583	NCT01855750	Janssen R;Development LLC. WHO ICTRP: 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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01855750	Population
584	NCT01866033	Janssen R;Development LLC. WHO ICTRP: A Study to Assess the Absolute Bioavailability of Oral PCI-32765 and the Effect of Grapefruit Juice on the Bioavailability of PCI-32765 in Healthy Participants. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01866033	Population
585	NCT01626651	Janssen R;Development LLC. WHO ICTRP: A Study to Assess the Effect of Ketoconazole on the Pharmacokinetics of Ibrutinib in Healthy Participants. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01626651	Population
586	NCT01763021	Janssen R;Development LLC. WHO ICTRP: A Study to Assess the Effect of Rifampin on the Pharmacokinetics of PCI-32765 in Healthy Participants. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01763021	Population
587	NCT01674322	Janssen R;Development LLC. WHO ICTRP: A Study to Determine the Absorption, Metabolism, and Routes of Excretion of (14C) Radiolabeled Ibrutinib in Healthy Male Participants. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01674322	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
588	NCT01820936	Janssen R;Development LLC. WHO ICTRP: A Study to Determine the Effect of Food on the Pharmacokinetics of PCI-32765. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01820936	Population
589	NCT02329847	Janssen R;Development LLC. WHO ICTRP: A Study to Evaluate Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Preliminary Efficacy of the Combination of Ibrutinib With Nivolumab in Participants With Hematologic Malignancies. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02329847	Intervention
590	NCT03301207	Janssen R;Development LLC. WHO ICTRP: 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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03301207	Intervention
591	NCT02271438	Janssen R;Development LLC. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Effects of Ibrutinib on Cardiac Repolarization in Healthy Participants. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02271438	Population
592	NCT01599949	Janssen R;Development LLC. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ibrutinib, in Patients With Mantle Cell Lymphoma Who Progress After Bortezomib Therapy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01599949	Population
593	NCT01767948	Janssen R;Development LLC. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Pharmacokinetics of PCI-32765 in Participants With Varying Degrees of Hepatic Impairment. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01767948	Intervention
594	NCT02381080	Janssen R;Development LLC. WHO ICTRP: Interaction Study of Ibrutinib and Cytochrome P450 (CYP) 3A Inhibitors in Participants With B-cell Malignancy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02381080	Population
595	NCT02743546	Janssen R;Development LLC. WHO ICTRP: Study of the Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Efficacy of Duvortuxizumab (JNJ-64052781) Plus Ibrutinib in Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02743546	Intervention
596	NCT02877225	Janssen R;Development LLC. WHO ICTRP: Study to Assess the Bioequivalence of Ibrutinib 140 Milligram (mg) Tablet to 140 mg IMBRUVICA Capsule. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02877225	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
597	NCT02841150	Janssen R;Development LLC. WHO ICTRP: Study to Assess the Bioequivalence of Ibrutinib 560- Milligram (mg) Tablet to Four 140 -mg IMBRUVICA Capsules. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02841150	Intervention
598	NCT02437019	Janssen-Cilag Farmaceutica Ltd. WHO ICTRP: Early Access Program (EAP) for Ibrutinib in Participants With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02437019	Population
599	EUCTR2012-004225-24-GB	Janssen-Cilag International NV. WHO ICTRP:.. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004225-24-GB	Studientyp
600	EUCTR2012-000601-74-SE	Janssen-Cilag International NV. WHO ICTRP: A 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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000601-74-SE	Population
601	EUCTR2012-000600-15-BE	Janssen-Cilag International NV. WHO ICTRP: A Study of Ibrutinib in Combination with Bendamustine and Rituximab in Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000600-15-BE	Population
602	EUCTR2013-003093-27-BE	Janssen-Cilag International NV. WHO ICTRP: 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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003093-27-BE	Population
603	EUCTR2012-004097-26-BE	Janssen-Cilag International NV. WHO ICTRP: A Study of PCI-32765 (Ibrutinib) in Patients with Refractory Follicular Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004097-26-BE	Population
604	EUCTR2012-004056-11-SE	Janssen-Cilag International NV. WHO ICTRP: 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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004056-11-SE	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
605	EUCTR2013-000959-40-HU	Janssen-Cilag International NV. WHO ICTRP: 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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000959-40-HU	Population
606	EUCTR2017-004699-77-NL	Janssen-Cilag International NV. WHO ICTRP: A study of the Combination of Ibrutinib plus Venetoclax versus Chlorambucil plus Obinutuzumab for the First-line Treatment of Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)/Small Lymphocytic Lymphoma (SLL). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004699-77-NL	Intervention
607	EUCTR2017-004699-77-CZ	Janssen-Cilag International NV. WHO ICTRP: A study of the Combination of Ibrutinib plus Venetoclax versus Chlorambucil plus Obinutuzumab for the First-line Treatment of Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)/Small Lymphocytic Lymphoma (SLL). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004699-77-CZ	Intervention
608	EUCTR2017-004699-77-GB	Janssen-Cilag International NV. WHO ICTRP: A study of the Combination of Ibrutinib plus Venetoclax versus Chlorambucil plus Obinutuzumab for the First-line Treatment of Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)/Small Lymphocytic Lymphoma (SLL). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004699-77-GB	Intervention
609	EUCTR2017-004699-77-SE	Janssen-Cilag International NV. WHO ICTRP: A study of the Combination of Ibrutinib plus Venetoclax versus Chlorambucil plus Obinutuzumab for the First-line Treatment of Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)/Small Lymphocytic Lymphoma (SLL). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004699-77-SE	Intervention
610	NCT03425591	Janssen-Cilag Ltd.. WHO ICTRP: A Study of Ibrutinib in the Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia and Mantle-cell Lymphoma in Routine Clinical Practice. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03425591	Population
611	NCT03720561	Janssen-Cilag S. WHO ICTRP: A Study to Evaluate Ibrutinib Retention in Chronic Lymphocytic Leukemia Participants Treated in a Real World Setting. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03720561	Intervention
612	NCT02415608	Jason RG. WHO ICTRP: Ibrutinib in Treating Patients With Advanced Systemic Mastocytosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02415608	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
613	NCT03447808	Jennifer W. WHO ICTRP: Daratumumab and Ibrutinib in Treating Patients With Symptomatic Chronic Lymphocytic Leukemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03447808	Intervention
614	NCT02518555	Jennifer W. WHO ICTRP: Ibrutinib as an Immune Modulating Agent for Patients With Asymptomatic, High-risk CLL/SLL Risk Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02518555	Intervention
615	NCT04439006	Jennifer W. WHO ICTRP: Ibrutinib for the Treatment of COVID-19 in Patients Requiring Hospitalization. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04439006	Population
616	NCT02303392	Jennifer W. WHO ICTRP: Selinexor and Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02303392	Population
617	NCT03190330	Johnson & Johnson Private Limited. WHO ICTRP: A Study to Assess Safety of Imbruvica™ 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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03190330	Population
618	NCT03476655	Johnson & Johnson Private Limited. WHO ICTRP: Clinical Outcomes of Chronic Lymphocytic Leukemia (CCL) and Mantle Cell Lymphoma (MCL) Participants Treated With Ibrutinib: A Medical Chart Review From India. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03476655	Intervention
619	CTRI/2018/04/013317	Johnson and Johnson Private Limited. 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	Intervention
620	CTRI/2019/04/018710	Johnson and Johnson Private Limited. 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	Intervention
621	NCT04115059	Jorge JC. WHO ICTRP: Dasatinib In Waldenström Macroglobulinemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04115059	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
622	NCT04450173	Joseph T. WHO ICTRP: Obinutuzumab, Ibrutinib, and Venetoclax for the Treatment of Previously Untreated Stage II-IV Follicular Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04450173	Population
623	NCT03153202	Joshua B. WHO ICTRP: Study to Evaluate the Safety and Preliminary Efficacy of Ibrutinib and Pembrolizumab in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) or Mantle Cell Lymphoma (MCL). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03153202	Intervention
624	NCT03331198	Juno T. WHO ICTRP: Study Evaluating Safety and Efficacy of JCAR017 in Subjects With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) or Small Lymphocytic Lymphoma (SLL). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03331198	Population
625	NCT01589302	Kami M. WHO ICTRP: PCI-32765 (Ibrutinib) in Treating Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia, Small Lymphocytic Lymphoma, or B-cell Prolymphocytic Leukemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01589302	Population
626	NCT02950220	Kami M. WHO ICTRP: Pembrolizumab and Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02950220	Population
627	NCT01479842	Kami M. WHO ICTRP: Rituxan/Bendamustine/PCI-32765 in Relapsed DLBCL, MCL, or Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01479842	Population
628	NCT02427451	Kerry R. WHO ICTRP: Bcl-2 Inhibitor GDC-0199 in Combination With Obinutuzumab and Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed, Refractory, or Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02427451	Intervention
629	NCT03943342	Kerry R. WHO ICTRP: Ibrutinib and Venetoclax in Treating Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia After Ibrutinib Resistance. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03943342	Population
630	EUCTR2014-001363-12-DE	Klinikum der Univ. WHO ICTRP: autologous Transplantation after a Rituximab/Ibrutinib/Ara-c containing iNduction in Generalized mantle cell Lymphoma Ö_‘ a randomized European MCL Network trial. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001363-12-DE	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
631	EUCTR2014-005164-15-DE	Klinikum der Univ. WHO ICTRP: Chemotherapy-free combination of PCI-32765 (Ibrutinib) with Obinutuzumab (GA 101) in Patients with Previously Untreated Follicular Lymphoma (FL) and High Tumor Burden. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005164-15-DE	Population
632	DRKS00010504	Ludwig-Maximilians - University of Munich. WHO ICTRP: A Chemotherapy-free Combination of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor, Ibrutinib in Combination With GA 101 in Patients With Previously Untreated Follicular Lymphoma and a High Tumor Burden. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00010504	Population
633	NCT02689869	Ludwig-Maximilians - University of Munich. WHO ICTRP: Combination of PCI-32765 With Obinutuzumab in Untreated Follicular Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02689869	Population
634	NCT02460276	Lund University Hospital. WHO ICTRP: A Trial of Ibrutinib, Lenalidomide and Rituximab for Patients With Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02460276	Population
635	EUCTR2013-000771-33-BE	LYSARC. WHO ICTRP: A phase Ib study of ibrutinib combined with R-DHAP or R-DHAox in patients with B-cell lymphomas. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000771-33-BE	Intervention
636	NCT02562898	Margaret T. WHO ICTRP: Ibrutinib Combined With Gemcitabine and Nab-Paclitaxel in Patients With Metastatic Pancreatic Cancer. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02562898	Population
637	NCT02874404	Matthew Lunning DO. WHO ICTRP: TGR-1202 and Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02874404	Population
638	NCT04230304	Mayo C. WHO ICTRP: Daratumumab and Ibrutinib for the Treatment of Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia, DIRECT Study. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04230304	Population
639	NCT03506373	Mayo C. WHO ICTRP: Ibrutinib and Ixazomib Citrate in Treating Participants With Relapsed or Refractory Waldenstrom Macroglobulinemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03506373	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
640	NCT02649387	Mayo C. WHO ICTRP: Ibrutinib in Treating Minimal Residual Disease in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia After Front-Line Therapy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02649387	Intervention
641	NCT02989532	Mayo C. WHO ICTRP: Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02989532	Population
642	NCT03130348	Mayo C. WHO ICTRP: Ibrutinib With or Without Bortezomib and Dexamethasone in Treating Patients With Relapsed or Refractory Immunoglobulin Light Chain Amyloidosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03130348	Population
643	NCT03015792	Mayo C. WHO ICTRP: Ibrutinib, Lenalidomide, and Dexamethasone in Treating Patients With Multiple Myeloma Ineligible for Transplant. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03015792	Population
644	NCT02332980	Mayo C. WHO ICTRP: 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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02332980	Population
645	NCT03021460	Mayo C. WHO ICTRP: Pembrolizumab and Ibrutinib in Treating Patients With Stage III-IV Melanoma That Cannot Be Removed by Surgery. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03021460	Population
646	NCT02747732	Meirav Kedmi MD. WHO ICTRP: Study of Ibrutinib in Combination With Bendamustine and Rituximab for Patients With Relapsed/Refractory Aggressive BCL. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02747732	Population
647	NCT04016636	Mela Osorio MJ. WHO ICTRP: A Study to Evaluate Impact of Ibrutinib on the Quality of Life (QOL) in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04016636	Intervention
648	NCT02756247	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. WHO ICTRP: A Clinical Trial of Buparlisib and Ibrutinib in Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02756247	Intervention
649	NCT03877055	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. WHO ICTRP: A Study of Copanlisib and Ibrutinib in Mantle Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03877055	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
650	NCT04212013	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. WHO ICTRP: A Study of Ibrutinib With Rituximab in People With Untreated Marginal Zone Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04212013	Population
651	NCT03939182	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. WHO ICTRP: Abexinostat and Ibrutinib in Diffuse Large B-cell Lymphoma and Mantle Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03939182	Population
652	NCT02315326	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. WHO ICTRP: 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). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02315326	Population
653	NCT03581942	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. WHO ICTRP: Copanlisib With Ibrutinib for Patients With Recurrent/Refractory Primary Central Nervous System Lymphoma (PCNSL). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03581942	Population
654	NCT02966730	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. WHO ICTRP: Ibrutinib for Patients With Follicular Lymphoma Without Complete Response to Initial Chemoimmunotherapy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02966730	Population
655	NCT03703167	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. WHO ICTRP: Ibrutinib With Rituximab and Lenalidomide for Patients With Recurrent/Refractory Primary or Secondary Central Nervous System Lymphoma (PCNSL/SCNSL). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03703167	Population
656	NCT02309580	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. WHO ICTRP: Study of Ibrutinib in Relapsed and Refractory T-cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02309580	Population
657	NCT03295240	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. WHO ICTRP: The Study of Bendamustine, Rituximab, Ibrutinib, and Venetoclax in Relapsed, Refractory Mantle Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03295240	Population
658	NCT02611908	Michael C. WHO ICTRP: Obinutuzumab With High-dose Ibrutinib for the Treatment of Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia With Progressive Disease on Single Agent Ibrutinib. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02611908	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
659	NCT03422393	Michael C. WHO ICTRP: Venetoclax With High-dose Ibrutinib for CLL Progressing on Single Agent Ibrutinib. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03422393	Population
660	NCT02954406	Millennium Pharmaceuticals I. WHO ICTRP: A Study of TAK-659 in Combination With Bendamustine (+/-Rituximab), Gemcitabine, Lenalidomide, or Ibrutinib for the Treatment of Participants With Advanced Non-Hodgkin Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02954406	Population
661	NCT03642236	Nanfeng Hospital of Southern Medical University. WHO ICTRP: Combination of BTK Inhibitor Overcomes Drug-resistance in Refractory/Relapsed FLT3 Mutant AML. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03642236	Population
662	NCT02558816	Nantes University Hospital. WHO ICTRP: A Trial of Obinutuzumab,GDC-0199 Plus Ibrutinib in Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma Patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02558816	Population
663	NCT03093831	National Cancer Centre. WHO ICTRP: Phase II Study of Ibrutinib in Patients With Relapsed or Refractory Marginal Zone Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03093831	Population
664	NCT04294641	National Cancer Institute. WHO ICTRP: Front Line Ibrutinib for Newly Diagnosed Chronic Graft-Versus Host Disease. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04294641	Population
665	NCT02219737	National Cancer Institute. WHO ICTRP: Ibrutinib and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02219737	Population
666	NCT03701282	National Cancer Institute. WHO ICTRP: Ibrutinib and Obinutuzumab With or Without Venetoclax in Treating Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03701282	Intervention
667	NCT02159755	National Cancer Institute. WHO ICTRP: Ibrutinib and Palbociclib in Treating Patients With Previously Treated Mantle Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02159755	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
668	NCT02048813	National Cancer Institute. WHO ICTRP: Ibrutinib and Rituximab Compared With Fludarabine Phosphate, Cyclophosphamide, and Rituximab in Treating Patients With Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02048813	Population
669	NCT02443077	National Cancer Institute. WHO ICTRP: Ibrutinib Before and After Stem Cell Transplant in Treating Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02443077	Population
670	NCT03427398	National Cancer Institute. WHO ICTRP: Ibrutinib in Treating Patients With Refractory Metastatic Cutaneous Melanoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03427398	Population
671	NCT02581930	National Cancer Institute. WHO ICTRP: Ibrutinib in Treating Patients With Refractory Metastatic Cutaneous Melanoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02581930	Population
672	NCT01841723	National Cancer Institute. WHO ICTRP: Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed Hairy Cell Leukemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01841723	Population
673	NCT02129062	National Cancer Institute. WHO ICTRP: Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02129062	Population
674	NCT01849263	National Cancer Institute. WHO ICTRP: Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01849263	Population
675	NCT02109224	National Cancer Institute. WHO ICTRP: Ibrutinib in Treating Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma in Patients With HIV Infection. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02109224	Population
676	NCT03220022	National Cancer Institute. WHO ICTRP: Ibrutinib, Rituximab, Etoposide, Prednisone, Vincristine Sulfate, Cyclophosphamide, and Doxorubicin Hydrochloride in Treating Patients With HIV-Positive Stage II-IV Diffuse Large B-Cell Lymphomas. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03220022	Population
677	NCT01955499	National Cancer Institute. WHO ICTRP: Lenalidomide and Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01955499	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
678	NCT01886859	National Cancer Institute. WHO ICTRP: Lenalidomide and Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01886859	Population
679	NCT02160015	National Cancer Institute. WHO ICTRP: 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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02160015	Population
680	NCT02203526	National Cancer Institute. WHO ICTRP: Phase 1 Study of Ibrutinib and Immuno-Chemotherapy Using Temozolomide, Etoposide, Doxil, Dexamethasone, Ibrutinib, Rituximab (TEDDI-R) in Primary CNS Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02203526	Population
681	NCT01886872	National Cancer Institute. WHO ICTRP: Rituximab and Bendamustine Hydrochloride, Rituximab and Ibrutinib, or Ibrutinib Alone in Treating Older Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01886872	Intervention
682	NCT01829568	National Cancer Institute. WHO ICTRP: Rituximab, Lenalidomide, and Ibrutinib in Treating Patients With Previously Untreated Stage II-IV Follicular Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01829568	Population
683	NCT03964090	National Cancer Institute. WHO ICTRP: Temozolomide, Etoposide, Doxil, Dexamethasone, Ibrutinib, and Rituximab (TEDDI-R) in Aggressive B-cell Lymphomas With Secondary Involvement of the Central Nervous System (CNS). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03964090	Population
684	NCT03737981	National Cancer Institute. WHO ICTRP: Testing The Addition of a New Anti-cancer Drug, Venetoclax, to the Usual Treatment (Ibrutinib and Obinutuzumab) in Untreated, Older Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03737981	Intervention
685	NCT03223610	National Cancer Institute. WHO ICTRP: Venetoclax, Ibrutinib, Prednisone, Obinutuzumab, and Revlimid (ViPOR) in Relapsed/Refractory B-cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03223610	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
686	NCT02514083	National Heart LaBIN. WHO ICTRP: A Phase II Study Using Ibrutinib and Short-Course Fludarabine in Previously Untreated Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (CLL/SLL). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02514083	Intervention
687	NCT04209621	National Heart LaBIN. WHO ICTRP: Duvelisib for Ibrutinib-Resistant Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04209621	Population
688	NCT03204188	National Heart LaBIN. WHO ICTRP: Ibrutinib, Fludarabine, and Pembrolizumab in High-Risk or Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03204188	Intervention
689	NCT01500733	National Heart LaBIN. WHO ICTRP: PCI-32765 for Special Cases of Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01500733	Intervention
690	EUCTR2013-005541-36-SE	Nordic Lymphoma Group. WHO ICTRP: A phase II trial of ibrutinib, lenalidomide and rituximab for patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-005541-36-SE	Population
691	NCT04235036	Northside Hospital I. WHO ICTRP: Ibrutinib and Rituxan for Chronic GVHD. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04235036	Population
692	NCT03145480	Northwell H. WHO ICTRP: Study of Ibrutinib & Obinutuzumab With/Without CHOP for Richter's Transformation or Richter's Syndrome Patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03145480	Intervention
693	NCT02242097	Northwestern University. WHO ICTRP: Ibrutinib After Intensive Induction in Treating Patients With Previously Untreated Mantle Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02242097	Population
694	NCT03960840	Novartis P. WHO ICTRP: CD19-specific CAR-T Cells in CLL/SLL and DLBCL. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03960840	Intervention
695	NCT03876028	Novartis P. WHO ICTRP: Study of Tisagenlecleucel in Combination With Ibrutinib in r/r Diffuse Large B-cell Lymphoma Patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03876028	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
696	NCT03400176	Novartis P. WHO ICTRP: VAY736 in Combination With Ibrutinib in Patients With CLL on Ibrutinib. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03400176	Intervention
697	NCT03525925	Ohio State University Comprehensive Cancer Center. WHO ICTRP: Ibrutinib and Nivolumab in Treating Participants With Metastatic Solid Tumors. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03525925	Population
698	NCT02940301	Ohio State University Comprehensive Cancer Center. WHO ICTRP: Ibrutinib and Nivolumab in Treating Patients With Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02940301	Population
699	NCT02005289	Ohio State University Comprehensive Cancer Center. WHO ICTRP: 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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02005289	Intervention
700	NCT03513562	Ohio State University Comprehensive Cancer Center. WHO ICTRP: Venetoclax and Ibrutinib in Treating in Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia and Ibrutinib Resistance Mutations. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03513562	Intervention
701	NCT02736617	OHSU Knight Cancer Institute. WHO ICTRP: Obinutuzumab in Combination With Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed Mantle Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02736617	Population
702	NCT02827617	Oncology Institute of Southern Switzerland. WHO ICTRP: Identification of Biomarkers That Are Predictive of Early Ibrutinib Treatment Failure in High Risk TP53 Mutated Chronic Lymphocytic Leukemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02827617	Intervention
703	NCT03420183	Oncternal Therapeutics I. WHO ICTRP: A Study of Cirmtuzumab and Ibrutinib in Patients With B-Cell Lymphoid Malignancies. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03420183	Intervention
704	NCT02757040	Peking University People's Hospital. WHO ICTRP: Combination of Ibrutinib and As2O3 in the Treatment of CLL. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02757040	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
705	NCT02471391	Peter MacCallum Cancer Centre. WHO ICTRP: ABT-199 & Ibrutinib in Mantle Cell Lymphoma (AIM). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02471391	Population
706	NCT04234061	Peter MacCallum Cancer Centre. WHO ICTRP: Clinical Trial to Assess The Efficacy and Safety of the Combination of Tisagenlecleucel And Ibrutinib in Mantle Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04234061	Population
707	NCT03280160	PETHEMA Foundation. WHO ICTRP: Protocol GELLC-7: Ibrutinib Followed by Ibrutinib Consolidation in Combination With Ofatumumab. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03280160	Intervention
708	NCT02587299	Pharmacyclics. 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
709	NCT02610998	Pharmacyclics. 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
710	NCT02195869	Pharmacyclics. WHO ICTRP: Study of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor in Subjects With Chronic Graft Versus Host Disease. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02195869	Population
711	NCT00849654	Pharmacyclics. WHO ICTRP: Study of the Safety and Tolerability of PCI-32765 in Patients With Recurrent B Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00849654	Population
712	EUCTR2013-005478-22-IT	Pharmacyclics I. WHO ICTRP: A Clinical Study of Rituximab with or without Ibrutinib in Subjects with Previously Treated Waldenström's Macroglobulinemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-005478-22-IT	Population
713	EUCTR2010-022939-11-GB	Pharmacyclics I. WHO ICTRP: A study of PCI-32765 in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-022939-11-GB	Population
714	EUCTR2015-002191-25-CZ	Pharmacyclics LLC. WHO ICTRP: A clinical study of Ibrutinib taken together with Pomalidomide and Dexamethasone in patients with Multiple Myeloma (who have stopped responding or have failed to respond to current treatments). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002191-25-CZ	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
715	EUCTR2015-002191-25-DE	Pharmacyclics LLC. WHO ICTRP: A clinical study of Ibrutinib taken together with Pomalidomide and Dexamethasone in patients with Multiple Myeloma (who have stopped responding or have failed to respond to current treatments). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002191-25-DE	Population
716	NCT02401048	Pharmacyclics LLC. WHO ICTRP: A Multi-Center Study of Ibrutinib in Combination With MEDI4736 in Subjects With Relapsed or Refractory Lymphomas. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02401048	Population
717	NCT02403271	Pharmacyclics LLC. WHO ICTRP: A Multi-Center Study of Ibrutinib in Combination With MEDI4736 in Subjects With Relapsed or Refractory Solid Tumors. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02403271	Population
718	NCT02264574	Pharmacyclics LLC. WHO ICTRP: A Multi-Center Study of Ibrutinib in Combination With Obinutuzumab Versus Chlorambucil in Combination With Obinutuzumab in Patients With Treatment naïve CLL or SLL. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02264574	Intervention
719	EUCTR2015-003656-40-ES	Pharmacyclics LLC. WHO ICTRP: A Phase 1b/2 Study of Ibrutinib Combination Therapy in Selected Advanced Gastrointestinal And Genitourinary Tumors. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003656-40-ES	Population
720	EUCTR2015-003656-40-GB	Pharmacyclics LLC. WHO ICTRP: A Phase 1b/2 Study of Ibrutinib Combination Therapy in Selected Advanced Gastrointestinal And Genitourinary Tumors. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003656-40-GB	Intervention
721	NCT01578707	Pharmacyclics LLC. WHO ICTRP: A Phase 3 Study of Ibrutinib (PCI-32765) Versus Ofatumumab in Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01578707	Population
722	EUCTR2016-003286-26-HU	Pharmacyclics LLC. WHO ICTRP: A Study of Ibrutinib in Combination With Corticosteroids versus Placebo in Combination With Corticosteroids in Patients with New Onset Chronic Graft Versus Host Disease (cGVHD). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003286-26-HU	Population
723	NCT02599324	Pharmacyclics LLC. WHO ICTRP: A Study to Evaluate Ibrutinib Combination Therapy in Patients With Selected Gastrointestinal and Genitourinary Tumors. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02599324	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
724	EUCTR2015-000905-38-DE	Pharmacyclics LLC. WHO ICTRP: A study to evaluate the use of Ibrutinib in combination with nab-paclitaxel and gemcitabine versus placebo in combination with nab-paclitaxel and gemcitabine, in patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000905-38-DE	Population
725	EUCTR2014-002069-31-SE	Pharmacyclics LLC. WHO ICTRP: A study to evaluate use of Ibrutinib with Obinutuzumab versus use of Chlorambucil with Obinutuzumab in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002069-31-SE	Intervention
726	EUCTR2012-004476-19-GB	Pharmacyclics LLC. WHO ICTRP: A study to evaluate use of PCI-32765 (Ibrutinib) in Patients with Leukemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004476-19-GB	Population
727	EUCTR2012-003968-44-GB	Pharmacyclics LLC. WHO ICTRP: An Open-label Extension Study in Patients 65 Years or Older with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) or Small Lymphocytic Lymphoma (SLL) Who Participated in Study PCYC-1115-CA (Ibrutinib versus Chlorambucil). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-003968-44-GB	Studentyp
728	NCT01217749	Pharmacyclics LLC. WHO ICTRP: Efficacy and Safety Study of PCI-32765 Combine With Ofatumumab in CLL. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01217749	Intervention
729	NCT02142049	Pharmacyclics LLC. WHO ICTRP: Ibrutinib and Lenalidomide With Dose Adjusted EPOCH-R in Subjects With Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02142049	Population
730	NCT02959944	Pharmacyclics LLC. WHO ICTRP: Ibrutinib in Combination With Corticosteroids vs Placebo in Combination With Corticosteroids in Subjects With New Onset cGVHD. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02959944	Population
731	NCT02077166	Pharmacyclics LLC. WHO ICTRP: Ibrutinib in Combination With Lenalidomide and Rituximab in Participants With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02077166	Population
732	NCT02910583	Pharmacyclics LLC. WHO ICTRP: Ibrutinib Plus Venetoclax in Subjects With Treatment-naive Chronic Lymphocytic Leukemia /Small Lymphocytic Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02910583	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
733	NCT01724346	Pharmacyclics LLC. WHO ICTRP: Open-label Extension Study in Patients 65 Years or Older With Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01724346	Studientyp
734	NCT01722487	Pharmacyclics LLC. WHO ICTRP: Open-label Phase 3 BTK Inhibitor Ibrutinib vs Chlorambucil Patients 65 Years or Older With Treatment-naive CLL or SLL. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01722487	Intervention
735	NCT03790332	Pharmacyclics LLC. WHO ICTRP: Phase ½ Dose Finding and Safety Study of Ibrutinib in Pediatric Subjects With Chronic Graft Versus Host Disease (cGVHD). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03790332	Population
736	EUCTR2017-004558-41-FR	Pharmacyclics LLC. WHO ICTRP: Phase ½ Dose Finding, Safety and Efficacy Study of Ibrutinib in Pediatric Subjects with Chronic Graft Versus Host Disease (cGVHD). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004558-41-FR	Population
737	EUCTR2017-004558-41-ES	Pharmacyclics LLC. WHO ICTRP: Phase ½ Dose Finding, Safety and Efficacy Study of Ibrutinib in Pediatric Subjects with Chronic Graft Versus Host Disease (cGVHD). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004558-41-ES	Population
738	EUCTR2017-004558-41-DE	Pharmacyclics LLC. WHO ICTRP: Phase ½ Dose Finding, Safety and Efficacy Study of Ibrutinib in Pediatric Subjects with Chronic Graft Versus Host Disease (cGVHD). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004558-41-DE	Population
739	EUCTR2017-000129-12-HU	Pharmacyclics LLC. WHO ICTRP: Research study of Ibrutinib in Combination with Venetoclax in patients with Mantle Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000129-12-HU	Population
740	EUCTR2017-000129-12-CZ	Pharmacyclics LLC. WHO ICTRP: Research study of Ibrutinib in Combination with Venetoclax in patients with Mantle Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000129-12-CZ	Population
741	EUCTR2017-000129-12-GB	Pharmacyclics LLC. WHO ICTRP: Research study of Ibrutinib in Combination with Venetoclax in patients with Mantle Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000129-12-GB	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
742	EUCTR2013-004341-17-GB	Pharmacyclics LLC. WHO ICTRP: Safety and Efficacy of ibrutinib in combination with lenalidomide and rituximab in patients with previously treated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-004341-17-GB	Population
743	EUCTR2013-004341-17-BE	Pharmacyclics LLC. WHO ICTRP: Safety and Efficacy of ibrutinib in combination with lenalidomide and rituximab in patients with previously treated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-004341-17-BE	Population
744	NCT01236391	Pharmacyclics LLC. WHO ICTRP: Safety and Efficacy of PCI-32765 in Participants With Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma (MCL). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01236391	Population
745	NCT01325701	Pharmacyclics LLC. WHO ICTRP: Safety and Efficacy Study of a BTK Inhibitor in Subjects With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01325701	Population
746	NCT01292135	Pharmacyclics LLC. WHO ICTRP: Safety and Tolerability Study of PCI-32765 Combined With Fludarabine/Cyclophosphamide/Rituximab (FCR) and Bendamustine/Rituximab (BR) in Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01292135	Intervention
747	NCT01109069	Pharmacyclics LLC. WHO ICTRP: Safety and Tolerability Study of PCI-32765 in B Cell Lymphoma and Chronic Lymphocytic Leukemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01109069	Intervention
748	NCT01105247	Pharmacyclics LLC. WHO ICTRP: Safety of PCI-32765 in Chronic Lymphocytic Leukemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01105247	Intervention
749	NCT02947347	Pharmacyclics LLC. WHO ICTRP: Study of Ibrutinib and Rituximab in Treatment Naïve Follicular Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02947347	Population
750	NCT03112174	Pharmacyclics LLC. WHO ICTRP: Study of Ibrutinib Combined With Venetoclax in Subjects With Mantle Cell Lymphoma (SYMPATICO). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03112174	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
751	NCT02548962	Pharmacyclics LLC. WHO ICTRP: Study of Ibrutinib in Combination With Pomalidomide and Dexamethasone in Subjects With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02548962	Population
752	NCT02351037	Pharmacyclics LLC. WHO ICTRP: Study of Ibrutinib in Subjects With Acute Myeloid Leukemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02351037	Population
753	NCT02436668	Pharmacyclics LLC. WHO ICTRP: Study of Ibrutinib vs Placebo, in Combination With Nab-paclitaxel and Gemcitabine, in the First Line Treatment of Patients With Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma (RESOLVE). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02436668	Population
754	NCT01962792	Pharmacyclics LLC. WHO ICTRP: Study of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor in Combination With Carfilzomib (Kyprolis®) in Subjects With Relapsed or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01962792	Population
755	NCT01980654	Pharmacyclics LLC. WHO ICTRP: Study of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor in Combination With Rituximab in Previously Untreated Subjects With Follicular Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01980654	Population
756	NCT01478581	Pharmacyclics LLC. WHO ICTRP: Study of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor in Subjects With Relapsed or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01478581	Population
757	NCT01980628	Pharmacyclics LLC. WHO ICTRP: Study of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor in Subjects With Relapsed/Refractory Marginal Zone Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01980628	Population
758	EUCTR2012-000694-23-GB	Pharmacyclics LLC an Abbvie Company. WHO ICTRP: A Randomized, Multicenter, Open-label, Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor Ibrutinib versus Ofatumumab in Patients with Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000694-23-GB	Population
759	EUCTR2015-005105-36-CZ	Pharmacyclics SG. WHO ICTRP: A study of Ibrutinib in Combination with Bortezomib and Dexamethasone in Multiple Myeloma Patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005105-36-CZ	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
760	NCT03229200	Pharmacyclics SG. WHO ICTRP: Extended Treatment Protocol for Subjects Continuing to Benefit From Ibrutinib. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03229200	Population
761	EUCTR2016-004356-30-FR	Pharmacyclics SG. WHO ICTRP: Long-term safety of Ibrutinib. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004356-30-FR	Population
762	EUCTR2016-004356-30-CZ	Pharmacyclics SG. WHO ICTRP: Long-term safety of Ibrutinib. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004356-30-CZ	Population
763	NCT02902965	Pharmacyclics SG. WHO ICTRP: Study of Ibrutinib in Combination With Bortezomib and Dexamethasone in Subjects With Relapsed/Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02902965	Population
764	EUCTR2016-004356-30-GB	Pharmacyclics Switzerland GmbH aAc. WHO ICTRP: Long-term safety of Ibrutinib. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004356-30-GB	Population
765	ISRCTN11038174	Plymouth Hospitals NHS. WHO ICTRP: ENRICH Ibrutinib for untreated mantle cell lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN11038174	Population
766	NCT03323151	PrECOG LLC. WHO ICTRP: A Study of Ixazomib and Ibrutinib in Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03323151	Population
767	NCT02623010	Rabin Medical Center. WHO ICTRP: Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor Ibrutinib as Maintenance Treatment in Elderly Patients With Primary CNS Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02623010	Population
768	NCT02927964	Robert L. WHO ICTRP: TLR9 Agonist SD-101, Ibrutinib, and Radiation Therapy in Treating Patients With Relapsed or Refractory Grade 1-3A Follicular Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02927964	Population
769	NCT02884453	Royal Marsden NHS Foundation. WHO ICTRP: Proof-of-concept Study of Ibrutinib in c-MYC and HER2 Amplified Oesophagogastric Carcinoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02884453	Population
770	NCT02267590	Royal Marsden NHS Foundation. WHO ICTRP: Tissue Collection for Biomarkers Determining Resistance to Ibrutinib. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02267590	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
771	NCT04025593	Ruijin H. WHO ICTRP: Biomarker Guided Treatment in DLBCL. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04025593	Population
772	NCT03949062	Ruijin H. WHO ICTRP: Study Evaluating the Safety and Efficacy of iR2 in Untreated and Unfit Elderly Patients With DLBCL. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03949062	Population
773	KCT0004207	Samsung Medical Center. WHO ICTRP: Ibrutinib for mantle cell lymphoma: multicenter retrospective analysis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0004207	Population
774	NCT04061850	Samsung Medical Center. WHO ICTRP: Ibrutinib for Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04061850	Population
775	KCT0002919	Samsung Medical Center. WHO ICTRP: Pilot study of ibrutinib in combination with rituximab-CHOP in Epstein-Barr virus-positive diffuse large B-cell lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0002919	Population
776	NCT02670616	Samsung Medical Center. WHO ICTRP: Study of Ibrutinib in Combination With Rituximab-CHOP in Epstein-Barr Virus-positive Diffuse Large B-cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02670616	Population
777	NCT04129710	Second Affiliated Hospital SoMZU. WHO ICTRP: A Trial to Compare Ibrutinib Versus Lenalidomide in Combination With MRE-chemotherapy for Adult Patients With Recurrent/Refractory Primary Central Nervous System Lymphoma (PCNSL). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04129710	Population
778	NCT03198026	Sidney Kimmel Cancer Center at Thomas Jefferson University. WHO ICTRP: Obinutuzumab and Ibrutinib as Front Line Therapy in Treating Patients With Indolent Non-Hodgkin's Lymphomas. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03198026	Population
779	NCT02955628	Singapore General Hospital. WHO ICTRP: RICE-ibrutinib in Relapsed DLBCL. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02955628	Population
780	NCT02635074	Steven E.Coutre. WHO ICTRP: Ibrutinib, Idarubicin and Cytarabine in Treating Patients With Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02635074	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
781	NCT03045328	Steven E.Coutre. WHO ICTRP: Venetoclax and Ibrutinib in Patients With Relapsed/Refractory CLL or SLL. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03045328	Population
782	NCT03226301	Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland. 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=NCT03226301	Population
783	NCT02352558	Sumitomo Dainippon Pharma Oncology I. WHO ICTRP: A Study of BBI608 in Adult Patients With Advanced, Refractory Hematologic Malignancies. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02352558	Population
784	NCT03572634	Sumitomo Dainippon Pharma Oncology I. WHO ICTRP: Phase ½ Study of TP-0903 (an Inhibitor of AXL Kinase) in Patients With Previously Treated CLL. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03572634	Population
785	NCT02912754	Sunnybrook Health Sciences Centre. WHO ICTRP: Ruxolitinib Combined With Ibrutinib in Chronic Lymphocytic Leukemia Patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02912754	Intervention
786	ACTRN12618001798257	Swinburne University of Technology. WHO ICTRP: SAMSON: Trial of a nurse and pharmacist-led mobile health management system. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12618001798257	Intervention
787	NCT02356458	Swiss Group for Clinical Cancer Research. WHO ICTRP: Combination of Ibrutinib and Bortezomib to Treat Patients With Mantle Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02356458	Population
788	NCT03708003	Swiss Group for Clinical Cancer Research. WHO ICTRP: Ibrutinib lead-in Followed by Venetoclax Plus Ibrutinib in Patients With RR CLL. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03708003	Population
789	NCT02451111	Swiss Group for Clinical Cancer Research. WHO ICTRP: Rituximab With or Without Ibrutinib for Patients With Advanced Follicular Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02451111	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
790	NCT04016805	TG Therapeutics I. WHO ICTRP: Study to Assess the Efficacy and Safety of Ublituximab and Umbralisib in Subjects With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Currently Treated With Ibrutinib or Venetoclax. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04016805	Intervention
791	NCT02013128	TG Therapeutics I. WHO ICTRP: Ublituximab + Ibrutinib in Select B-cell Malignancies. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02013128	Intervention
792	NCT02301156	TG Therapeutics I. WHO ICTRP: Ublituximab in Combination With Ibrutinib Versus Ibrutinib Alone in Patients With Previously Treated High-Risk Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02301156	Population
793	NCT02006485	TG Therapeutics I. WHO ICTRP: Ublituximab in Combination With TGR-1202 +/- Ibrutinib or Bendamustine in Patients With B-cell Malignancies. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02006485	Intervention
794	NCT04094051	The First Affiliated Hospital with Nanjing Medical University. WHO ICTRP: Observational Study of CLL/SLL Treatment and Ibrutinib Treatment of CLL/SLL in Routine Clinical Practice. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04094051	Intervention
795	NCT02055924	The Lymphoma Academic Research Org. WHO ICTRP: Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibition in B-cell Lymphomas. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02055924	Population
796	NCT02542514	The Lymphoma Academic Research Org. WHO ICTRP: Study of Ibrutinib in Patients With Relapsed or Refractory Primary Central Nervous Lymphoma or Intraocular Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02542514	Population
797	EUCTR2015-005525-39-GB	The Royal Marsden NHS Foundation. WHO ICTRP: The iMYC study to assess the effectiveness and safety of ibrutinib in patients with advanced oesophagogastric cancer with c-MYC and HER2 gene amplification. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005525-39-GB	Population
798	NCT02991638	The University of Hong Kong. WHO ICTRP: 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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02991638	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
799	DRKS00007710	Universität zu Köln. WHO ICTRP: A prospective, open-label, multicenter phase-II trial to evaluate the efficacy and safety of a sequential regimen of bendamustine followed by GA101 and ibrutinib followed by ibrutinib and GA101 maintenance in CLL patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00007710	Intervention
800	EUCTR2017-003256-22-DE	Universitätsklinikum M. WHO ICTRP: Ibrutinib and Standard Immuno-Chemotherapy (R-CHOEP-14) In Younger, High-Risk Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003256-22-DE	Population
801	NCT04061512	University College L. WHO ICTRP: Rituximab and Ibrutinib (RI) Versus Dexamethasone, Rituximab and Cyclophosphamide (DRC) as Initial Therapy for Waldenström's Macroglobulinaemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04061512	Population
802	EUCTR2019-001261-33-GB	University College London. WHO ICTRP: Study of Rituximab and Ibrutinib (RI) versus Dexamethasone, Rituximab and Cyclophosphamide (DRC) as initial therapy for Waldenström's macroglobulinaemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001261-33-GB	Population
803	NCT03751410	University Hospital. WHO ICTRP: Chronic Ibrutinib Therapy Effect on Left Atrial Function. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03751410	Intervention
804	NCT03399513	University Hospital Muenster. WHO ICTRP: Ibrutinib and Standard Immuno-Chemotherapy in Younger, High-Risk Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03399513	Population
805	NCT02824159	University Hospital T. WHO ICTRP: Association Between Side Effects Occurrence and Concentrations of Ibrutinib and Idelalisib. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02824159	Intervention
806	EUCTR2015-004606-41-DE	University Hospital Ulm. WHO ICTRP: A PROSPECTIVE, OPEN-LABEL, MULTICENTRE PHASE-II TRIAL OF IBRUTINIB PLUS VENETOCLAX PLUS OBINUTUZUMAB IN PHYSICALLY FIT (CIRS = 6 & normal creatinine clearance) OR UNFIT (CIRS >6 OR CREATININE CLEARANCE > 50 ML/MIN) PATIENTS WITH PREVIOUSLY UNTREATED CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA (CLL) WITH TP53 DELETION (17P-) AND/OR MUTATION. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004606-41-DE	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
807	EUCTR2015-005454-35-GB	University of Birmingham. WHO ICTRP: An early phase study using a response based combination therapy of rituxumab and ibrutinib in patients with post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005454-35-GB	Population
808	EUCTR2012-003608-11-GB	University of Birmingham. WHO ICTRP: Assessing how the drug ibrutinib works in Chronic Lymphocytic Leukaemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-003608-11-GB	Intervention
809	ISRCTN13751862	University of Birmingham. WHO ICTRP: Assessment of venetoclax in combination with Ibrutinib in patients with Chronic Lymphocytic Leukaemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN13751862	Intervention
810	ISRCTN12695354	University of Birmingham (UK). WHO ICTRP: ICI-CLL: Assessment of the Mechanism of Action of Ibrutinib (PCI-32765) in B-cell Receptor Pathway Inhibition in CLL. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN12695354	Intervention
811	NCT02899078	University of California D. WHO ICTRP: Ibrutinib and Nivolumab in Treating Patients With Previously-Treated Metastatic Kidney Cancer. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02899078	Population
812	NCT03088878	University of California SD. WHO ICTRP: A Study of Cirmtuzumab and Ibrutinib in Patients With B-Cell Lymphoid Malignancies. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03088878	Population
813	NCT02315768	University of California SD. WHO ICTRP: Ibrutinib in Combination With GA101 (Obinutuzumab) in Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02315768	Intervention
814	NCT03646461	University of California SD. WHO ICTRP: Trial of Ibrutinib Combined With Nivolumab or Cetuximab to Treat Recurrent/Metastatic HNSCC. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03646461	Population
815	EUCTR2013-003211-22-DE	University of Cologne. WHO ICTRP: A clinical study to compare the effect of Ibrutinib or placebo on prolongation of event free survival in patients with early stage Binet A CLL with a high risk for disease progression defined by various clinical and laboratory risk factors. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003211-22-DE	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
816	EUCTR2014-000569-35-DE	University of Cologne. WHO ICTRP: A prospective, open-label, multicentre phase-II trial to evaluate the efficacy and safety of a sequential regimen of bendamustine followed by GA101 and ibrutinib (BIG) followed by ibrutinib and GA101 maintenance in CLL patients (CLL2-BIG protocol). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-000569-35-DE	Intervention
817	EUCTR2014-000590-39-DE	University of Cologne. WHO ICTRP: A prospective, open-label, multicentre phase-II trial to evaluate the efficacy and safety of a sequential regimen of bendamustine followed by ofatumumab and ibrutinib followed by ibrutinib and ofatumumab maintenance in CLL patients (CLL2-BIO-trial of the GCLLSG). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-000590-39-DE	Intervention
818	NCT02626884	University of Cologne. WHO ICTRP: Ibrutinib in Relapsed Nodular Lymphocyte-predominant Hodgkin Lymphoma (NLPHL). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02626884	Population
819	EUCTR2015-004936-36-DK	University of Cologne. WHO ICTRP: Untreated patients with blood cancer (chronic lymphocytic leukemia) are randomized into four treatment arms. One treatment arm is standard-of-care. The other treatment arms are experimental, combining inhibitors with monoclonal antibodies. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004936-36-DK	Intervention
820	EUCTR2015-004936-36-DE	University of Cologne. WHO ICTRP: Untreated patients with blood cancer (chronic lymphocytic leukemia) are randomized into four treatment arms. One treatment arm is standard-of-care. The other treatment arms are experimental, combining inhibitors with monoclonal antibodies. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004936-36-DE	Intervention
821	EUCTR2015-004936-36-SE	University of Cologne. WHO ICTRP: Untreated patients with blood cancer (chronic lymphocytic leukemia) are randomized into four treatment arms. One treatment arm is standard-of-care. The other treatment arms are experimental, combining inhibitors with monoclonal antibodies. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004936-36-SE	Intervention
822	EUCTR2015-004936-36-AT	University of Cologne. WHO ICTRP: Untreated patients with blood cancer (chronic lymphocytic leukemia) are randomized into four treatment arms. One treatment arm is standard-of-care. The other treatment arms are experimental, combining inhibitors with monoclonal antibodies. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004936-36-AT	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
823	ISRCTN01844152	University of Leeds (UK). WHO ICTRP: Front-line therapy in CLL: assessment of ibrutinib-containing regimes. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN01844152	Intervention
824	NCT02677948	University of Michigan Cancer Center. WHO ICTRP: Multicenter Study of Pacritinib Combined With Ibrutinib in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (CLL/SLL). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02677948	Population
825	NCT03617484	University of Michigan Rogel Cancer Center. WHO ICTRP: Bortezomib in Combination With Ibrutinib in Ibrutinib Relapsed Mantle Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03617484	Population
826	NCT02640209	University of Pennsylvania. WHO ICTRP: Pilot Trial Of Autologous T Cells Engineered To Express Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor (CART19) In Combination With Ibrutinib In Patients With Relapsed Or Refractory CD19+ Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Or Small Lymphocytic Lymphoma (SLL). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02640209	Population
827	DRKS00011773	University of Ulm. WHO ICTRP: A Prospective, Open-label, Multicentre Phase-II Trial of Ibrutinib Plus Venetoclax Plus Obinutuzumab in Physically Fit or Unfit Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) With tp53 Deletion (17p-) and/or Mutation. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00011773	Intervention
828	NCT02758665	University of Ulm. WHO ICTRP: Trial of Ibrutinib Plus Venetoclax Plus Obinutuzumab in Patients With CLL. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02758665	Intervention
829	NCT02815059	University of Utah. WHO ICTRP: Study of Pts With Philadelphia Chromosome-Pos ALL With Comb of Ibrutinib, Dasatinib, and Prednisone. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02815059	Population
830	NCT02207062	University of Washington. WHO ICTRP: Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Transformed Indolent B-cell Non-Hodgkin Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02207062	Population
831	NCT03379428	US OR. WHO ICTRP: Trial of Ibrutinib Plus Trastuzumab in HER2-amplified Metastatic Breast Cancer. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03379428	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
832	NCT02869633	Vanderbilt-Ingram Cancer Center. WHO ICTRP: Ibrutinib in Treating Patients With Refractory or Relapsed Lymphoma After Donor Stem Cell Transplant. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02869633	Population
833	NCT02643667	Washington University School of Medicine. WHO ICTRP: Ibrutinib as Neoadjuvant Therapy in Localized Prostate Cancer. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02643667	Population
834	NCT03679624	Weill Medical College of Cornell University. WHO ICTRP: Daratumumab Plus Ibrutinib in Patients With Waldenström's Macroglobulinemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03679624	Population
835	NCT04274738	X4 Pharmaceuticals. WHO ICTRP: A Study of Mavorixafor in Combination With Ibrutinib in Participants With Waldenström's Macroglobulinemia (WM) Whose Tumors Express Mutations in MYD88 and CXCR4. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04274738	Population
836	ChiCTR1900027811	Xuan Wu Hospital CMU. WHO ICTRP: Ibrutinib, Rituximab and Methotrexate in Newly-diagnosed Primary Central Nervous System Lymphoma (PCNSL). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900027811	Population
Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums: <i>Clinical Trials.GOV: Last Update Posted</i> <i>EU Clinical Trials Register: Start Date</i> <i>International Clinical Trials Registry Platform WHO: Last refreshed on</i>			

Tabelle 4-88 (Anhang): Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in den Studienergebnisdatenbanken *Arzneimittelinformationssystem (AMIS)* und *Clinical Data Suchportal der EMA*

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
<i>Arzneimittelinformationssystem (AMIS)</i>			
1	EudraCT-Nr. 2010-022939-11	Pharmacyclics, Inc. Multicenter, Phase 2 Study of Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, PCI-32765, in Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma. https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-2711564-1-0-6FE837-20180215150818.pdf	Population
2	EudraCT-Nr. 2012-000600-15	Janssen Research & Development. Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 3 Study of Ibrutinib, a Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, in Combination with Bendamustine and Rituximab (BR) in Subjects With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-2711564-3-0-1D34E9-20170217152934.pdf	Population
3	EudraCT-Nr. 2012-000601-74	Janssen Research & Development. A Randomized, Controlled, Open-Label, Multicenter Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, Ibrutinib, versus Temsirolimus in Subjects with Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma Who Have Received at Least One Prior Therapy. https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-4038389-2-0-3227D1-20171205184529.pdf	Population
4	EudraCT-Nr. 2012-003967-23	Pharmacyclics, LLC. A Randomized, Multicenter, Open-label, Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor PCI-32765 versus Chlorambucil in Patients 65 Years or Older with Treatment-naïve Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-2711564-1-0-4D6013-20190822155443.pdf	Intervention
5	EudraCT-Nr. 2012-000694-23	Pharmacyclics, LLC. A Randomized, Multicenter, Open-label, Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor Ibrutinib versus Ofatumumab in Patients with Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-2711564-1-0-88F272-20191108145820.pdf	Population
6	EudraCT-Nr. 2013-005478-22	Pharmacyclics, LLC. 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. https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-2711564-3-0-91900C-20200128165841.pdf	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
<i>Clinical Data Suchportal der EMA</i>			
7	–	Jansen Research & Development, LLC. Ibrutinib for the Treatment of Patients with Mantle Cell Lymphoma and Chronic Lymphocytic Leukemia Submission of Final Reports Related to Post-Authorization Measures: MCL3001, MCL2001, CLL3001, and PCYC1117. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255531	Intervention
8	–	Janssen Research & Development, LLC. Ibrutinib for the Treatment of Patients with Mantle Cell Lymphoma (MCL) and Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Submission of Final reports related to Post-Authorization Measures: MCL3001; MCL2001, CLL3001, and PCYC1117. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255531	Intervention
9	–	Janssen Research & Development, LLC. Ibrutinib for the Treatment of Patients with Mantle Cell Lymphoma (MCL) and Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Submission of Final reports related to Post-Authorization Measures: MCL3001; MCL2001, CLL3001, and PCYC1117. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=256450	Intervention
10	EudraCT-Nr. 2012-000600-15 PCI-32765CLL3001 JNJ-54179060 (ibrutinib)	Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 3 Study of Ibrutinib, a Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, in Combination with Bendamustine and Rituximab (BR) in Subjects With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia / Small Lymphocytic Lymphoma. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255645	Population
11	PCI-32765CLL3001 JNJ-54179060 (ibrutinib)	Janssen Research & Development, LLC. Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 3 Study of Ibrutinib, a Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, in Combination with Bendamustine and Rituximab (BR) in Subjects With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia Small Lymphocytic Lymphoma. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=256026	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
12	EudraCT-Nr. 2012-000600-15 PCI-32765CLL3001 JNJ-54179060 (ibrutinib)	Janssen Research & Development, LLC. Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 3 Study of Ibrutinib, a Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, in Combination with Bendamustine and Rituximab (BR) in Subjects With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia Small Lymphocytic Lymphoma. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255683	Population
13	EudraCT-Nr. 2012-000601-74 PCI-32765CLL3001 JNJ-54179060 (ibrutinib)	Janssen Research & Development, LLC. A Randomized, Controlled, Open-Label, Multicenter Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, Ibrutinib, versus Tamsirolimus in Subjects with Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma Who Have Received at Least One Prior Therapy. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=256235	Population
14	PCI-32765MCL3001 JNJ-54179060 (ibrutinib)	Janssen Research & Development, LLC. A Randomized, Controlled, Open-Label, Multicenter Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, Ibrutinib, versus Tamsirolimus in Subjects with Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma Who Have Received at Least One Prior Therapy. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255855	Population
15	EudraCT-Nr. 2012-000601-74 PCI-32765MCL3001 JNJ-54179060 (ibrutinib)	Janssen Research & Development, LLC. A Randomized, Controlled, Open-Label, Multicenter Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, Ibrutinib, versus Tamsirolimus in Subjects with Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma Who Have Received at Least One Prior Therapy. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=256102	Population
16	EudraCT-Nr. 2012-000694-23 PCYC-1112-CA PCI-32765 (ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. A Randomized, Multicenter, Open-label, Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor Ibrutinib versus Ofatumumab in Patients with Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255797	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
17	PCYC-1112-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. A Randomized, Multicenter, Open-label, Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor Ibrutinib versus Ofatumumab in Patients with Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=256412	Population
18	EudraCT-Nr. 2012-000694-23 PCYC-1112-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. A Randomized, Multicenter, Open-label, Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor Ibrutinib versus Ofatumumab in Patients with Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=256216	Population
19	EudraCT-Nr. 2012-003967-23 PCYC-1115-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. A Randomized, Multicenter, Open-label, Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor PCI-32765 versus Chlorambucil in Patients 65 Years or Older with Treatment-naive Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255664	Intervention
20	PCYC-1115-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. A Randomized, Multicenter, Open-label, Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor PCI-32765 versus Chlorambucil in Patients 65 Years or Older with Treatment-naive Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=256007	Intervention
21	EudraCT-Nr. 2012-003967-23 PCYC-1115-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. A Randomized, Multicenter, Open-label, Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor PCI-32765 versus Chlorambucil in Patients 65 Years or Older with Treatment-naive Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=256140	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
22	EudraCT-Nr. 2012-000711-88 PCI-32765MCL2001 JNJ-54179060 (ibrutinib)	Janssen Research & Development, LLC. A Phase 2, Multicenter, Single-Arm Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Single-Agent Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, Ibrutinib, in Subjects With Mantle Cell Lymphoma Who Progress After Bortezomib Therapy. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255740	Population
23	PCI-32765MCL2001 JNJ-54179060 (ibrutinib)	Janssen Research & Development, LLC. A Phase 2, Multicenter, Single-Arm Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Single-Agent Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, Ibrutinib, in Subjects With Mantle Cell Lymphoma Who Progress After Bortezomib Therapy. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=256064	Population
24	EudraCT-Nr. 2012-000711-88 PCI-32765MCL2001 JNJ-54179060 (ibrutinib)	Janssen Research & Development, LLC. A Phase 2, Multicenter, Single-Arm Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Single-Agent Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, Ibrutinib, in Subjects With Mantle Cell Lymphoma Who Progress After Bortezomib Therapy. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255550	Population
25	EudraCT-Nr. 2012-000711-88 PCI-32765MCL2001 JNJ-54179060 (ibrutinib)	Janssen Research & Development, LLC. A Phase 2, Multicenter, Single-Arm Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Single-Agent Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, Ibrutinib, in Subjects With Mantle Cell Lymphoma Who Progress After Bortezomib Therapy. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255969	Population
26	IDN 102688 PCYC-1102-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. A Phase 1b Fixed-dose Study of Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor PCI-32765, in Chronic Lymphocytic Leukemia. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=256045	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
27	IDN 102688 PCYC-1102-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. A Phase 1b/2 Fixed-dose Study of Brunton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor PCI-32765, in Chronic Lymphocytic Leukemia. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255912	Intervention
28	PCYC-1102-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. A Phase 1b/2 Fixed-dose Study of Brunton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor PCI-32765, in Chronic Lymphocytic Leukemia. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255816	Intervention
29	EudraCT-Nr. 2010-022939-11 PCYC-1104-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. Multicenter phase 2 Study of Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor PCI-32765, in relapsed or refractory mantle cell lymphoma. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255950	Population
30	PCYC-1104-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Janssen Research & Development, LLC. Multicenter phase 2 Study of Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor PCI-32765, in relapsed or refractory mantle cell lymphoma. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255626	Population
31	EudraCT-Nr. 2010-022939-11 PCYC-1104-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. Multicenter phase 2 Study of Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor PCI-32765, in relapsed or refractory mantle cell lymphoma. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=256197	Population
32	EudraCT-Nr. 2010-022939-11 PCYC-1108-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. A Phase 1b, multicenter, open-label, parallel-group safety study of Bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitor, PCI-32765, in combination with chemotherapy in subjects with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255702	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
33	PCYC-1108-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. A Phase 1b, multicenter, open-label, parallel-group safety study of Bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitor, PCI-32765, in combination with chemotherapy in subjects with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255607	Intervention
34	PCYC-1108-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. A Phase 1b, multicenter, open-label, parallel-group safety study of Bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitor, PCI-32765, in combination with chemotherapy in subjects with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=256293	Intervention
35	IDN 102688 PCYC-1109-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. A phase 1b/2 study of PCI-32765, a BTK-inhibitor, and ofatumumab in subjects with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma and related diseases. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255874	Population
36	PCYC-1109-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. An open-label, Phase 1b/2, safety and efficacy study of the Bruton's Tyrosine Kinase (Btk) inhibitor, PCI-32765, and ofatumumab in subjects with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma and prolymphocytic leukemia. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=256178	Population
37	IDN 102688 PCYC-1109-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. An open-label, Phase 1b/2, safety and efficacy study of the Bruton's Tyrosine Kinase (Btk) inhibitor, PCI-32765, and ofatumumab in subjects with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma and prolymphocytic leukemia. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255759	Population
38	EudraCT-Nr. 2012-004476-19 PCYC-1117-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. An Open-label, Single arm, Multicenter Phase 2 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor PCI-32765 (Ibrutinib) in Patients with Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma with 17p Deletion. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=256273	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
39	PCYC-1117-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. An Open-label, Single arm, Multicenter Phase 2 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor PCI-32765 (Ibrutinib) in Patients with Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma with 17p Deletion. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=256121	Population
40	EudraCT-Nr. 2012-004476-19 PCYC-1117-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. An Open-label, Single arm, Multicenter Phase 2 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor PCI-32765 (Ibrutinib) in Patients with Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma with 17p Deletion. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255893	Population
41	–	Janssen Research & Development, LLC. Ibrutinib for the Treatment of Patients with Mantle Cell Lymphoma and Chronic Lymphocytic Leukemia Submission of Final Reports Related to Post-Authorization Measures: MCL3001, MCL2001, CLL3001, and PCYC1117. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255836	Intervention
42	–	Janssen Research & Development, LLC. Ibrutinib for the Treatment of Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=192840	Intervention
43	–	Janssen Research & Development, LLC. Ibrutinib for the Treatment of Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=193129	Intervention
44	–	Janssen Research & Development, LLC. Ibrutinib for the Treatment of Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=193110	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
45	EudraCT-Nr. 2012-003967-23 PCYC-1115-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. A Randomized, Multicenter, Open-label, Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor PCI-32765 versus Chlorambucil in Patients 65 Years or Older with Treatment-naive Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=193014	Intervention
46	PCYC-1115-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. A Randomized, Multicenter, Open-label, Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor PCI-32765 versus Chlorambucil in Patients 65 Years or Older with Treatment-naive Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=192954	Intervention
47	EudraCT-Nr. 2012-003967-23 PCYC-1115-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. A Randomized, Multicenter, Open-label, Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor PCI-32765 versus Chlorambucil in Patients 65 Years or Older with Treatment-naive Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=192859	Intervention
48	IND 102688 PCYC-1102-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. A Phase 1b Fixed-dose Study of Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor PCI-32765, in Chronic Lymphocytic Leukemia. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=192916	Intervention
49	PCYC-1102-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. A Phase 1b/2 Fixed-dose Study of Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor PCI-32765, in Chronic Lymphocytic Leukemia. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=192878	Intervention
50	PCYC-1102-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. A Phase 1b/2 Fixed-dose Study of Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor PCI-32765, in Chronic Lymphocytic Leukemia. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=192878	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
51	EudraCT-Nr. 2010-022939-11 PCYC-1104-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. Multicenter phase 2 Study of Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor PCI-32765, in relapsed or refractory mantle cell lymphoma. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=193090	Population
52	PCYC-1104-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Janssen Research & Development, LLC. Multicenter, Phase 2 Study of Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor PCI-32765, in relapsed or refractory mantle cell lymphoma. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=192897	Population
53	EudraCT-Nr. 2010-022939-11 PCYC-1104-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. Multicenter, Phase 2 Study of Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor PCI-32765, in relapsed or refractory mantle cell lymphoma. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=192994	Population
54	–	Janssen Research & Development, LLC. Ibrutinib for the Treatment of Patients with Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=193071	Intervention
55	M14-253 ABT-199 (Venetoclax)	AbbVie Inc. A Phase 1 Open-Label Study Evaluating the Relative Oral Bioavailability of ABT-199 Phase 3 Formulation Against ABT-199 Phase 1 Formulation Under Fed Conditions in Healthy Female Subjects of Non-Childbearing Potential. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=292153	Intervention
56	M15-101 R&D/1/0072 ABT-199 (Venetoclax)	AbbVie Inc. A Phase 1, Open-Label, Randomized, Crossover Study Evaluating Bioavailability and Food Effect of ABT- Tablets in Healthy Female Subjects of Non-Childbearing Potential. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=291621	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
57	R&D/14/080 1 ABT-199 (Venetoclax)	AbbVie Inc. Determination of the Unbound Fraction of A-1195425 to Human and Animal Plasma, Human Liver Microsomes and Bovine Serum Albumin. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=292210	Intervention
58	R&D/14/087 7 ABT-199 (Venetoclax)	AbbVie Inc. Determination of the Unbound Fraction of A-1621332 (A-1195425 M27 Metabolite) in Mouse, Rat, Dog, Monkey and Human Plasma. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=292001	Intervention
59	R&D/14/087 7 ABT-199 (Venetoclax)	AbbVie Inc. Assessment of Enzymes Involved in the Metabolism of A-1195425 Using UGT Recombinant Proteins. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=291678	Intervention
60	ABT-199 (Venetoclax)	AbbVie Inc. Inhibitory Interaction of A-1195425 on P-glycoprotein (P-gp/MDR1) and Breast Cancer Resistance Protein (BCRP). https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=292248	Intervention
61	ABT-199 (Venetoclax)	AbbVie Inc. Assessment of A-1195425 (ABT-199) Efflux Mediated by P-glycoprotein (P-gp/MDR1) and Breast Cancer Resistance Protein (BCRP). https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=292533	Intervention
62	ABT-199 (Venetoclax)	AbbVie Inc. In Vitro Biotransformation of A-1617595 (M5) to Generate M27. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=292647	Intervention
63	ABT-199 (Venetoclax)	AbbVie Inc. Inhibitory Interaction of A-1195425 on P-glycoprotein (P-gp/MDR1) and Breast Cancer Resistance Protein (BCRP). https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=292419	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
64	ABT-199 (Venetoclax)	AbbVie Inc. Inhibitory Interaction of A-1621332 (A-1195425 M27 Metabolite) on Organic Anion Transporting Polypeptides (OATP) 1B1, 1B3, Organic Anion Transporters (OAT) 1, 3, Organic Cation Transporters (OCT) 1, 2, and Multidrug and Toxin Extrusion Proteins (MATE) 1 and 2K. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=291602	Intervention
65	ABT-199 (Venetoclax)	AbbVie Inc. Inhibitory Interaction of A-1621332 (A-1195425 M27 Metabolite) on P-glycoprotein (P-gp/MDR1) and Breast Cancer Resistance Protein (BCRP). https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=291526	Intervention
66	ABT-199 (Venetoclax)	AbbVie Inc. Inhibitory Interaction of A-1195425 on Organic Anion Transporting Polypeptides (OATP) 1B1, 1B3, Organic Anion Transporters (OAT) 1, 3, Organic Cation Transporters (OCT) 1, 2, and Multidrug and Toxin Extrusion Proteins (MATE) 1 and 2K. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=292096	Intervention
67	ABT-199 (Venetoclax)	AbbVie Inc. Assessment of A-1621332 (A-1195425 M27 Metabolite) Efflux Mediated by P-glycoprotein (P-gp/MDR1) and Breast Cancer Resistance Protein (BCRP). https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=291906	Intervention
68	ABT-199 (Venetoclax)	AbbVie Inc. Uptake of A-1195425 by Organic Anion Transporting Polypeptides (OATP) 1B1, 1B3, and Organic Cation Transporter 1 (OCT1). https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=291507	Intervention
69	ABT-199 (Venetoclax)	AbbVie Inc. Uptake of A-1621332 (A-1195425 M27 Metabolite) by Organic Anion Transporting Polypeptides (OATP) 1B1, 1B3, and Organic Cation Transporter 1 (OCT1). https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=292058	Intervention
70	R&D/10/854 ABT-199 (Venetoclax)	AbbVie Inc. Assessment of Drug Metabolizing Enzymes Involved in the Metabolism of A-1195425 (ABT-199) Using Human Recombinant Enzymes. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=291697	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
71	R&D/10/856 ABT-199 (Venetoclax)	AbbVie Inc. Assessment of Effects of A-1195425 on the Activity of Cytochrome P450 (CYP450) Isoforms In Vitro. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=291887	Intervention
72	R&D/10/862 ABT-199 (Venetoclax)	AbbVie Inc. In Vitro Biotransformation of [³ H]A-1195425. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=292134	Intervention
73	R&D/13/085 ABT-199 (Venetoclax)	AbbVie Inc. An In Vitro Investigation of Cytochrome P450 Induction by A-1195425 (ABT-199) in Cultured Human Hepatocytes. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=291659	Intervention
74	R&D/13/086 ABT-199 (Venetoclax)	AbbVie Inc. Assessment of CYP Time Dependent Inhibition Potential by A-1195425 in Human Liver Microsomes. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=292571	Intervention
75	R&D/13/087 ABT-199 (Venetoclax)	AbbVie Inc. Assessment of the Effect of A-1195425 on the Activity of UDP-glucuronosyltransferases (UGT) Isoforms in Human Liver Microsomes. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=291735	Intervention
76	R&D/13/615 ABT-199 (Venetoclax)	AbbVie Inc. Assessment of the Effect of A-1195425 on the Activity of CYP2C8 and CYP2C9 in Human Liver Microsomes - Ki Determination. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=292343	Intervention
77	R&D/14/030 7 ABT-199 (Venetoclax)	AbbVie Inc. Pharmacokinetic Drug-Drug Interactions: Metabolism and Transporters. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=292400	Intervention
78	R&D/14/087 8 ABT-199 (Venetoclax)	AbbVie Inc. Assessment of Effects of A-1621332 (A-1195425 M27 Metabolite) on the Activity of Cytochrome P450 (CYP450) Isoforms in Vitro. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=291849	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
79	R&D/14/087 9 ABT-199 (Venetoclax)	AbbVie Inc. Assessment of CYP Time Dependent Inhibition Potential by A-1621332 (A-1195425 M27 Metabolite) in Human Liver Microsomes. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=291792	Intervention
80	R&D/14/088 0 ABT-199 (Venetoclax)	AbbVie Inc. An In Vitro Investigation of Cytochrome P450 Induction by A-1621332 (A-1195425 M27 Metabolite) in Cultured Human Hepatocytes. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=291564	Intervention
81	R&D/14/088 1 ABT-199 (Venetoclax)	AbbVie Inc. Assessment of the Effect of A-1621332 (A1195425 M27 Metabolite) on the Activity of UDP-glucuronosyltransferases (UGT) Isoforms in Human Liver Microsomes. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=292590	Intervention
82	R&D/14/088 2 ABT-199 (Venetoclax)	AbbVie Inc. Determination of the Metabolic Stability of A-1195425 in Liver Microsomes and Hepatocytes across Species. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=292362	Intervention
83	R&D/14/118 4 ABT-199 (Venetoclax)	AbbVie Inc. Determination of the Metabolic Stability of A-1621332 (A-1195425 M27 Metabolite) in Liver Microsomes and Hepatocytes across Species. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=291811	Intervention
84	R&D/14/118 6 ABT-199 (Venetoclax)	AbbVie Inc. Assessment of Drug Metabolizing Enzymes Involved in the Metabolism of A-1621332 (A-1195425 M27 Metabolite) Using Human Recombinant Enzymes. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=291925	Intervention
85	R&D/14/120 7 ABT-199 (Venetoclax)	AbbVie Inc. An In Vitro Investigation of Cytochrome P450 (CYP) Induction by A-1195425 (ABT-199) in Cultured Human Hepatocytes with 4% BSA. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=292172	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
86	R&D/14/120 8 ABT-199 (Venetoclax)	AbbVie Inc. An In Vitro Investigation of Cytochrome P450 (CYP) Induction by A-1621332 (A-1195425 M27 Metabolite) in Cultured Human Hepatocytes with 4% BSA. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=292020	Intervention
87	R&D/15/016 6 ABT-199 (Venetoclax)	AbbVie Inc. Pharmacokinetic Drug-Drug Interactions: Metabolism and Transporters. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=291754	Intervention
88	ABT-199 (Venetoclax)	AbbVie Inc. The In Vitro Permeability and Transport Characteristics of A-1195425 across Human Caco-2 Cells. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=291982	Intervention
89	ABT-199 (Venetoclax)	AbbVie Inc. Determination of the Blood-to-Plasma Concentration Ratios Following Incubations of A-1195425 in Mouse, Rat, Dog, Monkey and Human Whole Blood. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=292609	Intervention
90	ABT-199 (Venetoclax)	AbbVie Inc. Determination of the Blood-to-Plasma Concentration Ratios Following Incubations of A-1621332 (A-1195425 M27 Metabolite) in Mouse, Rat, Dog, Monkey and Human Whole Blood. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=292495	Intervention
91	ABT-199 (Venetoclax)	AbbVie Inc. Formation of Reduction Products of A-1195425 in Human Feces. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=292267	Intervention
92	M13-363 R&D/14/087 6 ABT-199 (Venetoclax)	AbbVie Inc. Metabolism and Disposition of $[^{14}\text{C}]$ ABT-199 (A1195425) in Female Subjects After Single 200 mg Oral Dose. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=291868	Intervention
93	M13-363	AbbVie Inc. Radioanalysis in Support of Clinical Protocol M13-363. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=291963	Studientyp

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
94	R&D/14/1166 M13-363 ABT-199 (Venetoclax)	AbbVie Inc. Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion (ADME) study of [¹⁴ C]ABT-199 in Healthy Female Subjects of Non-Childbearing Potential Following a Single Oral Dose Administration. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=292514	Intervention
95	R&D/14/1200 M13-364 ABT-199 (Venetoclax)	AbbVie Inc. A Phase 1 Study to Assess the Effect of Ketoconazole on the Pharmacokinetics of ABT-199. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=291773	Intervention
96	R&D/14/1131 M14-497 ABT-199 (Venetoclax)	AbbVie Inc. A Phase 1 Open-Label Study to Assess the Effect of Rifampin on the Pharmacokinetics of ABT-199 in Healthy Female Subjects of Non-Childbearing Potential. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=292628	Intervention
97	R&D/15/0071 M15-065 ABT-199 (Venetoclax)	AbbVie Inc. A Phase 1 Open-Label Study to Assess the Effect of ABT-199 on the Pharmacokinetics of Warfarin in Healthy Female Subjects of Non-Childbearing Potential. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=291716	Intervention
98	R&D/15/0256 ABT-199 (Venetoclax)	AbbVie Inc. Population Pharmacokinetics of Venetoclax in Relapsed or Refractory (R/R) Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL), Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL) and Healthy Subjects. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=292115	Intervention
99	GO028440	AbbVie Inc. Interim Clinical Study Report - Protocol GO028440 - A Phase Ib, Open-Label Study Evaluating the Safety and Pharmacokinetics of GDC-0199 (ABT-199) in Combination with Bendamustine/Ritusimab (BR) in Patients with Relapsed/Refractory or Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia - Report Number 1063385 - June 2015. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=291944	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
100	GP28331	Interim Clinical Study Report - Protocol GP28331 - A Phase Ib Multicenter Dose Finding and Safety Study of GDC-0199 and Obinutuzumab in Patients with Relapsed or Refractory or Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. Report No. 1063384 - June 2015. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=292476	Intervention
101	ABT-199 (Venetoclax)	AbbVie Inc. Plasma Concentrations of M27 following Oral Administration of A-1195425 in Human. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=292229	Intervention
102	R&D/15/025 4 ABT-199 (Venetoclax)	AbbVie Inc. QT Assessment of a Phase 1 Study Evaluating the Safety and Pharmacokinetics of Venetoclax in Subjects with Relapsed or Refractory (R/R) Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) and Non-Hodgkin Lymphoma (NHL). https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=292438	Intervention
103	M14-032 R&D/14/106 9 ABT-199 (Venetoclax)	AbbVie Inc. A Phase 2 Open-Label Study of the Efficacy and Safety of Venetoclax (ABT-199/GDC-0199) in Chronic Lymphocytic Leukemia Subjects with Relapse or Refractory to B-Cell Receptor Signaling Pathway Inhibitor Therapy. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=291830	Intervention
104	R&D/15/001 3 ABT-199 (Venetoclax)	AbbVie Inc. Integrated Summary of Safety. Statistical Analysis Plan. Venetoclax (ABT-199/GDC-0199) for the Treatment Subjects with Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=292324	Intervention
105	R&D/15/025 5 ABT-199 (Venetoclax)	AbbVie Inc. Exposure-Efficacy Relationship of Venetoclax in Subjects with Relapsed or Refractory (R/R) Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) and the Exposure-Safety Relationship of Venetoclax in R/R CLL and Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL) Subjects. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=292077	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
106	R&D/15/0588 ABT-199 (Venetoclax)	AbbVie Inc. Pharmacogenetic Analysis of Samples from Studies M12-175, M13-364, M13-365; M13-982, M14-032, M14-253; M14-497, M15-101 and M15-065. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=292381	Intervention
107	R&D/15/1329 ABT-199 (Venetoclax)	AbbVie Inc. Venetoclax Physiologically Based Pharmacokinetic (PBPK) Model: Quantitative Prediction of Venetoclax Potential as a Victim of CYP3A Drug-Drug Interactions Using Prior In Vitro and In Vivo Data. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=292286	Intervention
108	Ibrutinib	Janssen Research & Development, LLC. Ibrutinib for the Treatment of Patients with Mantle Cell Lymphoma and Chronic Lymphocytic Leukemia Submission of Final Reports Related to Post-Authorization Measures: MCL3001, MCL2001, CLL3001, and PCYC1117. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255531	Intervention
109	Ibrutinib	Janssen Research & Development, LLC. Ibrutinib for the Treatment of Patients with Mantle Cell Lymphoma and Chronic Lymphocytic Leukemia Submission of Final Reports Related to Post-Authorization Measures: MCL3001, MCL2001, CLL3001, and PCYC1117. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=256431	Intervention
110	Ibrutinib	Janssen Research & Development, LLC. Ibrutinib for the Treatment of Patients with Mantle Cell Lymphoma and Chronic Lymphocytic Leukemia Submission of Final Reports Related to Post-Authorization Measures: MCL3001, MCL2001, CLL3001, and PCYC1117. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=256450	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
111	EudraCT-Nr. 2012-000600-15 PCI-32765CLL3001 JNJ-54179060 (ibrutinib)	Janssen Research & Development, LLC. Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 3 Study of Ibrutinib, a Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, in Combination with Bendamustine and Rituximab (BR) in Subjects With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia / Small Lymphocytic Lamphoma. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255645	Population
112	PCI-32765CLL3001 JNJ-54179060 (ibrutinib)	Janssen Research & Development, LLC. Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 3 Study of Ibrutinib, a Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, in Combination with Bendamustine and Rituximab (BR) in Subjects With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia / Small Lymphocytic Lamphoma. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=256026	Population
113	EudraCT-Nr. 2012-000600-15 PCI-32765CLL3001 JNJ-54179060 (ibrutinib)	Janssen Research & Development, LLC. Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 3 Study of Ibrutinib, a Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, in Combination with Bendamustine and Rituximab (BR) in Subjects With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia / Small Lymphocytic Lamphoma. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255683	Population
114	EudraCT-Nr. 2012-000601-74 PCI-32765MCL3001 JNJ-54179060 (ibrutinib)	Janssen Research & Development, LLC. A Randomized, Controlled, Open-Label, Multicenter Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, Ibrutinib, versus Tamsirolimus in Subjects with Relapsed or Refractory Mantle Cell Lyphoma Who Have Received at Least One Prior Therapy. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=256235	Population
115	PCI-32765MCL3001 JNJ-54179060 (ibrutinib)	Janssen Research & Development, LLC. A Randomized, Controlled, Open-Label, Multicenter Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, Ibrutinib, versus Tamsirolimus in Subjects with Relapsed or Refractory Mantle Cell Lyphoma Who Have Received at Least One Prior Therapy. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255855	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
116	EudraCT-Nr. 2012-000601-74 PCI-32765MCL3001 JNJ-54179060 (ibrutinib)	Janssen Research & Development, LLC. A Randomized, Controlled, Open-Label, Multicenter Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, Ibrutinib, versus Tamsirolimus in Subjects with Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma Who Have Received at Least One Prior Therapy. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=256102	Population
117	EudraCT-Nr. 2012-000694-23 PCYC-1112-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. A Randomized, Multicenter, Open-label, Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor Ibrutinib versus Ofatumumab in Patients with Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255797	Population
118	PCYC-1112-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. A Randomized, Multicenter, Open-label, Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor Ibrutinib versus Ofatumumab in Patients with Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=256412	Population
119	EudraCT-Nr. 2012-000694-23 PCYC-1112-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. A Randomized, Multicenter, Open-label, Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor Ibrutinib versus Ofatumumab in Patients with Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=256216	Population
120	EudraCT-Nr. 2012-003967-23 PCYC-1115-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. A Randomized, Multicenter, Open-label, Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor PCI-32765 versus Chlorambucil in Patients 65 Years or Older with Treatment-naive Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255664	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
121	PCYC-1115-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. A Randomized, Multicenter, Open-label, Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor PCI-32765 versus Chlorambucil in Patients 65 Years or Older with Treatment-naive Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=256007	Intervention
122	PCYC-1115-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. A Randomized, Multicenter, Open-label, Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor PCI-32765 versus Chlorambucil in Patients 65 Years or Older with Treatment-naive Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=256140	Intervention
123	EudraCT-Nr. 2012-000711-88 PCI-32765MCL2001 JNJ-54179060 (ibrutinib)	Janssen Research & Development, LLC. A Phase 2, Multicenter, Single-Arm Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Single-Agent Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, Ibrutinib, in Subjects With Mantle Cell Lymphoma Who Progress After Bortezomib Therapy. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255740	Population
124	PCI-32765MCL2001 JNJ-54179060 (ibrutinib)	Janssen Research & Development, LLC. A Phase 2, Multicenter, Single-Arm Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Single-Agent Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, Ibrutinib, in Subjects With Mantle Cell Lymphoma Who Progress After Bortezomib Therapy. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=256064	Population
125	EudraCT-Nr. 2012-000711-88 PCI-32765MCL2001 JNJ-54179060 (ibrutinib)	Janssen Research & Development, LLC. A Phase 2, Multicenter, Single-Arm Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Single-Agent Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, Ibrutinib, in Subjects With Mantle Cell Lymphoma Who Progress After Bortezomib Therapy. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255969	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
126	PCYC-1102-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. A Phase 1b Fixed-dose Study of Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor PCI-32765, in Chronic Lymphocytic Leukemia. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=256045	Intervention
127	PCYC-1102-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. A Phase 1b/2 Fixed-dose Study of Brunton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor PCI-32765, in Chronic Lymphocytic Leukemia. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255912	Intervention
128	PCYC-1102-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. A Phase 1b/2 Fixed-dose Study of Brunton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor PCI-32765, in Chronic Lymphocytic Leukemia. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255816	Intervention
129	EudraCT-Nr. 2010-022939-11 PCYC-1104-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. Multicenter phase 2 Study of Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor PCI-32765, in relapsed or refractory mantle cell lymphoma. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255950	Population
130	PCYC-1104-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Janssen Research & Development, LLC. Multicenter phase 2 Study of Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor PCI-32765, in relapsed or refractory mantle cell lymphoma. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255626	Population
131	EudraCT-Nr. 2012-022939-11 PCYC-1104-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. Multicenter phase 2 Study of Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor PCI-32765, in relapsed or refractory mantle cell lymphoma. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=256197	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
132	EudraCT-Nr. 2012-022939-11 PCYC-1108-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. A Phase 1b, multicenter, open-label, parallel-group safety study of Bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitor, PCI-32765, in combination with chemotherapy in subjects with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255702	Intervention
133	PCYC-1108-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. A Phase 1b, multicenter, open-label, parallel-group safety study of Bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitor, PCI-32765, in combination with chemotherapy in subjects with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255607	Intervention
134	PCYC-1108-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. A Phase 1b, multicenter, open-label, parallel-group safety study of Bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitor, PCI-32765, in combination with chemotherapy in subjects with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=256293	Intervention
135	IDN 102688 PCYC-1109-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. A phase 1b/2 study of PCI-32765, a BTK-inhibitor, and ofatumumab in subjects with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma and related diseases. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255874	Population
136	PCYC-1109-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. An open-label, Phase 1b/2, safety and efficacy study of the Bruton's Tyrosine Kinase (Btk) inhibitor, PCI-32765, and ofatumumab in subjects with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma and prolymphocytic leukemia. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=256178	Population
137	IDN 102688 PCYC-1109-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. An open-label, Phase 1b/2, safety and efficacy study of the Bruton's Tyrosine Kinase (Btk) inhibitor, PCI-32765, and ofatumumab in subjects with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma and prolymphocytic leukemia. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255759	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
138	EudraCT-Nr. 2012-004476-19 PCYC-1117-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. An Open-label, Single arm, Multicenter Phase 2 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor PCI-32765 (Ibrutinib) in Patients with Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma with 17p Deletion. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=256273	Population
139	PCYC-1117-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. An Open-label, Single arm, Multicenter Phase 2 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor PCI-32765 (Ibrutinib) in Patients with Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma with 17p Deletion. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=256121	Population
140	EudraCT-Nr. 2012-004476-19 PCYC-1117-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. An Open-label, Single arm, Multicenter Phase 2 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor PCI-32765 (Ibrutinib) in Patients with Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma with 17p Deletion. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255893	Population
141	Ibrutinib	Janssen Research & Development, LLC. Ibrutinib for the Treatment of Patients with Mantle Cell Lymphoma and Chronic Lymphocytic Leukemia Submission of Final Reports Related to Post-Authorization Measures: MCL3001, MCL2001, CLL3001, and PCYC1117. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255836	Intervention
142	Ibrutinib	Janssen Research & Development, LLC. Ibrutinib for the Treatment of Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=192840	Intervention
143	Ibrutinib	Janssen Research & Development, LLC. Ibrutinib for the Treatment of Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=193129	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
144	Ibrutinib	<p>Janssen Research & Development, LLC. Ibrutinib for the Treatment of Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia.</p> <p>https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=193110</p>	Intervention
145	EudraCT-Nr. 2012-003967-23 PCYC-1115-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	<p>Pharmacyclics, Inc. A Randomized, Multicenter, Open-label, Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor PCI-32765 versus Chlorambucil in Patients 65 Years or Older with Treatment-naive Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma.</p> <p>https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255664</p>	Intervention
146	PCYC-1115-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	<p>Pharmacyclics, Inc. A Randomized, Multicenter, Open-label, Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor PCI-32765 versus Chlorambucil in Patients 65 Years or Older with Treatment-naive Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma.</p> <p>https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=256007</p>	Intervention
147	EudraCT-Nr. 2012-003967-23 PCYC-1115-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	<p>Pharmacyclics, Inc. A Randomized, Multicenter, Open-label, Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor PCI-32765 versus Chlorambucil in Patients 65 Years or Older with Treatment-naive Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma.</p> <p>https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=256140</p>	Intervention
148	IDN 102688 PCYC-1102-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	<p>Pharmacyclics, Inc. A Phase 1b Fixed-dose Study of Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor PCI-32765, in Chronic Lymphocytic Leukemia.</p> <p>https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=256045</p>	Intervention
149	IDN 102688 PCYC-1102-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	<p>Pharmacyclics, Inc. A Phase 1b/2 Fixed-dose Study of Brunton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor PCI-32765, in Chronic Lymphocytic Leukemia.</p> <p>https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255912</p>	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
150	PCYC-1102-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. A Phase 1b/2 Fixed-dose Study of Brunton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor PCI-32765, in Chronic Lymphocytic Leukemia. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255816	Intervention
151	EudraCT-Nr. 2010-022939-11 PCYC-1104-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. Multicenter phase 2 Study of Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor PCI-32765, in relapsed or refractory mantle cell lymphoma. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=193090	Population
152	PCYC-1104-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Janssen Research & Development, LLC. Multicenter, Phase 2 Study of Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor PCI-32765, in relapsed or refractory mantle cell lymphoma. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=192897	Population
153	EudraCT-Nr. 2010-022939-11 PCYC-1104-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. Multicenter, Phase 2 Study of Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor PCI-32765, in relapsed or refractory mantle cell lymphoma. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=192994	Population
154	Ibrutinib	Janssen Research & Development, LLC. Ibrutinib for the Treatment of Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=193071	Intervention
155	Ibrutinib	Janssen Research & Development, LLC. Ibrutinib for the Treatment of Patients with Mantle Cell Lymphoma and Chronic Lymphocytic Leukemia Submission of Final Reports Related to Post-Authorization Measures: MCL3001, MCL2001, CLL3001, and PCYC1117. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255531	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
156	Ibrutinib	<p>Janssen Research & Development, LLC. Ibrutinib for the Treatment of Patients with Mantle Cell Lymphoma (MCL) and Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Submission of Final reports related to Post-Authorization Measures: MCL3001; MCL2001, CLL3001, and PCYC1117.</p> <p>https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=256431</p>	Intervention
157	Ibrutinib	<p>Janssen Research & Development, LLC. Ibrutinib for the Treatment of Patients with Mantle Cell Lymphoma (MCL) and Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Submission of Final reports related to Post-Authorization Measures: MCL3001; MCL2001, CLL3001, and PCYC1117.</p> <p>https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=256450</p>	Intervention
158	EudraCT-Nr. 2012-000600-15 PCI-32765CLL3001 JNJ-54179060 (ibrutinib)	<p>Janssen Research & Development, LLC. Ibrutinib for the Treatment of Patients with Mantle Cell Lymphoma (MCL) and Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Submission of Final reports related to Post-Authorization Measures: MCL3001; MCL2001, CLL3001, and PCYC1117.</p> <p>https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255645</p>	Population
159	PCI-32765CLL3001 JNJ-54179060 (ibrutinib)	<p>Janssen Research & Development, LLC. Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 3 Study of Ibrutinib, a Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, in Combination with Bendamustine and Rituximab (BR) in Subjects With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia Small Lymphocytic Lymphoma.</p> <p>https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=256026</p>	Population
160	EudraCT-Nr. 2012-000600-15 PCI-32765CLL3001 JNJ-54179060 (ibrutinib)	<p>Janssen Research & Development, LLC. Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 3 Study of Ibrutinib, a Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, in Combination with Bendamustine and Rituximab (BR) in Subjects With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia Small Lymphocytic Lymphoma.</p> <p>https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255683</p>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
161	EudraCT-Nr. 2012-000601-74 PCI-32765CLL3001 JNJ-54179060 (ibrutinib)	Janssen Research & Development, LLC. A Randomized, Controlled, Open-Label, Multicenter Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, Ibrutinib, versus Tamsirolimus in Subjects with Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma Who Have Received at Least One Prior Therapy. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=256235	Population
162	PCI-32765CLL3001 JNJ-54179060 (ibrutinib)	Janssen Research & Development, LLC. A Randomized, Controlled, Open-Label, Multicenter Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, Ibrutinib, versus Tamsirolimus in Subjects with Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma Who Have Received at Least One Prior Therapy. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255855	Population
163	EudraCT-Nr. 2012-000601-74 PCI-32765CLL3001 JNJ-54179060 (ibrutinib)	Janssen Research & Development, LLC. A Randomized, Controlled, Open-Label, Multicenter Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, Ibrutinib, versus Tamsirolimus in Subjects with Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma Who Have Received at Least One Prior Therapy. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=256102	Population
164	EudraCT-Nr. 2012-000694-23 PCYC-1112-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. A Randomized, Multicenter, Open-label, Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor Ibrutinib versus Ofatumumab in Patients with Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=256102	Population
165	PCYC-1112-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. A Randomized, Multicenter, Open-label, Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor Ibrutinib versus Ofatumumab in Patients with Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=256412	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
166	EudraCT-Nr. 2012-000694-23 PCYC-1112-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. A Randomized, Multicenter, Open-label, Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor Ibrutinib versus Ofatumumab in Patients with Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=256216	Population
167	EudraCT-Nr. 2012-003967-23 PCYC-1115-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. A Randomized, Multicenter, Open-label, Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor PCI-32765 versus Chlorambucil in Patients 65 Years or Older with Treatment-naive Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255664	Intervention
168	PCYC-1115-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. A Randomized, Multicenter, Open-label, Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor PCI-32765 versus Chlorambucil in Patients 65 Years or Older with Treatment-naive Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=256007	Intervention
169	PCYC-1115-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. A Randomized, Multicenter, Open-label, Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor PCI-32765 versus Chlorambucil in Patients 65 Years or Older with Treatment-naive Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=256140	Intervention
170	EudraCT-Nr. 2012-000711-88 PCI-32765MCL2001 JNJ-54179060 (ibrutinib)	Janssen Research & Development, LLC. A Phase 2, Multicenter, Single-Arm Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Single-Agent Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, Ibrutinib, in Subjects With Mantle Cell Lymphoma Who Progress After Bortezomib Therapy. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255740	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
171	PCI-32765MCL2 001 JNJ-54179060 (ibrutinib)	Janssen Research & Development, LLC. A Phase 2, Multicenter, Single-Arm Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Single-Agent Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, Ibrutinib, in Subjects With Mantle Cell Lymphoma Who Progress After Bortezomib Therapy. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=256064	Population
172	EudraCT-Nr. 2012-000711-88 PCI-32765MCL2 001 JNJ-54179060 (ibrutinib)	Janssen Research & Development, LLC. A Phase 2, Multicenter, Single-Arm Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Single-Agent Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, Ibrutinib, in Subjects With Mantle Cell Lymphoma Who Progress After Bortezomib Therapy. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255550	Population
173	EudraCT-Nr. 2012-000711-88 PCI-32765MCL2 001 JNJ-54179060 (ibrutinib)	Janssen Research & Development, LLC. A Phase 2, Multicenter, Single-Arm Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Single-Agent Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, Ibrutinib, in Subjects With Mantle Cell Lymphoma Who Progress After Bortezomib Therapy. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255969	Population
174	IDN 102688 PCYC-1102-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. A Phase 1b Fixed-dose Study of Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor PCI-32765, in Chronic Lymphocytic Leukemia. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=256045	Intervention
175	IDN 102688 PCYC-1102-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. A Phase 1b/2 Fixed-dose Study of Brunton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor PCI-32765, in Chronic Lymphocytic Leukemia. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255912	Intervention
176	PCYC-1102-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. A Phase 1b/2 Fixed-dose Study of Brunton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor PCI-32765, in Chronic Lymphocytic Leukemia. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255816	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
177	EudraCT-Nr. 2010-022939-11 PCYC-1104-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. Multicenter phase 2 Study of Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor PCI-32765, in relapsed or refractory mantle cell lymphoma. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255950	Population
178	PCYC-1104-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Janssen Research & Development, LLC. Multicenter phase 2 Study of Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor PCI-32765, in relapsed or refractory mantle cell lymphoma. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255626	Population
179	EudraCT-Nr. 2010-022939-11 PCYC-1104-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. Multicenter phase 2 Study of Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor PCI-32765, in relapsed or refractory mantle cell lymphoma. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=256197	Population
180	EudraCT-Nr. 2010-022939-11 PCYC-1108-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. A Phase 1b, multicenter, open-label, parallel-group safety study of Bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitor, PCI-32765, in combination with chemotherapy in subjects with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255702	Intervention
181	PCYC-1108-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. A Phase 1b, multicenter, open-label, parallel-group safety study of Bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitor, PCI-32765, in combination with chemotherapy in subjects with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255607	Intervention
182	PCYC-1108-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. A Phase 1b, multicenter, open-label, parallel-group safety study of Bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitor, PCI-32765, in combination with chemotherapy in subjects with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=256293	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
183	IDN 102688 PCYC-1109-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. A phase 1b/2 study of PCI-32765, a BTK-inhibitor, and ofatumumab in subjects with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma and related diseases. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255874	Intervention
184	PCYC-1109-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. An open-label, Phase 1b/2, safety and efficacy study of the Bruton's Tyrosine Kinase (Btk) inhibitor, PCI-32765, and ofatumumab in subjects with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma and prolymphocytic leukemia. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=256178	Population
185	IDN 102688 PCYC-1109-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. An open-label, Phase 1b/2, safety and efficacy study of the Bruton's Tyrosine Kinase (Btk) inhibitor, PCI-32765, and ofatumumab in subjects with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma and prolymphocytic leukemia. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255759	Population
186	EudraCT-Nr. 2012-004476-19 PCYC-1117-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. An Open-label, Single arm, Multicenter Phase 2 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor PCI-32765 (Ibrutinib) in Patients with Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma with 17p Deletion. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=256273	Population
187	PCYC-1117-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. An Open-label, Single arm, Multicenter Phase 2 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor PCI-32765 (Ibrutinib) in Patients with Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma with 17p Deletion. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=256121	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
188	EudraCT-Nr. 2012-004476-19 PCYC-1117-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. An Open-label, Single arm, Multicenter Phase 2 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor PCI-32765 (Ibrutinib) in Patients with Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma with 17p Deletion. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255893	Population
189	Ibrutinib	Janssen Research & Development, LLC. Ibrutinib for the Treatment of Patients with Mantle Cell Lymphoma and Chronic Lymphocytic Leukemia Submission of Final Reports Related to Post-Authorization Measures: MCL3001, MCL2001, CLL3001, and PCYC1117. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255836	Intervention
190	Ibrutinib	Janssen Research & Development, LLC. Ibrutinib for the Treatment of Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=192840	Intervention
191	Ibrutinib	Janssen Research & Development, LLC. Ibrutinib for the Treatment of Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=193129	Intervention
192	Ibrutinib	Janssen Research & Development, LLC. Ibrutinib for the Treatment of Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=193110	Intervention
193	EudraCT-Nr. 2012-003967-23 PCYC-1115-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. A Randomized, Multicenter, Open-label, Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor PCI-32765 versus Chlorambucil in Patients 65 Years or Older with Treatment-naïve Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255664	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
194	PCYC-1115-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. A Randomized, Multicenter, Open-label, Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor PCI-32765 versus Chlorambucil in Patients 65 Years or Older with Treatment-naive Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=256007	Intervention
195	PCYC-1115-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. A Randomized, Multicenter, Open-label, Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor PCI-32765 versus Chlorambucil in Patients 65 Years or Older with Treatment-naive Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=256140	Intervention
196	IDN 102688 PCYC-1102-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. A Phase 1b Fixed-dose Study of Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor PCI-32765, in Chronic Lymphocytic Leukemia. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=256045	Intervention
197	IDN 102688 PCYC-1102-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. A Phase 1b/2 Fixed-dose Study of Brunton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor PCI-32765, in Chronic Lymphocytic Leukemia. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255912	Intervention
198	PCYC-1102-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. A Phase 1b/2 Fixed-dose Study of Brunton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor PCI-32765, in Chronic Lymphocytic Leukemia. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255816	Intervention
199	EudraCT-Nr. 2010-022939-11 PCYC-1104-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. Multicenter phase 2 Study of Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor PCI-32765, in relapsed or refractory mantle cell lymphoma. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255950	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
200	PCYC-1104-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Janssen Research & Development, LLC. Multicenter phase 2 Study of Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor PCI-32765, in relapsed or refractory mantle cell lymphoma. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=255626	Population
201	EudraCT-Nr. 2010-022939-11 PCYC-1104-CA PCI-32765 (Ibrutinib)	Pharmacyclics, Inc. Multicenter phase 2 Study of Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor PCI-32765, in relapsed or refractory mantle cell lymphoma. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=256197	Population
202	Ibrutinib	Janssen Research & Development, LLC. Ibrutinib for the Treatment of Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/search?p_p_id=cdpflexpaperportlet_WAR_cdpflexpaperportlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=pop_up&p_p_mode=view&documentId=193071	Intervention

Tabelle 4-89 (Anhang): Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel auf der Website des G-BA

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
<i>Webseite des G-BA</i>		
203	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ibrutinib - (Vorgangsnummer 2014-11-01-D-141). Janssen-Cilag GmbH Beginn des Verfahrens: 01.09.2019, Beschlussfassung: 16.04.2015 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/145/#dossier-mobile	Intervention
204	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: Morbus Waldenström) - (Vorgangsnummer nicht vorhanden) Janssen-Cilag GmbH Beginn des Verfahrens: 01.08.2015, Beschlussfassung: Ende Januar 2016 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/181/#zugehoerige-verfahren-mobile	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
205	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: Morbus Waldenström, Kombination mit Rituximab) – (Vorgangsnummer 2019-09-01-D-489).</p> <p>Janssen-Cilag GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.09.2019, Beschlussfassung: 20.02.2020</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/491/#dossier-mobile</p>	Population
206	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ibrutinib (Überschreitung 50 Mio € Grenze: Mantelzell-Lymphom, Chronische lymphatische Leukämie, Morbus Waldenström) – (Vorgangsnummer 2016-02-01-D-212).</p> <p>Janssen-Cilag GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.02.2016, Beschlussfassung: 21.07.2016</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/215/#dossier-mobile</p>	Intervention
207	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: Chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie) – (Vorgangsnummer 2016-07-01-D-249).</p> <p>Janssen-Cilag GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.07.2016, Beschlussfassung: 15.12.2016</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/244/#dossier-mobile</p>	Intervention
208	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: Chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie, Kombination mit Obinutuzumab) – (Vorgangsnummer 2019-09-01-D-488).</p> <p>Janssen-Cilag GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.09.2019, Beschlussfassung: 20.02.2020</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/490/#dossier-mobile</p>	Intervention
209	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: Chronische lymphatische Leukämie, mind. 1 Vortherapie, Kombination mit Bendamustin und Rituximab) – (Vorgangsnummer 2016-10-01-D-262).</p> <p>Janssen-Cilag GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.10.2016, Beschlussfassung: 16.03.2017</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/265/#dossier-mobile</p>	Intervention
210	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Venetoclax (Bewertung nach Aufhebung des Orphan Drug-Status: Chronische lymphatische Leukämie, Monotherapie) – (Vorgangsnummer 2018-12-01-D-415).</p> <p>AbbVie Deutschland GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.12.2018, Beschlussfassung: 16.05.2019</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/419/#dossier-mobile</p>	Intervention
211	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Venetoclax (neues Anwendungsgebiet: Chronische lymphatische Leukämie, Kombination mit Rituximab) – (Vorgangsnummer 2018-12-01-D-414)</p> <p>AbbVie Deutschland GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.12.2018, Beschlussfassung: 16.05.2019</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/418/#dossier-mobile</p>	Intervention

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
212	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Idelalisib (neues Anwendungsgebiet: Chronische lymphatische Leukämie, Kombination mit Ofatumumab; neues Anwendungsgebiet: Chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie, 17p-Deletion/TP53-Mutation, Kombination mit Rituximab) – (Vorgangsnummer 2016-10-01-D-256).</p> <p>Gilead Sciences GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.10.2016, Beschlussfassung: 16.03.2017</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/263/#dossier-mobile</p>	Intervention
213	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Venetoclax – (Vorgangsnummer 2017-01-01-D-266).</p> <p>AbbVie Deutschland GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.01.2017, Beschlussfassung: 15.06.2017</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/271/#dossier-mobile</p>	Intervention
214	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Idelalisib (Neubewertung nach Fristablauf: Chronische lymphatische Leukämie) – (Vorgangsnummer 2016-04-01-D-222).</p> <p>Gilead Sciences GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.04.2016, Beschlussfassung: 15.09.2016</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/226/#dossier-mobile</p>	Intervention
215	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tisagenlecleucel (Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom) – (Vorgangsnummer 2018-09-15-D-375).</p> <p>Novartis Pharma GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 15.09.2018, Beschlussfassung: 07.03.2019</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/385/#dossier-mobile</p>	Population
216	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Idelalisib (Chronische lymphatische Leukämie, Follikuläres Lymphom) – (Vorgangsnummer 2014-10-01-D-135).</p> <p>Gilead Sciences GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.10.2014, Beschlussfassung: 19.03.2015</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/142/</p>	Intervention
217	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Carfilzomib – (Vorgangsnummer 2015-12-15-D-203).</p> <p>Amgen GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 15.12.2015, Beschlussfassung: 02.06.2016</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/204/</p>	Population
218	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Daratumumab (neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, neu diagnostiziert, Patienten für autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet, Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason) – (Vorgangsnummer 2020-02-15-D-521).</p> <p>Janssen-Cilag GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 15.02.2020, Beschlussfassung: Anfang August 2020</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/521/</p>	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
219	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Daratumumab (neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, neu diagnostiziert, Patienten für autologe Stammzelltransplantation geeignet, Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason) – (Vorgangsnummer 2020-02-15-D-522).</p> <p>Janssen-Cilag GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 15.02.2020, Beschlussfassung: Anfang August 2020</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/522/</p>	Population
220	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Olaratumab [aufgehoben] (Weichgewebesarkom) – (Vorgangsnummer 2016-12-01-D-265).</p> <p>Lilly Deutschland GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.12.2016, Beschlussfassung: 18.05.2017</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/268/</p>	Population
221	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Plattenepithelkarzinom Kopf-Hals-Bereich) – (Vorgangsnummer 2017-06-01-D-291).</p> <p>Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.06.2017, Beschlussfassung: 17.11.2017</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/294/</p>	Population
222	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Blinatumomab (neues Anwendungsgebiet: Akute lymphatische B-Zell-Leukämie, MRD-positive Patienten) – (Vorgangsnummer 2019-02-15-D-429).</p> <p>Amgen GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 15.02.2019, Beschlussfassung: 15.08.2019</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/443/</p>	Population
223	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tisagenlecleucel (Akute lymphatische B-Zell-Leukämie) – (Vorgangsnummer 2018-09-15-D-376).</p> <p>Novartis Pharma GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 15.09.2018, Beschlussfassung: 07.03.2019</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/386/</p>	Population
224	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pomalidomid (neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, mind. 1 Vortherapie, Kombination mit Bortezomib und Dexamethason) – (Vorgangsnummer 2019-06-15-D-456).</p> <p>Celgene GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 15.06.2019, Beschlussfassung: 05.12.2019</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/467/</p>	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
225	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Avelumab (neues Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Axitinib) – (Vorgangsnummer 2019-12-01-D-504).</p> <p>Merck Serono GmbH / Pfizer Pharma GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.12.2019, Beschlussfassung: 14.05.2020</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/508/</p>	Population
226	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Blinatumomab (Neubewertung nach Fristablauf: Akute lymphatische B-Zell-Leukämie) – (Vorgangsnummer 2017-06-15-D-289).</p> <p>Amgen GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 15.06.2017, Beschlussfassung: 07.12.2017</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/296/</p>	Population
227	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: NSCLC, nicht-plattenepithelial, 1. Linie, Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin; Erhaltungstherapie) – (Vorgangsnummer 2019-10-01-D-473).</p> <p>Roche Pharma AG</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.10.2019, Beschlussfassung: 02.04.2020</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/494/</p>	Population
228	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Hodgkin-Lymphom) – (Vorgangsnummer 2017-01-01-D-267).</p> <p>Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.01.2017, Beschlussfassung: 15.06.2017</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/272/</p>	Population
229	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Atezolizumab (Erneute Nutzenbewertung § 13: Urothelkarzinom, PD-L1-Expression \geq 5%, Erstlinie) – (Vorgangsnummer 2019-01-01-D-419).</p> <p>Roche Pharma AG</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.01.2019, Beschlussfassung: 20.06.2019</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/426/</p>	Population
230	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: NSCLC, nicht-plattenepithelial, 1. Linie, Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin; Erhaltungstherapie) – (Vorgangsnummer 2019-10-01-D-486).</p> <p>Roche Pharma AG</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.10.2019, Beschlussfassung: 02.04.2020</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/495/</p>	Population
231	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Axicabtagen-Ciloleucel (Primäres mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom) – (Vorgangsnummer 2018-11-01-D-416).</p> <p>Kite, a Gilead Company</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.11.2018, Beschlussfassung: 02.05.2019</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/406/</p>	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
232	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Blinatumomab (neues Anwendungsgebiet: Akute lymphatische B-Zell-Leukämie, ≥ 1 bis <18 Jahre) – (Vorgangsnummer 2019-02-15-D-397).</p> <p>Amgen GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 15.02.2019, Beschlussfassung: 15.08.2019</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/468/</p>	Population
233	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Axitinib) – (Vorgangsnummer 2019-12-01-D-502).</p> <p>MSD SHARP & DOHME GMBH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.12.2019, Beschlussfassung: 14.05.2020</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/511/</p>	Population
234	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Melanom, adjuvante Therapie) – (Vorgangsnummer 2019-04-01-D-446).</p> <p>MSD SHARP & DOHME GMBH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.04.2019, Beschlussfassung: 19.09.2019</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/451/</p>	Population
235	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Inotuzumab Ozogamicin (Akute lymphatische B-Zell-Leukämie) – (Vorgangsnummer 2017-07-15-D-297).</p> <p>Pfizer Pharma GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 15.07.2017, Beschlussfassung: 18.01.2018</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/301/</p>	Population
236	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, triple-negativ, PD-L1-Expression $\geq 1\%$) – (Vorgangsnummer 2019-10-01-D-470).</p> <p>Roche Pharma AG</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.10.2019, Beschlussfassung: 02.04.2020</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/493/</p>	Population
237	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Rolapitant (Übelkeit und Erbrechen bei Chemotherapie) – (Vorgangsnummer 2017-06-01-D-290).</p> <p>TESARO Bio Germany GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.06.2017, Beschlussfassung: 17.11.2017</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/293/</p>	Population
238	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Bosutinib (neues Anwendungsgebiet: Chronische myeloische Leukämie, Ph+, Erstlinie) – (Vorgangsnummer 2018-06-01-D-355).</p> <p>Pfizer Pharma GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.06.2018, Beschlussfassung: 22.11.2018</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/367/</p>	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
239	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: kleinzelliges Lungenkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Carboplatin und Etoposid; Erhaltungstherapie) – (Vorgangsnummer 2019-10-15-D-491).</p> <p>Roche Pharma AG</p> <p>Beginn des Verfahrens: 15.10.2019, Beschlussfassung: 02.04.2020</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/503/</p>	Population
240	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Atezolizumab (Urothelkarzinom, Erstlinie) – (Vorgangsnummer 2017-10-01-D-314).</p> <p>Roche Pharma AG</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.10.2017, Beschlussfassung: 16.03.2018</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/315/</p>	Population
241	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Abirateronacetat (neues Anwendungsgebiet: Prostatakarzinom, Hochrisiko, Kombination mit Androgenentzugstherapie) – (Vorgangsnummer 2017-12-15-D-337).</p> <p>Janssen-Cilag GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 15.12.2017, Beschlussfassung: 07.06.2018</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/335/</p>	Population
242	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Durvalumab (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Erhaltungstherapie) – (Vorgangsnummer 2018-10-15-D-402).</p> <p>AstraZeneca GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 15.10.2018, Beschlussfassung: 04.04.2019</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/405/</p>	Population
243	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Atezolizumab (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, nach vorheriger Chemotherapie) – (Vorgangsnummer 2017-10-01-D-313).</p> <p>Roche Pharma AG</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.10.2017, Beschlussfassung: 16.03.2018</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/314/</p>	Population
244	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Brentuximab Vedotin (neues Anwendungsgebiet: Hodgkin-Lymphom, CD30+, erhöhtes Rezidiv- oder Progressionsrisiko nach Transplantation) – (Vorgangsnummer 2016-08-01-D-253).</p> <p>Takeda GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.08.2016, Beschlussfassung: 19.01.2017</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/256/</p>	Population
245	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Carfilzomib (Überschreitung 50 Mio € Grenze: Multiples Myelom, mind. 1 Vortherapie, Kombination mit Dexamethason oder Lenalidomid und Dexamethason) – (Vorgangsnummer 2017-08-15-D-302).</p> <p>Amgen GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 15.08.2017, Beschlussfassung: 15.02.2018</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/308/</p>	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
246	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ramucirumab (Bewertung nach Aufhebung des Orphan Drug-Status: Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs; Kombination mit Paclitaxel) – (Vorgangsnummer 2016-05-01-D-224).</p> <p>Lilly Deutschland GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.05.2016, Beschlussfassung: 20.10.2016</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/229/</p>	Population
247	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ipilimumab (neues Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Nivolumab) – (Vorgangsnummer 2019-02-15-D-440).</p> <p>Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA</p> <p>Beginn des Verfahrens: 15.02.2019, Beschlussfassung: 15.08.2019</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/440/</p>	Population
248	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Ipilimumab) – (Vorgangsnummer 2019-02-15-D-439).</p> <p>Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA</p> <p>Beginn des Verfahrens: 15.02.2019, Beschlussfassung: 15.08.2019</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/439/</p>	Population
249	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Andexanet alfa (Aufhebung der medikamentösen Antikoagulation) – (Vorgangsnummer 2019-09-01-D-487).</p> <p>Portola Deutschland GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.09.2019, Beschlussfassung: 20.02.2020</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/489/</p>	Population
250	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Axitinib (Neubewertung nach Fristablauf: Nierenzellkarzinom, nach Versagen von Sunitinib oder einem Zytokin) – (Vorgangsnummer 2017-04-01-D-278).</p> <p>Pfizer Pharma GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.04.2017, Beschlussfassung: 21.09.2017</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/283/</p>	Population
251	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Carfilzomib (neues Anwendungsgebiet: multiples Myelom in Kombination mit Dexamethason) – (Vorgangsnummer 2016-08-01-D-255).</p> <p>Amgen GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.08.2016, Beschlussfassung: 19.01.2017</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/257/</p>	Population
252	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Cabozantinib (neues Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom, Erstlinie) – (Vorgangsnummer 2018-06-15-D-367).</p> <p>Ipsen Pharma GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 15.06.2018, Beschlussfassung: 06.12.2018</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/371/</p>	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
253	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Plattenepithelhistologie, nach vorheriger Chemotherapie) – (Vorgangsnummer 2015-08-15-D-184).</p> <p>Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA</p> <p>Beginn des Verfahrens: 15.08.2015, Beschlussfassung: 04.02.2016</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/186/</p>	Population
254	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ixazomib (Multiples Myelom, mind. 1 Vortherapie, Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason) – (Vorgangsnummer 2017-01-15-D-272).</p> <p>Takeda GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 15.01.2017, Beschlussfassung: 06.07.2017</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/275/</p>	Population
255	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Daratumumab – (Vorgangsnummer 2016-06-01-D-238).</p> <p>Janssen-Cilag GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.06.2016, Beschlussfassung: 01.12.2016</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/234/</p>	Population
256	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Urothelkarzinom) – (Vorgangsnummer 2017-07-01-D-293).</p> <p>Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.07.2017, Beschlussfassung: 21.12.2017</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/300/</p>	Population
257	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Palbociclib (Neubewertung nach Fristablauf: Mammakarzinom, Patientenpopulation b1) und b2)) – (Vorgangsnummer 2018-10-01-D-395).</p> <p>Pfizer Pharma GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.10.2018, Beschlussfassung: 22.03.2019</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/394/</p>	Population
258	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Baricitinib (Rheumatoide Arthritis) – (Vorgangsnummer 2017-04-01-D-279).</p> <p>Lilly Deutschland GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.04.2017, Beschlussfassung: 21.09.2017</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/284/</p>	Population
259	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Osimertinib (Neubewertung nach Fristablauf: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, T790M-EGFR-Mutation) – (Vorgangsnummer 2017-05-01-D-282).</p> <p>AstraZeneca GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.05.2017, Beschlussfassung: 19.10.2017</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/286/</p>	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
260	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Osimertinib (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, T790M-EGFR-Mutation) – (Vorgangsnummer 2016-03-15-D-219).</p> <p>AstraZeneca GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 15.03.2016, Beschlussfassung: 15.09.2016</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/224/</p>	Population
261	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: Chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie, Kombination mit Obinutuzumab) – (Vorgangsnummer 2019-09-01-D-488).</p> <p>Janssen-Cilag GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.09.2019, Beschlussfassung: 20.02.2020</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/490/</p>	Intervention
262	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: Chronische lymphatische Leukämie, mind. 1 Vortherapie, Kombination mit Bendamustin und Rituximab) – (Vorgangsnummer 2019-09-01-D-489).</p> <p>Janssen-Cilag GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.09.2019, Beschlussfassung: 20.02.2020</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/491/</p>	Population
263	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: Chronische lymphatische Leukämie, mind. 1 Vortherapie, Kombination mit Bendamustin und Rituximab) – (Vorgangsnummer 2016-10-01-D-262).</p> <p>Janssen-Cilag GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.10.2016, Beschlussfassung: 16.03.2017</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/265/</p>	Intervention
264	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: Chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie) – (Vorgangsnummer 2016-07-01-D-249).</p> <p>Janssen-Cilag GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.07.2016, Beschlussfassung: 15.12.2016</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/244/</p>	Intervention
265	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ibrutinib (Überschreitung 50 Mio € Grenze: Mantelzell-Lymphom, Chronische lymphatische Leukämie, Morbus Waldenström) – (Vorgangsnummer 2016-02-01-D-212).</p> <p>Janssen-Cilag GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.02.2016, Beschlussfassung: 21.07.2016</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/215/</p>	Intervention
266	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ibrutinib – (Vorgangsnummer 2014-11-01-D-141).</p> <p>Janssen-Cilag GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.11.2014, Beschlussfassung: 16.04.2015</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/145/</p>	Intervention

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
267	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Venetoclax (neues Anwendungsgebiet: Chronische lymphatische Leukämie, Kombination mit Rituximab) – (Vorgangsnummer 2018-12-01-D-414). AbbVie Deutschland GmbH Beginn des Verfahrens: 01.12.2018, Beschlussfassung: 16.05.2019 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/418/	Intervention
268	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Venetoclax (Bewertung nach Aufhebung des Orphan Drug-Status: Chronische lymphatische Leukämie, Monotherapie) – (Vorgangsnummer 2018-12-01-D-415). AbbVie Deutschland GmbH Beginn des Verfahrens: 01.12.2018, Beschlussfassung: 16.05.2019 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/419/	Intervention
269	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Idelalisib (neues Anwendungsgebiet: Chronische lymphatische Leukämie, Kombination mit Ofatumumab; neues Anwendungsgebiet: Chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie, 17p-Deletion/TP53-Mutation, Kombination mit Rituximab) – (Vorgangsnummer 2016-10-01-D-256). Gilead Sciences GmbH Beginn des Verfahrens: 01.10.2016, Beschlussfassung: 16.03.2017 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/263/	Intervention
270	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Idelalisib (Neubewertung nach Fristablauf: Chronische lymphatische Leukämie) – (Vorgangsnummer 2016-04-01-D-222). Gilead Sciences GmbH Beginn des Verfahrens: 01.04.2016, Beschlussfassung: 15.09.2016 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/226/	Intervention
271	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Venetoclax – (Vorgangsnummer 2017-01-01-D-266). AbbVie Deutschland GmbH Beginn des Verfahrens: 01.01.2017, Beschlussfassung: 15.06.2017 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/271/	Intervention
272	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Idelalisib (Chronische lymphatische Leukämie, Follikuläres Lymphom) – (Vorgangsnummer 2014-10-01-D-135). Gilead Sciences GmbH Beginn des Verfahrens: 01.10.2014, Beschlussfassung: 19.03.2015 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/142/	Intervention
273	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: Morbus Waldenström) – (Vorgangsnummer nicht vorhanden). Janssen-Cilag GmbH Beginn des Verfahrens: 01.08.2015, Beschlussfassung: Ende Januar 2016 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/181/#dossier	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
274	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Axicabtagen-Ciloleucel (Primäres mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom) – (Vorgangsnummer 2018-11-01-D-416). Kite, a Gilead Company Beginn des Verfahrens: 01.11.2018, Beschlussfassung: 02.05.2019 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/406/	Population
275	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ibrutinib – (Vorgangsnummer 2014-11-01-D-141). Janssen-Cilag GmbH Beginn des Verfahrens: 01.11.2014, Beschlussfassung: 16.04.2015 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/145/	Intervention
276	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: Chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie, Kombination mit Obinutuzumab) – (Vorgangsnummer 2019-09-01-D-488). Janssen-Cilag GmbH Beginn des Verfahrens: 01.09.2019, Beschlussfassung: 20.02.2020 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/490/	Intervention
277	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: Morbus Waldenström, Kombination mit Rituximab) – (Vorgangsnummer 2019-09-01-D-489). Janssen-Cilag GmbH Beginn des Verfahrens: 01.09.2019, Beschlussfassung: 20.02.2020 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/491/	Population
278	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: Chronische lymphatische Leukämie, mind. 1 Vortherapie, Kombination mit Bendamustin und Rituximab) – (Vorgangsnummer 2016-10-01-D-262). Janssen-Cilag GmbH Beginn des Verfahrens: 01.10.2016, Beschlussfassung: 16.03.2017 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/265/	Intervention
279	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: Chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie) – (Vorgangsnummer 2016-07-01-D-249). Janssen-Cilag GmbH Beginn des Verfahrens: 01.07.2016, Beschlussfassung: 15.12.2016 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/244/	Intervention
280	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ibrutinib (Überschreitung 50 Mio € Grenze: Mantelzell-Lymphom, Chronische lymphatische Leukämie, Morbus Waldenström) – (Vorgangsnummer 2016-02-01-D-212). Janssen-Cilag GmbH Beginn des Verfahrens: 01.02.2016, Beschlussfassung: 21.07.2016 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/215/	Intervention

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
281	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Venetoclax (neues Anwendungsgebiet: Chronische lymphatische Leukämie, Kombination mit Rituximab) – (Vorgangsnummer 2018-12-01-D-414). AbbVie Deutschland GmbH Beginn des Verfahrens: 01.12.2018, Beschlussfassung: 16.05.2019 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/418/	Intervention
282	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Idelalisib (Chronische lymphatische Leukämie, Follikuläres Lymphom) – (Vorgangsnummer 2014-10-01-D-135). Gilead Sciences GmbH Beginn des Verfahrens: 01.10.2014, Beschlussfassung: 19.03.2015 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/142/	Intervention
283	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Idelalisib (neues Anwendungsgebiet: Chronische lymphatische Leukämie, Kombination mit Ofatumumab; neues Anwendungsgebiet: Chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie, 17p-Deletion/TP53-Mutation, Kombination mit Rituximab) – (Vorgangsnummer 2016-10-01-D-256). Gilead Sciences GmbH Beginn des Verfahrens: 01.10.2016, Beschlussfassung: 16.03.2017 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/263/	Intervention
284	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Idelalisib (Neubewertung nach Fristablauf: Chronische lymphatische Leukämie) – (Vorgangsnummer 2016-04-01-D-222). Gilead Sciences GmbH Beginn des Verfahrens: 01.04.2016, Beschlussfassung: 15.09.2016 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/226/	Intervention
285	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ibrutinib – (Vorgangsnummer 2014-11-01-D-141). Janssen-Cilag GmbH Beginn des Verfahrens: 01.11.2014, Beschlussfassung: 16.04.2015 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/145/	Intervention
286	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: Chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie, Kombination mit Obinutuzumab) – (Vorgangsnummer 2019-09-01-D-488). Janssen-Cilag GmbH Beginn des Verfahrens: 01.09.2019, Beschlussfassung: 20.02.2020 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/490/	Intervention
287	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: Morbus Waldenström, Kombination mit Rituximab) – (Vorgangsnummer 2019-09-01-D-489). Janssen-Cilag GmbH Beginn des Verfahrens: 01.09.2019, Beschlussfassung: 20.02.2020 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/491/	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
288	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Venetoclax (neues Anwendungsgebiet: Chronische lymphatische Leukämie, Kombination mit Rituximab) – (Vorgangsnummer 2018-12-01-D-414).</p> <p>AbbVie Deutschland GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.12.2018, Beschlussfassung: 16.05.2019</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/418/</p>	Intervention
289	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: Chronische lymphatische Leukämie, mind. 1 Vortherapie, Kombination mit Bendamustin und Rituximab) – (Vorgangsnummer 2016-10-01-D-262).</p> <p>Janssen-Cilag GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.10.2016, Beschlussfassung: 16.03.2017</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/265/</p>	Intervention
290	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ibrutinib (Überschreitung 50 Mio € Grenze: Mantelzell-Lymphom, Chronische lymphatische Leukämie, Morbus Waldenström) – (Vorgangsnummer 2016-02-01-D-212).</p> <p>Janssen-Cilag GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.02.2016, Beschlussfassung: 21.07.2016</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/215/</p>	Intervention
291	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: Chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie) – (Vorgangsnummer 2016-07-01-D-249).</p> <p>Janssen-Cilag GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.07.2016, Beschlussfassung: 15.12.2016</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/244/</p>	Intervention
292	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Venetoclax – (Vorgangsnummer 2017-01-01-D-266).</p> <p>AbbVie Deutschland GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.01.2017, Beschlussfassung: 15.06.2017</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/271/</p>	Intervention
293	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Venetoclax (Bewertung nach Aufhebung des Orphan Drug-Status: Chronische lymphatische Leukämie, Monotherapie) – (Vorgangsnummer 2018-12-01-D-415).</p> <p>AbbVie Deutschland GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.12.2018, Beschlussfassung: 16.05.2019</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/419/</p>	Intervention
294	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tisagenlecleucel (Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom) – (Vorgangsnummer 2018-09-15-D-375).</p> <p>Novartis Pharma GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 15.09.2018, Beschlussfassung: 07.03.2019</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/385/</p>	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
295	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Idelalisib (Neubewertung nach Fristablauf: Chronische lymphatische Leukämie) – (Vorgangsnummer 2016-10-01-D-256).</p> <p>Gilead Sciences GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.10.2016, Beschlussfassung: 16.03.2017</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/263/</p>	Intervention
296	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Idelalisib (Neubewertung nach Fristablauf: Chronische lymphatische Leukämie) – (Vorgangsnummer 2016-04-01-D-222).</p> <p>Gilead Sciences GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.04.2016, Beschlussfassung: 15.09.2016</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/226/</p>	Intervention
297	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Talimogen laherparepvec (Melanom, Stadium IIIB, IIIC, IVMI1a) – (Vorgangsnummer 2016-06-15-D-237).</p> <p>Amgen GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 15.06.2016, Beschlussfassung: 15.12.2016</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/243/</p>	Population
298	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Olaratumab [aufgehoben] (Weichgewebesarkom) – (Vorgangsnummer 2016-12-01-D-265).</p> <p>Lilly Deutschland GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.12.2016, Beschlussfassung: 18.05.2017</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/268/</p>	Population
299	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pomalidomid (neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, mind. 1 Vortherapie, Kombination mit Bortezomib und Dexamethason) – (Vorgangsnummer 2019-06-15-D-456).</p> <p>Celgene GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 15.06.2019, Beschlussfassung: 05.12.2019</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/467/</p>	Population
300	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Carfilzomib – (Vorgangsnummer 2015-12-15-D-203).</p> <p>Amgen GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 15.12.2015, Beschlussfassung: 02.06.2016</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/204/</p>	Population
301	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Carfilzomib (Überschreitung 50 Mio € Grenze: Multiples Myelom, mind. 1 Vortherapie, Kombination mit Dexamethason oder Lenalidomid und Dexamethason) – (Vorgangsnummer 2017-08-15-D-302).</p> <p>Amgen GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 15.08.2017, Beschlussfassung: 15.02.2018</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/308/</p>	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
302	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Carfilzomib (neues Anwendungsgebiet: multiples Myelom in Kombination mit Dexamethason) – (Vorgangsnummer 2016-08-01-D-255).</p> <p>Amgen GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.08.2016, Beschlussfassung: 19.01.2017</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/257/</p>	Population
303	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ixazomib (Multiples Myelom, mind. 1 Vortherapie, Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason) – (Vorgangsnummer 2017-01-15-D-272).</p> <p>Takeda GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 15.01.2017, Beschlussfassung: 06.07.2017</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/275/</p>	Population
304	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ramucirumab (Bewertung nach Aufhebung des Orphan Drug-Status: Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs; Kombination mit Paclitaxel) – (Vorgangsnummer 2016-05-01-D-224).</p> <p>Lilly Deutschland GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.05.2016, Beschlussfassung: 20.10.2016</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/229/</p>	Population
305	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Andexanet alfa (Aufhebung der medikamentösen Antikoagulation) – (Vorgangsnummer 2019-09-01-D-487).</p> <p>Portola Deutschland GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.09.2019, Beschlussfassung: 20.02.2020</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/489/</p>	Population
306	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: Chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie, Kombination mit Obinutuzumab) – (Vorgangsnummer 2019-09-01-D-488).</p> <p>Janssen-Cilag GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.09.2019, Beschlussfassung: 20.02.2020</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/490/</p>	Intervention
307	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: Morbus Waldenström, Kombination mit Rituximab) – (Vorgangsnummer 2019-09-01-D-489).</p> <p>Janssen-Cilag GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.09.2019, Beschlussfassung: 20.02.2020</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/491/</p>	Population
308	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: Chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie) – (Vorgangsnummer 2016-07-01-D-249).</p> <p>Janssen-Cilag GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 01.07.2016, Beschlussfassung: 15.12.2016</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/244/</p>	Intervention

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
309	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: Chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie, Kombination mit Obinutuzumab) – (Vorgangsnummer 2019-09-01-D-488). Janssen-Cilag GmbH Beginn des Verfahrens: 01.09.2019, Beschlussfassung: 20.02.2020 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/490/	Intervention
310	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: Morbus Waldenström, Kombination mit Rituximab) – (Vorgangsnummer 2019-09-01-D-489). Janssen-Cilag GmbH Beginn des Verfahrens: 01.09.2019, Beschlussfassung: 20.02.2020 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/491/	Population
311	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: Chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie) – (Vorgangsnummer 2016-07-01-D-249). Janssen-Cilag GmbH Beginn des Verfahrens: 01.07.2016, Beschlussfassung: 15.12.2016 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/244/	Intervention
312	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Venetoclax (Neues Anwendungsgebiet: chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie, in Kombination mit Obinutuzumab) – (Vorgangsnummer 2016-07-01-D-249). AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG Beginn des Verfahrens: 15.04.2020, Beschlussfassung: Mitte Oktober 2020 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/544/	Intervention
313	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tisagenlecleucel (Neubewertung nach Fristablauf: Akute lymphatische B-Zell-Leukämie) – (Vorgangsnummer 2020-03-15-D-529). Novartis Pharma GmbH Beginn des Verfahrens: 15.03.2020, Beschlussfassung: Mitte September 2020 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/533/	Population
314	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tisagenlecleucel (Neubewertung nach Fristablauf: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom) – (Vorgangsnummer 2020-03-15-D-530). Novartis Pharma GmbH Beginn des Verfahrens: 15.03.2020, Beschlussfassung: Mitte September 2020 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/532/	Population
315	G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Avelumab (Bewertung nach Aufhebung des Orphan Drug-Status: Metastasiertes Merkelzellkarzinom) – (Vorgangsnummer 2020-04-01-D-534). Merck Serono GmbH Beginn des Verfahrens: 01.04.2020, Beschlussfassung: Anfang Oktober 2020 https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/540/	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
316	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Venetoclax (Neues Anwendungsgebiet: chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie, in Kombination mit Obinutuzumab) – (Vorgangsnummer 2020-04-15-D-533).</p> <p>AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG</p> <p>Beginn des Verfahrens: 15.04.2020, Beschlussfassung: Mitte Oktober 2020</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/544/</p>	Intervention
317	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tisagenlecleucel (Neubewertung nach Fristablauf: Akute lymphatische B-Zell-Leukämie) – (Vorgangsnummer 2020-03-15-D-529).</p> <p>Novartis Pharma GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 15.03.2020, Beschlussfassung: Mitte September 2020</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/533/</p>	Population
318	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tisagenlecleucel (Neubewertung nach Fristablauf: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom) – (Vorgangsnummer 2020-03-15-D-530).</p> <p>Novartis Pharma GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 15.03.2020, Beschlussfassung: Mitte September 2020</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/532/</p>	Population
319	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tisagenlecleucel (Neubewertung nach Fristablauf: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom) – (Vorgangsnummer 2020-03-15-D-530).</p> <p>Novartis Pharma GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 15.03.2020, Beschlussfassung: Mitte September 2020</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/532/</p>	Population
320	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tisagenlecleucel (Neubewertung nach Fristablauf: Akute lymphatische B-Zell-Leukämie) – (Vorgangsnummer 2020-03-15-D-529).</p> <p>Novartis Pharma GmbH</p> <p>Beginn des Verfahrens: 15.03.2020, Beschlussfassung: Mitte September 2020</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/533/</p>	Population
321	<p>G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Venetoclax (Neues Anwendungsgebiet: chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie, in Kombination mit Obinutuzumab) – (Vorgangsnummer 2020-04-15-D-533).</p> <p>AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG</p> <p>Beginn des Verfahrens: 15.04.2020, Beschlussfassung: Mitte Oktober 2020</p> <p>https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/544/</p>	Intervention

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-90 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 4-90 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-90 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ECOG-E1912

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Zielsetzung und Fragestellung: Bewertung der Wirksamkeit von Ibrutinib in Kombination mit Rituximab im Vergleich zu Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) in jüngeren Patienten mit unbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL).</p> <p>Hypothese: Die Behandlung mit Ibrutinib in Kombination mit Rituximab verlängert das Progressionsfreie Überleben (PFS) im Vergleich zu einer FCR-Therapie bei unbehandelten Patienten mit CLL.</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Allokation: randomisiert; Zuteilungsverhältnis: 2:1; Randomisierungseinheit: Studienteilnehmer; Stratifizierung der Randomisierung nach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter (< 60 Jahre vs. ≥ 60 Jahre) • <i>Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status</i> (0/1 vs. 2) • Krankheitsstadium (Rai-Stadium I/II vs. III/IV) • Zytogenetik (Deletion des langen Arms von Chromosom 11 (del11q) vs. andere) <p>Verblindung: nicht verblindet (<i>open-label</i>)</p> <p>Studienhorizont: etwa 6 Jahre</p> <p>Design: zweiarmig, parallel, aktiv-kontrolliert</p> <p>Studienorganisation: multizentrisch, national (Vereinigten Staaten von Amerika (USA))</p> <p>Phase: III</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Amendment 1 (31.01.2014)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klarstellung des Bewertungszeitplans <p>Amendment 2 (30.04.2015)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Korrektur des Stratifizierungsfaktors 11q23 zu 11q22 • Klarstellung der Richtlinien für das Management von durch Rituximab hervorgerufenen Infusionsreaktionen • Korrektur der Zykluszahlen für die Verabreichung von Rituximab in Behandlungsarm A • Klärung des Wechsels von <i>Adverse Event Expedited Reporting System</i> (AdEERS) auf das <i>Cancer Therapy Evaluation Program-Adverse Event Reporting System</i> (CTEP-AERS) System • Klärung zusätzlicher Entnahme- und Einreichungsanforderungen für biologische Proben in korrelativen Studien <p>Amendment 3 (16.06.2015)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klarstellung der Anleitung zur Bestimmung der vollständigen Remission • Klarstellung des Behandlungsplans • Aktualisierung der Dosismodifikationen und des Managements von Toxizität <p>Amendment 4 (15.01.2016)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aktualisierung der Einschlusskriterien (Einschlussmessungen für Aspartataminotransferase/Alaninaminotransferase). Eingefügte Anforderungen für <i>Prothrombin time/international normalized ratio</i>, den Zeitpunkt größerer/kleinerer Operationen. Ausschlüsse für Patientenzustände, Verwendung von CYP3A-Inhibitoren, Frauen im gebärfähigen Alter • Aktualisierung der Dosismodifikationen und des Managements von Toxizität <p>Amendment 5 (22.08.2016)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anpassung, dass die Behandlung mit dem Studienmedikament bereits nach maximal 42 tägiger und nicht erst nach maximal 60-tägiger Unterbrechung der Einnahme dauerhaft abgebrochen werden muss • Klärung der Anforderungen an den Krankheitsverlauf • Aktualisierung der statistischen Interimsanalyse auf der Grundlage der schneller als erwarteten Steigerungsrate aus erwarteten Interims- und Finalanalysen 60

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>und 66 Monate nach Studienbeginn mit Obergrenze für die erste Interimsanalyse von 2,10 bis zu den folgenden:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Die obere Grenze für die erste Interimsanalyse liegt bei 2,807, was einem 1-seitigen p-Wert von 0,0025 entspricht. Die obere Grenze für die finale Analyse wird mit Hilfe der Fehlerausgabefunktion von Lan-DeMets bestimmt, um die Gesamtfehlerquote vom Typ I zu erhalten. <ul style="list-style-type: none"> • Unterscheidung der Richtlinien für Knochenmarkabstriche und Knochenmark-Biopsieabschnitte/Dias • Klarstellung, dass die Rai-Klassifizierung nur auf einer körperlichen Untersuchung basiert <p>Amendment 6 (01.12.2016)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aktualisierung der Sicherheitsinformationen für Ibrutinib, einschließlich einer aktualisierten <i>Comprehensive adverse events and potential risks</i> (CAEPR)-Version <p>Amendment 7 (31.07.2017)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aktualisierung der Ibrutinib-CAEPR-Version <p>Amendment 8 (25.08.2018)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aktualisierung der beschleunigten UE-Berichterstattung über CTEP-AERS an Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v 5.0. Zur routinemäßigen UE-Berichterstattung und für Richtlinien zur Dosismodifikation wird weiterhin CTCAE v 4.0 verwendet.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <p>Krankheitsbezogene Einschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. CLL Diagnose in Übereinstimmung mit den <i>National Cancer Institute</i> (NCI) oder <i>International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia</i> (IWCLL)-Kriterien oder SLL Diagnose in Übereinstimmung mit den <i>World Health Organization</i> (WHO)-Kriterien. <p>Dies beinhaltet die vorherige Dokumentation von:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Einem durch Biopsie nachgewiesenen kleinzelligen lymphozytischen Lymphom ODER • Einer CLL-Diagnose in Übereinstimmung mit den NCI/kreat-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Kriterien, die durch alle folgenden Punkte belegt wird:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Anzahl an peripheren Blut-Lymphozyten $> 5 \times 10^9/L$. ○ Immunphänotyp konsistent mit CLL definiert als: <ul style="list-style-type: none"> • Die vorherrschende Population von Lymphozyten teilt sowohl B-Zell-Antigene [Cluster of Differentiation (CD)19, CD20 (typischerweise schwache Expression) oder CD23] als auch CD5 in Abwesenheit anderer Pan-T-Zell-Marker (CD3, CD2 usw.). • Klonalität, belegt durch κ oder λ Leichtkettenrestriktion (typischerweise dimere Immunglobulinexpression). ○ Negative Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH)-Analyse auf t(11;14) (schwere Immunglobulinketten (IgH)/Cyclin D1 (CCND1)) bei peripherem Blut oder Gewebebiopsie (z. B. Knochenmark-Aspiration) oder negative immunhistochemische Färbungen für CCND1-Färbung bei beteiligter Gewebebiopsie (z. B. Knochenmark-Aspiration oder Lymphknoten-Biopsie) <p>2. Keine vorherige Chemotherapie, Bruton-Tyrosinkinase (BTK-Inhibitor)-Therapie oder monoklonale Antikörpertherapie zur Behandlung der CLL oder dem kleinzelligen lymphozytischen Lymphom (SLL).</p> <p>3. Hat mindestens eine der folgenden Indikationen für die Behandlung erfüllt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nachweisbares progressives Knochenmarksversagen definiert durch die Ausbildung einer Verschlechterung einer Anämie (Hämoglobin < 11 g/dL) und/oder Thrombozytopenie (Thrombozyten $< 100 \times 10^9/L$). • Symptomatische oder progressive Lymphadenopathie, Splenomegalie oder Hepatomegalie. • Eines oder mehrere der folgenden krankheitsbezogenen Symptome: <ul style="list-style-type: none"> ○ Gewichtsverlust > 10 % innerhalb von 6 Monaten.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Fatigue (Grad 2 oder 3), die mit der CLL in Verbindung steht. ○ Fieber > 100,5°F (38,0°C) für 2 Wochen oder länger ohne Anzeichen einer Infektion. ○ Klinisch signifikanter Nachtschweiß ohne Anzeichen einer Infektion. <ul style="list-style-type: none"> • Progressive Lymphozytose (nicht durch die Wirkung von Kortikosteroiden bedingt) mit einem Anstieg von mehr als 50 % innerhalb von 2 Monaten oder eine Lymphozyten-Verdopplungszeit (LDT) < 6 Monate. <p>4. Alter: ≥ 18 Jahre oder ≤ 70 Jahre.</p> <p>5. ECOG Performance Status: 0 – 2.</p> <p>6. Lebenserwartung von ≥ 12 Monaten.</p> <p>7. Fähigkeit, eine FCR-basierte Therapie zu tolerieren.</p> <p>8. Keine Deletion 17p13 (Nachweise durch FISH).</p> <p>9. Die folgenden Laborwerte wurden ≤ 14 Tage vor der Registrierung ermittelt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) > 40 mL/Minute, berechnet nach der Cockcroft-Gault-Formel. • Gesamtbilirubin ≤ 2,5 x <i>Upper limit of normal</i> (ULN), außer der Bilirubinwert ist auf das Gilbert's Syndrom zurückzuführen. Bei Personen mit einem Gesamtbilirubinwert > 2,5 x ULN sollte das direkte Bilirubin bestimmt werden. Zur Diagnosestellung des Gilbert's Syndrom muss dieses < 1,5 mg/dL betragen. • Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (SGOT) (Aspartat-Aminotransferase, AST)/ Serum-Glutamat-Pyruvat-Transferase (SGPT) (Alanin-Aminotransferase, ALT) ≤ 3,0 x das institutionelle ULN. • Thromboplastinzeit (PT)/ <i>International Normalized Ratio</i> (INR) < 1,5 ULN und Partielle Thromboplastinzeit (PTT) (aktivierte PTT, aPTT) < 1,5 x ULN. <p>Anmerkung: Wenn der Wert aufgrund einer hepatischen Beteiligung der CLL höher ist, ist der Patient als geeignet einzustufen.</p> <p>10. Keine aktive hämolytische Anämie, die eine immunosuppressive Therapie oder eine andere pharmakologische Behandlung erfordert. Patienten, die einen positiven</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Coombs-Test, aber keinen Nachweis einer Hämolyse haben, werden nicht von der Teilnahme ausgeschlossen.</p> <p>11. Keine derzeitige Verwendung von Kortikosteroiden. Ausnahme: Niedrige Dosen von Steroiden (< 10 mg Prednison oder äquivalente Dosis eines anderen Steroids) zur Behandlung von nicht-hämatologischen Erkrankungen (z. B. chronische Nebenniereninsuffizienz) sind erlaubt.</p> <p>12. Keine frühere Anwendung von Kortikosteroiden bei Autoimmunkomplikationen, die sich seit der Erstdiagnose der CLL entwickelt haben. Die vorherige Verwendung von Kortikosteroiden aus anderen Gründen als der Behandlung von Autoimmunkomplikationen ist erlaubt.</p> <p>13. Keine andere aktive primäre Malignität (außer nicht-melanomatöser Hautkrebs oder Karzinom in situ des Gebärmutterhalses), die eine Behandlung erfordert oder das erwartete Überleben auf ≤ 2 Jahre begrenzt. Anmerkung: Sofern es eine Vorgeschichte mit einer malignen Erkrankung gibt, darf keine andere spezifische Behandlung (außer einer Hormontherapie für Krebs) verabreicht werden.</p> <p>14. Fähigkeit den Studienbesuchsplan und andere Protokollanforderungen einzuhalten.</p> <p>15. Keine größere Operation innerhalb von 4 Wochen (28 Tage) nach der ersten Dosis des Studienmedikaments oder eine kleinere Operation innerhalb von 3 Tagen nach der ersten Dosis des Studienmedikaments.</p> <p>16. Keine Strahlentherapie ≤ 4 Wochen vor Registrierung.</p> <p>17. Patienten mit einer Humane Immundefizienz-Virus (HIV)-Infektion können in Frage kommen, sofern sie die folgenden Kriterien erfüllen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • CD4-positive Zellzahl \geq Untergrenze des institutionellen Normalwerts. • HIV-Viruslast < 10.000 Kopien HIV-Ribonukleinsäure (RNA)/mL (wenn nicht unter Anti-HIV-Therapie) ODER < 50 Kopien HIV-RNA/mL (wenn unter Anti-HIV-Therapie). • Kein Hinweis auf eine Hepatitis-B- oder -C-Infektion. • Keine Hinweise auf resistente HIV-Stämme.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Keine Vorgeschichte eines AIDS-definierenden Zustands. <p>Ausschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Folgende vorherige Bedingungen: <ul style="list-style-type: none"> • Unkontrollierte Herzrhythmusstörungen oder Herzinsuffizienz der Klasse 3 oder 4 (definiert durch die <i>New York Heart Association Functional Classification</i>). • Vorgeschichte eines Myokardinfarkts, einer instabilen Angina pectoris oder eines akuten Koronarsyndroms innerhalb von 6 Monaten vor der Registrierung. • Neuere Infektionen, die eine systemische Behandlung erfordern; die antibiotische Therapie muss > 14 Tage vor der ersten Dosis des Studienmedikaments abgeschlossen sein. • Zerebralvaskulärer Unfall oder intrakranielle Blutung innerhalb der letzten 6 Monate. • Infektion mit bekannter chronischer, aktiver Hepatitis C. • Der serologische Status spiegelt eine aktive Hepatitis-B- oder -C-Infektion wider. Patienten, die positiv für Hepatitis-B-Kernantikörper, Hepatitis-B-Oberflächenantigen (HBsAg) oder Hepatitis-C-Antikörper sind, müssen vor der Aufnahme eine negative Untersuchung mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR) aufweisen (PCR-positive Patienten werden ausgeschlossen). 2. Notwendige Behandlung mit einem starken CYP3A-Inhibitor. 3. Verwendung weiterer Studienmedikamente. 4. Begleitbehandlung mit Warfarin oder anderen Vitamin K-Antagonisten in den vorangegangenen 30 Tagen. 5. Schwangerschaft oder Stillzeit. 6. Frauen im gebärfähigen Alter sowie sexuell aktiven Männern muss empfohlen werden, eine effektive Kontrazeptionsmethode zu verwenden oder keinen Geschlechtsverkehr für mindestens 90 Tage nach der letzten Studienmedikation zu haben. 7. Unfähigkeit Tablettenkapseln zu schlucken sowie keine der folgenden Konditionen:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Vorliegen einer Erkrankung, die die gastrointestinalen Funktionen beeinträchtigt • Resektion des Magens oder Dünndarms • Symptomatische entzündliche Darmerkrankung • Colitis ulcerosa • Partieller oder vollständiger Darmverschluss. <p>8. Verwendung einer anderen systemischen Immunsuppressionstherapie als Kortikosteroide innerhalb von 28 Tagen nach der ersten Dosis des Studienmedikaments.</p> <p>9. Impfung mit lebenden, abgeschwächten Impfstoffen innerhalb der letzten 4 Wochen vor der ersten Dosis der Studienmedikation.</p> <p>10. Bekannte Blutungsstörungen (z. B. von Willebrand-Erkrankung) oder Hämophilie.</p> <p>11. Vorliegen einer aktiven, klinisch signifikanten Leberfunktionsstörung (\geq moderate Leberfunktionsstörung nach der NCI/Child Pugh-Klassifizierung).</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Studienorganisation: multizentrisch, national. 201 Standorte in den USA zum Zeitpunkt des primären Datenschnitts.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Behandlungszyklus:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jeder Behandlungszyklus umfasst 28 Tage • Behandlungsarm A (Ibrutinib+Rituximab): Behandlung mit Ibrutinib (1 Zyklus) gefolgt von 6 Zyklen Ibrutinib in Kombination mit Rituximab. Anschließende Verabreichung von Ibrutinib bis zur Krankheitsprogression. • Behandlungsarm B (FCR): Behandlung mit FCR über 6 Zyklen <p><u>Behandlungsarm A (Ibrutinib+Rituximab):</u> <i>Ibrutinib</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Tägliche, orale Einnahme von 420 mg Ibrutinib bis zur Krankheitsprogression • Die erste Dosis Ibrutinib wird nach Eintreffen des Patienten im Studienzentrum verabreicht (Tag 1 +/- 4 Tage). Der Wirkstoff sollten jeweils zur selben Tageszeit mit 240 ml Wasser im Ganzen eingenommen werden 30 Minuten vor oder 2 Stunden nach einer Mahlzeit.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><i>Rituximab</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zyklus 2: 50 mg/m² an Tag 1 intravenös verabreicht über 4 Std. 325 mg/m² an Tag 2 intravenös je 50 mg/Stunde alle 30 Minuten bis auf max. 400 mg je Std. <p><u>Behandlungsarm B (FCR):</u></p> <p>Fludarabinphosphat</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zyklus 1-6: 25 mg/m² i.v. an Tag 1, 2 und 3 über 30 Minuten <p>Cyclophosphamid</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zyklus 1-6: 250 mg/m² i.v. an Tag 1, 2 und 3 über 30 Minuten <p>Rituximab</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zyklus 1: 50 mg/m² an Tag 1 intravenös verabreicht über 4 Std. 325 mg/m² an Tag 2 intravenös je 50 mg/Stunde alle 30 Minuten bis auf max. 400 mg je Std. • Zyklus 2-6: 500 mg/m² an Tag 1 intravenös je 100 mg/Stunde alle 30 Minuten bis auf max. 400 mg je Std. <p>Follow-Up-Phase:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beginn nach Krankheitsprogression über einen Gesamtdauer von 10 Jahren • Zeitplan: in den ersten 2 Jahren alle 3 Monate, in den Jahren 3 bis 5 alle 6 Monate und in den Jahren 6 bis 10 alle 12 Monate
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	<p>Primäres Zielkriterium:</p> <p>Untersuchung der Wirksamkeit von Ibrutinib in Kombination mit Rituximab das PFS im Vergleich zu einer Therapie mit FCR bei unbehandelten Patienten mit CLL zu verlängern.</p> <p>Sekundäre Zielkriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vergleich der Behandlungsgruppen bezüglich: <ul style="list-style-type: none"> ○ Gesamtüberleben (<i>Overall Survival</i>, OS)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Überwachung und Bewertung der Toxizität der Behandlung ○ Quality of Life (QOL) bei CLL Patienten während der ersten 6 Monate der Behandlung ○ Langfristige QOL bei CLL Patienten ○ Bestimmung der Auswirkung der klinischen und biologischen Merkmale der Vorbehandlung (z. B. Krankheitsstadium, IGHV-Mutationsstatus, FISH) auf die klinischen Ergebnisse (z. B. vollständiges Ansprechen, PFS) ● Bestimmung, ob der durch Durchflusszytometrie zu verschiedenen Zeitpunkten während und nach der Behandlung ermittelte Status der minimalen Resterkrankung (MRD) ein wirksamer Ersatzmarker für ein verlängertes PFS und das Gesamtüberleben darstellt. ● Vergleich der genetischen Anomalien und Dynamik der intraklonalen Architektur von CLL Patienten vor und nach der Behandlung mit Chemoimmuntherapie (CIT)- und nicht-CIT-Ansätzen und Untersuchung der Beziehungen zur Behandlungsresistenz ● Untersuchung der Auswirkungen der FCR- bzw. Ibrutinib-basierten Therapie auf die T-Zell-Immunkompetenz ● Durchführung einer bestätigenden Validierungs-Genotypisierung von Einzelnukleotid-Polymorphismen (SNP), die mit der Wirksamkeit und Toxizität der Fludarabin-basierten Therapie assoziiert sind, wie in einer früheren ECOG-Genomweite Assoziationsstudie-Analyse in der E2997-Studie ● Bewertung der Fähigkeit eines Prognosemodells, das klinische und biologische Merkmale umfasst, eine Reaktion auf die Therapie und das klinische Ergebnis vorherzusagen (PFS, OS) ● Auswertung von Signalnetzwerken, die dem B-Zell-Rezeptor nachgeschaltet sind, bei Patienten, die eine Ibrutinib-basierte Therapie erhalten ● Entnahme von Proben rückfälliger Studienteilnehmer zur Untersuchung der Resistenzmechanismen gegen FCR- und Ibrutinib-basierte Therapie
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<ul style="list-style-type: none"> • Geplante Randomisierung von etwa 519 Patienten • Berechnung der Fallzahl unter Berücksichtigung von: <ul style="list-style-type: none"> ○ Randomisierungsverhältnis 2:1 ○ Exponentielle Verteilung des PFS ○ Medianes PFS von 78 Monaten in Behandlungsarm A (Ibrutinib+Rituximab) ○ Medianes PFS von 52 Monaten in Behandlungsarm B (FCR) ○ <i>Target HR</i> von 0,67 (Arm A vs. Arm B) ○ Signifikanzlevel von 0,05 (2-seitiges α) • Basierend auf den oben genannten Voraussetzungen und der Annahme, dass insgesamt 203 PFS-Ereignisse erreicht werden, besitzt die Studie eine statistische Power von 80 %.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Interimsanalyse:</p> <p>Basierend auf Food and Drug Administration (FDA) Empfehlungen wurde die Interimsanalyse erst durchgeführt, nachdem alle Probanden eine Dauer von mindestens 2 Jahren (und bis zu 52 Monate) <i>Follow-up</i> erreicht hatten. Eine präspezifizierte Interimsanalyse des PFS sollte nach 24 bis 27 Monaten beginnen und jährlich fortgesetzt werden, bis entweder die Wirksamkeitsgrenze überschritten oder die vollständige Information (203 PFS-Ereignisse) erreicht wurde. Die vorgegebene Grenze, die durch das <i>Cancer Therapy Evaluation Program</i> für die erste PFS-Zwischenanalyse vorgeschlagen wurde, betrug 2,807 auf der Z-Skala, was einem 1-seitigen p-Wert von 0,0025 (oder einem 2-seitigen p-Wert von 0,005) entspricht.</p> <p>Vorzeitiger Abbruch der Studienbehandlung</p> <p>Die Studienbehandlung wurde bei Auftreten eines der folgenden Ereignisse abgebrochen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Außergewöhnliche medizinische Umstände, die für die Gesundheit des Patienten von Nachteil sind • Widerruf der Einverständniserklärung durch den Patienten • Unzumutbare Toxizität

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Anwendung nicht-protokollkonformer Therapien <p>Studienteilnehmer mit vorzeitigem Abbruch der Studienbehandlung wurden bezüglich ihres Ansprechens, der Krankheitsprogression und des Überlebens für 10 Jahre ab dem Datum der Registrierung nachbeobachtet.</p> <p>Vorzeitiger Abbruch der Studie</p> <p>Das Data Safety Monitoring Committee (DSMC) konnte bei Vorliegen von 25 % der Informationen einen Abbruch der Studie wegen Schaden in Erwägung ziehen, sofern die untere Grenze des 95 %-KI über 1 lag. Die Überwachung der Ineffizienz/Aussichtslosigkeit der Studie sollte beginnen, sobald etwa 49 % der vollständigen Informationen mit wiederholten Analysen zum halbjährlichen Treffen des DSMC verfügbar waren. Hierbei wurde die lineare 20 %-Ineffizienzgrenze (LIB20) von Freidlin et al. 2010 verwendet (47). Lag das geschätzte Hazard Ratio bei einer Interimsanalyse über dem <i>Cut-off</i>-Wert der LIB20-Grenze, wurde die Studie vorzeitig wegen mangelnder Wirksamkeit abgebrochen. In der vorliegenden Studie betrug die LIB20-Grenze auf der Hazard Ratio-Skala 1 bis 0,92 und auf der log-Hazard Ratio-Skala 0 bis -0,08.</p>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte mittels <i>Interactive Web Response System</i> (IWRS).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Die Studienteilnehmer wurden mittels permutierter Blockrandomisierung im Verhältnis 2:1 auf den Ibrutinib+Rituximab-Arm (A) und den FCR-Kontrollarm (B) randomisiert.</p> <p>Die Randomisierung erfolgte balanciert auf die Studienzentren und jeweils stratifiziert nach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter (< 60 Jahre vs. ≥ 60 Jahre) • ECOG <i>Performance</i> Status (0/1 vs. 2) • Krankheitsstadium (Rai-Stadium I/II vs. III/IV) • Zytogenetik (del11q vs. andere)
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Zentrale Randomisierung: Der Randomisierungscode war denjenigen, die die Studie durchführten oder die Daten analysierten nicht bekannt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung erfolgte mithilfe eines <i>Interactive Web Response Systems (IWRS)</i> , welches von <i>Eastern Cooperative Oncology Group-American College of Radiology Imaging Network (ECOG-ACRIN)</i> durch sein Patientenregistrierungssystem betrieben wurde.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Nicht verblindet b) Nicht verblindet c) Nicht verblindet
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Alle statistischen Hypothesentests und die 95 %-Konfidenzintervalle (KI) werden 2-seitig durchgeführt.</p> <p>Analyse des primären Endpunkts:</p> <ul style="list-style-type: none"> Analyse auf Basis aller Patienten, die randomisiert wurden (<i>Intent-to-Treat (ITT) Population</i>) PFS: Die Primärhypothese wird mit einem Fehler 1. Art von 0,05. Schätzung durch Kaplan-Meier-Methode (Median und 95 %-KI), Vergleich der Gruppen mittels unstratifiziertem Log-Rank-Test, Hazard Ratio (HR) und 95 %-KI basierend auf unstratifizierter Cox Regressionsanalyse (<i>Cox proportional hazards model</i>) <p>Analyse der sekundären Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> OS: Schätzung durch Kaplan-Meier-Methode (Median und 95 %-KI), Vergleich der Gruppen mittels unstratifiziertem Log-Rank-Test, HR und 95 %-KI basierend auf unstratifizierter Cox Regressionsanalyse. PFS in der Hochrisikogruppe: Schätzung durch Kaplan-Meier-Methode (Median und 95 %-KI), Vergleich der Gruppen mittels unstratifiziertem Log-Rank-Test, HR und 95 %-KI basierend auf unstratifizierter Cox Regressionsanalyse. Veränderung der <i>Functional Assessment of Cancer Therapy – Leukemia Trial Outcome Index Score</i> bis zu 12 Monate nach Therapiebeginn: Veränderung der Punktzahl gegenüber dem

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Ausgangswert in FACT-Leu TOI bis zu 12 Monate wird anhand eines <i>Mixed Effect Repeated Measures (MMRM) Model</i> bemessen. Das Modell beinhaltet den Ausgangswert als Kovariate, die Behandlung, Zeitpunkt und Interaktion von Behandlung zu Zeitpunkt als fixe Effekte und Probanden als Zufallseffekt. Eine unstrukturierte (Ko)Varianzstruktur wird verwendet, um den Fehler innerhalb der Probanden zu modellieren. Kenward-Roger's Annäherung wird zur Schätzung der Freiheitsgrade verwendet. Der Behandlungseffekt wird anhand der Veränderung des <i>Scores</i> nach 12 Monaten im Vergleich zu <i>Baseline</i> getestet und die 95 % KI werden mittels <i>least square means (LSM)</i> berechnet.</p> <ul style="list-style-type: none"> • ORR: Vergleich der Gruppen mittels Chi Quadrat-Test <p>Explorative Endpunktanalyse:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung der FACT-Leu TOI Score 3 und 6 Monate nach Therapiebeginn: Veränderung der Punktzahl gegenüber dem Ausgangswert in FACT-Leu TOI bis zu 3 bzw. 6 Monate wird anhand eines <i>MMRM</i> bemessen. Das Modell beinhaltet den Ausgangswert als Kovariate, die Behandlung, Zeitpunkt und Interaktion von Behandlung zu Zeitpunkt als fixe Effekte und Probanden als Zufallseffekt. Eine unstrukturierte (Ko)Varianzstruktur wird verwendet, um den Fehler innerhalb der Probanden zu modellieren. Kenward-Roger's Annäherung wird zur Schätzung der Freiheitsgrade verwendet. Der Behandlungseffekt wird anhand der Veränderung des <i>Scores</i> nach 12 Monaten im Vergleich zu <i>Baseline</i> getestet und die 95 % KI werden mittels <i>least square means</i> berechnet.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Für PFS wurden in Subgruppenanalysen (nach <i>Baseline</i> -Charakteristika) HR und 95 %-KI basierend auf Cox Regressionsanalyse berechnet.

Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>Behandlungsarm A (Ibrutinib+Rituximab): a) n = 354 b) n = 352 c) n = 354</p> <p>Behandlungsarm B (FCR): a) n = 175 b) n = 158 c) n = 175</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Behandlungsarm A (Ibrutinib+Rituximab): Behandlung abgebrochen: n = 75 Gründe für den Behandlungsabbruch:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Krankheitsprogression: n = 13 • UE/Nebenwirkungen/Komplikationen: n = 38 • Alternative Therapie: n = 0 • Behandlungsabbruch durch andere komplexe Erkrankung: n = 3 • Tod: n = 2 • Rücknahme der Einverständniserklärung durch den Patienten: n = 8 • Andere: n = 11 <p>Behandlungsarm B (FCR): Behandlung abgebrochen: n = 53 Gründe für den Behandlungsabbruch:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Krankheitsprogression: n = 3 • UE/Nebenwirkungen/Komplikationen: n = 36 • Alternative Therapie: n = 1 • Behandlungsabbruch durch andere komplexe Erkrankung: n = 2 • Tod: n = 1 • Rücknahme der Einverständniserklärung durch den Patienten: n = 9 • Andere: n = 1
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p>Studienbeginn: März 2014 Primärer Datenschnitt: Juli 2018 Studienende: laufend</p>
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie ist laufend.

a: nach CONSORT 2010.

Abkürzungen: AdEERS: *Adverse Event Expedited Reporting System*; AIDS: *Acquired Immune Deficiency Syndrome*; ALT: Alanin-Aminotransferase; aPTT: aktivierte PTT; BTK: Bruton-Tyrosinkinase; CAEPR: *Comprehensive Adverse Events and Potential Risks*; CCND1: Cyclin D1; CD: *Cluster of Differentiation*; CIT: Chemotherapie; CLL: chronische lymphatische Leukämie; cm: Zentimeter; CONSORT: *Consolidated Standards of Reporting Trials*; CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; CTEP-AERS: *Cancer Therapy Evaluation Program-Adverse Event Reporting System*; DSMC: *Data Safety Monitoring Committee*; del.: Deletion; dl: Deziliter; ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*; ECOG-ACRIN: *Eastern Cooperative Oncology Group-American College of Radiology Imaging Network*; et al.: *et alii*; FACT-Leu: *Functional Assessment of Cancer Therapy – Leukemia*; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; FDA: *Food and Drug Administration*; FISH: Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung; g: Gramm; GFR: Glomeruläre Filtrationsrate; ggf: gegebenenfalls; HBsAg: Hepatitis-B-Oberflächenantigen; HIV: Humane Immundefizienz-Virus; HR: Hazard Ratio; IGHV: *Immunoglobulin Heavy Chain Variable Region*; INR: *International Normalized Ratio*; ITT: *Intention to treat*; IWCLL: *International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia*; IWRS: *Interactive Web Response System*; L: Liter; LIB20: Lineare 20 %-Ineffizienzgrenz (*Linear 20 % Inefficacy Boundary*); KI: Konfidenzintervall; LDT: Lymphozyten-Verdopplungszeit; LSM: *Least square mean*; m²: Quadratmeter; max.: maximal; mg: Milligramm; mL: Milliliter; MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen (*Mixed Effect Repeated Measures*); MRD: minimale Resterkrankung (*Minimal Residual Disease*); n: Anzahl gültiger Beobachtungen; NCI: *National Cancer Institute*; ORR: Gesamtansprechen (*Overall Response Rate*); OS: Gesamtüberleben (*Overall Survival*); PCR: Polymerase-Kettenreaktion; PFS: progressionsfreies Überleben (*Progression-free Survival*); PT: *Bevorzugter Begriff (Preferred Term)*; PTT: Partielle Thromboplastinzeit; QOL: *Quality of Life*; SGOT: Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; SGPT: Serum-Glutamat-Pyruvat-Transferase; SLL: kleinzelliges lymphozytisches Lymphom (*Small Lymphocytic Lymphoma*); SNP: Einzelnukleotid-Polymorphismen (*Single Nucleotide Polymorphisms*); Std.: Stunde; TOI: *Trial Outcome Index*; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; ULN: *Upper limit of normal*; USA: Vereinigte Staaten von Amerika; vs.: *versus*, WHO: *World Health Organization*; z. B.: zum Beispiel.

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

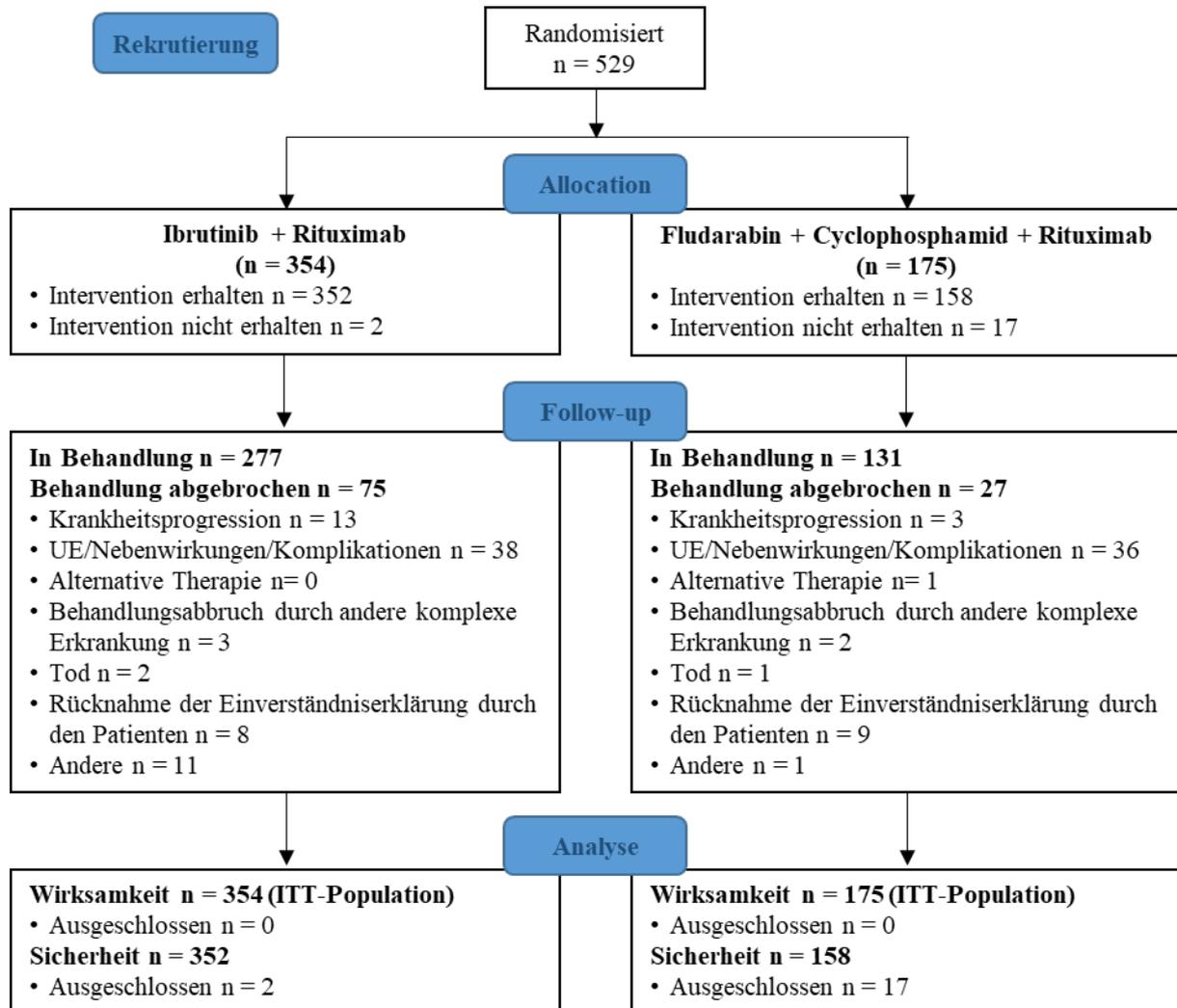


Abbildung 4-110: Patientenfluss der Studie ECOG-E1912

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-91 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ECOG-E1912

Studie: ECOG-E1912

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll ECOG-E1912	A
Studienbericht ECOG-E1912	B
Studienregistereintrag clinicaltrials.gov, ICTRP, ECOG-E1912	C
Statistischer Analyseplan ECOG-E1912	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 ECOG-E1912 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Die Randomisierung erfolgte anhand eines *Interactive Web Response Systems* (IWRS). Die Zuteilung zu den Behandlungsarmen war verdeckt. Stratifiziert wurde nach Alter (< 60 Jahre vs. ≥ 60 Jahre), Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status (0/1 vs. 2), Krankheitsstadium (Rai-Stadium I/II vs. III/IV) und Zytogenetik (Deletion des langen Arms von Chromosom 11 (del11q) vs. andere). Die Patienten wurden mit einem Zuteilungsverhältnis von 2:1 in den Behandlungsarm Ibrutinib + Rituximab (Arm A) oder FCR (Arm B) randomisiert.

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

Zentral vergebene Randomisierungs-codes durch ein *Interactive Web Response System* (IWRS). Die Randomisierung erfolgte jeweils stratifiziert.

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

A, B

Zentral vergebene Randomisierungs-codes durch ein *Interactive Web Response System* (IWRS). Dieses stellt für jeden Studienteilnehmer sicher, dass die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wird und auch eine verdeckte Gruppenzuteilung gewährleistet ist.

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Die Patienten sind demnach nicht verblindet. Eine Verblindung ist aufgrund der Unterschiede der Interventionen nicht möglich (FCR intravenös vs. Ibrutinib oral).

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Die Patienten sind demnach nicht verblindet. Eine Verblindung ist aufgrund der Unterschiede der Interventionen nicht möglich (FCR intravenös vs. Ibrutinib oral).

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja unklar neinAngaben 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. Ebenso ist keine informative Zensierung erkennbar.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

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 hochBegründung für die Einstufung:
A, B, C

Bei der ECOG-E1912 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Die Randomisierung erfolgte anhand eines *Interactive Web Response Systems* (IWRS). Die Zuteilung zu den Behandlungsarmen war verdeckt. Stratifiziert wurde nach Alter (< 60 Jahre vs. ≥ 60 Jahre), Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status (0/1 vs. 2), Krankheitsstadium (Rai-Stadium I/II vs. III/IV) und Zytogenetik (Deletion des langen Arms von Chromosom 11 (del11q) vs. andere). Die Patienten wurden mit einem Zuteilungsverhältnis von 2:1 in den Behandlungsarm Ibrutinib + Rituximab (Arm A) oder FCR (Arm B) randomisiert.

Sowohl die Studienteilnehmer als auch die behandelnden Personen sind nicht verblindet. Da sich der Einfluss des offenen Studiendesigns zwischen den Endpunkten unterscheidet, wurde eine mögliche Verzerrung durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit auf Endpunktebene behandelt. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es wurden auf Studienebene keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung, informative Zensierung oder sonstige verzerrende Aspekte identifiziert. Es werden keine sonstigen formalen oder inhaltlichen Aspekte identifiziert, die zu einer verzerrenden Darstellung der Ergebnisse führen. Auf Studienebene ergibt der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Ebenso ist keine informative Zensierung erkennbar. Das Verzerrungspotenzial der ECOG-E1912 Studie ist auf Studienebene somit als niedrig anzusehen.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Gesamtüberleben (OS)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Die Endpunkterheber waren gegenüber der Intervention nicht verblindet. Dennoch ist der Eintritt des Todes ein objektives Kriterium und kann ohne jegliche Subjektivität festgestellt werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B

Der Endpunkt Gesamtüberleben wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt Gesamtüberleben somit adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

A, B, C, D

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

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

Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Bei der ECOG-E1912 Studie handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppensdesign. 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, sodass ein möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert, sodass das Verzerrungspotenzial 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

Das PFS ist ein kombinierter Endpunkt bestehend aus dem Eintreten der Krankheitsprogression oder des Todes. Die Daten zum PFS werden unverblindet erhoben. Der Eintritt des Todes ist ein objektives Kriterium, dessen Beurteilung frei von Subjektivität erfolgen kann und keiner Verblindung bedarf. Die Daten zum Krankheitsprogress wurden durch Fallbewertung durch das *Eastern Cooperative Oncology Group-American College of Radiology Imaging Network (ECOG-ACRIN)* evaluiert.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

B

Der Endpunkt PFS wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt PFS somit adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

A, B, C, D

Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

ja nein

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 verzerrenden Effekte identifiziert.

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Bei der ECOG-E1912 Studie handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Die Daten zum Endpunkt progressionsfreies Überleben wurden unverblindet erhoben und durch das ECOG- beurteilt. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Ein Abgleich des Studienprotokolls, Studienberichts und Angaben auf clinicaltrials.gov ergab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt, sodass ein möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert, sodass das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt progressionsfreies Überleben als hoch anzusehen ist.

Endpunkt: Gesamtansprechen (ORR)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Daten zum ORR werden unverblindet erhoben.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Der Endpunkt Ansprechen wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt Ansprechen somit adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hochBegründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Bei der ECOG-E1912 Studie handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Die Daten zum Gesamtansprechen werden unverblindet erhoben. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Ein Abgleich des Studienprotokolls, Studienberichts und Angaben auf clinicaltrials.gov ergab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt, sodass ein möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtansprechen zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts wird als hoch eingestuft, da es sich um eine unverblindete Datenerhebung handelt und die Einstufung durch den Prüfarzt erfolgte.

Endpunkt: FACT-Leu**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
B

Die Daten zum FACT-Leu werden unverblindet erhoben.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
B

Der Endpunkt FACT-Leu wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt FACT-Leu 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

Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

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

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

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

Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Bei der ECOG-E1912 Studie handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Die Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, dem FACT-Leu, werden unverblindet erhoben. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Ein Abgleich des Studienprotokolls, Studienberichts und Angaben auf clinicaltrials.gov ergab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt, sodass ein möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Aufgrund des offenen Studiendesigns wird das Verzerrungspotenzial für den selbstberichteten Endpunkt FACT-Leu TOI, Leukemia Subskala, FWB, PWB als hoch angesehen.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Bei der Studie ECOG-E1912 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Die Daten zur Sicherheit und Verträglichkeit werden unverblindet erhoben. Der behandelnde Arzt dokumentiert die unerwünschten Ereignisse gemäß NCI CTCAE, woraus sie anschließend MedDRA kodiert werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

B

Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse wird innerhalb der Safety-Population ausgewertet. Die Abweichung zwischen ITT-Population und der Safety-Population beträgt 529 vs. 510 Studienteilnehmer. Diese Abweichung liegt deutlich unterhalb der tolerierbaren Abweichung in Höhe von 5 % von der ITT-Population. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse somit adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

A, B, C, D

Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

ja nein

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 verzerrenden Effekte identifiziert.

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

<input type="checkbox"/> niedrig	<input checked="" type="checkbox"/> hoch	Jegliche unerwünschten Ereignisse
<input type="checkbox"/> niedrig	<input checked="" type="checkbox"/> hoch	Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)
<input type="checkbox"/> niedrig	<input checked="" type="checkbox"/> hoch	Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen
<input checked="" type="checkbox"/> niedrig	<input type="checkbox"/> hoch	Unerwünschte Ereignisse: andere bösartige Erkrankungen

Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Bei der ECOG-E1912 Studie handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Die Daten zur Sicherheit und Verträglichkeit werden unverblindet erhoben. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Ein Abgleich des Studienprotokolls, Studienberichts und Angaben auf clinicaltrials.gov ergab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt, sodass ein möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Aufgrund der unterschiedlich langen Behandlungsdauern im Interventionsarm mit einer Dauertherapie von Ibrutinib und im Kontrollarm mit einer zeitlich begrenzten Therapie von 6 Zyklen à 28 Tage kann ein Vergleich lediglich durch zeitadjustierte Analysen zwischen den beiden Armen hinsichtlich der Verträglichkeit vorgenommen werden.

Ausgenommen sind die Analysen für das unerwünschte Ereignis zu anderen bösartigen Erkrankungen. Diese wurden über die gesamte Studiendauer hinweg erhoben. Zudem kann davon ausgegangen werden, dass die Diagnose für alle bösartigen Erkrankungen durch den behandelnden Arzt gestellt wird und in der Regel pathologisch abgesichert ist. Somit ist eine mögliche Verzerrung durch ein offenes Studiendesign eher gering.

Es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Aufgrund des offenen Studiendesigns und der unterschiedlich langen Behandlungszeiten zwischen den beiden Studienarmen wird das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte jegliche unerwünschte Ereignisse, schwere unerwünschte Ereignisse (\geq CTCAE-Grad 3) und unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen als hoch eingestuft. Hingegen wird der Verzerrungspotenzial für den Endpunkt unerwünschte Ereignis zu anderen bösartigen Erkrankungen als niedrig eingestuft.

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.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.
- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

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

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

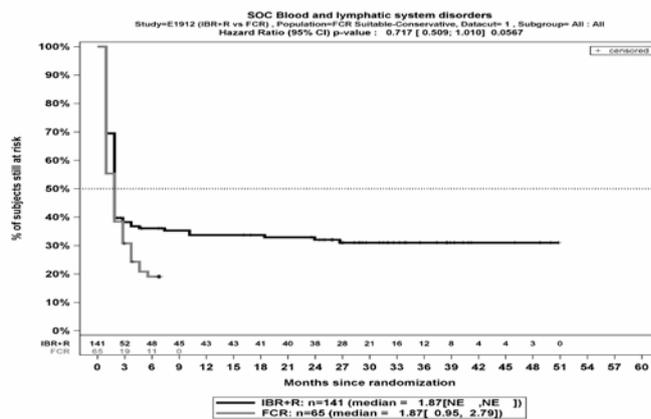
Anhang 4-G: Kaplan-Meier-Kurven SOC und PT für FCR-geeignete Patienten

In diesem Anhang sind die Kaplan-Meier-Kurven aller zeitadjustierten Analysen zu den Systemorganklassen (SOC) und Bevorzugten Begriffen (PT) für die Population der FCR-geeigneten Patienten der ECOG-E1912 Studie für den 1. Datenschnitt dargestellt.

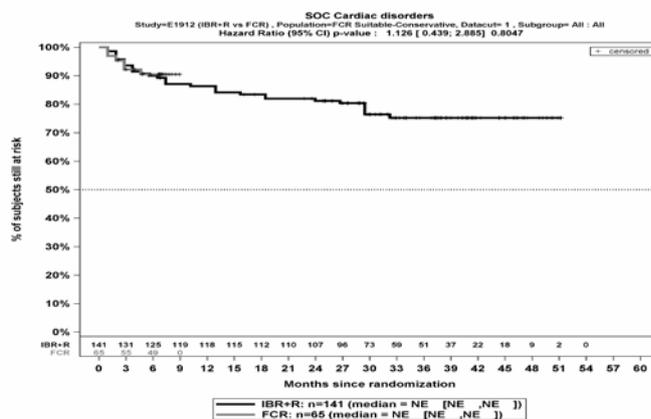
Alle in Anhang 4-G dargestellten Tabellen beziehen sich auf die Referenzen (32).

Studie ECOG-E1912, 1. Datenschnitt

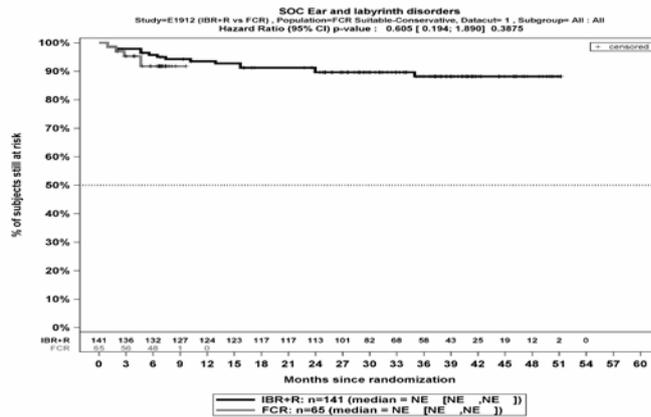
System-Organ-Klasse (SOC)



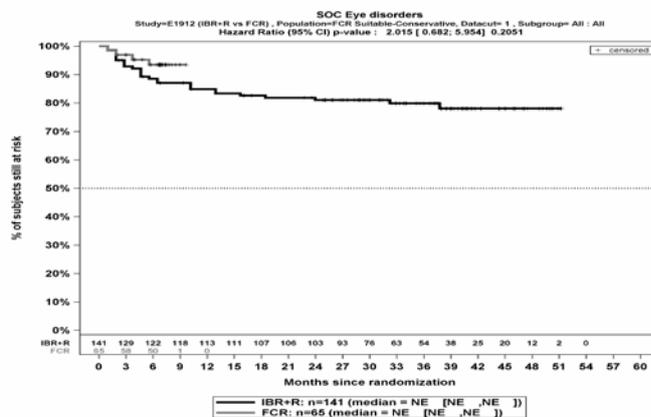
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, Population FCR geeignet, 1. Datenschnitt, Studie ECOG-E1912



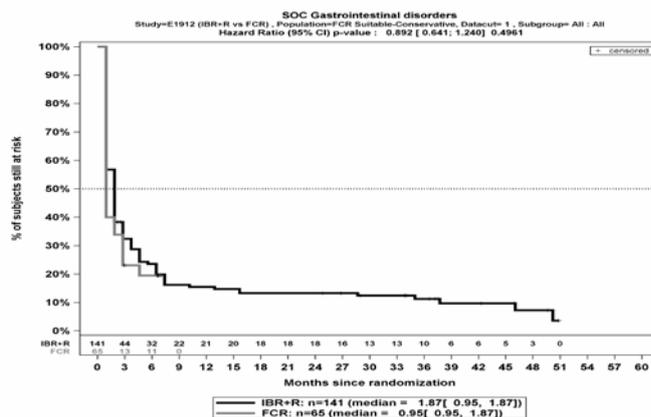
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - SOC Herzerkrankungen, Population FCR geeignet, 1. Datenschnitt, Studie ECOG-E1912



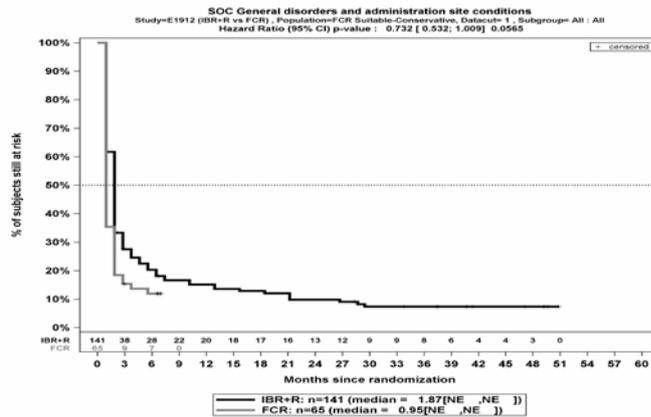
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths, Population FCR geeignet, 1. Datenschnitt, Studie ECOG-E1912



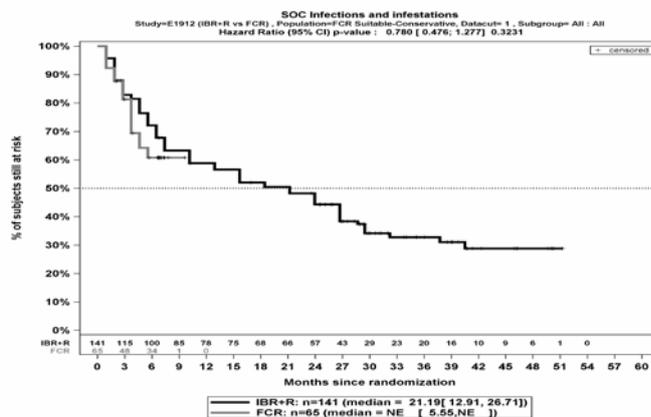
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - SOC Augenerkrankungen, Population FCR geeignet, 1. Datenschnitt, Studie ECOG-E1912



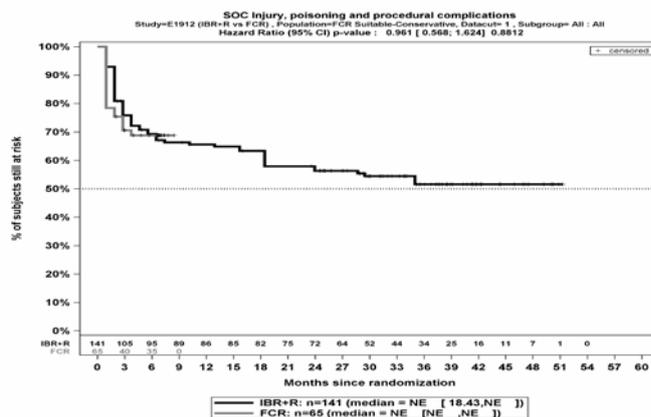
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Population FCR geeignet, 1. Datenschnitt, Studie ECOG-E1912



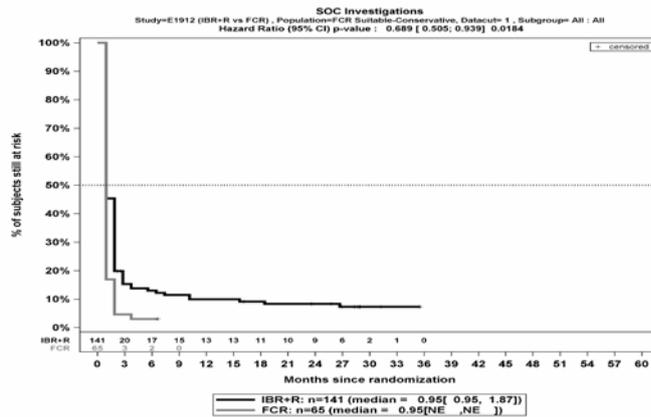
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Population FCR geeignet, 1. Datenschnitt, Studie ECOG-E1912



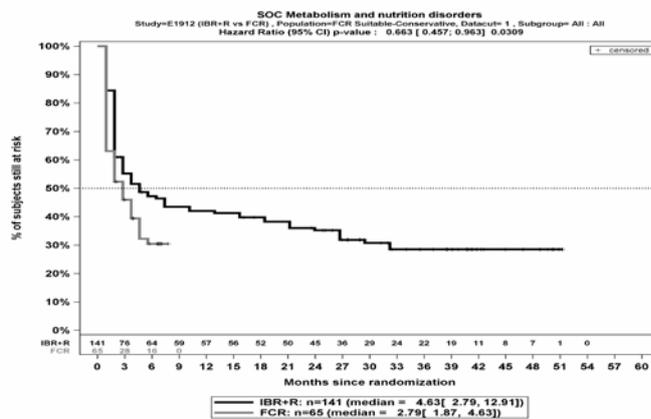
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Population FCR geeignet, 1. Datenschnitt, Studie ECOG-E1912



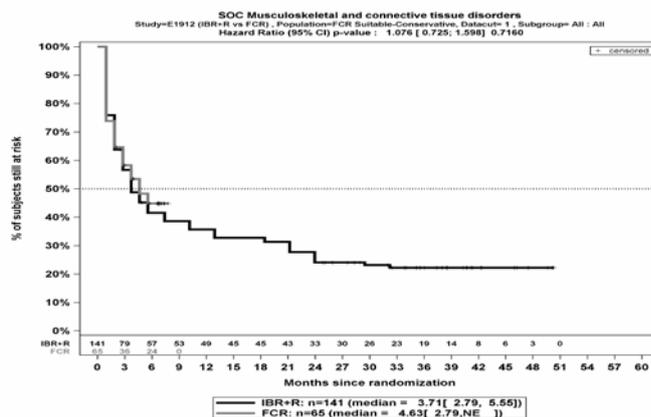
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen, Population FCR geeignet, 1. Datenschnitt, Studie ECOG-E1912



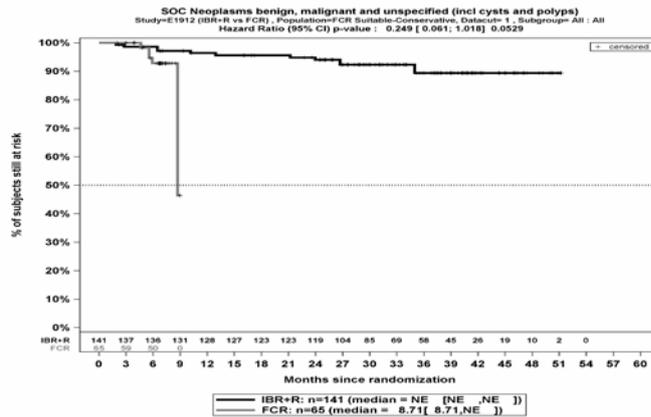
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - SOC Untersuchungen, Population FCR geeignet, 1. Datenschnitt, Studie ECOG-E1912



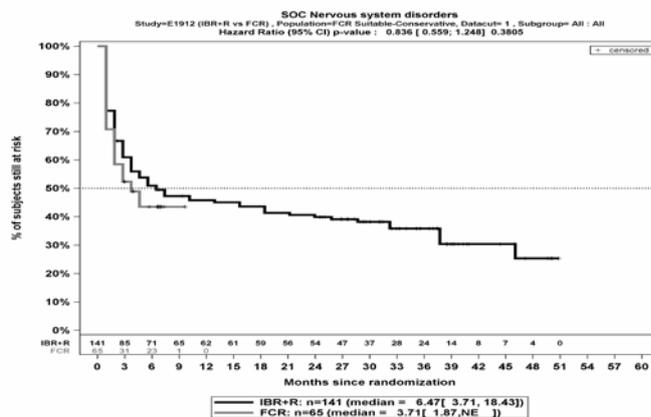
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, Population FCR geeignet, 1. Datenschnitt, Studie ECOG-E1912



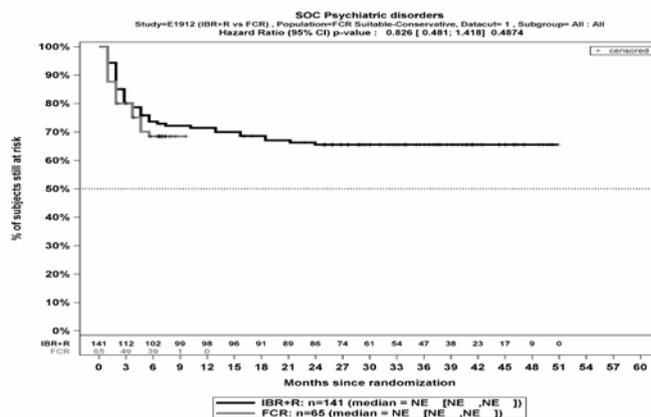
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen, Population FCR geeignet, 1. Datenschnitt, Studie ECOG-E1912



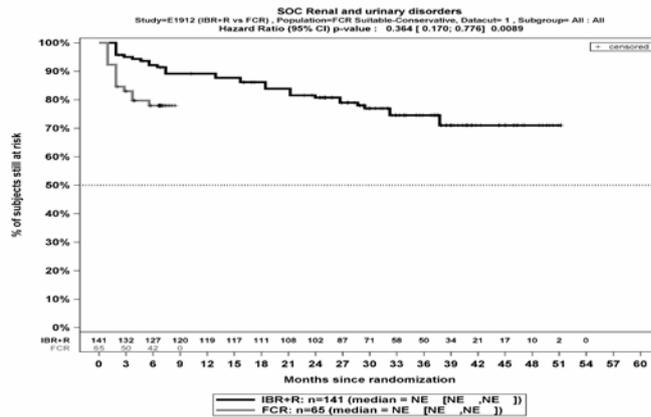
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen), Population FCR geeignet, 1. Datenschnitt, Studie ECOG-E1912



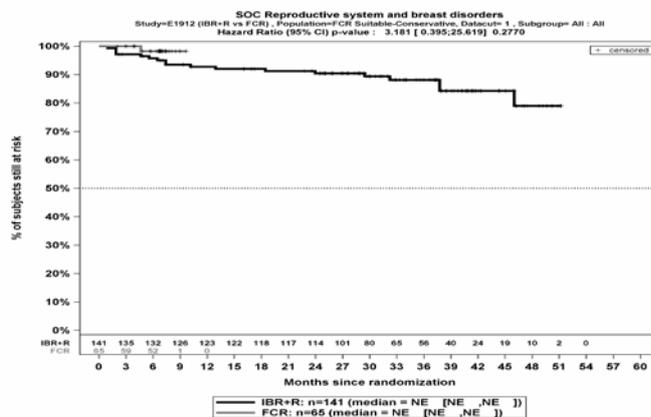
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - SOC Erkrankungen des Nervensystems, Population FCR geeignet, 1. Datenschnitt, Studie ECOG-E1912



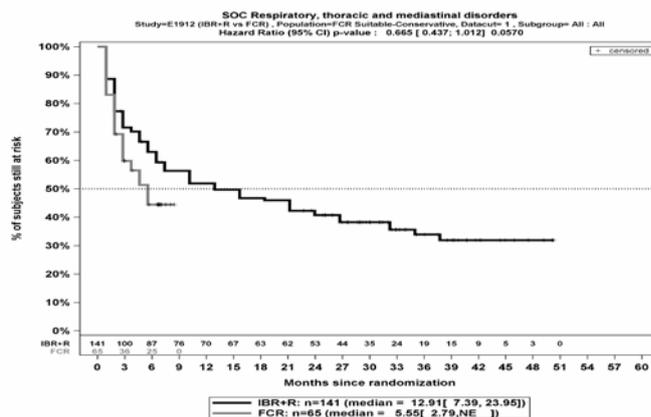
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - SOC Psychiatrische Erkrankungen, Population FCR geeignet, 1. Datenschnitt, Studie ECOG-E1912



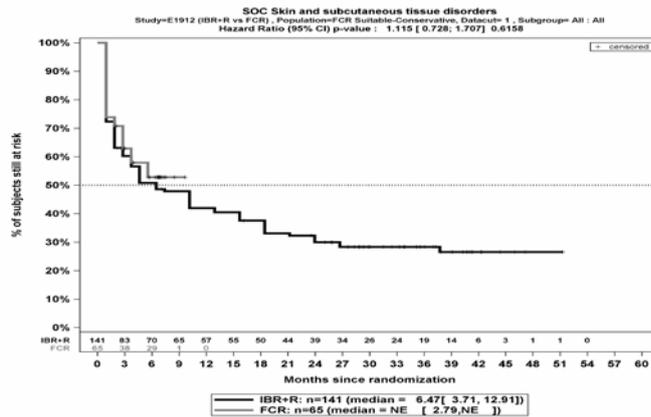
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege, Population FCR geeignet, 1. Datenschnitt, Studie ECOG-E1912



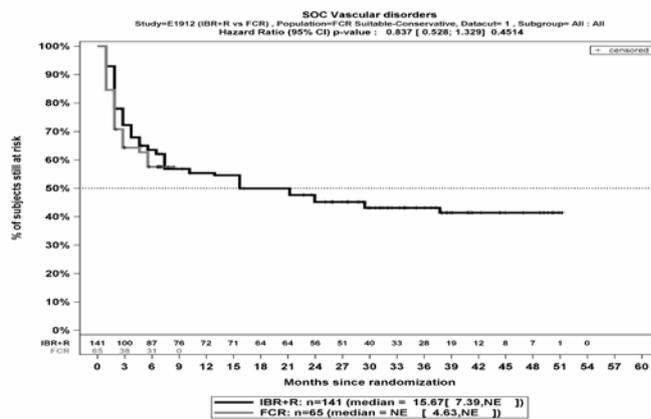
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse, Population FCR geeignet, 1. Datenschnitt, Studie ECOG-E1912



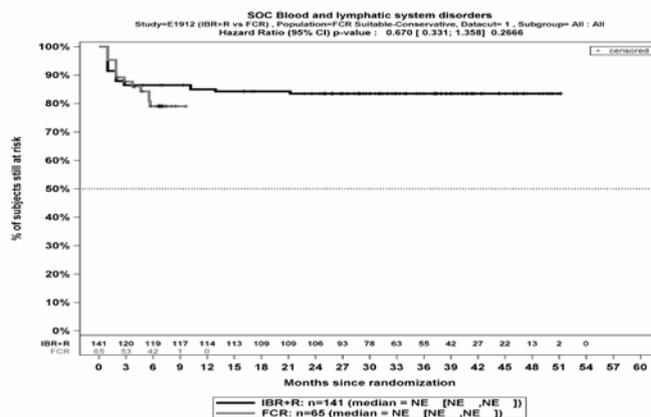
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, Population FCR geeignet, 1. Datenschnitt, Studie ECOG-E1912



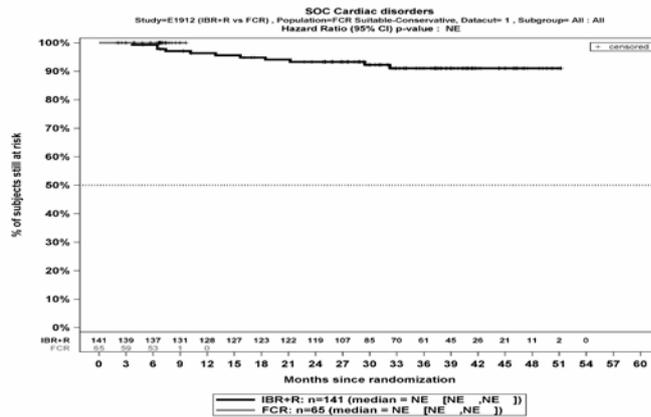
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, Population FCR geeignet, 1. Datenschnitt, Studie ECOG-E1912



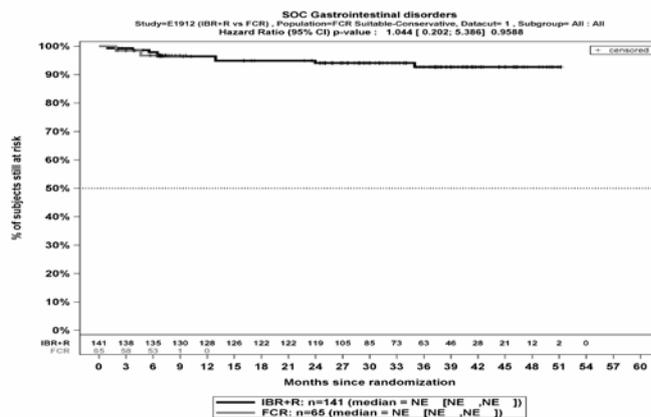
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - SOC Gefäßerkrankungen, Population FCR geeignet, 1. Datenschnitt, Studie ECOG-E1912



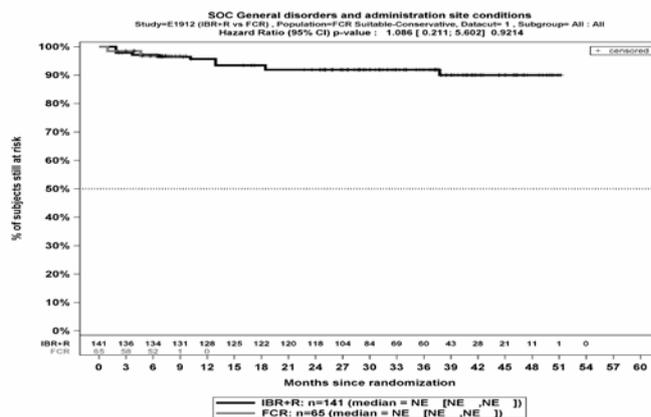
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, Population FCR geeignet, 1. Datenschnitt, Studie ECOG-E1912



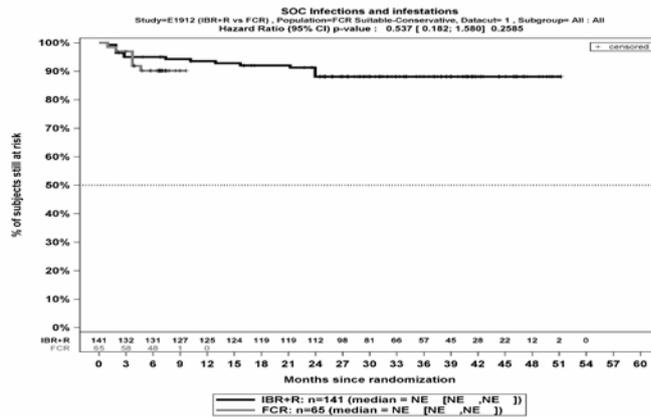
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - SOC Herzerkrankungen, Population FCR geeignet, 1. Datenschnitt, Studie ECOG-E1912



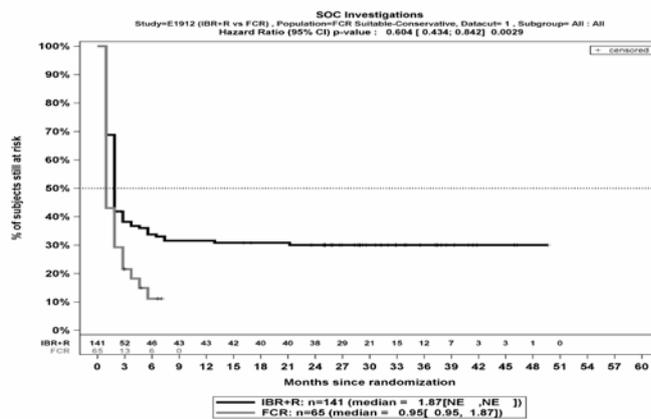
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Population FCR geeignet, 1. Datenschnitt, Studie ECOG-E1912



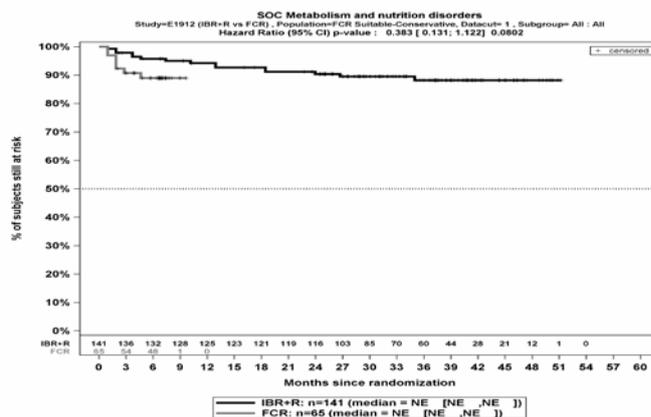
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Population FCR geeignet, 1. Datenschnitt, Studie ECOG-E1912



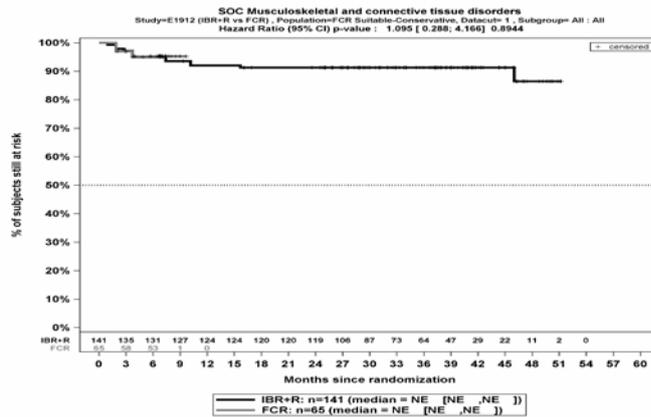
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Population FCR geeignet, 1. Datenschnitt, Studie ECOG-E1912



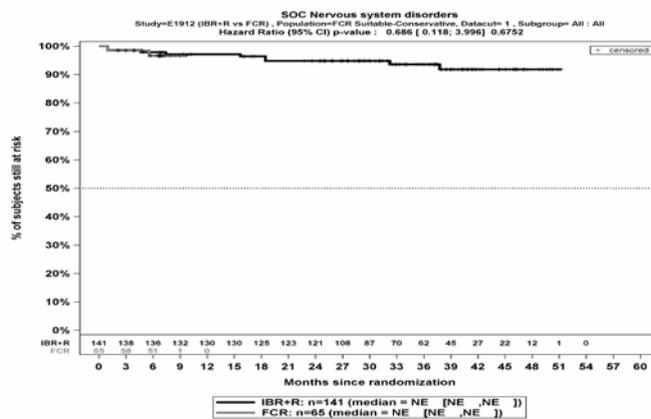
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - SOC Untersuchungen, Population FCR geeignet, 1. Datenschnitt, Studie ECOG-E1912



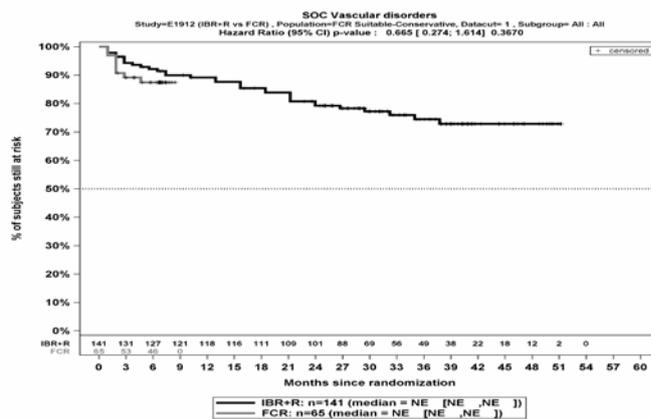
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, Population FCR geeignet, 1. Datenschnitt, Studie ECOG-E1912



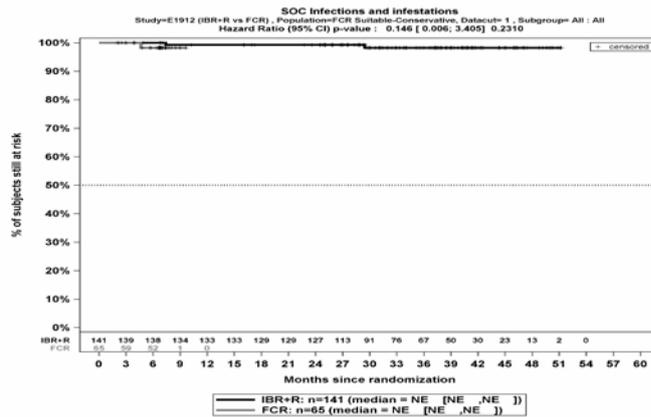
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, Population FCR geeignet, 1. Datenschnitt, Studie ECOG-E1912



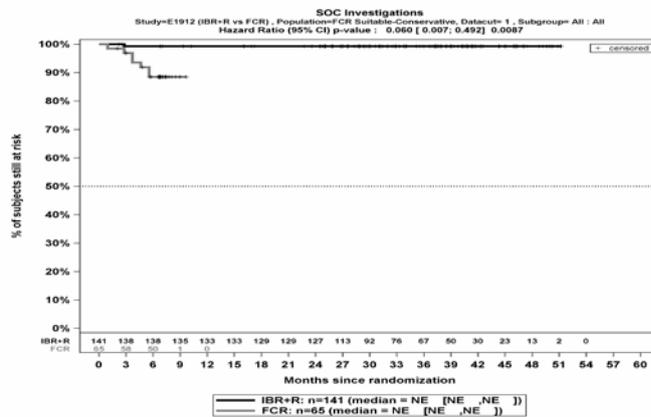
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - SOC Erkrankungen des Nervensystems, Population FCR geeignet, 1. Datenschnitt, Studie ECOG-E1912



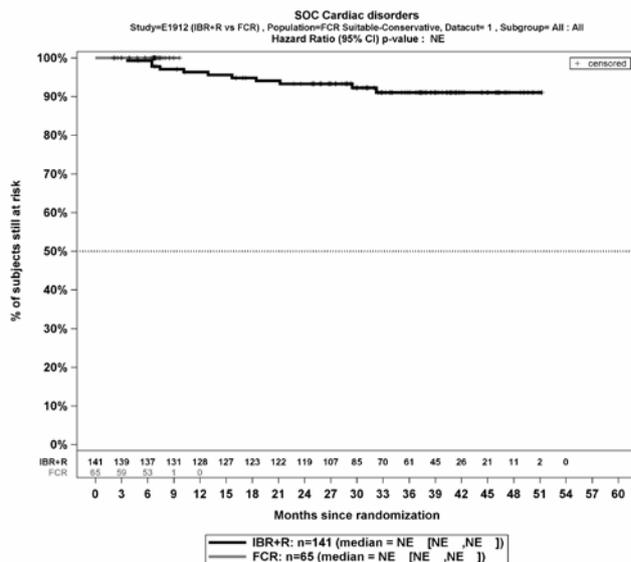
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - SOC Gefäßerkrankungen, Population FCR geeignet, 1. Datenschnitt, Studie ECOG-E1912



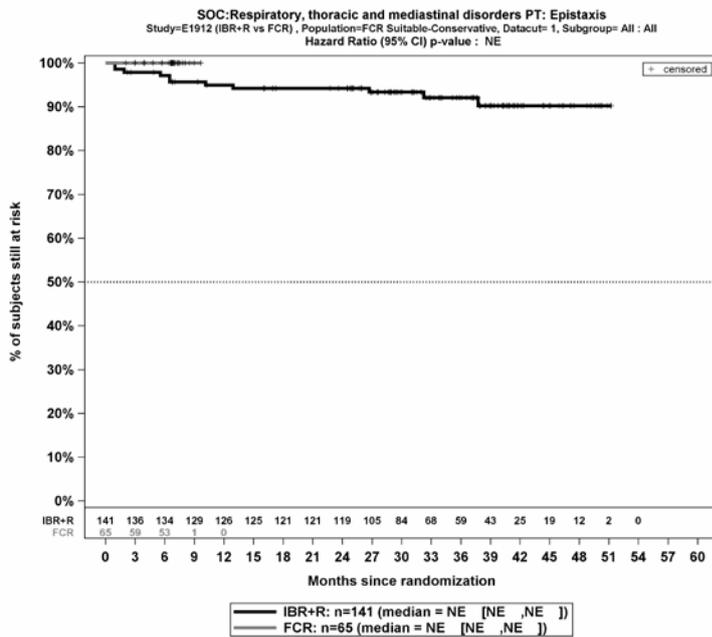
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (irgendeine Komponenten) - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Population FCR geeignet, 1. Datenschnitt, Studie ECOG-E1912



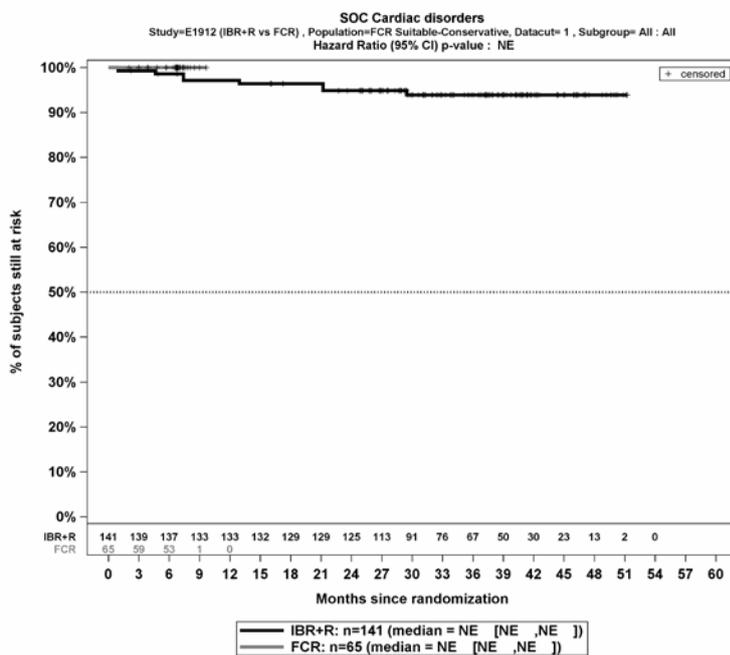
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (irgendeine Komponenten) - SOC Untersuchungen, Population FCR geeignet, 1. Datenschnitt, Studie ECOG-E1912



Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt schwere UE (CTCAE ≥ 3) - SOC Herzerkrankungen, Population FCR geeignet, 1. Datenschnitt, Studie ECOG-E1912

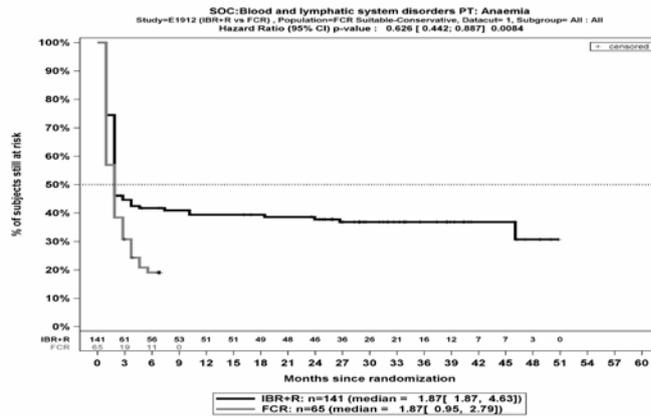


Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt jegliche UE - SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums* PT *Epistaxis*, Population FCR geeignet, 1. Datenschnitt, Studie ECOG-E1912

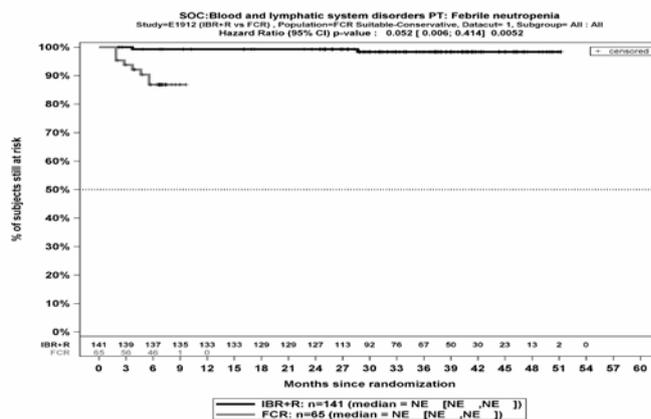


Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (jegliche Komponente) - SOC *Herzkrankungen*, Population FCR geeignet, 1. Datenschnitt, Studie ECOG-E1912

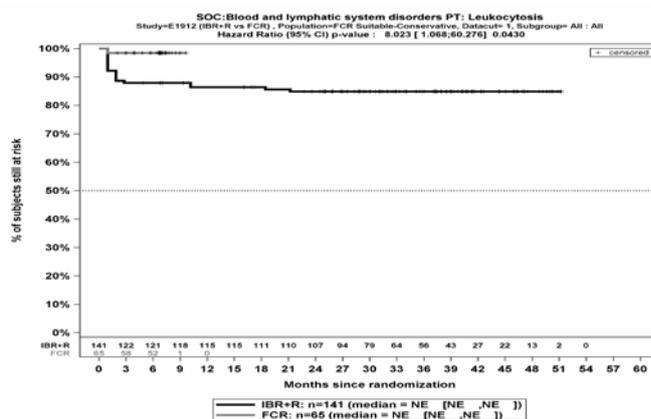
Bevorzugte Begriffe (PT)



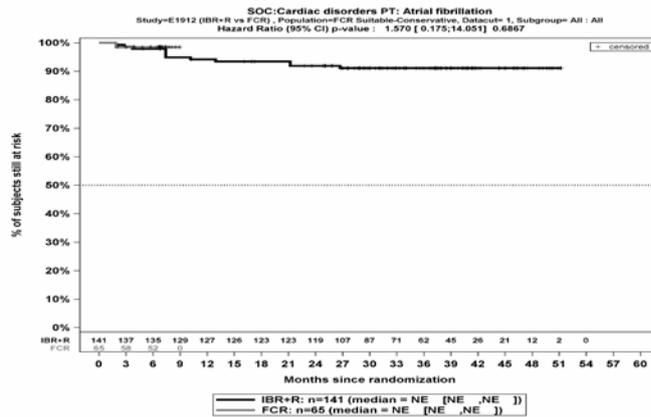
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Anämie, Population FCR geeignet, 1. Datenschnitt, Studie ECOG-E1912



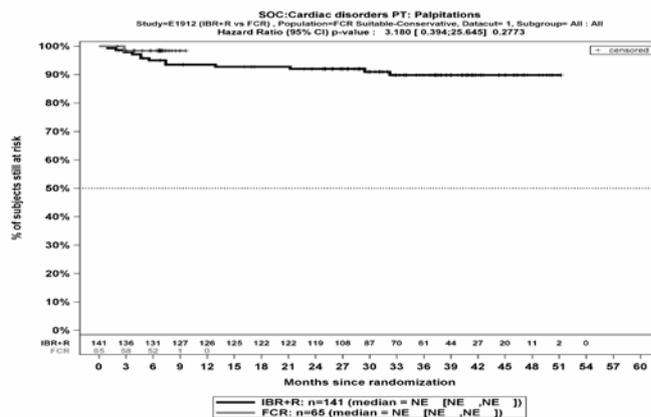
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Febrile Neutropenie, Population FCR geeignet, 1. Datenschnitt, Studie ECOG-E1912



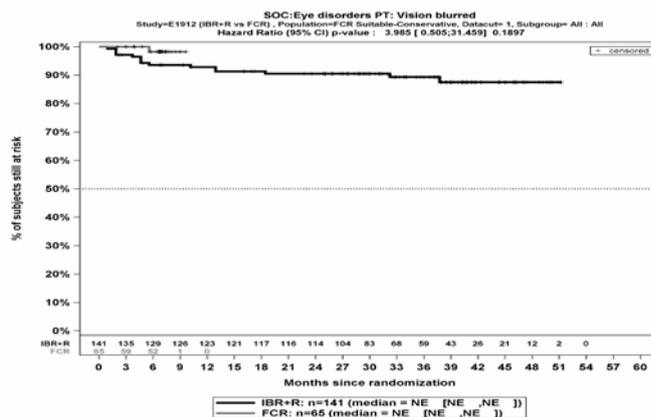
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Leukozytose, Population FCR geeignet, 1. Datenschnitt, Studie ECOG-E1912



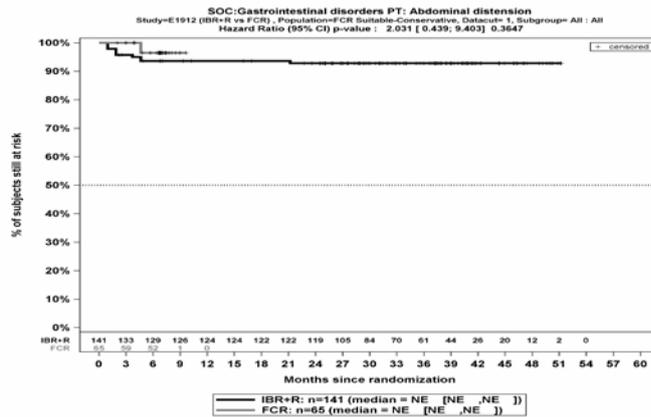
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Vorhofflimmern, Population FCR geeignet, 1. Datenschnitt, Studie ECOG-E1912



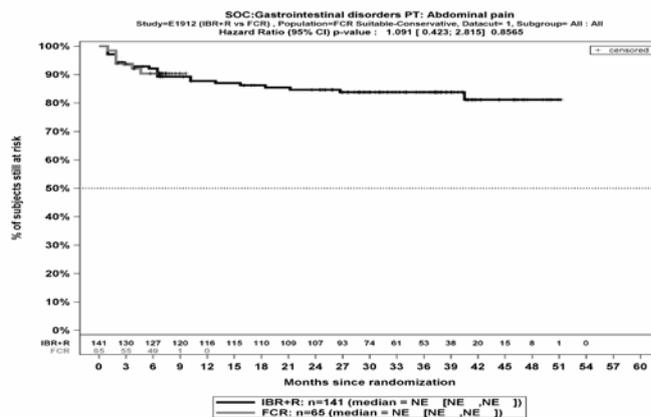
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Palpitationen, Population FCR geeignet, 1. Datenschnitt, Studie ECOG-E1912



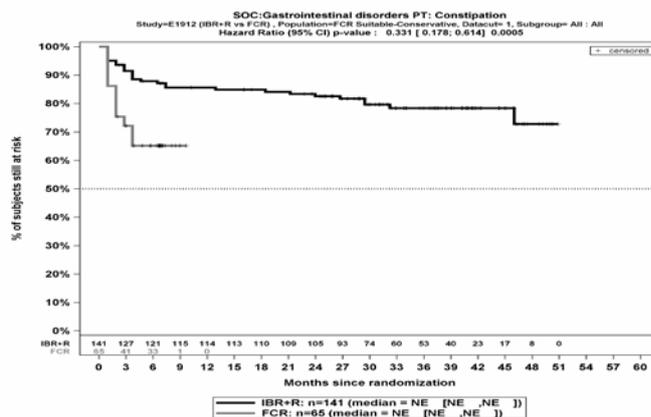
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Sehen verschwommen, Population FCR geeignet, 1. Datenschnitt, Studie ECOG-E1912



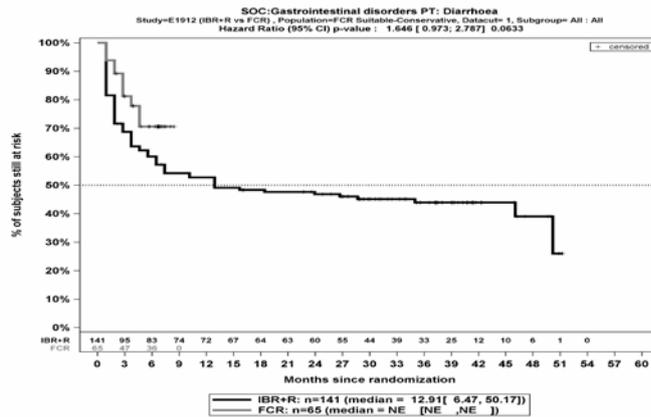
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Bauch aufgetrieben, Population FCR geeignet, 1. Datenschnitt, Studie ECOG-E1912



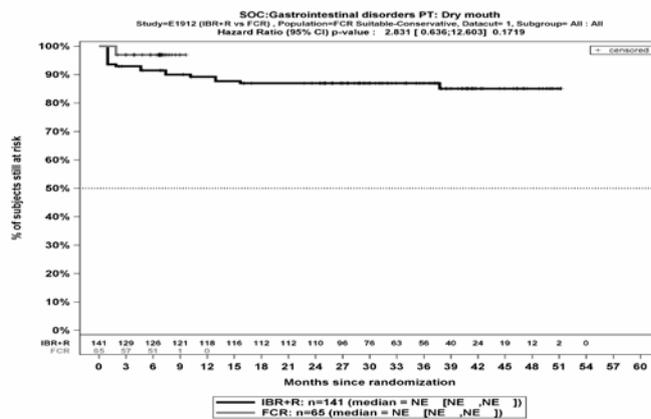
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Abdominalschmerz, Population FCR geeignet, 1. Datenschnitt, Studie ECOG-E1912



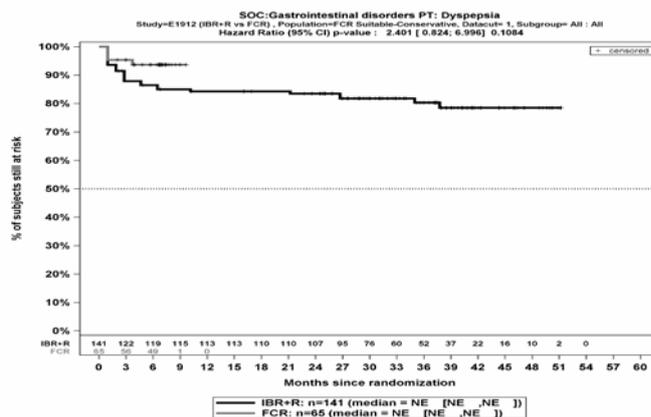
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Obstipation, Population FCR geeignet, 1. Datenschnitt, Studie ECOG-E1912



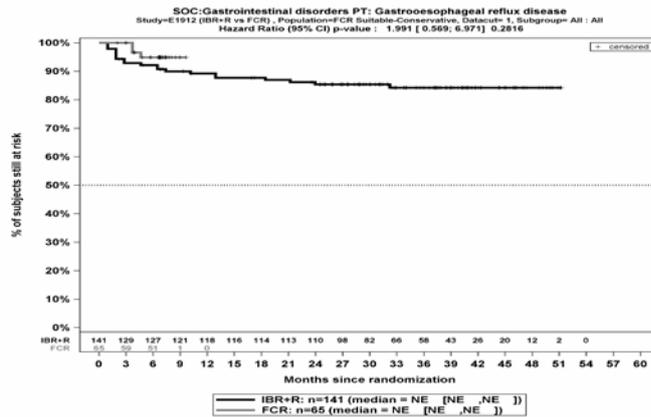
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Diarrhö, Population FCR geeignet, 1. Datenschnitt, Studie ECOG-E1912



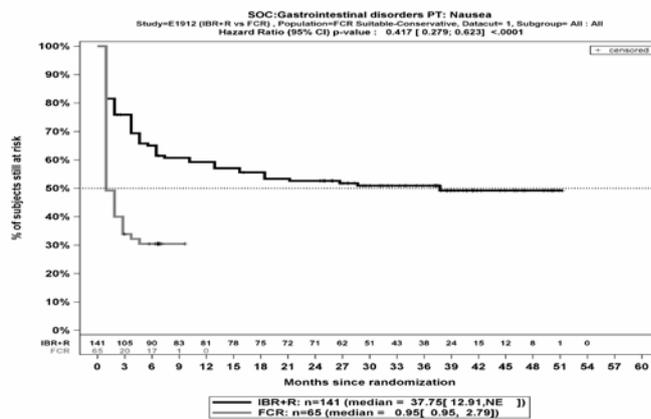
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Mundtrockenheit, Population FCR geeignet, 1. Datenschnitt, Studie ECOG-E1912



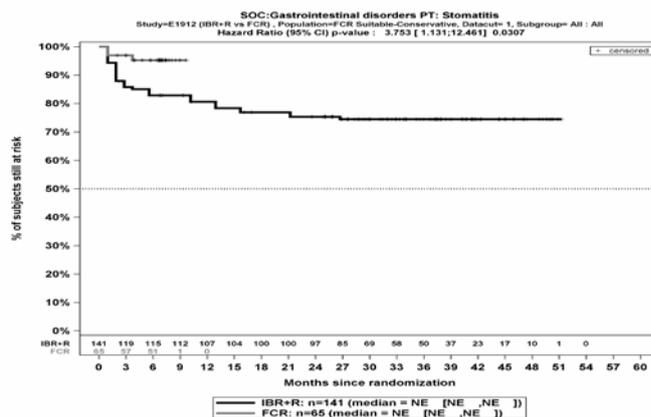
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Dyspepsie, Population FCR geeignet, 1. Datenschnitt, Studie ECOG-E1912



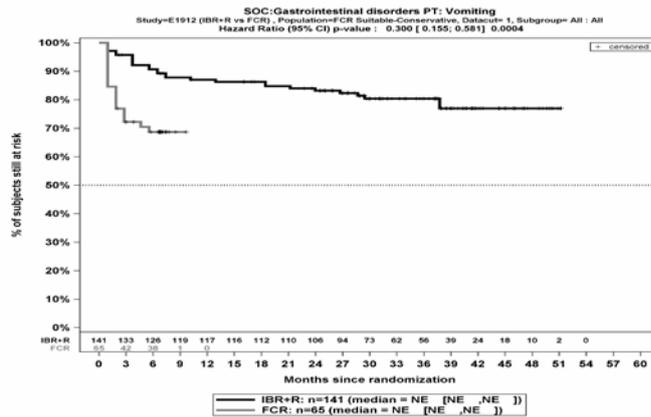
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Gastroösophageale Refluxerkrankung, Population FCR geeignet, 1. Datenschnitt, Studie ECOG-E1912



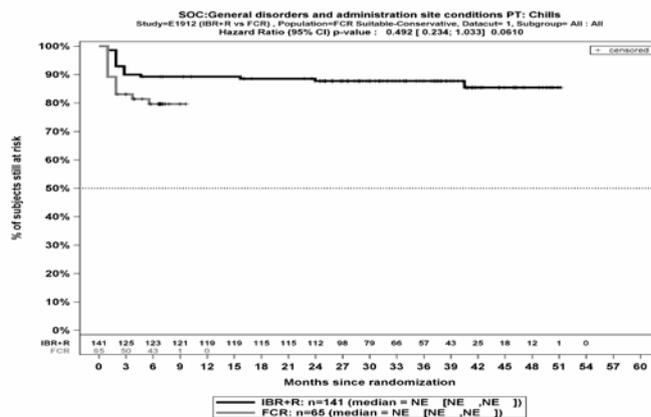
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Übelkeit, Population FCR geeignet, 1. Datenschnitt, Studie ECOG-E1912



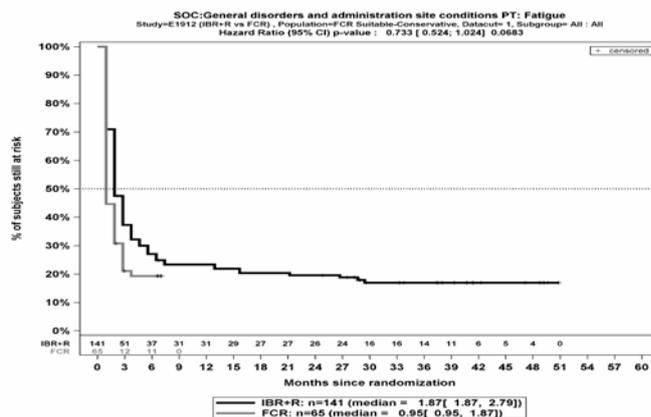
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Stomatitis, Population FCR geeignet, 1. Datenschnitt, Studie ECOG-E1912



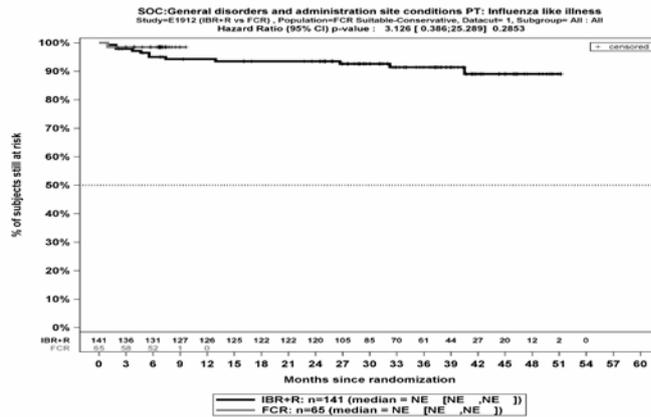
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Erbrechen, Population FCR geeignet, 1. Datenschnitt, Studie ECOG-E1912



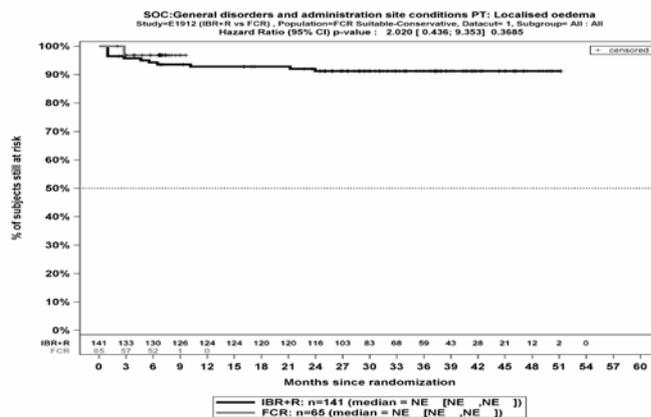
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Schüttelfrost, Population FCR geeignet, 1. Datenschnitt, Studie ECOG-E1912



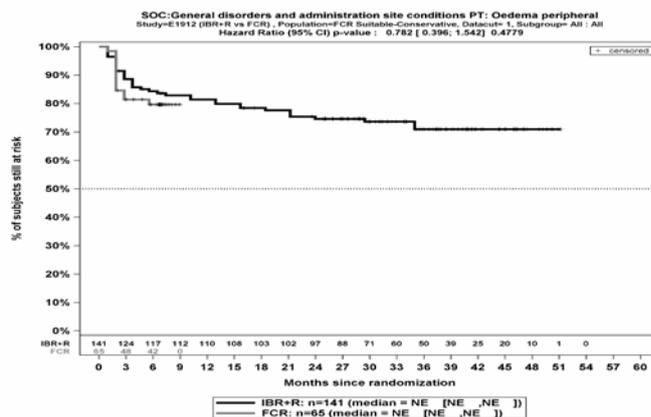
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Ermüdung, Population FCR geeignet, 1. Datenschnitt, Studie ECOG-E1912



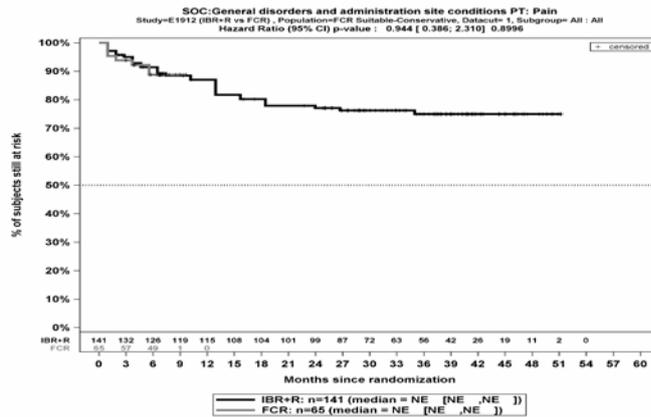
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Grippeähnliche Erkrankung, Population FCR geeignet, 1. Datenschnitt, Studie ECOG-E1912



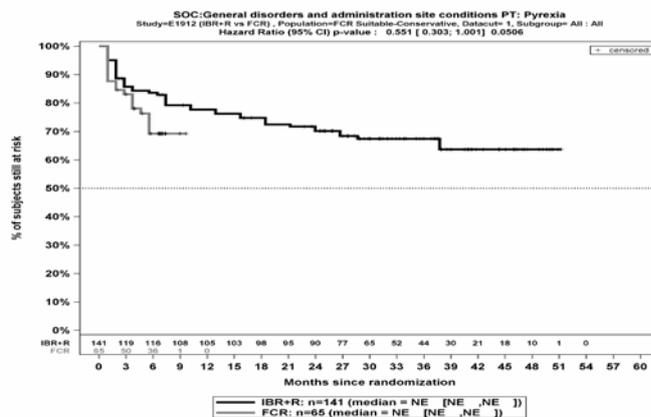
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Lokalisiertes Ödem, Population FCR geeignet, 1. Datenschnitt, Studie ECOG-E1912



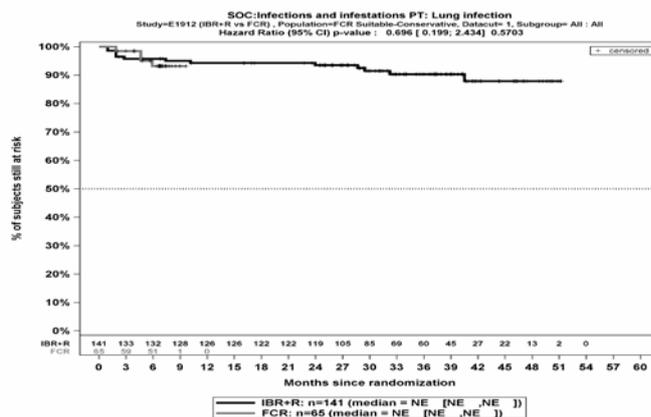
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Ödem peripher, Population FCR geeignet, 1. Datenschnitt, Studie ECOG-E1912



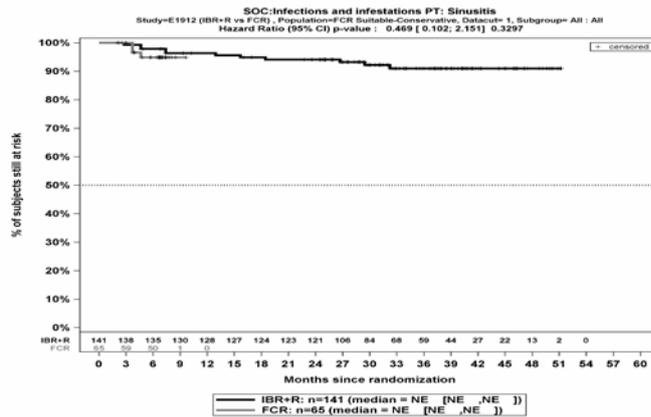
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Schmerz, Population FCR geeignet, 1. Datenschnitt, Studie ECOG-E1912



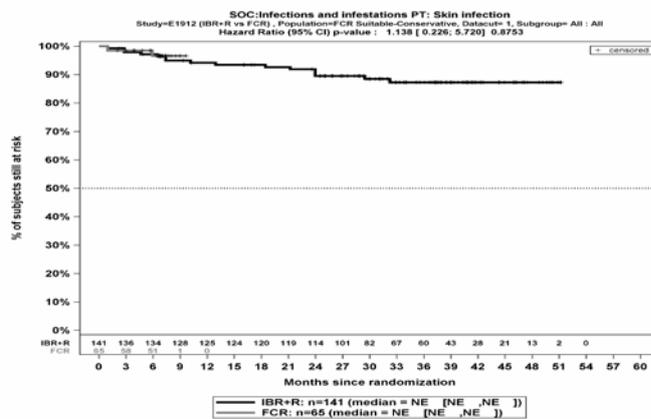
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Fieber, Population FCR geeignet, 1. Datenschnitt, Studie ECOG-E1912



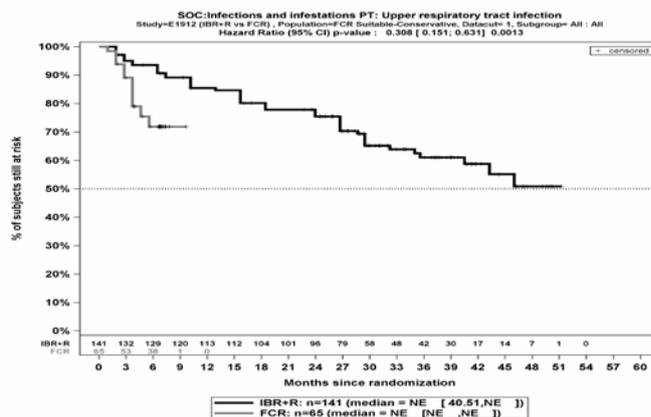
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Lungeninfektion, Population FCR geeignet, 1. Datenschnitt, Studie ECOG-E1912



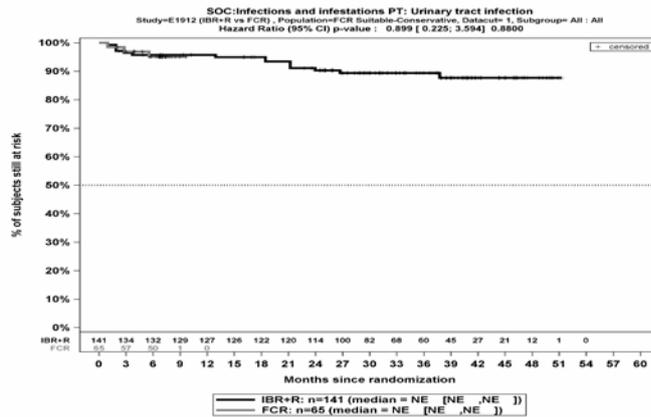
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Sinusitis, Population FCR geeignet, 1. Datenschnitt, Studie ECOG-E1912



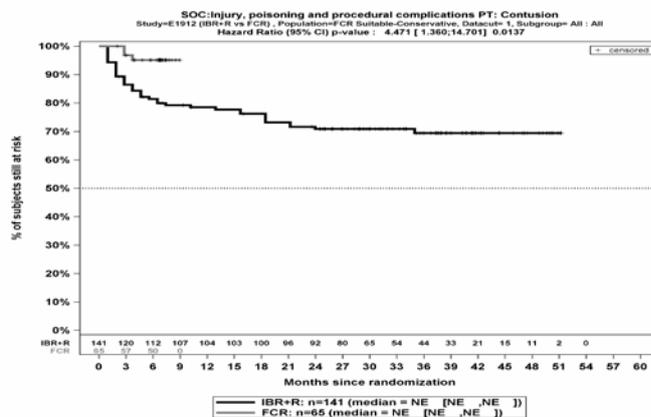
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Hautinfektion, Population FCR geeignet, 1. Datenschnitt, Studie ECOG-E1912



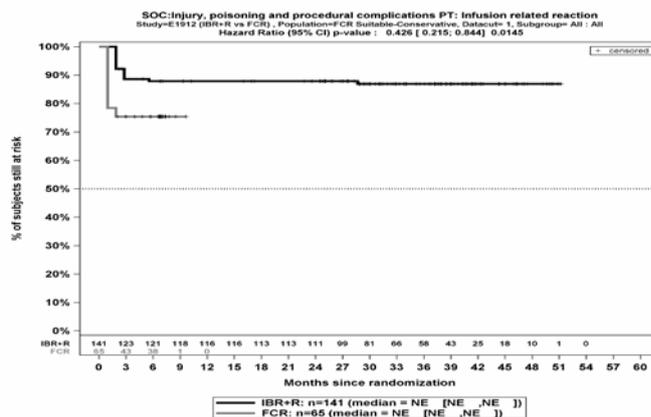
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Infektion der oberen Atemwege, Population FCR geeignet, 1. Datenschnitt, Studie ECOG-E1912



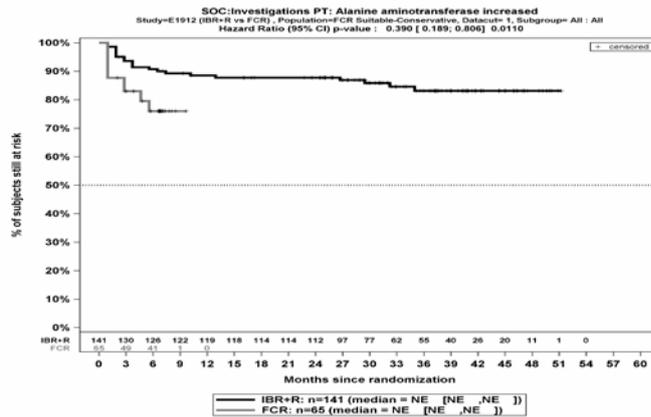
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Harnwegsinfektion, Population FCR geeignet, 1. Datenschnitt, Studie ECOG-E1912



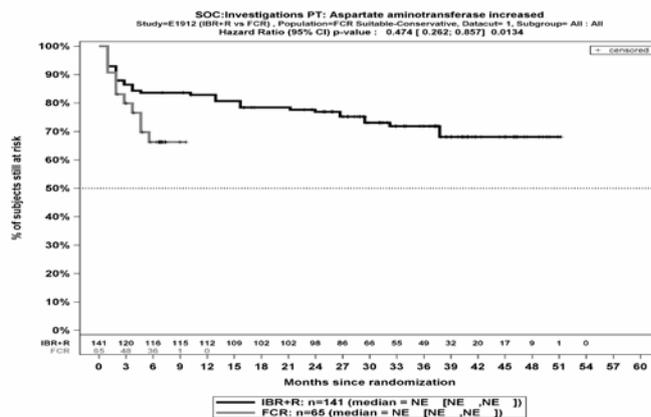
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Kontusion, Population FCR geeignet, 1. Datenschnitt, Studie ECOG-E1912



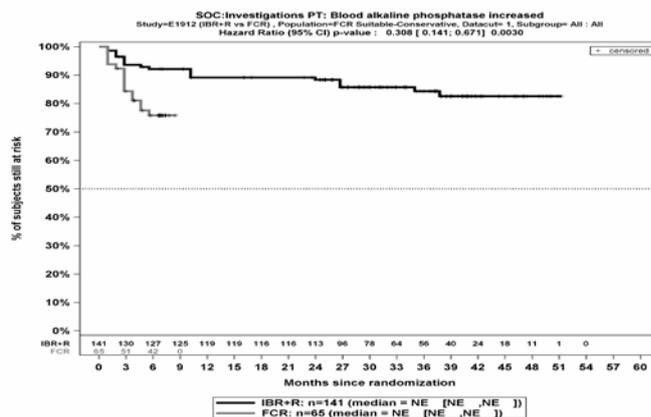
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion, Population FCR geeignet, 1. Datenschnitt, Studie ECOG-E1912



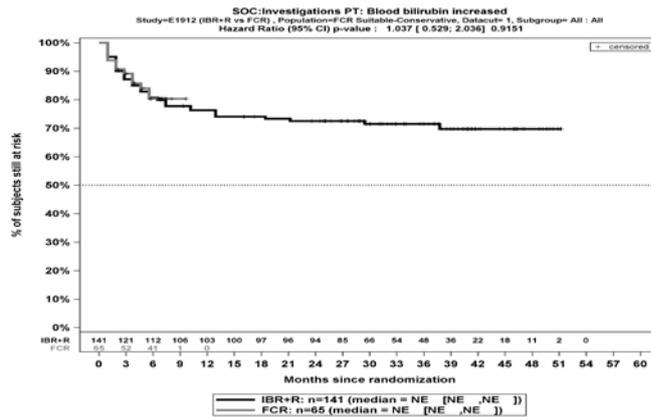
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Alaninaminotransferase erhöht, Population FCR geeignet, 1. Datenschnitt, Studie ECOG-E1912



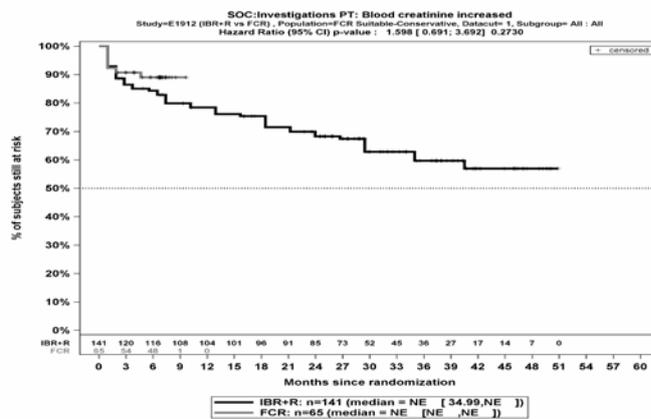
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Aspartataminotransferase erhöht, Population FCR geeignet, 1. Datenschnitt, Studie ECOG-E1912



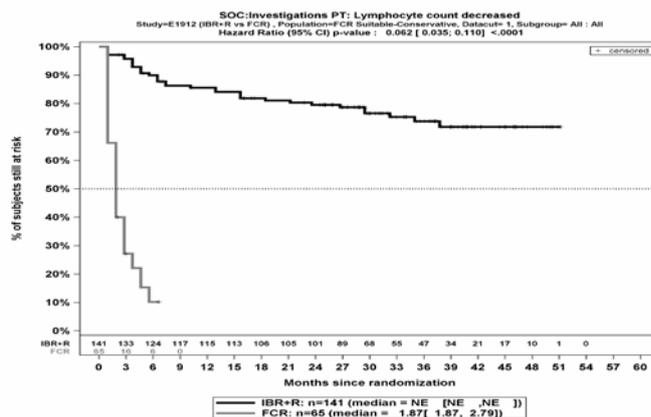
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Alkalische Phosphatase im Blut erhöht, Population FCR geeignet, 1. Datenschnitt, Studie ECOG-E1912



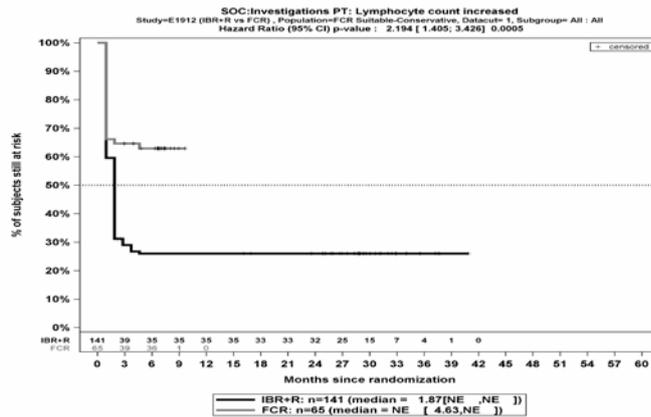
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Bilirubin im Blut erhöht, Population FCR geeignet, 1. Datenschnitt, Studie ECOG-E1912



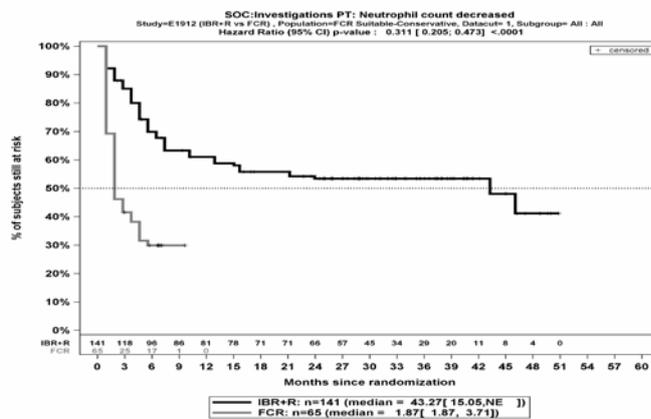
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Kreatinin im Blut erhöht, Population FCR geeignet, 1. Datenschnitt, Studie ECOG-E1912



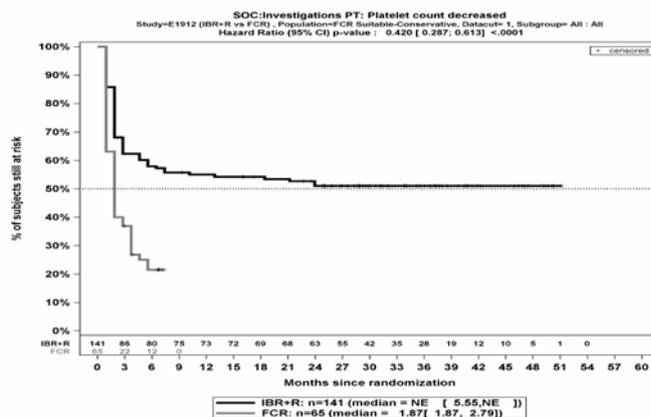
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Lymphozytenzahl erniedrigt, Population FCR geeignet, 1. Datenschnitt, Studie ECOG-E1912



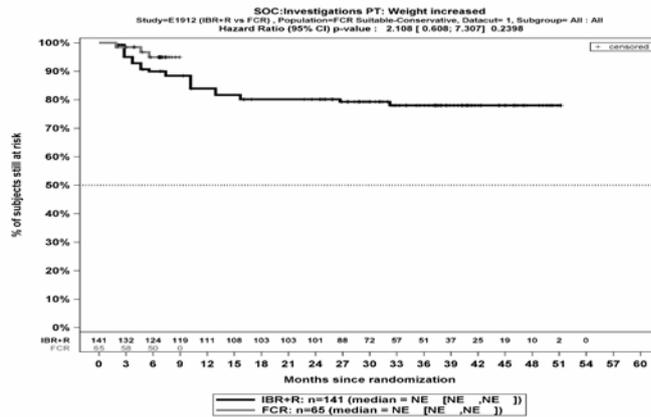
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Lymphozytenzahl erhöht, Population FCR geeignet, 1. Datenschnitt, Studie ECOG-E1912



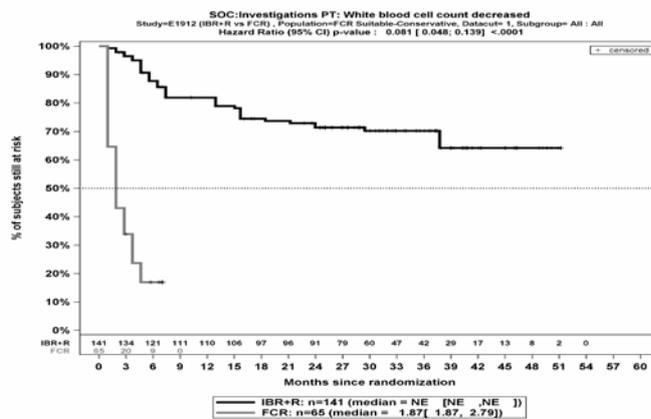
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Neutrophilenzahl erniedrigt, Population FCR geeignet, 1. Datenschnitt, Studie ECOG-E1912



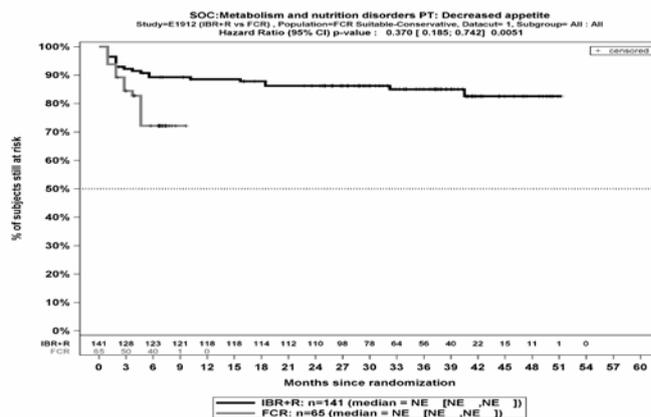
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Thrombozytenzahl vermindert, Population FCR geeignet, 1. Datenschnitt, Studie ECOG-E1912



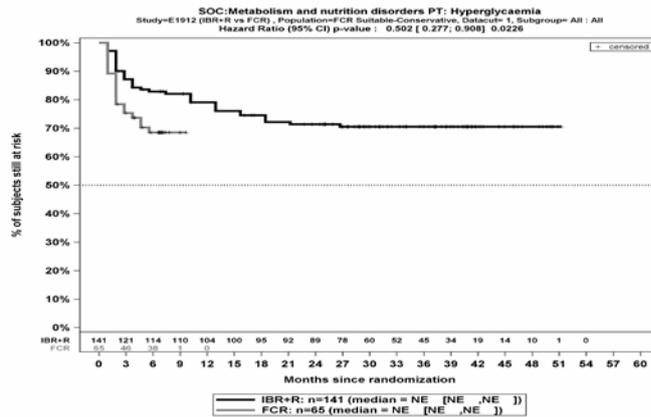
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Gewicht erhöht, Population FCR geeignet, 1. Datenschnitt, Studie ECOG-E1912



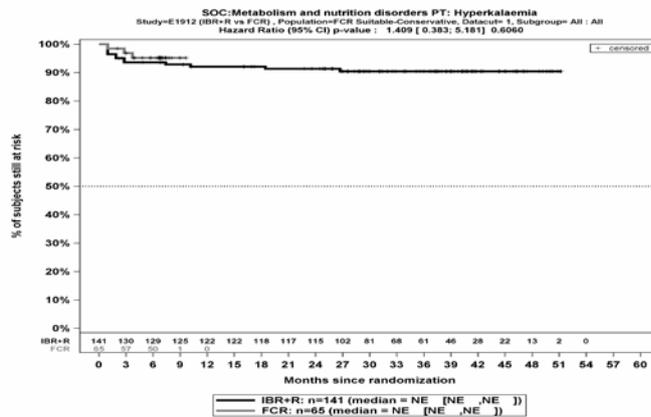
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Leukozytenzahl erniedrigt, Population FCR geeignet, 1. Datenschnitt, Studie ECOG-E1912



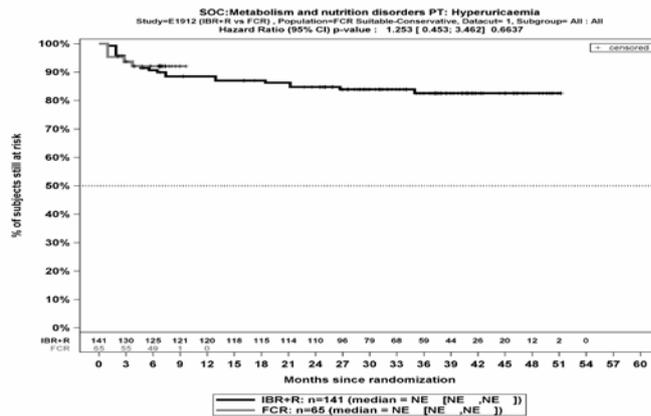
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Appetit vermindert, Population FCR geeignet, 1. Datenschnitt, Studie ECOG-E1912



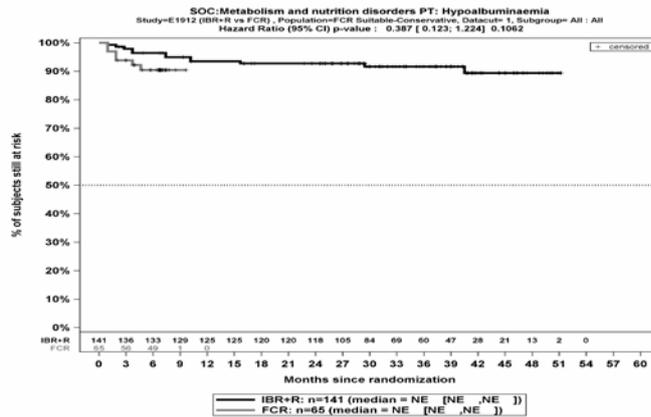
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Hyperglykämie, Population FCR geeignet, 1. Datenschnitt, Studie ECOG-E1912



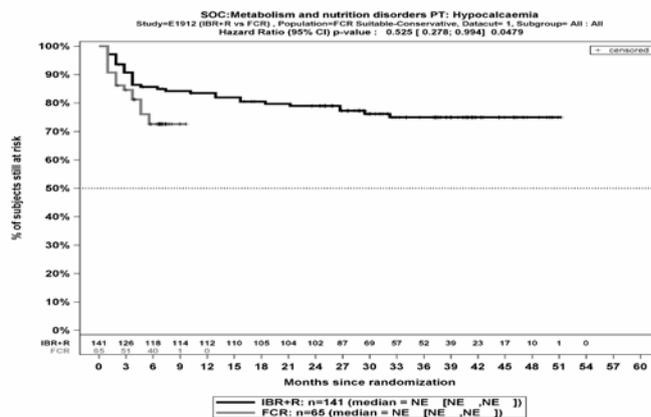
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Hyperkaliämie, Population FCR geeignet, 1. Datenschnitt, Studie ECOG-E1912



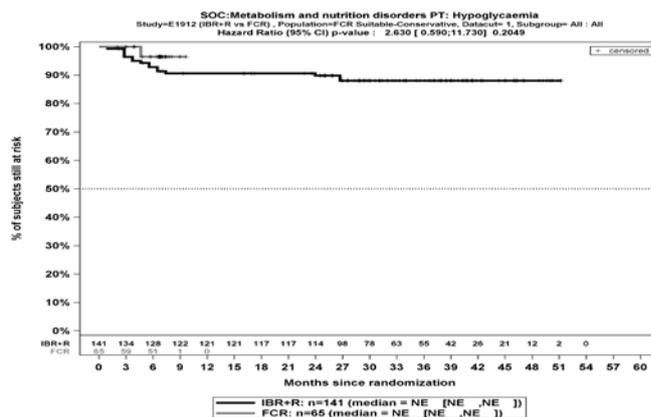
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Hyperurikämie, Population FCR geeignet, 1. Datenschnitt, Studie ECOG-E1912



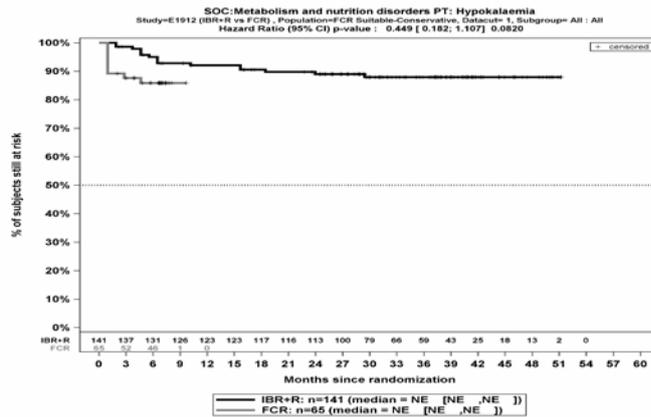
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Hypoalbuminämie, Population FCR geeignet, 1. Datenschnitt, Studie ECOG-E1912



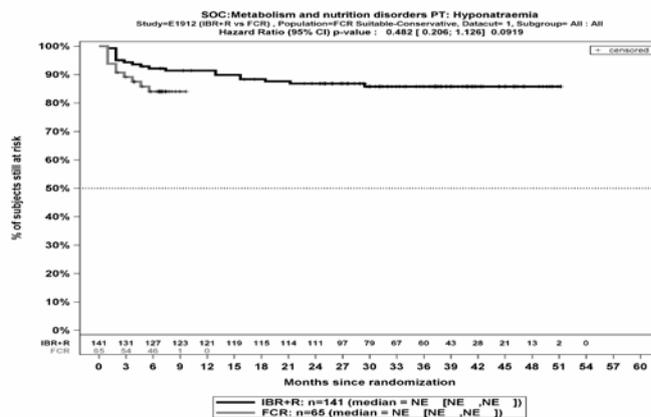
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Hypokalzämie, Population FCR geeignet, 1. Datenschnitt, Studie ECOG-E1912



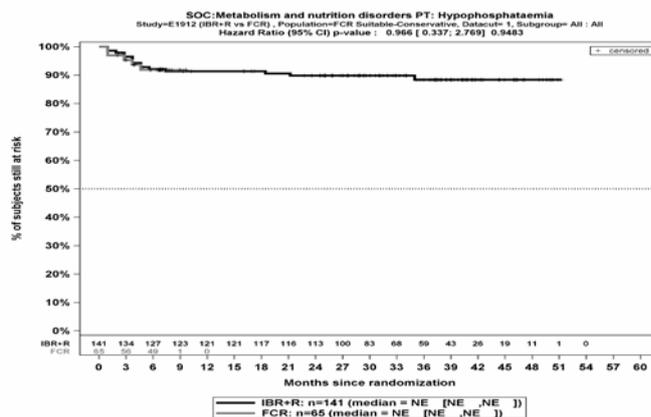
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Hypoglykämie, Population FCR geeignet, 1. Datenschnitt, Studie ECOG-E1912



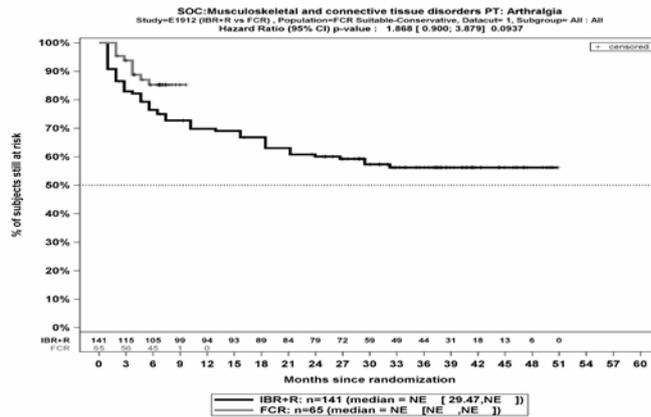
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Hypokaliämie, Population FCR geeignet, 1. Datenschnitt, Studie ECOG-E1912



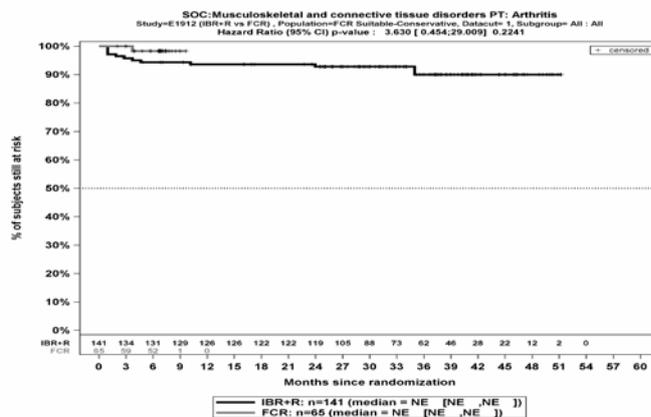
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Hyponatriämie, Population FCR geeignet, 1. Datenschnitt, Studie ECOG-E1912



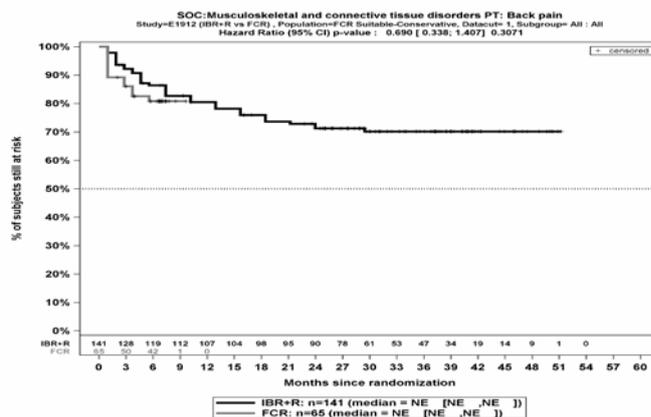
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Hypophosphatämie, Population FCR geeignet, 1. Datenschnitt, Studie ECOG-E1912



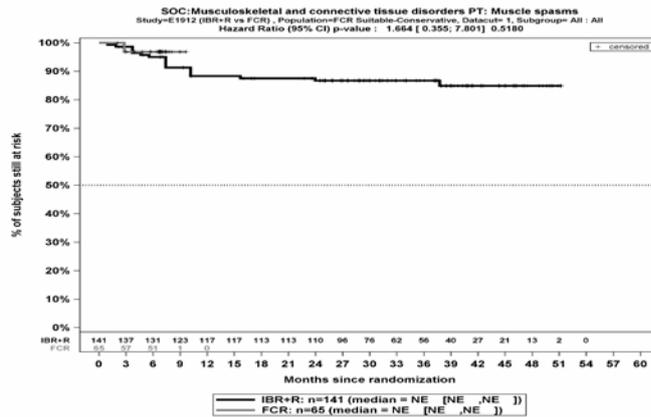
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Arthralgie, Population FCR geeignet, 1. Datenschnitt, Studie ECOG-E1912



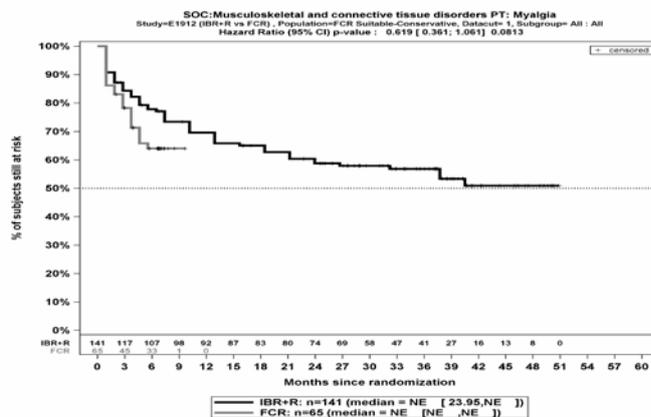
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Arthritis, Population FCR geeignet, 1. Datenschnitt, Studie ECOG-E1912



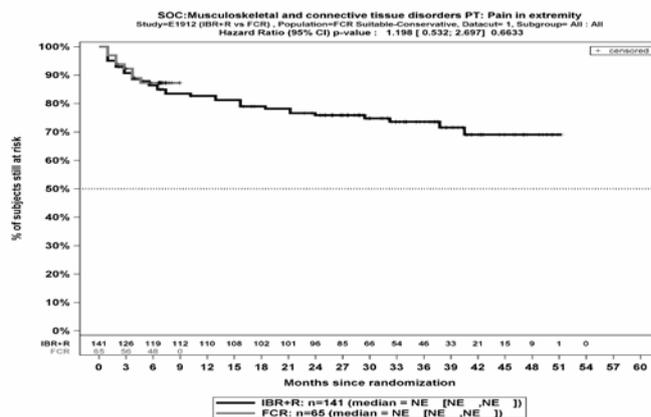
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Rückenschmerzen, Population FCR geeignet, 1. Datenschnitt, Studie ECOG-E1912



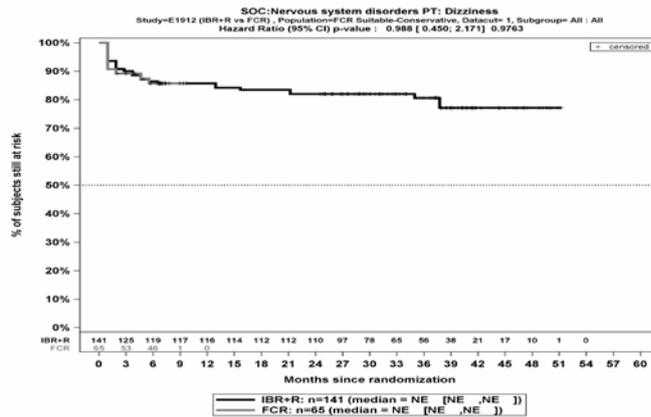
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Muskelspasmen, Population FCR geeignet, 1. Datenschnitt, Studie ECOG-E1912



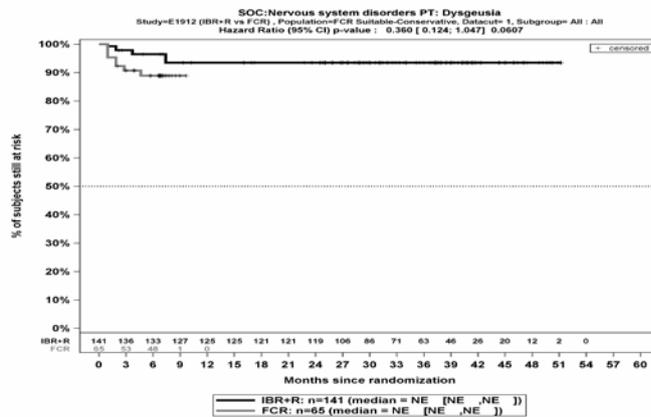
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Myalgie, Population FCR geeignet, 1. Datenschnitt, Studie ECOG-E1912



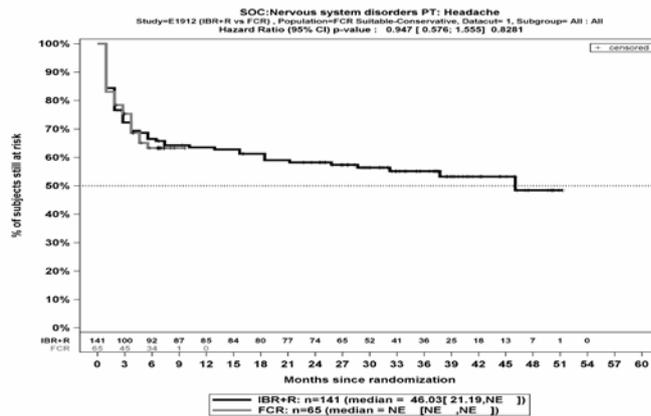
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Schmerz in einer Extremität, Population FCR geeignet, 1. Datenschnitt, Studie ECOG-E1912



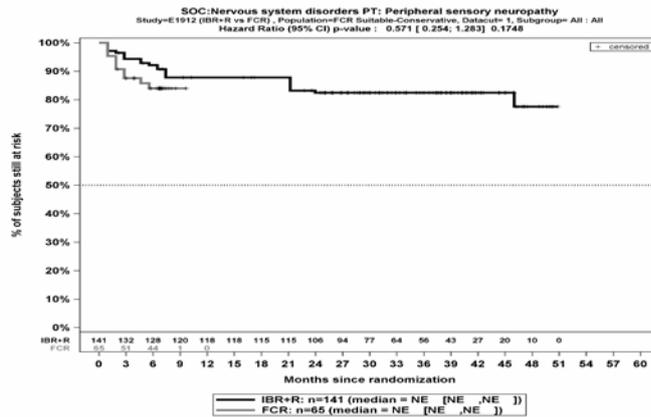
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Schwindelgefühl, Population FCR geeignet, 1. Datenschnitt, Studie ECOG-E1912



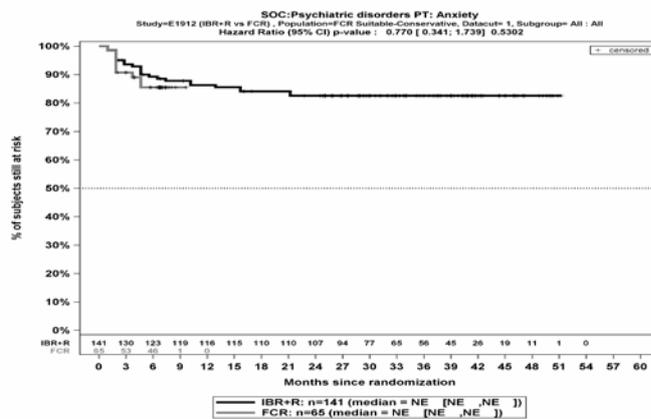
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Geschmacksstörung, Population FCR geeignet, 1. Datenschnitt, Studie ECOG-E1912



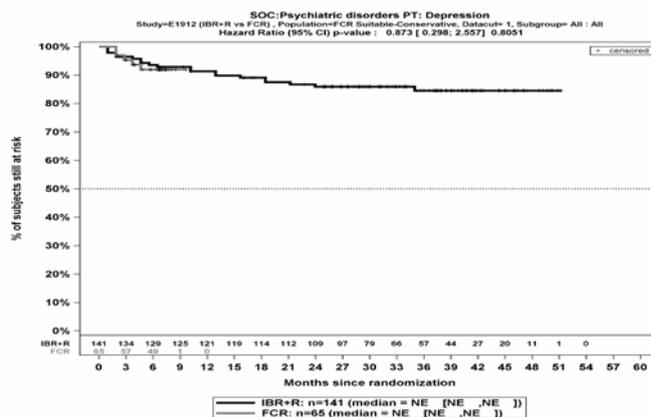
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Kopfschmerz, Population FCR geeignet, 1. Datenschnitt, Studie ECOG-E1912



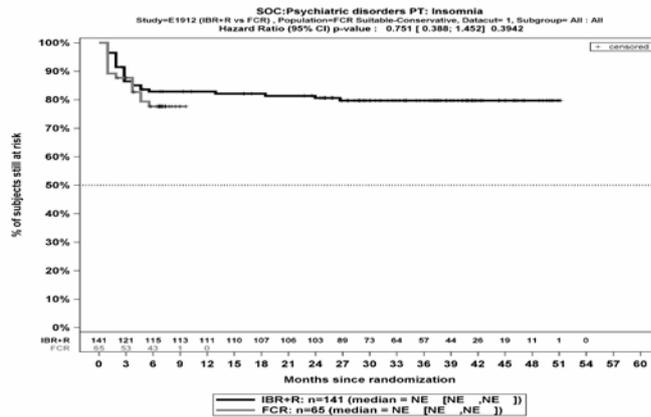
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Periphere sensorische Neuropathie, Population FCR geeignet, 1. Datenschnitt, Studie ECOG-E1912



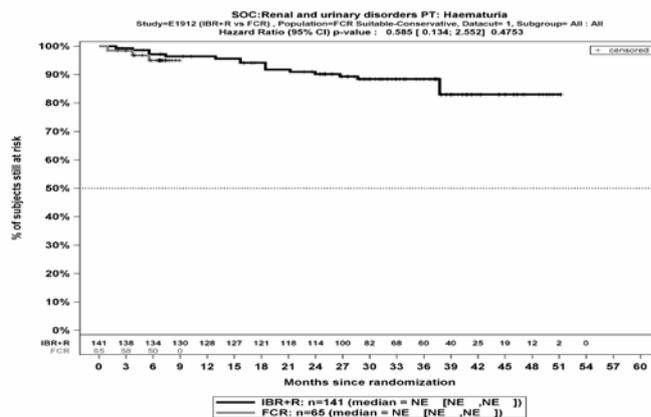
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Angst, Population FCR geeignet, 1. Datenschnitt, Studie ECOG-E1912



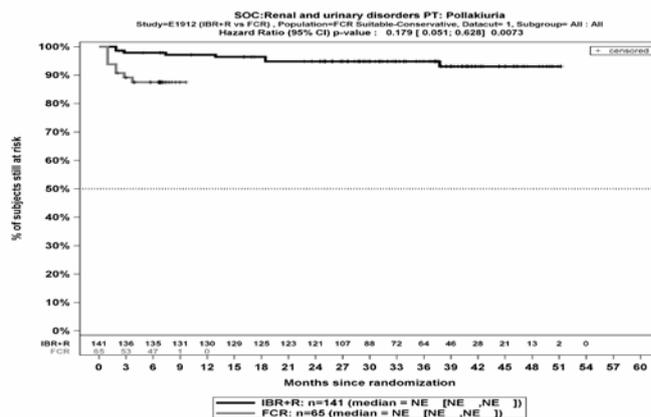
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Depression, Population FCR geeignet, 1. Datenschnitt, Studie ECOG-E1912



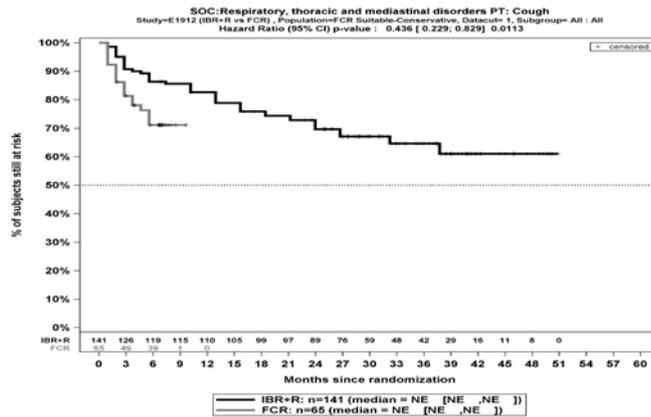
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Schlaflosigkeit, Population FCR geeignet, 1. Datenschnitt, Studie ECOG-E1912



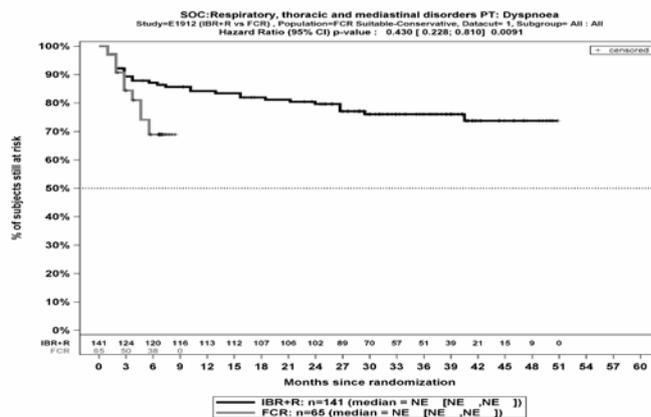
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Hämaturie, Population FCR geeignet, 1. Datenschnitt, Studie ECOG-E1912



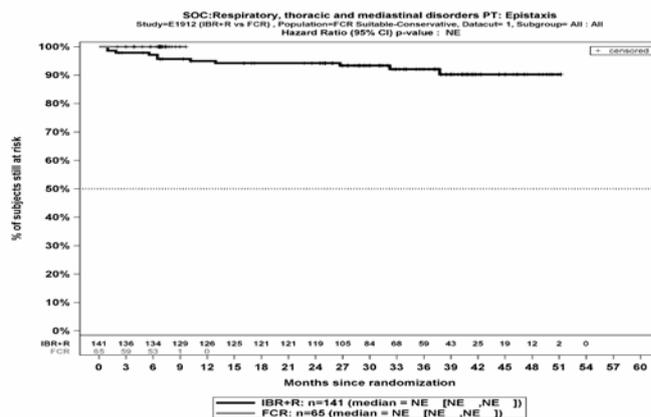
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Pollakisurie, Population FCR geeignet, 1. Datenschnitt, Studie ECOG-E1912



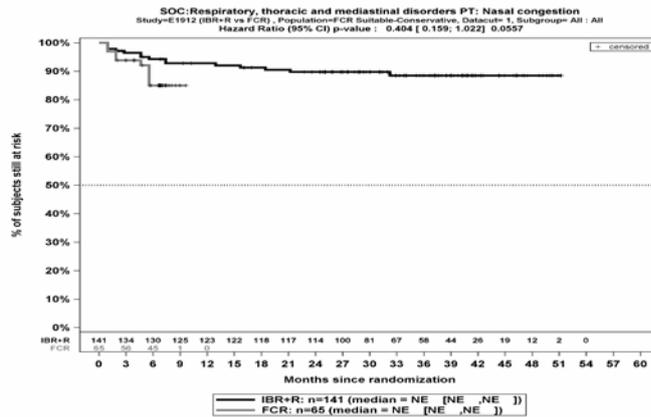
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Husten, Population FCR geeignet, 1. Datenschnitt, Studie ECOG-E1912



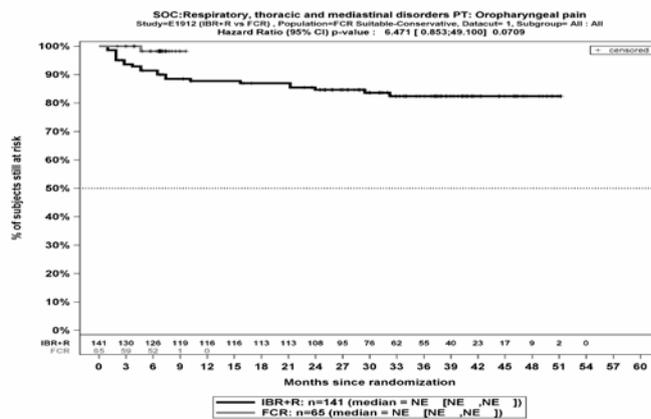
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Dyspnoe, Population FCR geeignet, 1. Datenschnitt, Studie ECOG-E1912



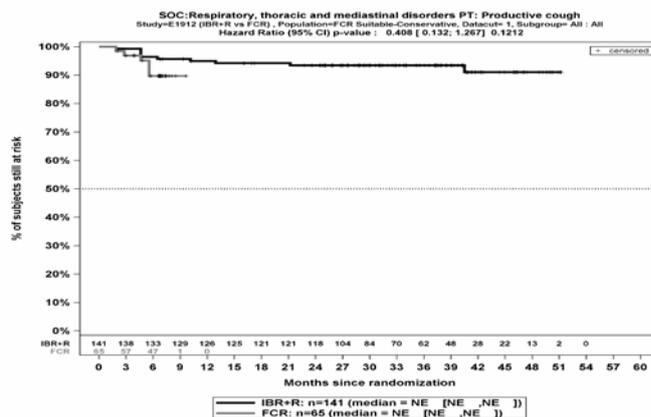
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Epistaxis, Population FCR geeignet, 1. Datenschnitt, Studie ECOG-E1912



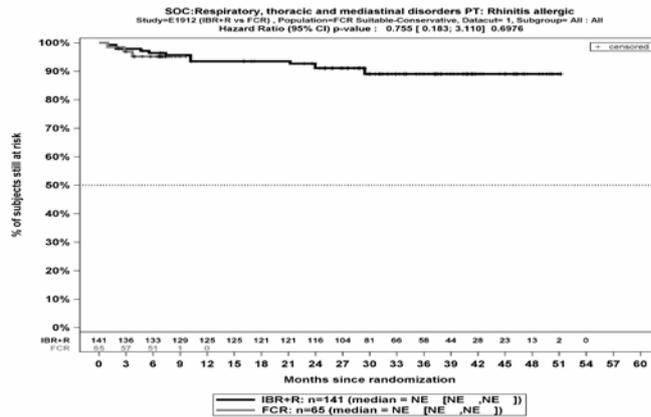
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Nasenverstopfung, Population FCR geeignet, 1. Datenschnitt, Studie ECOG-E1912



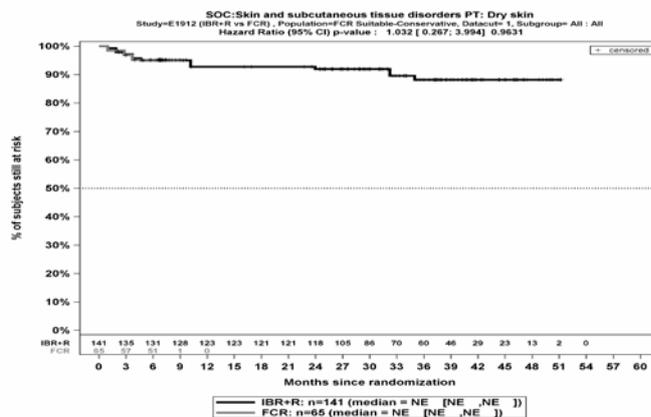
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Schmerzen im Oropharynx, Population FCR geeignet, 1. Datenschnitt, Studie ECOG-E1912



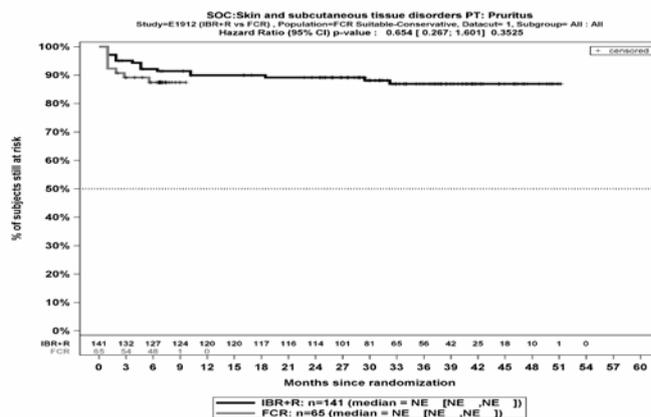
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Husten mit Auswurf, Population FCR geeignet, 1. Datenschnitt, Studie ECOG-E1912



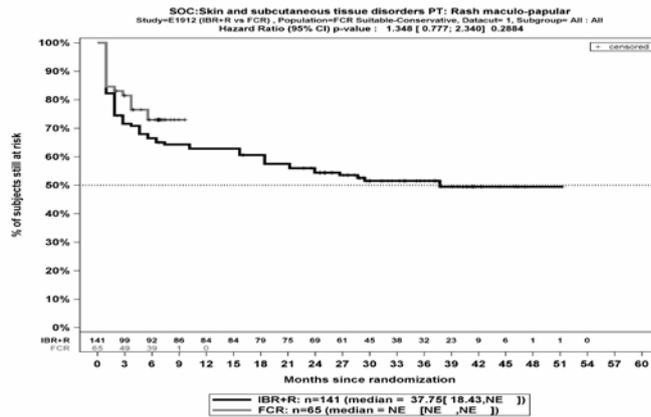
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Allergische Rhinitis, Population FCR geeignet, 1. Datenschnitt, Studie ECOG-E1912



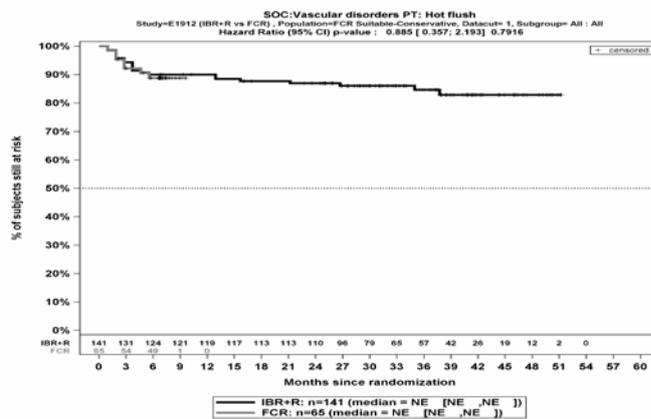
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Trockene Haut, Population FCR geeignet, 1. Datenschnitt, Studie ECOG-E1912



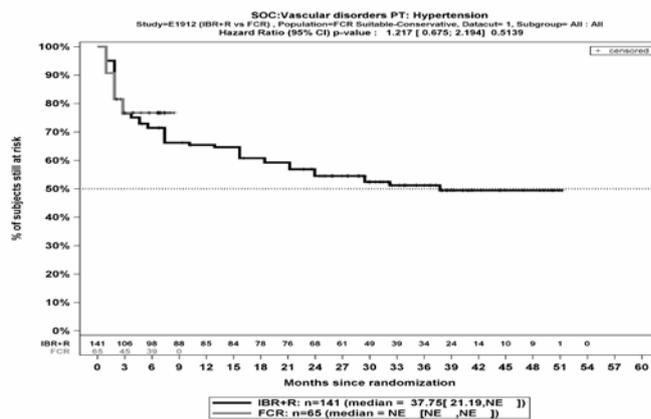
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Pruritus, Population FCR geeignet, 1. Datenschnitt, Studie ECOG-E1912



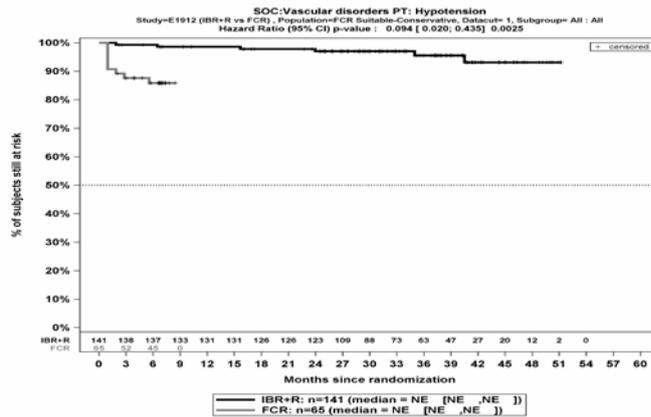
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Ausschlag makulo-papulös, Population FCR geeignet, 1. Datenschnitt, Studie ECOG-E1912



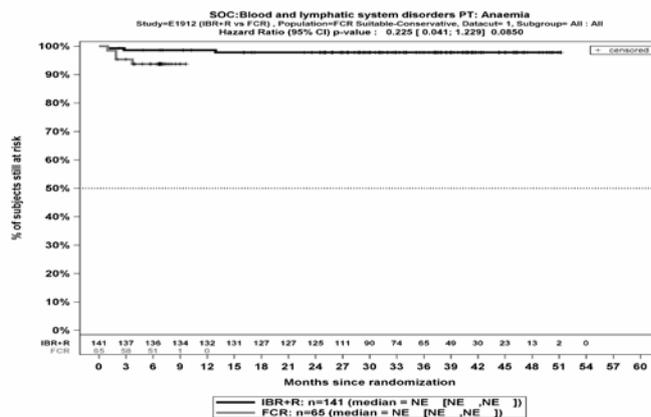
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Hitzewallung, Population FCR geeignet, 1. Datenschnitt, Studie ECOG-E1912



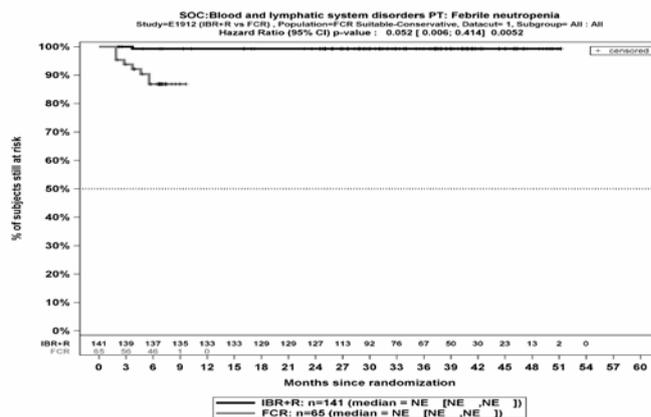
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Hypertonie, Population FCR geeignet, 1. Datenschnitt, Studie ECOG-E1912



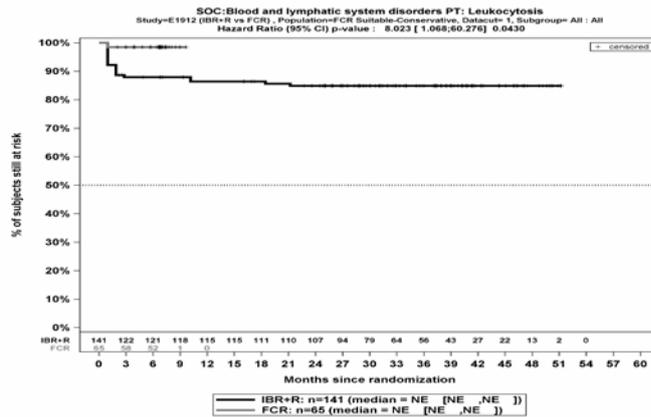
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Jegliche UE - PT Hypotonie, Population FCR geeignet, 1. Datenschnitt, Studie ECOG-E1912



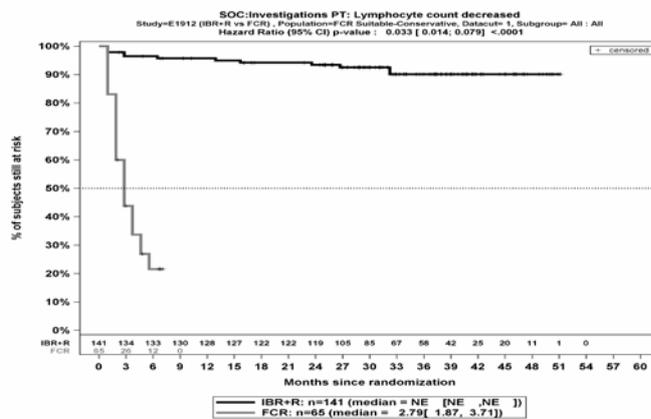
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - PT Anämie, Population FCR geeignet, 1. Datenschnitt, Studie ECOG-E1912



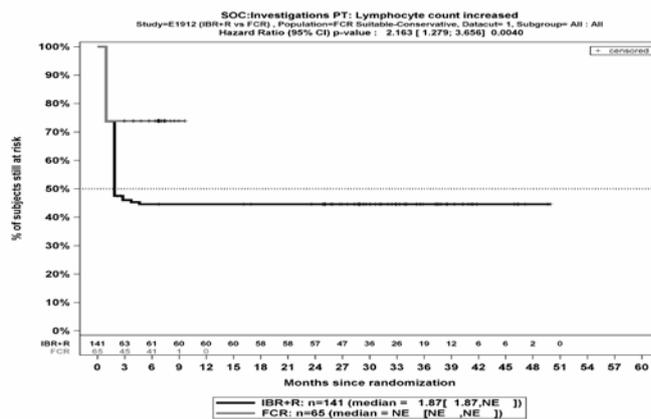
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - PT Febrile Neutropenie, Population FCR geeignet, 1. Datenschnitt, Studie ECOG-E1912



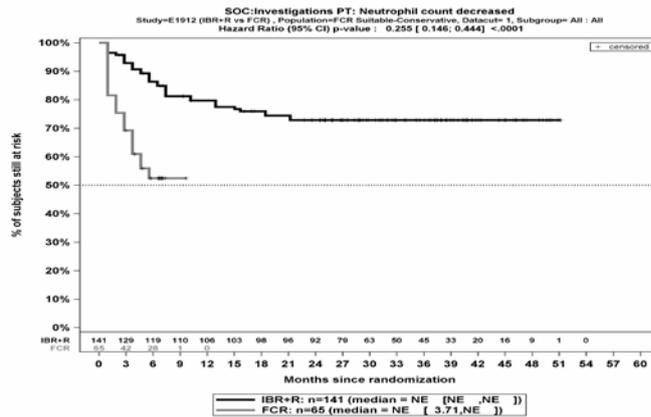
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - PT Leukozytose, Population FCR geeignet, 1. Datenschnitt, Studie ECOG-E1912



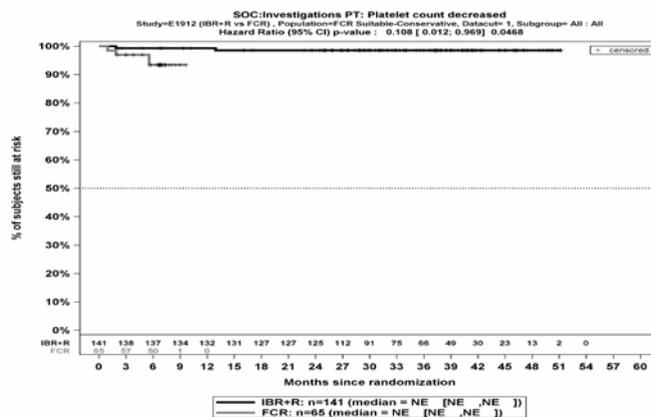
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - PT Lymphozytenzahl erniedrigt, Population FCR geeignet, 1. Datenschnitt, Studie ECOG-E1912



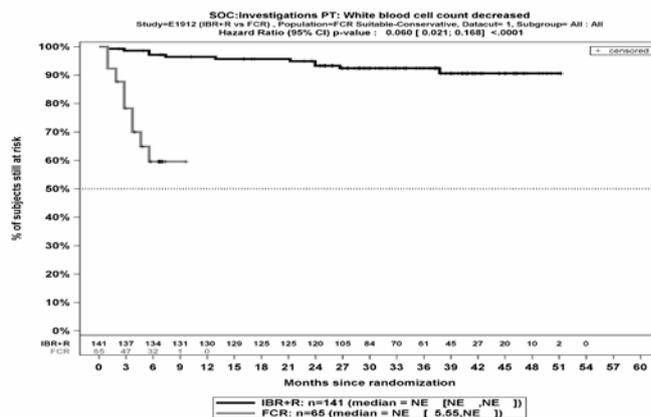
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - PT Lymphozytenzahl erhöht, Population FCR geeignet, 1. Datenschnitt, Studie ECOG-E1912



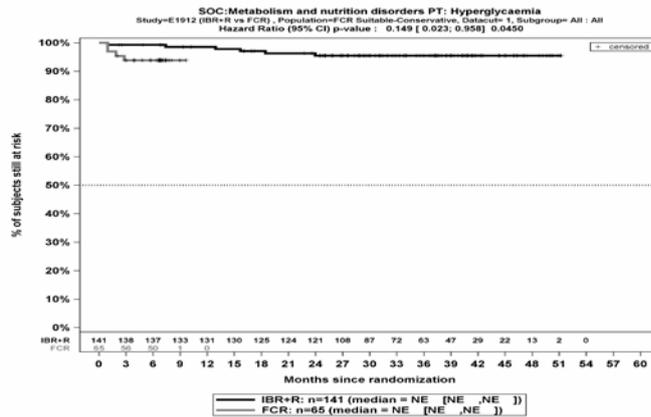
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - PT Neutrophilenzahl erniedrigt, Population FCR geeignet, 1. Datenschnitt, Studie ECOG-E1912



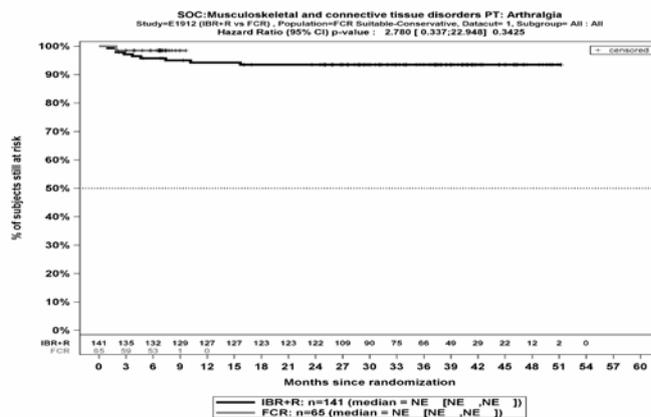
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - PT Thrombozytenzahl vermindert, Population FCR geeignet, 1. Datenschnitt, Studie ECOG-E1912



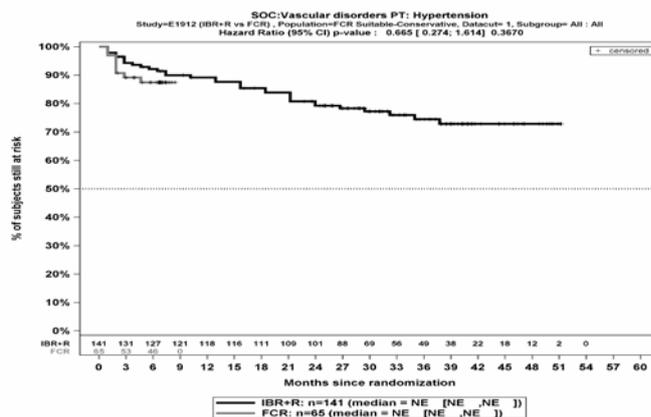
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - PT Leukozytenzahl erniedrigt, Population FCR geeignet, 1. Datenschnitt, Studie ECOG-E1912



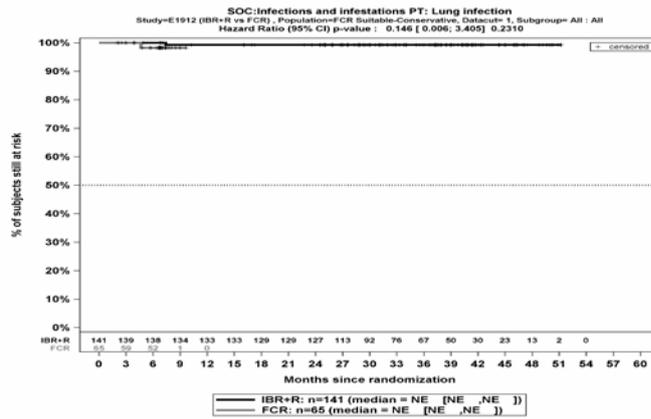
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - PT Hyperglykämie, Population FCR geeignet, 1. Datenschnitt, Studie ECOG-E1912



Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - PT Arthralgie, Population FCR geeignet, 1. Datenschnitt, Studie ECOG-E1912



Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schwere UE - PT Hypertonie, Population FCR geeignet, 1. Datenschnitt, Studie ECOG-E1912



Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen (irgendeine Komponenten) - PT Lungeninfektion, Population FCR geeignet, 1. Datenschnitt, Studie ECOG-E1912

Anhang 4-H: Tabellarische Darstellung aller Subgruppenanalysen (signifikant und nicht-signifikant) für die Teilpopulation der FCR-geeigneten Patienten

In diesem Anhang 4-H werden zusätzlich zu den in Abschnitt 4.3.1.3.2 präsentierten Subgruppen alle Subgruppenanalysen unabhängig von ihrem p-Interaktionswert für die Endpunkte *Gesamtüberleben*, *progressionsfreies Überleben*, *Gesamtansprechen*, *gesundheitsbezogene Lebensqualität* sowie auf der oberen Ebene der *Verträglichkeitsendpunkte* präsentiert. Darüber hinaus werden alle Subgruppenanalysen zu statistisch signifikanten *System Organ Klassen* (SOC) und *Bevorzugten Begriffen* (PT) dargestellt.

Angaben zur medianen Zeit bis zum Ereignis erfolgen in der Zeiteinheit Monate. Die angewendeten statistischen Methoden der jeweiligen Subgruppenanalysen sind in Abschnitt 4.2.5.5 beschrieben.

Die Subgruppen zur Kreatinin Clearance (< 60 ml/min vs. ≥ 60 ml/min) und zur Anzahl der Thrombozyten ($\leq 100,000$ / μ l vs. $> 100,000$ / μ l) zählen aufgrund der Zuschnittskriterien (≥ 70 ml/min Kreatinin Clearance bzw. $\geq 100,000$ / μ l Thrombozyten) keine bzw. nur einen Patienten im Interventionsarm und keinen Patienten im Kontrollarm. Daher werden diese Subgruppen hier nicht berichtet.

Für die Endpunkte Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben erfolgt die Darstellung für die Datenschnitte 1 und 2. Alle weiteren Endpunkte sind nur für den 1. Datenschnitt verfügbar.

Alle in Anhang 4-H dargestellten Tabellen beziehen sich auf die Referenzen (32, 33).

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

Teilpopulation der FCR-geeigneten Patienten**Mortalität – Gesamtüberleben (OS) – RCT**Anhang 4-H Tabelle 4-92: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *Gesamtüberleben* (OS), 1. Datenschnitt – ECOG-E1912-Studie

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	HR [95 %-KI] p-Wert ^b
Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	0/101 (0,0 %)	NA [NA; NA]	6/45 (13,3 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] p = 0,9951
Weiblich	0/40 (0,0 %)	NA [NA; NA]	0/20 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA
Subgruppe: Alter (Cut-Off 60 Jahre)					
< 60 Jahre	0/98 (0,0 %)	NA [NA; NA]	4/47 (8,5 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] p = 0,9955
≥ 60 Jahre	0/43 (0,0 %)	NA [NA; NA]	2/18 (11,1 %)	NA [31,70; NA]	NA [NA; NA] p = 0,9976
Subgruppe: Alter (Cut-Off 65 Jahre)					
< 65 Jahre	0/136 (0,0 %)	NA [NA; NA]	6/62 (9,7 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] p = 0,9946
≥ 65 Jahre	0/5 (0,0 %)	NA [NA; NA]	0/3 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	HR [95 %-KI] p-Wert ^b
Subgruppe: Ethnie					
Kaukasier	0/131 (0,0 %)	NA [NA; NA]	6/58 (10,3 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] p = 0,9948
Nicht-Kaukasier	0/10 (0,0 %)	NA [NA; NA]	0/7 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA
Subgruppe: ECOG Status					
0	0/78 (0,0 %)	NA [NA; NA]	6/39 (15,4 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] p = 0,9946
1-2	0/63 (0,0 %)	NA [NA; NA]	0/26 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA
Subgruppe: RAI Stadium					
0/II	0/117 (0,0 %)	NA [NA; NA]	6/56 (10,7 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] p = 0,9947
III/IV	0/24 (0,0 %)	NA [NA; NA]	0/9 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	HR [95 %-KI] p-Wert ^b
Subgruppe: Hämoglobin Status					
≤ 110 g/L	0/22 (0,0 %)	NA [NA; NA]	1/8 (12,5 %)	NA [24,28; NA]	NA [NA; NA] p = 0,9981
> 110 g/L	0/119 (0,0 %)	NA [NA; NA]	5/57 (8,8 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] p = 0,9952
Subgruppe: Deletion 11q					
Ja	0/37 (0,0 %)	NA [NA; NA]	4/15 (26,7 %)	NA [24,28; NA]	NA [NA; NA] p = 0,9960
Nein	0/103 (0,0 %)	NA [NA; NA]	2/50 (4,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] p = 0,9968
Subgruppe: Bulky Disease					
< 5 cm	0/86 (0,0 %)	NA [NA; NA]	4/37 (10,8 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] p = 0,9958
≥ 5 cm	0/51 (0,0 %)	NA [NA; NA]	2/25 (8,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] p = 0,9968

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	HR [95 %-KI] p-Wert ^b
Subgruppe: IGHV Status					
Mutiert	0/28 (0,0 %)	NA [NA; NA]	1/20 (5,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] p = 0,9984
Unmutiert	0/98 (0,0 %)	NA [NA; NA]	5/32 (15,6 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] p = 0,9941
Subgruppe: High Risk: TP 53 mutiert oder Deletion 11q oder IGHV unmutiert					
Ja	0/102 (0,0 %)	NA [NA; NA]	5/32 (15,6 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] p = 0,9943
Nein	0/39 (0,0 %)	NA [NA; NA]	1/33 (3,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] p = 0,9984
Subgruppe: Beta-2 Mikroglobulin					
≤ 3,5 mg/L	0/80 (0,0 %)	NA [NA; NA]	2/35 (5,7 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] p = 0,9970
> 3,5 mg/L	0/61 (0,0 %)	NA [NA; NA]	4/30 (13,3 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] p = 0,9955

a: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

b: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen. Ein HR < 1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Rituximab an. p-Wert berechnet mittels Wald-Test.

Abkürzungen: cm: Zentimeter; ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group Performance*; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; g: Gramm; IGHV: *Immunoglobulin heavy-chain variable region*; l: Liter; mg: Milligramm; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; vs.: *versus*.

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

Anhang 4-H Tabelle 4-93: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *Gesamtüberleben* (OS), 2. Datenschnitt – ECOG-E1912-Studie

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	HR [95 %-KI] p-Wert ^b
Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	0/101 (0,0 %)	NA [NA; NA]	7/45 (15,6 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] p = 0,9946
Weiblich	0/40 (0,0 %)	NA [NA; NA]	0/20 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA
Subgruppe: Alter (Cut-Off 60 Jahre)					
< 60 Jahre	0/98 (0,0 %)	NA [NA; NA]	5/47 (10,6 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] p = 0,9950
≥ 60 Jahre	0/43 (0,0 %)	NA [NA; NA]	2/18 (11,1 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] p = 0,9973
Subgruppe: Alter (Cut-Off 65 Jahre)					
< 65 Jahre	0/136 (0,0 %)	NA [NA; NA]	7/62 (11,3 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] p = 0,9943
≥ 65 Jahre	0/5 (0,0 %)	NA [NA; NA]	0/3 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	HR [95 %-KI] p-Wert ^b
Subgruppe: Ethnie					
Kaukasier	0/131 (0,0 %)	NA [NA; NA]	7/58 (12,1 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] p = 0,9945
Nicht-Kaukasier	0/10 (0,0 %)	NA [NA; NA]	0/7 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA
Subgruppe: ECOG Status					
0	0/78 (0,0 %)	NA [NA; NA]	6/39 (15,4 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] p = 0,9946
1-2	0/63 (0,0 %)	NA [NA; NA]	1/26 (3,8 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] p = 0,9979
Subgruppe: RAI Stadium					
0/I/II	0/117 (0,0 %)	NA [NA; NA]	7/56 (12,5 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] p = 0,9942
III/IV	0/24 (0,0 %)	NA [NA; NA]	0/9 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	HR [95 %-KI] p-Wert ^b
Subgruppe: Hämoglobin Status					
≤ 110 g/L	0/22 (0,0 %)	NA [NA; NA]	1/8 (12,5 %)	NA [24,28; NA]	NA [NA; NA] p = 0,9981
> 110 g/L	0/119 (0,0 %)	NA [NA; NA]	6/57 (10,5 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] p = 0,9947
Subgruppe: Deletion 11q					
Ja	0/37 (0,0 %)	NA [NA; NA]	4/15 (26,7 %)	NA [24,28; NA]	NA [NA; NA] p = 0,9960
Nein	0/103 (0,0 %)	NA [NA; NA]	3/50 (6,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] p = 0,9962
Subgruppe: Bulky Disease					
< 5 cm	0/86 (0,0 %)	NA [NA; NA]	5/37 (13,5 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] p = 0,9953
≥ 5 cm	0/51 (0,0 %)	NA [NA; NA]	2/25 (8,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] p = 0,9968

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	HR [95 %-KI] p-Wert ^b
Subgruppe: IGHV Status					
Mutiert	0/28 (0,0 %)	NA [NA; NA]	2/20 (10,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] p = 0,9978
Unmutiert	0/98 (0,0 %)	NA [NA; NA]	5/32 (15,6 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] p = 0,9940
Subgruppe: High Risk: TP 53 mutiert oder Deletion 11q oder IGHV unmutiert					
Ja	0/102 (0,0 %)	NA [NA; NA]	5/32 (15,6 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] p = 0,9942
Nein	0/39 (0,0 %)	NA [NA; NA]	2/33 (6,1 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] p = 0,9964
Subgruppe: Beta-2 Mikroglobulin					
≤ 3,5 mg/L	0/80 (0,0 %)	NA [NA; NA]	2/35 (5,7 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] p = 0,9970
> 3,5 mg/L	0/61 (0,0 %)	NA [NA; NA]	5/30 (16,7 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] p = 0,9950

a: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

b: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen. Ein HR < 1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Rituximab an. p-Wert berechnet mittels Wald-Test.

Abkürzungen: cm: Zentimeter; ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group Performance*; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; g: Gramm; IGHV: *Immunoglobulin heavy-chain variable region*; l: Liter; mg: Milligramm; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; vs.: versus.

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

Morbidität – Progressionsfreies Überleben – RCTAnhang 4-H Tabelle 4-94: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *PFS*, 1. Datenschnitt – ECOG-E1912-Studie

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI] ^a	HR [95%-KI] p-Wert ^b
Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	13/101 (12,9 %)	49,38 [49,38; NA]	13/45 (28,9 %)	NA [32,07; NA]	0,33 [0,15; 0,72] p = 0,0051
Weiblich	2/40 (5,0 %)	47,31 [47,31; NA]	5/20 (25,0 %)	NA [35,58; NA]	0,22 [0,04; 1,14] p = 0,0708
Subgruppe: Alter (Cut-Off 60 Jahre)					
< 60 Jahre	11/98 (11,2 %)	NA [47,31; NA]	13/47 (27,7 %)	NA [36,44; NA]	0,29 [0,13; 0,68] p = 0,0040
≥ 60 Jahre	4/43 (9,3 %)	NA [NA; NA]	5/18 (27,8 %)	NA [32,07; NA]	0,23 [0,06; 0,88] p = 0,0315
Subgruppe: Alter (Cut-Off 65 Jahre)					
< 65 Jahre	15/136 (11,0 %)	NA [49,38; NA]	18/62 (29,0 %)	NA [36,44; NA]	0,31 [0,16; 0,62] p = 0,0009
≥ 65 Jahre	0/5 (0,0 %)	NA [NA; NA]	0/3 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI] ^a	HR [95%-KI] p-Wert ^b
Subgruppe: Ethnie					
Kaukasier	14/131 (10,7 %)	NA [49,38; NA]	18/58 (31,0 %)	NA [35,58; NA]	0,27 [0,13; 0,53] p = 0,0002
Nicht-Kaukasier	1/10 (10,0 %)	NA [27,04; NA]	0/7 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA
Subgruppe: ECOG Status					
0	9/78 (11,5 %)	NA [47,31; NA]	14/39 (35,9 %)	NA [32,07; NA]	0,16 [0,06; 0,40] p < 0,0001
1-2	6/63 (9,5 %)	NA [NA; NA]	4/26 (15,4 %)	NA [NA; NA]	0,63 [0,18; 2,26] p = 0,4780
Subgruppe: RAI Stadium					
0/I/II	14/117 (12,0 %)	NA [49,38; NA]	15/56 (26,8 %)	NA [NA; NA]	0,33 [0,16; 0,69] p = 0,0032
III/IV	1/24 (4,2 %)	NA [NA; NA]	3/9 (33,3 %)	NA [12,32; NA]	0,18 [0,02; 1,82] p = 0,1480
Subgruppe: Hämoglobin Status					
≤ 110 g/L	1/22 (4,5 %)	NA [NA; NA]	4/8 (50,0 %)	36,44 [12,32; NA]	0,10 [0,01; 0,86] p = 0,0365
> 110 g/L	14/119 (11,8 %)	49,38 [49,38; NA]	14/57 (24,6 %)	NA [NA; NA]	0,37 [0,17; 0,78] p = 0,0086

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI] ^a	HR [95%-KI] p-Wert ^b
Subgruppe: Deletion 11q					
Ja	6/37 (16,2 %)	49,38 [NA; NA]	8/15 (53,3 %)	32,07 [19,09; NA]	0,26 [0,09; 0,77] p = 0,0144
Nein	9/103 (8,7 %)	NA [47,31; NA]	10/50 (20,0 %)	NA [NA; NA]	0,35 [0,14; 0,86] p = 0,0220
Subgruppe: Bulky Disease					
< 5 cm	10/86 (11,6 %)	NA [47,31; NA]	6/37 (16,2 %)	NA [NA; NA]	0,70 [0,25; 1,94] p = 0,4918
≥ 5 cm	5/51 (9,8 %)	49,38 [NA; NA]	11/25 (44,0 %)	36,44 [25,10; NA]	0,13 [0,04; 0,40] p = 0,0005
Subgruppe: IGHV Status					
Mutiert	4/28 (14,3 %)	49,38 [40,41; 49,38]	4/20 (20,0 %)	NA [35,58; NA]	0,58 [0,13; 2,63] p = 0,4851
Unmutiert	11/98 (11,2 %)	NA [47,31; NA]	13/32 (40,6 %)	36,44 [25,10; NA]	0,18 [0,08; 0,41] p<0,0001
Subgruppe: High Risk: TP 53 mutiert oder Deletion 11q oder IGHV unmutiert					
Ja	13/102 (12,7 %)	NA [49,38; NA]	13/32 (40,6 %)	36,44 [25,10; NA]	0,21 [0,10; 0,46] p< 0,0001
Nein	2/39 (5,1 %)	NA [40,41; NA]	5/33 (15,2 %)	NA [NA; NA]	0,36 [0,07; 1,86] p = 0,2211
Subgruppe: Beta-2 Mikroglobulin					
≤ 3,5 mg/L	8/80 (10,0 %)	49,38 [49,38; NA]	8/35 (22,9 %)	NA [NA; NA]	0,28 [0,10; 0,82] p = 0,0199
> 3,5 mg/L	7/61 (11,5 %)	NA [NA; NA]	10/30 (33,3 %)	NA [30,32; NA]	0,25 [0,10; 0,67] p = 0,0054

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI] ^a	HR [95%-KI] p-Wert ^b

a: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

b: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen. Ein HR < 1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Rituximab an. p-Wert berechnet mittels Wald-Test.

Abkürzungen: cm: Zentimeter; ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group Performance*; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; g: Gramm; IGHV: *Immunoglobulin heavy-chain variable region*; l: Liter; mg: Milligramm; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; vs.: versus.

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

Anhang 4-H Tabelle 4-95: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *PFS*, 2. Datenschnitt – ECOG-E1912-Studie

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	HR [95 %-KI] p-Wert ^b
Subgruppe: Geschlecht					
Männlich	14/101 (13,9 %)	NA [NA; NA]	18/45 (40,0 %)	45,47 [34,92; NA]	0,23 [0,12; 0,47] p < 0,0001
Weiblich	3/40 (7,5 %)	NA [NA; NA]	5/20 (25,0 %)	NA [36,44; NA]	0,27 [0,06; 1,12] p = 0,0714
Subgruppe: Alter (Cut-Off 60 Jahre)					
< 60 Jahre	13/98 (13,3 %)	NA [NA; NA]	15/47 (31,9 %)	NA [45,47; NA]	0,33 [0,16; 0,69] p = 0,0034
≥ 60 Jahre	4/43 (9,3 %)	NA [NA; NA]	8/18 (44,4 %)	43,99 [32,07; NA]	0,15 [0,04; 0,50] p = 0,0022
Subgruppe: Alter (Cut-Off 65 Jahre)					
< 65 Jahre	17/136 (12,5 %)	NA [NA; NA]	23/62 (37,1 %)	57,53 [36,70; NA]	0,26 [0,14; 0,48] p < 0,0001
≥ 65 Jahre	0/5 (0,0 %)	NA [NA; NA]	0/3 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	HR [95 %-KI] p-Wert ^b
Subgruppe: Ethnie					
Kaukasier	16/131 (12,2 %)	NA [NA; NA]	23/58 (39,7 %)	57,53 [36,44; NA]	0,21 [0,11; 0,41] p < 0,0001
Nicht-Kaukasier	1/10 (10,0 %)	NA [27,04; NA]	0/7 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA
Subgruppe: ECOG Status					
0	10/78 (12,8 %)	NA [NA; NA]	17/39 (43,6 %)	43,99 [32,07; NA]	0,17 [0,08; 0,38] p < 0,0001
1-2	7/63 (11,1 %)	NA [NA; NA]	6/26 (23,1 %)	NA [57,53; NA]	0,48 [0,16; 1,44] p = 0,1921
Subgruppe: RAI Stadium					
0/I/II	16/117 (13,7 %)	NA [NA; NA]	20/56 (35,7 %)	57,53 [43,99; NA]	0,27 [0,14; 0,53] p = 0,0001
III/IV	1/24 (4,2 %)	NA [NA; NA]	3/9 (33,3 %)	NA [12,32; NA]	0,11 [0,01; 1,09] p = 0,0591

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	HR [95 %-KI] p-Wert ^b
Subgruppe: Hämoglobin Status					
≤ 110 g/L	1/22 (4,5 %)	NA [NA; NA]	4/8 (50,0 %)	36,44 [12,32; NA]	0,08 [0,01; 0,71] p = 0,0236
> 110 g/L	16/119 (13,4 %)	NA [NA; NA]	19/57 (33,3 %)	57,53 [43,99; NA]	0,29 [0,15; 0,57] p = 0,0003
Subgruppe: Deletion 11q					
Ja	8/37 (21,6 %)	NA [NA; NA]	10/15 (66,7 %)	32,07 [19,09; 57,53]	0,23 [0,09; 0,60] p = 0,0025
Nein	9/103 (8,7 %)	NA [NA; NA]	13/50 (26,0 %)	NA [45,47; NA]	0,25 [0,11; 0,59] p = 0,0015
Subgruppe: Bulky Disease					
< 5 cm	11/86 (12,8 %)	NA [NA; NA]	9/37 (24,3 %)	57,53 [57,53; NA]	0,45 [0,19; 1,10] p = 0,0802
≥ 5 cm	6/51 (11,8 %)	NA [NA; NA]	13/25 (52,0 %)	36,70 [25,10; NA]	0,12 [0,04; 0,33] p < 0,0001

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	HR [95 %-KI] p-Wert ^b
Subgruppe: IGHV Status					
Mutiert	4/28 (14,3 %)	NA [49,38; NA]	5/20 (25,0 %)	NA [35,58; NA]	0,56 [0,15; 2,10] p = 0,3854
Unmutiert	13/98 (13,3 %)	NA [NA; NA]	17/32 (53,1 %)	43,99 [25,43; 57,53]	0,16 [0,07; 0,33] p < 0,0001
Subgruppe: High Risk: TP 53 mutiert oder Deletion 11q oder IGHV unmutiert					
Ja	15/102 (14,7 %)	NA [NA; NA]	17/32 (53,1 %)	43,99 [25,43; 57,53]	0,17 [0,08; 0,35] p < 0,0001
Nein	2/39 (5,1 %)	NA [NA; NA]	6/33 (18,2 %)	NA [NA; NA]	0,24 [0,05; 1,19] p = 0,0812
Subgruppe: Beta-2 Mikroglobulin					
≤ 3,5 mg/L	9/80 (11,3 %)	NA [NA; NA]	10/35 (28,6 %)	NA [36,70; NA]	0,31 [0,13; 0,77] p = 0,0115
> 3,5 mg/L	8/61 (13,1 %)	NA [NA; NA]	13/30 (43,3 %)	57,53 [32,07; NA]	0,23 [0,09; 0,55] p = 0,0010

a: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

b: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen. Ein HR < 1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Rituximab an. p-Wert berechnet mittels Wald-Test.

Abkürzungen: cm: Zentimeter; ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group Performance*; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; g: Gramm; IGHV: *Immunoglobulin heavy-chain variable region*; l: Liter; mg: Milligramm; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; vs.: versus.

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

Morbidität - Gesamtansprechen – RCTAnhang 4-H Tabelle 4-96: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *Gesamtansprechen* – ECOG-E1912-Studie

	Ibrutinib + Rituximab	FCR	Ibrutinib + Rituximab vs. FCR		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95 %-KI] p-Wert ^a	RR [95 %-KI] p-Wert ^a	RD [95 %-KI] p-Wert ^a
Subgruppe: Geschlecht					
Weiblich	40/40 (100,0 %)	20/20 (100,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Männlich	98/101 (97,0 %)	44/45 (97,8 %)	0,74 [0,07; 7,34] p = 0,7989	0,99 [0,94; 1,05] p = 0,7870	-0,70 % [-6,20 %; 4,70 %] p = 0,7872
Subgruppe: Alter (Cut-Off 60 Jahre)					
< 60 Jahre	97/98 (99,0 %)	46/47 (97,9 %)	2,11 [0,13; 34,47] p = 0,5939	1,01 [0,96; 1,06] p = 0,6368	1,10 % [-3,50 %; 5,70 %] p = 0,6356
≥ 60 Jahre	41/43 (95,3 %)	18/18 (100,0 %)	NA [NA; NA] NA	0,95 [0,89; 1,02] p = 0,1573	-4,70 % [-10,90 %; 1,60 %] p = 0,1475
Subgruppe: Alter (Cut-Off 65 Jahre)					
≥ 65 Jahre	5/5 (100,0 %)	3/3 (100,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
< 65 Jahre	133/136 (97,8 %)	61/62 (98,4 %)	0,73 [0,07; 7,13] p = 0,7838	0,99 [0,95; 1,03] p = 0,7707	-0,60 % [-4,60 %; 3,40 %] p = 0,7709

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

	Ibrutinib + Rituximab	FCR	Ibrutinib + Rituximab vs. FCR		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95 %-KI] p-Wert ^a	RR [95 %-KI] p-Wert ^a	RD [95 %-KI] p-Wert ^a
Subgruppe: Ethnie					
Nicht-Kaukasier	10/10 (100,0 %)	7/7 (100,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Kaukasier	128/131 (97,7 %)	57/58 (98,3 %)	0,75 [0,08; 7,35] p = 0,8036	0,99 [0,95; 1,04] p = 0,7924	-0,60 % [-4,80 %; 3,70 %] p = 0,7925
Subgruppe: ECOG Status					
0	76/78 (97,4 %)	38/39 (97,4 %)	1,00 [0,09; 11,38] p = 1,0000	1,00 [0,94; 1,06] p = 1,0000	0,00 % [-6,10 %; 6,10 %] p = 1,0000
1-2	62/63 (98,4 %)	26/26 (100,0 %)	NA [NA; NA] NA	0,98 [0,95; 1,01] p = 0,3173	-1,60 % [-4,70 %; 1,50 %] p = 0,3134
Subgruppe: RAI Stadium					
0/II	114/117 (97,4 %)	55/56 (98,2 %)	0,69 [0,07; 6,79] p = 0,7506	0,99 [0,95; 1,04] p = 0,7343	-0,80 % [-5,30 %; 3,70 %] p = 0,7345
III/IV	24/24 (100,0 %)	9/9 (100,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

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

	Ibrutinib + Rituximab	FCR	Ibrutinib + Rituximab vs. FCR		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95 %-KI] p-Wert ^a	RR [95 %-KI] p-Wert ^a	RD [95 %-KI] p-Wert ^a
Subgruppe: Hämoglobin Status					
≤ 110 g/L	22/22 (100,0 %)	7/8 (87,5 %)	NA [NA; NA] NA	1,14 [0,88; 1,49] p = 0,3177	12,50 % [-10,40 %; 35,40 %] p = 0,2850
> 110 g/L	116/119 (97,5 %)	57/57 (100,0 %)	NA [NA; NA] NA	0,97 [0,95; 1,00] p = 0,0833	-2,50 % [-5,30 %; 0,30 %] p = 0,0794
Subgruppe: Deletion 11q					
Nein	103/103 (100,0 %)	50/50 (100,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Ja	34/37 (91,9 %)	14/15 (93,3 %)	0,81 [0,08; 8,46] p = 0,8611	0,98 [0,83; 1,16] p = 0,8539	-1,40 % [-16,80 %; 13,90 %] p = 0,8543
Subgruppe: Bulky Disease					
< 5 cm	85/86 (98,8 %)	36/37 (97,3 %)	2,36 [0,14; 38,79] p = 0,5374	1,02 [0,96; 1,08] p = 0,5981	1,50 % [-4,20 %; 7,20 %] p = 0,5961
≥ 5 cm	49/51 (96,1 %)	25/25 (100,0 %)	NA [NA; NA] NA	0,96 [0,91; 1,02] p = 0,1573	-3,90 % [-9,20 %; 1,40 %] p = 0,1491

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

	Ibrutinib + Rituximab	FCR	Ibrutinib + Rituximab vs. FCR		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95 %-KI] p-Wert ^a	RR [95 %-KI] p-Wert ^a	RD [95 %-KI] p-Wert ^a
Subgruppe: IGHV Status					
Mutiert	27/28 (96,4 %)	20/20 (100,0 %)	NA [NA; NA] NA	0,96 [0,90; 1,04] p = 0,3173	-3,60 % [-10,40 %; 3,30 %] p = 0,3085
Unmutiert	96/98 (98,0 %)	31/32 (96,9 %)	1,55 [0,14; 17,66] p = 0,7239	1,01 [0,94; 1,08] p = 0,7501	1,10 % [-5,60 %; 7,70 %] p = 0,7492
Subgruppe: High Risk: TP 53 mutiert oder Deletion 11q oder IGHV unmutiert					
Nein	39/39 (100,0 %)	33/33 (100,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Ja	99/102 (97,1 %)	31/32 (96,9 %)	1,06 [0,11; 10,61] p = 0,9576	1,00 [0,93; 1,07] p = 0,9581	0,20 % [-6,70 %; 7,00 %] p = 0,9581
Subgruppe: Beta-2 Mikroglobulin					
≤ 3,5 mg/L	80/80 (100,0 %)	35/35 (100,0 %)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
> 3,5 mg/L	58/61 (95,1 %)	29/30 (96,7 %)	0,67 [0,07; 6,69] p = 0,7303	0,98 [0,90; 1,07] p = 0,7115	-1,60 % [-10,00 %; 6,80 %] p = 0,7118
<p>a: <i>Odds Ratio</i> (inkl. 95 %-KI und p-Wert), <i>Relatives Risiko</i> (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und <i>Risikodifferenz</i> (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. Ein OR/RR > 1 bzw. eine RD > 0 zeigen einen Vorteil für Ibrutinib + Rituximab an.</p> <p>Abkürzungen: cm: Zentimeter; ECOG: <i>Eastern Cooperative Oncology Group Performance</i>; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; g: Gramm; IGHV: <i>Immunoglobulin heavy-chain variable region</i>; l: Liter; mg: Milligramm; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; vs.: versus.</p>					

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität – FACT-Leu – RCT

Für die FACT-Leu PWB-Subskala sind signifikante Interaktionen zwischen Zeit und Behandlungsarm aufgetreten (FCR geeignet: p-Interaktion Zeit*Behandlungsarm = 0,0414 für FACT-Leu PWB-Subskala). Daher sind die Ergebnisse für diese MMRM-Analysen über den gesamten Studienverlauf formal nicht interpretierbar.

Anhang 4-H Tabelle 4-97: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *FACT-Leu TOI* Veränderung zur Baseline nach 12 Monaten – ECOG-E1912-Studie

Subgruppe	Kategorie	Ibrutinib + Rituximab				FCR				Ibrutinib + Rituximab vs. FCR		
		Baseline MW (SD)	LS MW (SE)	N	Veränderung zu Baseline	Baseline MW (SD)	LS MW (SE)	N	Veränderung zu Baseline	Differenz LS MW ^a	Hedges'g [95%-KI]	p-Wert Interaktion ^b
Geschlecht	Männlich	94,11 (18,27)	100,97 (1,25)	92	5,43 (1,36)	95,78 (17,33)	104,53 (2,00)	33	8,81 (2,14)	-3,38 [-8,37; 1,61] p = 0,1840	-0,26 [-0,66; 0,14]	0,7985
	Weiblich	90,94 (20,89)	96,98 (2,12)	36	5,90 (2,28)	88,25 (16,82)	98,70 (3,08)	17	8,25 (3,30)	-2,35 [-10,30; 5,59] p = 0,5596	-0,17 [-0,75; 0,41]	
Alter (Cut-Off 60 Jahre)	< 60 Jahre	91,82 (20,21)	99,34 (1,39)	89	6,56 (1,50)	91,61 (17,73)	101,32 (2,08)	37	8,62 (2,23)	-2,06 [-7,34; 3,21] p = 0,4418	-0,15 [-0,53; 0,24]	0,6386
	≥ 60 Jahre	96,29 (15,88)	100,80 (1,58)	39	3,21 (1,72)	98,88 (15,69)	106,24 (2,66)	13	8,83 (2,85)	-5,61 [-12,20; 0,99] p = 0,0948	-0,52 [-1,16; 0,12]	
Alter (Cut-Off 65 Jahre)	< 65 Jahre	93,16 (19,16)	99,43 (1,11)	124	5,30 (1,20)	93,47 (17,26)	102,75 (1,70)	50	8,65 (1,82)	-3,35 [-7,62; 0,93] p = 0,1246	-0,25 [-0,58; 0,08]	0,5814
	≥ 65 Jahre	94,20 (17,05)	NA (NA)	4	13,65 (2,19)	96,00 (29,70)	NA (NA)	0	19,14 (4,54)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	

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

Subgruppe	Kategorie	Ibrutinib + Rituximab				FCR				Ibrutinib + Rituximab vs. FCR		
		Baseline MW (SD)	LS MW (SE)	N	Veränderung zu Baseline	Baseline MW (SD)	LS MW (SE)	N	Veränderung zu Baseline	Differenz LS MW ^a	Hedges'g [95%-KI]	p-Wert Interaktion ^b
Ethnie	Kaukasier	94,16 (18,55)	99,83 (1,13)	120	4,95 (1,22)	93,40 (17,72)	103,36 (1,78)	45	8,53 (1,90)	-3,58 [-8,02; 0,87] p = 0,1145	-0,27 [-0,61; 0,07]	0,2009
	Nicht-Kaukasier	80,90 (21,94)	100,56 (3,88)	8	14,36 (4,17)	94,96 (15,22)	95,85 (4,94)	5	10,15 (5,32)	4,21 [-10,00; 18,44] p = 0,5485	0,33 [-0,80; 1,46]	
ECOG Status	0	96,62 (18,16)	102,66 (1,29)	73	4,63 (1,40)	99,32 (13,75)	104,23 (1,99)	28	6,03 (2,12)	-1,39 [-6,40; 3,61] p = 0,5841	-0,12 [-0,55; 0,32]	0,3272
	1-2	88,95 (19,38)	96,07 (1,81)	55	7,08 (1,95)	85,11 (18,92)	100,32 (2,85)	22	11,72 (3,06)	-4,64 [-11,80; 2,54] p = 0,2040	-0,32 [-0,81; 0,18]	
RAI Stadium	0/I/II	93,48 (19,43)	98,80 (1,13)	106	4,57 (1,23)	93,63 (16,61)	102,37 (1,72)	44	7,86 (1,85)	-3,30 [-7,67; 1,07] p = 0,1384	-0,26 [-0,61; 0,09]	0,7821
	III/IV	91,88 (17,36)	104,16 (2,93)	22	9,81 (3,04)	93,06 (22,84)	106,39 (5,22)	6	14,99 (5,17)	-5,17 [-17,20; 6,87] p = 0,3928	-0,36 [-1,27; 0,55]	
Hämoglobin Status	≤ 110 g/L	92,27 (19,20)	105,82 (2,55)	20	9,67 (2,68)	101,90 (7,93)	109,23 (4,49)	6	14,85 (4,60)	-5,18 [-16,00; 5,69] p = 0,3420	-0,42 [-1,34; 0,50]	0,5440
	> 110 g/L	93,38 (19,08)	98,54 (1,16)	108	4,61 (1,26)	92,35 (18,08)	102,07 (1,77)	44	8,04 (1,91)	-3,43 [-7,92; 1,07] p = 0,1345	-0,26 [-0,61; 0,09]	

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

Subgruppe	Kategorie	Ibrutinib + Rituximab				FCR				Ibrutinib + Rituximab vs. FCR		
		Baseline MW (SD)	LS MW (SE)	N	Veränderung zu Baseline	Baseline MW (SD)	LS MW (SE)	N	Veränderung zu Baseline	Differenz LS MW ^a	Hedges'g [95%-KI]	p-Wert Interaktion ^b
Deletion 11q	Ja	94,33 (18,09)	98,25 (1,99)	35	3,03 (2,21)	95,32 (17,43)	97,63 (3,30)	12	2,57 (3,63)	0,45 [-7,99; 8,90] p = 0,9155	0,03 [-0,62; 0,69]	0,2488
	Nein	92,64 (19,47)	100,35 (1,27)	92	6,54 (1,36)	93,00 (17,53)	104,25 (1,92)	38	10,60 (2,03)	-4,06 [-8,87; 0,75] p = 0,0977	-0,31 [-0,69; 0,07]	
Bulky Disease	< 5 cm	94,24 (19,01)	99,04 (1,36)	76	4,35 (1,50)	92,37 (16,20)	104,06 (2,18)	28	9,58 (2,36)	-5,23 [-10,70; 0,28] p = 0,0625	-0,40 [-0,84; 0,03]	0,6674
	≥ 5 cm	92,71 (18,14)	101,32 (1,71)	48	6,96 (1,82)	96,87 (18,40)	100,76 (2,56)	20	6,31 (2,71)	0,65 [-5,80; 7,10] p = 0,8430	0,05 [-0,47; 0,57]	
IGHV Status	Mutiert	87,81 (19,79)	95,57 (2,47)	23	2,34 (2,68)	92,95 (18,50)	99,89 (2,93)	16	7,85 (3,13)	-5,51 [-13,70; 2,67] p = 0,1842	-0,42 [-1,07; 0,22]	0,6228
	Unmutiert	94,25 (19,21)	101,03 (1,31)	90	6,86 (1,41)	93,16 (17,89)	105,36 (2,39)	26	10,79 (2,56)	-3,94 [-9,70; 1,83] p = 0,1798	-0,29 [-0,73; 0,14]	
High Risk: TP 53 mutiert oder Deletion 11q oder IGHV unmutiert	Ja	93,81 (19,05)	100,65 (1,28)	93	6,69 (1,38)	93,16 (17,89)	105,24 (2,37)	26	10,86 (2,54)	-4,17 [-9,86; 1,52] p = 0,1504	-0,31 [-0,75; 0,12]	0,5277
	Nein	91,65 (19,14)	97,55 (2,00)	35	2,89 (2,17)	93,91 (17,19)	100,21 (2,33)	24	6,23 (2,50)	-3,33 [-9,88; 3,21] p = 0,3158	-0,26 [-0,78; 0,26]	

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

Subgruppe	Kategorie	Ibrutinib + Rituximab				FCR				Ibrutinib + Rituximab vs. FCR		
		Baseline MW (SD)	LS MW (SE)	N	Veränderung zu Baseline	Baseline MW (SD)	LS MW (SE)	N	Veränderung zu Baseline	Differenz LS MW ^a	Hedges'g [95%-KI]	p-Wert Interaktion ^b
Beta-2 Mikroglobulin	≤ 3,5 mg/L	92,77 (18,29)	98,30 (1,39)	73	5,32 (1,50)	90,29 (19,11)	98,55 (2,32)	24	5,83 (2,46)	-0,50 [-6,18; 5,17] p = 0,8612	-0,04 [-0,50; 0,42]	0,8495
	> 3,5 mg/L	93,78 (20,11)	101,67 (1,71)	55	5,94 (1,85)	97,24 (14,68)	107,00 (2,45)	26	11,05 (2,65)	-5,11 [-11,50; 1,28] p = 0,1165	-0,37 [-0,84; 0,10]	

a: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgte anhand der Mixed-Effect Model Repeated Measure-Methode (MMRM). Als Korrelationsstruktur wurde eine *compound symmetry*-Matrix zugrunde gelegt.
 b: Unstratifizierte MMRM-Methode mit Basiswert, Behandlungsarm und Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppe.
 Abkürzungen: cm: Zentimeter; ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group Performance*; FACT: *Functional Assessment of Cancer Therapy*; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; g: Gramm; IGHV: *Immunoglobulin heavy-chain variable region*; l: Liter; mg: Milligramm; LS MW: Differenzen der Kleinsten-Quadrat-Mittelwerte (*Least Square Mean Differences*); MW: Mittelwert; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; SD: Standardabweichung (*Standard Deviation*); SE: Standardfehler (*Standard Error*); TOI: *Total Outcome Index*; vs.: *versus*.

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

Anhang 4-H Tabelle 4-98: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *FACT-Leu TOI* Veränderung zur Baseline über gesamte Studiendauer – ECOG-E1912-Studie ^a

Subgruppe	Kategorie	Ibrutinib + Rituximab				FCR				Ibrutinib + Rituximab vs. FCR		
		Baseline MW (SD)	N	LS MW (SE)	Veränderung zu Baseline	N	Baseline MW (SD)	LS MW (SE)	Veränderung zu Baseline	Differenz LS MW ^b	Hedges'g [95%-KI]	p-Wert Interaktion ^c
Geschlecht	Männlich	94,11 (18,27)	99	100,80 (0,97)	6,21 (1,19)	45	95,78 (17,33)	102,40 (1,47)	7,89 (1,80)	-1,68 [-5,94; 2,57] p = 0,4354	-0,14 [-0,49; 0,21]	0,757
	Weiblich	90,94 (20,89)	40	95,89 (1,52)	5,57 (1,84)	19	88,25 (16,82)	97,89 (2,21)	8,39 (2,66)	-2,83 [-9,27; 3,62] p = 0,3840	-0,24 [-0,79; 0,31]	
Alter (Cut-Off 60 Jahre)	< 60 Jahre	91,82 (20,21)	96	98,79 (1,05)	7,09 (1,28)	47	91,61 (17,73)	100,08 (1,53)	8,54 (1,87)	-1,46 [-5,92; 3,01] p = 0,5201	-0,12 [-0,46; 0,23]	0,6355
	≥ 60 Jahre	96,29 (15,88)	43	100,65 (1,18)	3,53 (1,42)	17	98,88 (15,69)	103,26 (1,90)	6,89 (2,30)	-3,36 [-8,76; 2,04] p = 0,2180	-0,35 [-0,92; 0,21]	
Alter (Cut-Off 65 Jahre)	< 65 Jahre	93,16 (19,16)	134	99,01 (0,84)	5,72 (1,02)	62	93,47 (17,26)	101,02 (1,25)	8,04 (1,52)	-2,32 [-5,91; 1,26] p = 0,2030	-0,20 [-0,50; 0,11]	0,5558
	≥ 65 Jahre	94,20 (17,05)	5	NA (NA)	15,97 (1,28)	2	96,00 (29,70)	NA (NA)	17,76 (2,77)	-1,79 [-9,02; 5,44] p = 0,5682	-0,49 [-2,17; 1,20]	
Ethnie	Kaukasier	94,16 (18,55)	129	99,64 (0,85)	5,59 (1,04)	58	93,40 (17,72)	101,85 (1,30)	8,30 (1,58)	-2,71 [-6,42; 1,01] p = 0,1527	-0,23 [-0,54; 0,08]	0,2307
	Nicht-Kaukasier	80,90 (21,94)	10	96,18 (3,01)	11,79 (3,71)	6	94,96 (15,22)	91,85 (3,84)	6,11 (4,74)	5,68 [-7,46; 18,82] p = 0,3730	0,46 [-0,57; 1,49]	

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

Subgruppe	Kategorie	Ibrutinib + Rituximab				FCR				Ibrutinib + Rituximab vs. FCR		
		Baseline MW (SD)	N	LS MW (SE)	Veränderung zu Baseline	N	Baseline MW (SD)	LS MW (SE)	Veränderung zu Baseline	Differenz LS MW ^b	Hedges'g [95%-KI]	p-Wert Interaktion ^c
ECOG Status	0	96,62 (18,16)	77	103,34 (1,00)	6,17 (1,20)	38	99,32 (13,75)	103,85 (1,45)	6,57 (1,75)	-0,40 [-4,59; 3,80] p = 0,8523	-0,04 [-0,43; 0,35]	0,3130
	1-2	88,95 (19,38)	62	94,05 (1,34)	5,97 (1,65)	26	85,11 (18,92)	96,92 (2,10)	9,73 (2,59)	-3,76 [-9,83; 2,31] p = 0,2219	-0,29 [-0,75; 0,17]	
RAI Stadium	0/I/II	93,48 (19,43)	115	98,61 (0,83)	5,07 (1,01)	55	93,63 (16,61)	100,79 (1,23)	7,53 (1,50)	-2,45 [-6,01; 1,10] p = 0,1751	-0,22 [-0,55; 0,10]	0,7791
	III/IV	91,88 (17,36)	24	102,55 (2,37)	10,07 (2,82)	9	93,06 (22,84)	102,98 (3,87)	11,71 (4,62)	-1,64 [-12,60; 9,34] p = 0,7638	-0,12 [-0,88; 0,65]	
Hämoglobin Status	≤110 g/L	92,27 (19,20)	22	105,83 (2,03)	11,76 (2,48)	8	101,90 (7,93)	106,93 (3,38)	13,38 (4,16)	-1,62 [-11,60; 8,37] p = 0,7423	-0,14 [-0,94; 0,68]	0,5308
	> 110 g/L	93,38 (19,08)	117	98,08 (0,86)	4,83 (1,05)	56	92,35 (18,08)	100,41 (1,27)	7,56 (1,55)	-2,73 [-6,41; 0,95] p = 0,1455	-0,24 [-0,56; 0,08]	
Deletion 11q	Ja	94,33 (18,09)	37	98,13 (1,54)	3,42 (1,89)	15	95,32 (17,43)	96,90 (2,49)	1,47 (3,07)	1,96 [-5,24; 9,16] p = 0,5873	0,17 [-0,43; 0,77]	0,2434
	Nein	92,64 (19,47)	101	99,76 (0,94)	6,99 (1,15)	49	93,00 (17,53)	102,13 (1,37)	10,07 (1,67)	-3,08 [-7,06; 0,91] p = 0,1293	-0,26 [-0,61; 0,08]	

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

Subgruppe	Kategorie	Ibrutinib + Rituximab				FCR				Ibrutinib + Rituximab vs. FCR		
		Baseline MW (SD)	N	LS MW (SE)	Veränderung zu Baseline	N	Baseline MW (SD)	LS MW (SE)	Veränderung zu Baseline	Differenz LS MW ^b	Hedges'g [95%-KI]	p-Wert Interaktion ^c
Bulky Disease	< 5 cm	94,24 (19,01)	85	99,01 (1,04)	5,02 (1,28)	36	92,37 (16,20)	100,85 (1,61)	7,33 (1,98)	-2,31 [-6,95; 2,34] p = 0,3274	-0,19 [-0,58; 0,20]	0,6898
	≥ 5 cm	92,71 (18,14)	50	100,38 (1,24)	7,07 (1,48)	25	96,87 (18,40)	101,36 (1,80)	7,88 (2,16)	-0,81 [-6,00; 4,38] p = 0,7571	-0,08 [-0,56; 0,40]	
IGHV Status	Mutiert	87,81 (19,79)	28	96,21 (1,76)	3,95 (2,21)	20	92,95 (18,50)	99,44 (2,05)	8,09 (2,56)	-4,14 [-10,90; 2,63] p = 0,2248	-0,35 [-0,93; 0,23]	0,6106
	Unmutiert	94,25 (19,21)	96	100,55 (1,01)	7,37 (1,22)	31	93,16 (17,89)	102,08 (1,81)	8,98 (2,19)	-1,61 [-6,55; 3,34] p = 0,5217	-0,13 [-0,54; 0,27]	
High Risk: TP 53 mutiert oder Deletion 11q oder IGHV unmutiert	Ja	93,81 (19,05)	100	100,26 (0,98)	7,29 (1,19)	31	93,16 (17,89)	101,95 (1,79)	9,03 (2,17)	-1,74 [-6,61; 3,14] p = 0,4817	-0,14 [-0,55; 0,26]	0,5168
	Nein	91,65 (19,14)	39	96,99 (1,46)	2,93 (1,80)	33	93,91 (17,19)	100,27 (1,61)	7,15 (2,00)	-4,22 [-9,55; 1,12] p = 0,1193	-0,37 [-0,84; 0,10]	
Beta-2 Mikroglobulin	≤ 3,5 mg/L	92,77 (18,29)	79	98,06 (1,03)	5,90 (1,25)	34	90,29 (19,11)	99,79 (1,60)	8,21 (1,96)	-2,32 [-6,90; 2,27] p = 0,3191	-0,20 [-0,61; 0,20]	0,8339
	> 3,5 mg/L	93,78 (20,11)	60	101,02 (1,32)	6,28 (1,62)	30	97,24 (14,68)	102,65 (1,89)	7,87 (2,31)	-1,59 [-7,17; 4,00] p = 0,5742	-0,13 [-0,56; 0,31]	

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

Subgruppe	Kategorie	Ibrutinib + Rituximab				FCR				Ibrutinib + Rituximab vs. FCR		
		Baseline MW (SD)	N	LS MW (SE)	Veränderung zu Baseline	N	Baseline MW (SD)	LS MW (SE)	Veränderung zu Baseline	Differenz LS MW ^b	Hedges'g [95%-KI]	p-Wert Interaktion ^c
<p>a: Für den FACT-Leu TOI für die Hauptanalyse und die FACT-Leu PWB-Subskala für die Hauptanalyse und die Studienpopulation sind signifikante Interaktionen zwischen Zeit und Behandlungsarm aufgetreten (FCR-geeignet: p-Interaktion Zeit*Behandlungsarm = 0,0414 für FACT-Leu PWB-Subskala; ITT: p-Interaktion Zeit*Behandlungsarm = 0,0356 für FACT-Leu TOI / < 0,0001 für FACT-Leu PWB-Subskala). Daher sind die Ergebnisse für diese MMRM-Analysen über den gesamten Studienverlauf formal nicht interpretierbar.</p> <p>b: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgte anhand der Mixed-Effect Model Repeated Measure-Methode (MMRM). Als Korrelationsstruktur wurde eine <i>compound symmetry</i>-Matrix zugrunde gelegt.</p> <p>c: Unstratifizierte MMRM-Methode mit Basiswert, Behandlungsarm und Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppe.</p> <p>Abkürzungen: cm: Zentimeter; ECOG: <i>Eastern Cooperative Oncology Group Performance</i>; FACT-Leu: <i>Functional Assessment of Cancer Therapy - Leukemia</i>; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; g: Gramm; IGHV: <i>Immunoglobulin heavy-chain variable region</i>; ITT: <i>Intention to treat</i>; l: Liter; mg: Milligramm; LS MW: Differenzen der Kleinsten-Quadrat-Mittelwerte (<i>Least Square Mean Differences</i>); MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen (<i>Mixed Model Repeated Measures</i>); MW: Mittelwert; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; PWB: körperliches Wohlbefinden (<i>Physical Well-being</i>); SD: Standardabweichung (<i>Standard Deviation</i>); SE: Standardfehler (<i>Standard Error</i>); TOI: <i>Total Outcome Index</i>; vs.: <i>versus</i>.</p>												

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

Anhang 4-H Tabelle 4-99: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *FACT-LeuS* Veränderung zur Baseline nach 12 Monaten – ECOG-E1912-Studie

Subgruppe	Kategorie	Ibrutinib + Rituximab				FCR				Ibrutinib + Rituximab vs. FCR		
		Baseline MW (SD)	LS MW (SE)	N	Veränderung zu Baseline	Baseline MW (SD)	LS MW (SE)	N	Veränderung zu Baseline	Differenz LS MW ^a	Hedges'g [95%-KI]	p-Wert Interaktion ^b
Geschlecht	Männlich	50,35 (9,40)	55,26 (0,66)	92	4,08 (0,71)	51,50 (9,22)	57,41 (1,04)	34	6,21 (1,11)	-2,12 [-4,72; 0,47] p = 0,1082	-0,31 [-0,71; 0,08]	0,9245
	Weiblich	47,90 (11,05)	52,15 (1,23)	36	4,47 (1,30)	45,88 (9,37)	54,40 (1,79)	17	7,00 (1,89)	-2,53 [-7,08; 2,02] p = 0,2736	-0,32 [-0,90; 0,26]	
Alter (Cut-Off 60 Jahre)	< 60 Jahre	49,01 (10,64)	54,23 (0,75)	89	4,79 (0,80)	49,05 (9,72)	55,87 (1,13)	37	6,46 (1,19)	-1,67 [-4,50; 1,15] p = 0,2441	-0,22 [-0,61; 0,16]	0,6796
	≥ 60 Jahre	51,06 (8,04)	54,56 (0,89)	39	2,82 (0,96)	52,00 (8,96)	58,20 (1,46)	14	6,65 (1,57)	NA [NA; NA] p = 0,0393	-0,63 [-1,26; -0,01]	
Alter (Cut-Off 65 Jahre)	< 65 Jahre	49,64 (9,99)	54,18 (0,60)	124	4,10 (0,65)	49,89 (9,41)	56,63 (0,93)	50	6,56 (0,98)	NA [NA; NA] p = 0,0370	-0,34 [-0,67; -0,01]	0,7307
	≥ 65 Jahre	49,80 (8,84)	NA (NA)	4	7,27 (1,27)	48,00 (18,39)	NA (NA)	1	6,03 (2,60)	1,24 [-4,73; 7,21] p = 0,6726	0,35 [-1,89; 2,60]	
Ethnie	Kaukasier	50,03 (9,66)	54,32 (0,60)	120	3,95 (0,65)	49,72 (9,81)	56,89 (0,95)	46	6,53 (1,01)	NA [NA; NA] p = 0,0315	-0,37 [-0,71; -0,03]	0,1915
	Nicht-Kaukasier	44,70 (12,41)	55,15 (2,42)	8	8,05 (2,56)	50,96 (6,99)	52,93 (3,08)	5	6,27 (3,27)	1,78 [-6,90; 10,45] p = 0,6770	0,23 [-0,90; 1,35]	

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

Subgruppe	Kategorie	Ibrutinib + Rituximab				FCR				Ibrutinib + Rituximab vs. FCR		
		Baseline MW (SD)	LS MW (SE)	N	Veränderung zu Baseline	Baseline MW (SD)	LS MW (SE)	N	Veränderung zu Baseline	Differenz LS MW ^a	Hedges'g [95%-KI]	p-Wert Interaktion ^b
ECOG Status	0	50,71 (10,08)	56,02 (0,70)	73	4,37 (0,75)	52,78 (8,00)	56,97 (1,07)	29	5,25 (1,13)	-0,88 [-3,55; 1,80] p = 0,5183	-0,14 [-0,57; 0,29]	0,2805
	1-2	48,32 (9,64)	52,16 (0,99)	55	4,14 (1,06)	45,53 (10,12)	55,78 (1,55)	22	7,98 (1,66)	-3,84 [-7,74; 0,06] p = 0,0534	-0,48 [-0,99; 0,02]	
RAI Stadium	0/I/II	49,73 (10,17)	53,86 (0,62)	106	3,71 (0,66)	49,97 (9,21)	56,36 (0,93)	45	6,06 (0,99)	NA [NA; NA] p = 0,0491	-0,35 [-0,70; 0,01]	0,9533
	III/IV	49,25 (8,83)	56,52 (1,62)	22	6,43 (1,69)	49,00 (12,04)	58,29 (2,89)	6	9,96 (2,89)	-3,53 [-10,20; 3,18] p = 0,2965	-0,44 [-1,35; 0,47]	
Hämoglobin Status	≤ 110 g/L	50,05 (9,92)	57,29 (1,39)	20	6,02 (1,44)	52,88 (5,69)	59,18 (2,45)	6	8,19 (2,48)	-2,17 [-7,96; 3,61] p = 0,4540	-0,33 [-1,25; 0,59]	0,5563
	> 110 g/L	49,57 (9,97)	53,75 (0,63)	108	3,80 (0,68)	49,40 (9,94)	56,24 (0,96)	45	6,33 (1,02)	NA [NA; NA] p = 0,0408	-0,36 [-0,71; -0,01]	
Deletion 11q	Ja	49,90 (8,95)	52,66 (1,10)	35	2,40 (1,22)	50,25 (10,21)	54,23 (1,83)	12	3,84 (2,01)	-1,44 [-6,11; 3,23] p = 0,5427	-0,20 [-0,85; 0,46]	0,3414
	Nein	49,51 (10,34)	54,92 (0,68)	92	4,84 (0,72)	49,71 (9,44)	57,29 (1,02)	39	7,41 (1,07)	NA [NA; NA] p = 0,0468	-0,37 [-0,75; 0,00]	

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

Subgruppe	Kategorie	Ibrutinib + Rituximab				FCR				Ibrutinib + Rituximab vs. FCR		
		Baseline MW (SD)	LS MW (SE)	N	Veränderung zu Baseline	Baseline MW (SD)	LS MW (SE)	N	Veränderung zu Baseline	Differenz LS MW ^a	Hedges'g [95%-KI]	p-Wert Interaktion ^b
Bulky Disease	< 5 cm	50,15 (9,96)	54,18 (0,76)	76	3,80 (0,82)	49,48 (8,99)	56,82 (1,22)	28	6,60 (1,30)	-2,79 [-5,83; 0,24] p = 0,0707	-0,39 [-0,83; 0,05]	0,8627
	≥ 5 cm	49,21 (9,69)	54,64 (0,94)	48	4,65 (0,99)	51,08 (10,00)	56,21 (1,38)	21	6,10 (1,46)	-1,45 [-4,93; 2,03] p = 0,4133	-0,21 [-0,72; 0,30]	
IGHV Status	Mutiert	48,54 (9,68)	52,96 (1,32)	23	2,34 (1,42)	49,80 (10,19)	56,24 (1,56)	16	6,21 (1,67)	-3,86 [-8,20; 0,47] p = 0,0802	-0,56 [-1,21; 0,09]	0,6392
	Unmutiert	49,74 (10,19)	54,79 (0,73)	90	4,91 (0,78)	50,05 (9,35)	57,20 (1,33)	26	7,13 (1,41)	-2,21 [-5,39; 0,96] p = 0,1712	-0,30 [-0,74; 0,14]	
High Risk: TP 53 mutiert oder Deletion 11q oder IGHV unmutiert	Ja	49,56 (10,07)	54,56 (0,71)	93	4,77 (0,76)	50,05 (9,35)	57,16 (1,32)	26	7,15 (1,40)	-2,38 [-5,52; 0,76] p = 0,1372	-0,32 [-0,76; 0,11]	0,5746
	Nein	49,85 (9,66)	53,62 (1,04)	35	2,89 (1,12)	49,64 (9,87)	56,13 (1,20)	25	5,70 (1,29)	-2,81 [-6,18; 0,56] p = 0,1018	-0,42 [-0,94; 0,10]	
Beta-2 Mikroglobulin	≤ 3,5 mg/L	49,41 (9,65)	53,66 (0,76)	73	4,27 (0,81)	47,68 (10,46)	54,61 (1,26)	25	5,39 (1,33)	-1,12 [-4,18; 1,94] p = 0,4721	-0,16 [-0,62; 0,29]	0,7709
	> 3,5 mg/L	49,95 (10,35)	55,23 (0,92)	55	4,18 (0,99)	52,28 (7,86)	58,51 (1,32)	26	7,32 (1,41)	-3,14 [-6,55; 0,27] p = 0,0710	-0,43 [-0,90; 0,04]	

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

Subgruppe	Kategorie	Ibrutinib + Rituximab				FCR				Ibrutinib + Rituximab vs. FCR		
		Baseline MW (SD)	LS MW (SE)	N	Veränderung zu Baseline	Baseline MW (SD)	LS MW (SE)	N	Veränderung zu Baseline	Differenz LS MW ^a	Hedges'g [95%-KI]	p-Wert Interaktion ^b
<p>a: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgte anhand der Mixed-Effect Model Repeated Measure-Methode (MMRM). Als Korrelationsstruktur wurde eine <i>compound symmetry</i>-Matrix zugrunde gelegt.</p> <p>b: Unstratifizierte MMRM-Methode mit Basiswert, Behandlungsarm und Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppe.</p> <p>Abkürzungen: cm: Zentimeter; ECOG: <i>Eastern Cooperative Oncology Group Performance</i>; FACT-LeuS: <i>Functional Assessment of Cancer Therapy – Leukemia-specific Subscale</i>; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; g: Gramm; IGHV: <i>Immunoglobulin heavy-chain variable region</i>; l: Liter; mg: Milligramm; LS MW: Differenzen der Kleinsten-Quadrat-Mittelwerte (<i>Least Square Mean Differences</i>); MW: Mittelwert; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; SD: Standardabweichung (<i>Standard Deviation</i>); SE: Standardfehler (<i>Standard Error</i>); vs.: <i>versus</i>.</p>												

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

Anhang 4-H Tabelle 4-100: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *FACT-LeuS* Veränderung zur Baseline über gesamte Studiendauer – ECOG-E1912-Studie

Subgruppe	Kategorie	Ibrutinib + Rituximab				FCR				Ibrutinib + Rituximab vs. FCR		
		Baseline MW (SD)	N	LS MW (SE)	Veränderung zu Baseline	N	Baseline MW (SD)	LS MW (SE)	Veränderung zu Baseline	Differenz LS MW ^a	Hedges'g [95%-KI]	p-Wert Interaktion ^b
Geschlecht	Männlich	50,35 (9,40)	99	54,94 (0,49)	4,40 (0,60)	45	51,50 (9,22)	56,09 (0,75)	5,73 (0,91)	-1,33 [-3,48; 0,82] p = 0,2249	-0,22 [-0,57; 0,13]	0,9056
	Weiblich	47,90 (11,05)	40	51,76 (0,87)	4,67 (1,05)	19	45,88 (9,37)	52,78 (1,27)	6,16 (1,52)	-1,49 [-5,18; 2,20] p = 0,4225	-0,22 [-0,77; 0,33]	
Alter (Cut-Off 60 Jahre)	< 60 Jahre	49,01 (10,64)	96	53,66 (0,55)	4,94 (0,67)	47	49,05 (9,72)	54,63 (0,81)	6,07 (0,98)	-1,14 [-3,47; 1,20] p = 0,3381	-0,17 [-0,52; 0,18]	0,6757
	≥ 60 Jahre	51,06 (8,04)	43	54,72 (0,65)	3,40 (0,78)	17	52,00 (8,96)	56,23 (1,04)	5,45 (1,26)	-2,05 [-5,00; 0,90] p = 0,1701	-0,39 [-0,96; 0,17]	
Alter (Cut-Off 65 Jahre)	< 65 Jahre	49,64 (9,99)	134	53,84 (0,45)	4,37 (0,54)	62	49,89 (9,41)	55,12 (0,67)	5,88 (0,81)	-1,51 [-3,41; 0,40] p = 0,1198	-0,24 [-0,54; 0,06]	0,7180
	≥ 65 Jahre	49,80 (8,84)	5	NA (NA)	8,22 (0,65)	2	48,00 (18,39)	NA (NA)	9,08 (1,15)	-0,86 [-4,79; 3,08] p = 0,5410	-0,48 [-2,17; 1,20]	

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

Subgruppe	Kategorie	Ibrutinib + Rituximab				FCR				Ibrutinib + Rituximab vs. FCR		
		Baseline MW (SD)	N	LS MW (SE)	Veränderung zu Baseline	N	Baseline MW (SD)	LS MW (SE)	Veränderung zu Baseline	Differenz LS MW ^a	Hedges'g [95%-KI]	p-Wert Interaktion ^b
Ethnie	Kaukasier	50,03 (9,66)	129	54,14 (0,44)	4,37 (0,54)	58	49,72 (9,81)	55,62 (0,68)	6,19 (0,82)	-1,82 [-3,75; 0,10] p = 0,0632	-0,30 [-0,61; 0,02]	0,2056
	Nicht-Kaukasier	44,70 (12,41)	10	52,25 (1,90)	6,12 (2,28)	6	50,96 (6,99)	49,84 (2,42)	3,05 (2,91)	3,07 [-4,90; 11,03] p = 0,4270	0,40 [-0,62; 1,43]	
ECOG Status	0	50,71 (10,08)	77	55,90 (0,51)	4,94 (0,62)	38	52,78 (8,00)	56,38 (0,75)	5,39 (0,90)	-0,46 [-2,61; 1,70] p = 0,6766	-0,08 [-0,47; 0,31]	0,2691
	1-2	48,32 (9,64)	62	51,45 (0,73)	3,96 (0,89)	26	45,53 (10,12)	53,22 (1,14)	6,35 (1,39)	-2,39 [-5,66; 0,88] p = 0,1497	-0,34 [-0,80; 0,12]	
RAI Stadium	0/II	49,73 (10,17)	115	53,66 (0,44)	4,05 (0,53)	55	49,97 (9,21)	54,95 (0,65)	5,52 (0,79)	-1,47 [-3,34; 0,40] p = 0,1220	-0,25 [-0,58; 0,07]	0,9515
	III/IV	49,25 (8,83)	24	55,45 (1,29)	6,44 (1,54)	9	49,00 (12,04)	56,24 (2,11)	8,26 (2,53)	-1,81 [-7,82; 4,19] p = 0,5434	-0,23 [-1,00; 0,54]	

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

Subgruppe	Kategorie	Ibrutinib + Rituximab				FCR				Ibrutinib + Rituximab vs. FCR		
		Baseline MW (SD)	N	LS MW (SE)	Veränderung zu Baseline	N	Baseline MW (SD)	LS MW (SE)	Veränderung zu Baseline	Differenz LS MW ^a	Hedges'g [95%-KI]	p-Wert Interaktion ^b
Hämoglobin Status	≤ 110 g/L	50,05 (9,92)	22	57,37 (1,06)	7,24 (1,31)	8	52,88 (5,69)	58,02 (1,75)	7,91 (2,17)	-0,66 [-5,85; 4,52] p = 0,7951	-0,10 [-0,92; 0,70]	0,5502
	> 110 g/L	49,57 (9,97)	117	53,36 (0,46)	3,94 (0,56)	56	49,40 (9,94)	54,75 (0,68)	5,66 (0,82)	-1,72 [-3,67; 0,23] p = 0,0828	-0,28 [-0,60; 0,04]	
Deletion 11q	Ja	49,90 (8,95)	37	52,78 (0,85)	2,92 (1,04)	15	50,25 (10,21)	52,87 (1,37)	2,76 (1,69)	0,17 [-3,80; 4,13] p = 0,9339	0,03 [-0,57; 0,63]	0,3386
	Nein	49,51 (10,34)	101	54,38 (0,49)	5,01 (0,59)	49	49,71 (9,44)	55,75 (0,71)	6,87 (0,86)	-1,86 [-3,91; 0,18] p = 0,0736	-0,31 [-0,66; 0,03]	
Bulky Disease	< 5 cm	50,15 (9,96)	85	53,92 (0,56)	4,10 (0,69)	36	49,48 (8,99)	54,81 (0,87)	5,26 (1,06)	-1,16 [-3,64; 1,33] p = 0,3588	-0,18 [-0,57; 0,21]	0,8441
	≥ 5 cm	49,21 (9,69)	50	54,20 (0,69)	4,91 (0,81)	25	51,08 (10,00)	55,62 (0,99)	6,41 (1,18)	-1,51 [-4,36; 1,34] p = 0,2949	-0,26 [-0,74; 0,23]	

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

Subgruppe	Kategorie	Ibrutinib + Rituximab				FCR				Ibrutinib + Rituximab vs. FCR		
		Baseline MW (SD)	N	LS MW (SE)	Veränderung zu Baseline	N	Baseline MW (SD)	LS MW (SE)	Veränderung zu Baseline	Differenz LS MW ^a	Hedges' g [95%-KI]	p-Wert Interaktion ^b
IGHV Status	Mutiert	48,54 (9,68)	28	53,15 (0,89)	3,13 (1,14)	20	49,80 (10,19)	54,97 (1,05)	5,53 (1,32)	-2,40 [-5,89; 1,08] p = 0,1720	-0,40 [-0,97; 0,18]	0,6070
	Unmutiert	49,74 (10,19)	96	54,41 (0,55)	5,24 (0,66)	31	50,05 (9,35)	55,49 (0,99)	6,36 (1,19)	-1,12 [-3,81; 1,56] p = 0,4095	-0,17 [-0,58; 0,23]	
High Risk: TP 53 mutiert oder Deletion 11q oder IGHV unmutiert	Ja	49,56 (10,07)	100	54,25 (0,54)	5,15 (0,65)	31	50,05 (9,35)	55,44 (0,98)	6,38 (1,18)	-1,23 [-3,89; 1,42] p = 0,3592	-0,19 [-0,59; 0,21]	0,5581
	Nein	49,85 (9,66)	39	53,19 (0,71)	2,90 (0,89)	33	49,64 (9,87)	55,00 (0,79)	5,29 (0,99)	-2,39 [-5,03; 0,24] p = 0,0746	-0,42 [-0,89; 0,05]	
Beta-2 Mikroglobulin	≤ 3,5 mg/L	49,41 (9,65)	79	53,43 (0,55)	4,66 (0,66)	34	47,68 (10,46)	54,52 (0,85)	6,26 (1,04)	-1,60 [-4,03; 0,83] p = 0,1955	-0,27 [-0,67; 0,14]	0,7673
	> 3,5 mg/L	49,95 (10,35)	60	54,74 (0,70)	4,33 (0,85)	30	52,28 (7,86)	55,84 (1,00)	5,38 (1,22)	-1,05 [-3,99; 1,89] p = 0,4791	-0,16 [-0,60; 0,28]	

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

Subgruppe	Kategorie	Ibrutinib + Rituximab				FCR				Ibrutinib + Rituximab vs. FCR		
		Baseline MW (SD)	N	LS MW (SE)	Veränderung zu Baseline	N	Baseline MW (SD)	LS MW (SE)	Veränderung zu Baseline	Differenz LS MW ^a	Hedges' g [95%-KI]	p-Wert Interaktion ^b
<p>a: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgte anhand der Mixed-Effect Model Repeated Measure-Methode (MMRM). Als Korrelationsstruktur wurde eine <i>compound symmetry</i>-Matrix zugrunde gelegt.</p> <p>b: Unstratifizierte MMRM-Methode mit Basiswert, Behandlungsarm und Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppe.</p> <p>Abkürzungen: cm: Zentimeter; ECOG: <i>Eastern Cooperative Oncology Group Performance</i>; FACT-LeuS: <i>Functional Assessment of Cancer Therapy – Leukemia-specific Subscale</i>; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; g: Gramm; IGHV: <i>Immunoglobulin heavy-chain variable region</i>; l: Liter; mg: Milligramm; LS MW: Differenzen der Kleinsten-Quadrat-Mittelwerte (<i>Least Square Mean Differences</i>); MW: Mittelwert; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; SD: Standardabweichung (<i>Standard Deviation</i>); SE: Standardfehler (<i>Standard Error</i>); vs.: <i>versus</i>.</p>												

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

Anhang 4-H Tabelle 4-101: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *FACT-FWB* – Veränderung zur Baseline nach 12 Monaten – ECOG-E1912-Studie

Subgruppe	Kategorie	Ibrutinib + Rituximab				FCR				Ibrutinib + Rituximab vs. FCR		
		Baseline MW (SD)	LS MW (SE)	N	Veränderung zu Baseline	Baseline MW (SD)	LS MW (SE)	N	Veränderung zu Baseline	Differenz LS MW ^a	Hedges'g [95%-KI]	p-Wert Interaktion ^b
Geschlecht	Männlich	20,58 (5,64)	21,73 (0,39)	93	1,12 (0,42)	20,22 (5,40)	22,98 (0,62)	34	2,28 (0,66)	-1,16 [-2,70; 0,39] p = 0,1417	-0,29 [-0,68; 0,11]	0,7668
	Weiblich	20,73 (5,76)	21,51 (0,63)	36	0,58 (0,68)	20,55 (5,74)	22,17 (0,89)	18	1,47 (0,96)	-0,89 [-3,21; 1,44] p = 0,4519	-0,21 [-0,78; 0,35]	
Alter (Cut-Off 60 Jahre)	< 60 Jahre	20,40 (5,58)	21,32 (0,42)	90	0,93 (0,46)	19,53 (5,47)	22,69 (0,63)	38	2,31 (0,68)	-1,38 [-3,00; 0,23] p = 0,0931	-0,32 [-0,70; 0,06]	0,9528
	≥ 60 Jahre	21,12 (5,85)	22,48 (0,50)	39	1,03 (0,53)	22,39 (5,01)	22,51 (0,81)	14	1,09 (0,86)	-0,05 [-2,06; 1,96] p = 0,9593	-0,01 [-0,63; 0,59]	
Alter (Cut-Off 65 Jahre)	< 65 Jahre	20,55 (5,70)	21,53 (0,34)	125	0,90 (0,37)	20,13 (5,49)	22,59 (0,52)	51	1,96 (0,56)	-1,06 [-2,38; 0,24] p = 0,1107	-0,26 [-0,59; 0,07]	0,6715
	≥ 65 Jahre	22,60 (4,22)	25,93 (0,90)	4	3,00 (0,85)	24,33 (3,51)	27,29 (1,79)	1	4,95 (1,67)	-1,95 [-5,82; 1,92] p = 0,3104	-0,84 [-3,30; 1,63]	
Ethnie	Kaucasier	20,80 (5,61)	21,77 (0,35)	121	0,91 (0,38)	20,29 (5,55)	22,81 (0,55)	46	1,96 (0,59)	-1,04 [-2,42; 0,33] p = 0,1349	-0,26 [-0,59; 0,09]	0,8972
	Nicht-Kaucasier	18,30 (6,06)	20,60 (1,10)	8	1,65 (1,20)	20,57 (5,06)	21,20 (1,28)	6	2,40 (1,40)	-0,74 [-4,52; 3,04] p = 0,6912	-0,20 [-1,27; 0,86]	

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

Subgruppe	Kategorie	Ibrutinib + Rituximab				FCR				Ibrutinib + Rituximab vs. FCR		
		Baseline MW (SD)	LS MW (SE)	N	Veränderung zu Baseline	Baseline MW (SD)	LS MW (SE)	N	Veränderung zu Baseline	Differenz LS MW ^a	Hedges'g [95%-KI]	p-Wert Interaktion ^b
ECOG Status	0	22,01 (5,09)	22,15 (0,41)	73	0,08 (0,44)	21,82 (4,59)	23,23 (0,61)	30	1,12 (0,66)	-1,04 [-2,60; 0,52] p = 0,1891	-0,28 [-0,70; 0,15]	0,4190
	1-2	18,92 (5,88)	21,04 (0,54)	56	2,17 (0,58)	18,08 (5,97)	21,96 (0,85)	22	3,16 (0,91)	-0,99 [-3,12; 1,14] p = 0,3614	-0,23 [-0,72; 0,27]	
RAI Stadium	0/I/II	20,71 (5,76)	21,36 (0,35)	107	0,69 (0,38)	20,23 (5,26)	22,58 (0,53)	46	1,86 (0,57)	-1,17 [-2,52; 0,18] p = 0,0890	-0,30 [-0,64; 0,05]	0,3484
	III/IV	20,21 (5,19)	23,02 (0,84)	22	2,06 (0,89)	20,89 (6,92)	24,01 (1,54)	6	3,73 (1,56)	-1,67 [-5,25; 1,91] p = 0,3554	-0,40 [-1,31; 0,51]	
Hämoglobin Status	≤ 110 g/L	19,91 (5,84)	24,17 (0,73)	20	3,11 (0,78)	23,38 (3,16)	24,86 (1,31)	6	4,71 (1,39)	-1,59 [-4,82; 1,63] p = 0,3266	-0,44 [-1,37; 0,48]	0,3368
	> 110 g/L	20,75 (5,64)	21,18 (0,36)	109	0,52 (0,39)	19,89 (5,60)	22,47 (0,54)	46	1,74 (0,58)	-1,21 [-2,60; 0,17] p = 0,0847	-0,30 [-0,65; 0,05]	
Deletion 11q	Ja	21,41 (5,70)	22,09 (0,56)	35	0,71 (0,63)	20,40 (5,54)	20,32 (0,94)	12	-0,98 (1,04)	NA [NA; NA] p = 0,1662	0,45 [-0,21; 1,11]	0,0367
	Nein	20,27 (5,63)	21,54 (0,40)	93	1,09 (0,42)	20,30 (5,50)	23,38 (0,59)	40	2,95 (0,63)	NA [NA; NA] p = 0,0146	-0,46 [-0,83; -0,08]	

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

Subgruppe	Kategorie	Ibrutinib + Rituximab				FCR				Ibrutinib + Rituximab vs. FCR		
		Baseline MW (SD)	LS MW (SE)	N	Veränderung zu Baseline	Baseline MW (SD)	LS MW (SE)	N	Veränderung zu Baseline	Differenz LS MW ^a	Hedges'g [95%-KI]	p-Wert Interaktion ^b
Bulky Disease	< 5 cm	20,85 (5,81)	21,21 (0,41)	77	0,55 (0,45)	19,41 (5,17)	23,33 (0,66)	29	2,67 (0,71)	NA [NA; NA] p = 0,0124	-0,54 [-0,97; -0,10]	0,1383
	≥ 5 cm	20,64 (5,26)	22,58 (0,54)	48	1,50 (0,58)	21,88 (5,77)	21,71 (0,81)	21	0,67 (0,86)	0,83 [-1,22; 2,88] p = 0,4273	0,20 [-0,31; 0,72]	
IGHV Status	Mutiert	18,43 (6,02)	19,93 (0,71)	23	0,06 (0,78)	19,90 (5,48)	21,40 (0,83)	17	1,81 (0,90)	-1,75 [-4,12; 0,63] p = 0,1480	-0,46 [-1,09; 0,18]	0,5833
	Unmutiert	21,11 (5,73)	22,13 (0,39)	91	1,38 (0,42)	19,81 (5,83)	23,42 (0,71)	27	2,57 (0,77)	-1,19 [-2,91; 0,54] p = 0,1763	-0,29 [-0,72; 0,14]	
High Risk: TP 53 mutiert oder Deletion 11q oder IGHV unmutiert	Ja	20,96 (5,71)	22,07 (0,38)	94	1,39 (0,41)	19,81 (5,83)	23,38 (0,71)	27	2,59 (0,76)	-1,21 [-2,91; 0,50] p = 0,1652	-0,30 [-0,73; 0,13]	0,3494
	Nein	19,74 (5,50)	20,69 (0,62)	35	-0,06 (0,68)	20,82 (5,12)	21,93 (0,71)	25	1,37 (0,77)	-1,43 [-3,46; 0,60] p = 0,1657	-0,36 [-0,88; 0,16]	
Beta-2 Mikroglobulin	≤ 3,5 mg/L	20,48 (5,49)	21,27 (0,42)	74	0,76 (0,46)	20,06 (5,73)	22,17 (0,69)	26	1,73 (0,74)	-0,97 [-2,69; 0,75] p = 0,2674	-0,25 [-0,69; 0,20]	0,8836
	> 3,5 mg/L	20,82 (5,91)	22,21 (0,52)	55	1,26 (0,56)	20,63 (5,21)	23,29 (0,75)	26	2,27 (0,81)	-1,02 [-2,95; 0,92] p = 0,3015	-0,24 [-0,71; 0,23]	

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

Subgruppe	Kategorie	Ibrutinib + Rituximab				FCR				Ibrutinib + Rituximab vs. FCR		
		Baseline MW (SD)	LS MW (SE)	N	Veränderung zu Baseline	Baseline MW (SD)	LS MW (SE)	N	Veränderung zu Baseline	Differenz LS MW ^a	Hedges'g [95%-KI]	p-Wert Interaktion ^b
<p>a: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgte anhand der Mixed-Effect Model Repeated Measure-Methode (MMRM). Als Korrelationsstruktur wurde eine <i>compound symmetry</i>-Matrix zugrunde gelegt.</p> <p>b: Unstratifizierte MMRM-Methode mit Basiswert, Behandlungsarm und Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppe.</p> <p>Abkürzungen: cm: Zentimeter; ECOG: <i>Eastern Cooperative Oncology Group Performance</i>; FACT: <i>Functional Assessment of Cancer Therapy</i>; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; FWB: <i>Functional Well-being</i>; g: Gramm; IGHV: <i>Immunoglobulin heavy-chain variable region</i>; l: Liter; mg: Milligramm; LS MW: Differenzen der Kleinsten-Quadrat-Mittelwerte (<i>Least Square Mean Differences</i>); MW: Mittelwert; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; SD: Standardabweichung (<i>Standard Deviation</i>); SE: Standardfehler (<i>Standard Error</i>); vs.: <i>versus</i>.</p>												

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

Anhang 4-H Tabelle 4-102: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *FACT-FWB* – Veränderung zur Baseline über gesamte Studiendauer – ECOG-E1912-Studie

Subgruppe	Kategorie	Ibrutinib + Rituximab				FCR				Ibrutinib + Rituximab vs. FCR		
		Baseline MW (SD)	n (%)	LS MW (SE)	Veränderung zu Baseline	n (%)	Baseline MW (SD)	LS MW (SE)	Veränderung zu Baseline	Differenz LS MW ^a	Hedges'g [95%-KI]	p-Wert Interaktion ^b
Geschlecht	Männlich	20,58 (5,64)	100	21,73 (0,28)	1,30 (0,34)	45	20,22 (5,40)	22,29 (0,43)	1,94 (0,53)	-0,64 [-1,89; 0,60] p = 0,3105	-0,18 [-0,54; 0,17]	0,7195
	Weiblich	20,73 (5,76)	40	21,36 (0,45)	0,53 (0,55)	20	20,55 (5,74)	22,10 (0,64)	1,54 (0,77)	-1,02 [-2,90; 0,87] p = 0,2857	-0,29 [-0,83; 0,25]	
Alter (Cut-Off 60 Jahre)	< 60 Jahre	20,40 (5,58)	97	21,49 (0,31)	1,29 (0,38)	47	19,53 (5,47)	22,08 (0,45)	2,03 (0,55)	-0,73 [-2,05; 0,58] p = 0,2727	-0,20 [-0,55; 0,15]	0,9598
	≥ 60 Jahre	21,12 (5,85)	43	21,96 (0,35)	0,60 (0,42)	18	22,39 (5,01)	22,50 (0,55)	1,23 (0,66)	-0,63 [-2,20; 0,94] p = 0,4226	-0,23 [-0,78; 0,33]	
Alter (Cut-Off 65 Jahre)	< 65 Jahre	20,55 (5,70)	135	21,48 (0,24)	0,99 (0,30)	62	20,13 (5,49)	22,14 (0,37)	1,78 (0,45)	-0,79 [-1,84; 0,27] p = 0,1430	-0,23 [-0,53; 0,08]	0,6327
	≥ 65 Jahre	22,60 (4,22)	5	26,54 (0,51)	3,90 (0,62)	3	24,33 (3,51)	26,71 (0,73)	4,70 (0,99)	-0,80 [-3,50; 1,91] p = 0,5054	-0,46 [-1,93; 1,00]	
Ethnie	Kaukasi er	20,80 (5,61)	130	21,73 (0,25)	1,02 (0,31)	58	20,29 (5,55)	22,30 (0,38)	1,72 (0,47)	-0,70 [-1,80; 0,41] p = 0,2139	-0,20 [-0,51; 0,11]	0,8404
	Nicht-Kaukasi er	18,30 (6,06)	10	20,39 (0,81)	1,63 (1,01)	7	20,57 (5,06)	20,93 (0,96)	2,39 (1,19)	-0,76 [-4,09; 2,56] p = 0,6343	-0,23 [-1,20; 0,74]	

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

Subgruppe	Kategorie	Ibrutinib + Rituximab				FCR				Ibrutinib + Rituximab vs. FCR		
		Baseline MW (SD)	n (%)	LS MW (SE)	Veränderung zu Baseline	n (%)	Baseline MW (SD)	LS MW (SE)	Veränderung zu Baseline	Differenz LS MW ^a	Hedges'g [95%-KI]	p-Wert Interaktion ^b
ECOG Status	0	22,01 (5,09)	77	22,81 (0,30)	0,85 (0,36)	39	21,82 (4,59)	23,17 (0,43)	1,26 (0,52)	-0,41 [-1,65; 0,83] p = 0,5151	-0,13 [-0,51; 0,26]	0,4111
	1-2	18,92 (5,88)	63	20,04 (0,39)	1,38 (0,48)	26	18,08 (5,97)	20,93 (0,61)	2,51 (0,75)	-1,13 [-2,89; 0,64] p = 0,2070	-0,29 [-0,75; 0,16]	
RAI Stadium	0/I/II	20,71 (5,76)	116	21,37 (0,25)	0,80 (0,30)	56	20,23 (5,26)	22,23 (0,37)	1,82 (0,45)	-1,02 [-2,09; 0,05] p = 0,0624	-0,30 [-0,63; 0,01]	0,3397
	III/IV	20,21 (5,19)	24	22,69 (0,62)	2,14 (0,77)	9	20,89 (6,92)	22,42 (1,01)	2,06 (1,25)	0,09 [-2,88; 3,06] p = 0,9518	0,02 [-0,74; 0,79]	
Hämoglobin Status	≤ 110 g/L	19,91 (5,84)	22	23,61 (0,52)	3,11 (0,65)	8	23,38 (3,16)	23,40 (0,88)	3,21 (1,11)	-0,10 [-2,75; 2,56] p = 0,9400	-0,03 [-0,84; 0,78]	0,3210
	> 110 g/L	20,75 (5,64)	118	21,25 (0,26)	0,68 (0,32)	57	19,89 (5,60)	22,12 (0,38)	1,70 (0,47)	-1,02 [-2,13; 0,08] p = 0,0688	-0,30 [-0,61; 0,02]	
Deletion 11q	Ja	21,41 (5,70)	37	21,89 (0,41)	0,60 (0,52)	15	20,40 (5,54)	20,97 (0,68)	-0,62 (0,85)	NA [NA; NA] p = 0,2273	0,38 [-0,23; 0,98]	0,0379
	Nein	20,27 (5,63)	102	21,53 (0,28)	1,28 (0,34)	50	20,30 (5,50)	22,55 (0,41)	2,56 (0,50)	NA [NA; NA] p = 0,0337	-0,37 [-0,71; -0,03]	

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

Subgruppe	Kategorie	Ibrutinib + Rituximab				FCR				Ibrutinib + Rituximab vs. FCR		
		Baseline MW (SD)	n (%)	LS MW (SE)	Veränderung zu Baseline	n (%)	Baseline MW (SD)	LS MW (SE)	Veränderung zu Baseline	Differenz LS MW ^a	Hedges'g [95%-KI]	p-Wert Interaktion ^b
Bulky Disease	< 5 cm	20,85 (5,81)	86	21,41 (0,30)	0,86 (0,37)	37	19,41 (5,17)	22,38 (0,46)	2,09 (0,57)	-1,23 [-2,57; 0,12] p = 0,0727	-0,35 [-0,74; 0,03]	0,1484
	≥ 5 cm	20,64 (5,26)	50	22,21 (0,39)	1,34 (0,47)	25	21,88 (5,77)	21,98 (0,56)	0,96 (0,68)	0,38 [-1,25; 2,01] p = 0,6434	0,11 [-0,37; 0,59]	
IGHV Status	Mutiert	18,43 (6,02)	28	20,14 (0,47)	0,41 (0,60)	20	19,90 (5,48)	21,08 (0,55)	1,62 (0,70)	-1,21 [-3,05; 0,64] p = 0,1954	-0,38 [-0,95; 0,20]	0,6039
	Unmutiert	21,11 (5,73)	97	22,10 (0,29)	1,54 (0,35)	32	19,81 (5,83)	22,56 (0,51)	2,08 (0,62)	-0,54 [-1,95; 0,87] p = 0,4472	-0,16 [-0,56; 0,24]	
High Risk: TP 53 mutiert oder Deletion 11q oder IGHV unmutiert	Ja	20,96 (5,71)	101	22,02 (0,28)	1,53 (0,34)	32	19,81 (5,83)	22,51 (0,51)	2,09 (0,62)	-0,57 [-1,96; 0,82] p = 0,4203	-0,17 [-0,56; 0,23]	0,3558
	Nein	19,74 (5,50)	39	20,64 (0,44)	-0,06 (0,54)	33	20,82 (5,12)	21,90 (0,49)	1,54 (0,60)	-1,60 [-3,21; 0,01] p = 0,0516	-0,46 [-0,93; 0,01]	
Beta-2 Mikroglobulin	≤ 3,5 mg/L	20,48 (5,49)	80	21,23 (0,31)	0,84 (0,38)	35	20,06 (5,73)	21,85 (0,48)	1,62 (0,59)	-0,78 [-2,17; 0,61] p = 0,2695	-0,23 [-0,62; 0,17]	0,8846
	> 3,5 mg/L	20,82 (5,91)	60	22,14 (0,37)	1,41 (0,45)	30	20,63 (5,21)	22,66 (0,53)	1,98 (0,65)	-0,57 [-2,12; 0,98] p = 0,4640	-0,16 [-0,60; 0,28]	

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

Subgruppe	Kategorie	Ibrutinib + Rituximab				FCR				Ibrutinib + Rituximab vs. FCR		
		Baseline MW (SD)	n (%)	LS MW (SE)	Veränderung zu Baseline	n (%)	Baseline MW (SD)	LS MW (SE)	Veränderung zu Baseline	Differenz LS MW ^a	Hedges'g [95%-KI]	p-Wert Interaktion ^b
<p>a: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgte anhand der Mixed-Effect Model Repeated Measure-Methode (MMRM). Als Korrelationsstruktur wurde eine <i>compound symmetry</i>-Matrix zugrunde gelegt.</p> <p>b: Unstratifizierte MMRM-Methode mit Basiswert, Behandlungsarm und Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppe.</p> <p>Abkürzungen: cm: Zentimeter; ECOG: <i>Eastern Cooperative Oncology Group Performance</i>; FACT: <i>Functional Assessment of Cancer Therapy</i>; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; FWB: <i>Functional Well-being</i>; g: Gramm; IGHV: <i>Immunoglobulin heavy-chain variable region</i>; l: Liter; mg: Milligramm; LS MW: Differenzen der Kleinsten-Quadrat-Mittelwerte (<i>Least Square Mean Differences</i>); MW: Mittelwert; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; SD: Standardabweichung (<i>Standard Deviation</i>); SE: Standardfehler (<i>Standard Error</i>); vs.: <i>versus</i>.</p>												

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

Anhang 4-H Tabelle 4-103: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *FACT-PWB* - Veränderung zur Baseline nach 12 Monaten– ECOG-E1912-Studie

Subgruppe	Kategorie	Ibrutinib + Rituximab				FCR				Ibrutinib + Rituximab vs. FCR		
		Baseline MW (SD)	LS MW (SE)	N (%)	Veränderung zu Baseline	Baseline MW (SD)	LS MW (SE)	N (%)	Veränderung zu Baseline	Differenz LS MW ^a	Hedges'g [95%-KI]	p-Wert Interaktion ^b
Geschlecht	Männlich	22,95 (5,36)	23,82 (0,38)	93	0,24 (0,41)	24,06 (4,24)	24,16 (0,60)	35	0,57 (0,65)	-0,34 [-1,85; 1,18] p = 0,6618	-0,09 [-0,47; 0,30]	0,6724
	Weiblich	22,32 (5,56)	23,36 (0,61)	36	0,90 (0,65)	22,15 (3,73)	22,42 (0,85)	18	0,04 (0,92)	0,85 [-1,37; 3,08] p = 0,4505	0,21 [-0,35; 0,78]	
Alter (Cut-Off 60 Jahre)	< 60 Jahre	22,17 (5,72)	23,63 (0,41)	90	0,91 (0,45)	23,03 (4,45)	22,78 (0,62)	38	0,07 (0,66)	NA [NA; NA] p = 0,2935	0,20 [-0,18; 0,58]	0,1856
	≥ 60 Jahre	24,11 (4,39)	23,77 (0,47)	39	-0,69 (0,51)	24,61 (3,09)	25,60 (0,75)	15	1,18 (0,81)	-1,88 [-3,78; 0,03] p = 0,0532	-0,58 [-1,19; 0,03]	
Alter (Cut-Off 65 Jahre)	< 65 Jahre	22,80 (5,34)	23,59 (0,33)	125	0,36 (0,36)	23,44 (4,17)	23,54 (0,50)	51	0,29 (0,54)	0,07 [-1,21; 1,35] p = 0,9159	0,02 [-0,31; 0,34]	0,7143
	≥ 65 Jahre	21,80 (7,60)	NA (NA)	4	NA (NA)	24,00 (4,58)	NA (NA)	2	NA (NA)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	

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

Subgruppe	Kategorie	Ibrutinib + Rituximab				FCR				Ibrutinib + Rituximab vs. FCR		
		Baseline MW (SD)	LS MW (SE)	N (%)	Veränderung zu Baseline	Baseline MW (SD)	LS MW (SE)	N (%)	Veränderung zu Baseline	Differenz LS MW ^a	Hedges' g [95%-KI]	p-Wert Interaktion ^b
Ethnie	Kaukasier	23,14 (5,12)	23,63 (0,34)	121	0,17 (0,37)	23,39 (4,26)	23,57 (0,53)	47	0,13 (0,57)	0,04 [-1,29; 1,37] p = 0,9528	0,01 [-0,33; 0,35]	0,1935
	Nicht-Kaukasier	17,90 (6,86)	24,70 (1,00)	8	3,81 (1,09)	24,14 (3,34)	23,42 (1,16)	6	2,83 (1,25)	0,98 [-2,53; 4,49] p = 0,5742	0,30 [-0,77; 1,36]	
ECOG Status	0	23,90 (4,41)	24,44 (0,39)	73	0,07 (0,43)	24,78 (3,19)	24,52 (0,57)	31	0,13 (0,63)	-0,05 [-1,55; 1,45] p = 0,9436	-0,01 [-0,43; 0,41]	0,7531
	1-2	21,39 (6,17)	22,71 (0,54)	56	0,97 (0,57)	21,50 (4,69)	22,28 (0,85)	22	0,61 (0,91)	0,36 [-1,76; 2,48] p = 0,7380	0,08 [-0,41; 0,58]	
RAI Stadium	0/II	22,84 (5,40)	23,48 (0,34)	107	0,22 (0,38)	23,52 (4,09)	23,55 (0,51)	47	0,27 (0,56)	-0,05 [-1,37; 1,27] p = 0,9429	-0,01 [-0,35; 0,33]	0,6087
	III/IV	22,42 (5,54)	24,60 (0,82)	22	1,35 (0,85)	23,17 (4,81)	23,84 (1,47)	6	0,79 (1,45)	0,56 [-2,81; 3,93] p = 0,7406	0,14 [-0,76; 1,04]	

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

Subgruppe	Kategorie	Ibrutinib + Rituximab				FCR				Ibrutinib + Rituximab vs. FCR		
		Baseline MW (SD)	LS MW (SE)	N (%)	Veränderung zu Baseline	Baseline MW (SD)	LS MW (SE)	N (%)	Veränderung zu Baseline	Differenz LS MW ^a	Hedges' g [95%-KI]	p-Wert Interaktion ^b
Hämoglobin Status	≤ 110 g/L	22,32 (5,45)	24,32 (0,77)	20	0,66 (0,80)	25,65 (0,95)	25,11 (1,35)	6	2,03 (1,38)	-1,37 [-4,64; 1,90] p = 0,4030	-0,37 [-1,29; 0,55]	0,9648
	> 110 g/L	22,85 (5,42)	23,53 (0,35)	109	0,33 (0,38)	23,16 (4,34)	23,44 (0,52)	47	0,20 (0,56)	0,14 [-1,20; 1,47] p = 0,8388	0,04 [-0,31; 0,38]	
Deletion 11q	Ja	23,03 (5,25)	23,46 (0,62)	35	-0,20 (0,68)	24,67 (3,37)	23,22 (1,03)	12	-0,25 (1,12)	0,05 [-2,55; 2,65] p = 0,9722	0,01 [-0,64; 0,67]	0,8283
	Nein	22,63 (5,49)	23,77 (0,38)	93	0,68 (0,41)	23,11 (4,33)	23,66 (0,56)	41	0,56 (0,60)	0,12 [-1,31; 1,56] p = 0,8654	0,03 [-0,34; 0,40]	
Bulky Disease	< 5 cm	22,96 (5,27)	23,53 (0,41)	77	0,11 (0,45)	23,64 (3,63)	23,72 (0,65)	29	0,32 (0,71)	-0,20 [-1,85; 1,45] p = 0,8082	-0,05 [-0,48; 0,38]	0,8661
	≥ 5 cm	22,86 (5,13)	24,11 (0,49)	48	0,74 (0,52)	23,91 (4,44)	23,32 (0,71)	22	-0,01 (0,76)	0,76 [-1,07; 2,58] p = 0,4136	0,21 [-0,30; 0,71]	

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

Subgruppe	Kategorie	Ibrutinib + Rituximab				FCR				Ibrutinib + Rituximab vs. FCR		
		Baseline MW (SD)	LS MW (SE)	N (%)	Veränderung zu Baseline	Baseline MW (SD)	LS MW (SE)	N (%)	Veränderung zu Baseline	Differenz LS MW ^a	Hedges' g [95%-KI]	p-Wert Interaktion ^b
IGHV Status	Mutiert	20,84 (5,73)	22,53 (0,78)	23	-0,11 (0,83)	23,25 (3,96)	22,74 (0,90)	17	0,34 (0,96)	-0,44 [-2,98; 2,10] p = 0,7293	-0,11 [-0,74; 0,52]	0,8712
	Unmutiert	23,14 (5,29)	23,98 (0,38)	91	0,64 (0,41)	23,48 (4,60)	24,75 (0,68)	27	1,34 (0,73)	-0,70 [-2,35; 0,94] p = 0,4015	-0,18 [-0,61; 0,25]	
High Risk: TP 53 mutiert oder Deletion 11q oder IGHV unmutiert	Ja	23,04 (5,30)	23,89 (0,37)	94	0,60 (0,40)	23,48 (4,60)	24,72 (0,67)	27	1,36 (0,72)	-0,76 [-2,39; 0,87] p = 0,3601	-0,20 [-0,63; 0,23]	0,9334
	Nein	22,06 (5,68)	23,17 (0,64)	35	0,00 (0,69)	23,45 (3,75)	22,40 (0,73)	26	-0,63 (0,78)	0,63 [-1,44; 2,69] p = 0,5497	0,15 [-0,35; 0,66]	
Beta-2 Mikroglobulin	≤ 3,5 mg/L	22,59 (5,16)	23,29 (0,41)	74	0,43 (0,45)	22,74 (4,41)	22,10 (0,67)	27	-0,74 (0,71)	NA [NA; NA] p = 0,1648	0,31 [-0,14; 0,75]	0,9046
	> 3,5 mg/L	23,01 (5,75)	24,18 (0,51)	55	0,43 (0,56)	24,32 (3,74)	25,25 (0,73)	26	1,52 (0,79)	-1,09 [-3,00; 0,82] p = 0,2626	-0,26 [-0,73; 0,20]	

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

Subgruppe	Kategorie	Ibrutinib + Rituximab				FCR				Ibrutinib + Rituximab vs. FCR		
		Baseline MW (SD)	LS MW (SE)	N (%)	Veränderung zu Baseline	Baseline MW (SD)	LS MW (SE)	N (%)	Veränderung zu Baseline	Differenz LS MW ^a	Hedges' g [95%-KI]	p-Wert Interaktion ^b
<p>a: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgte anhand der Mixed-Effect Model Repeated Measure-Methode (MMRM). Als Korrelationsstruktur wurde eine <i>compound symmetry</i>-Matrix zugrunde gelegt.</p> <p>b: Unstratifizierte MMRM-Methode mit Basiswert, Behandlungsarm und Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppe.</p> <p>Abkürzungen: cm: Zentimeter; ECOG: <i>Eastern Cooperative Oncology Group Performance</i>; FACT: <i>Functional Assessment of Cancer Therapy</i>; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; g: Gramm; IGHV: <i>Immunoglobulin heavy-chain variable region</i>; l: Liter; mg: Milligramm; LS MW: Differenzen der Kleinsten-Quadrat-Mittelwerte (<i>Least Square Mean Differences</i>); MW: Mittelwert; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; PWB: <i>Physical Well-being</i>; SD: Standardabweichung (<i>Standard Deviation</i>); SE: Standardfehler (<i>Standard Error</i>); vs.: <i>versus</i>.</p>												

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

Anhang 4-H Tabelle 4-104: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *FACT-PWB* - Veränderung zur Baseline über gesamte Studiendauer – ECOG-E1912-Studie ^a

Subgruppe	Kategorie	Ibrutinib + Rituximab				FCR				Ibrutinib + Rituximab vs. FCR		
		Baseline MW (SD)	N	LS MW (SE)	Veränderung zu Baseline	N	Baseline MW (SD)	LS MW (SE)	Veränderung zu Baseline	Differenz LS MW ^b	Hedges'g [95%-KI]	p-Wert Interaktion ^c
Geschlecht	Männlich	22,95 (5,36)	100	23,91 (0,29)	0,44 (0,36)	45	24,06 (4,24)	23,95 (0,44)	0,38 (0,55)	0,06 [-1,24; 1,35] p = 0,9300	0,02 [-0,34; 0,37]	0,6325
	Weiblich	22,32 (5,56)	40	22,79 (0,40)	0,42 (0,49)	20	22,15 (3,73)	23,16 (0,57)	0,89 (0,69)	-0,47 [-2,15; 1,20] p = 0,5742	-0,15 [-0,69; 0,39]	
Alter (Cut-Off 60 Jahre)	< 60 Jahre	22,17 (5,72)	97	23,43 (0,30)	0,89 (0,37)	47	23,03 (4,45)	23,21 (0,44)	0,53 (0,55)	NA [NA; NA] p = 0,5859	0,10 [-0,25; 0,45]	0,1825
	≥ 60 Jahre	24,11 (4,39)	43	23,93 (0,34)	-0,58 (0,41)	18	24,61 (3,09)	24,89 (0,53)	0,62 (0,65)	-1,20 [-2,72; 0,33] p = 0,1207	-0,44 [-0,99; 0,12]	
Alter (Cut-Off 65 Jahre)	< 65 Jahre	22,80 (5,34)	135	23,51 (0,24)	0,36 (0,30)	62	23,44 (4,17)	23,67 (0,36)	0,47 (0,44)	-0,11 [-1,16; 0,94] p = 0,8323	-0,03 [-0,33; 0,27]	0,6772
	≥ 65 Jahre	21,80 (7,60)	5	NA (NA)	NA (NA)	3	24,00 (4,58)	NA (NA)	NA (NA)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	

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

Subgruppe	Kategorie	Ibrutinib + Rituximab				FCR				Ibrutinib + Rituximab vs. FCR		
		Baseline MW (SD)	N	LS MW (SE)	Veränderung zu Baseline	N	Baseline MW (SD)	LS MW (SE)	Veränderung zu Baseline	Differenz LS MW ^b	Hedges' g [95%-KI]	p-Wert Interaktion ^c
Ethnie	Kaukasier	23,14 (5,12)	130	23,61 (0,25)	0,22 (0,30)	58	23,39 (4,26)	23,80 (0,38)	0,42 (0,47)	-0,21 [-1,30; 0,89] p = 0,7099	-0,06 [-0,37; 0,25]	0,2236
	Nicht-Kaukasier	17,90 (6,86)	10	23,46 (0,63)	3,19 (0,87)	7	24,14 (3,34)	22,44 (0,73)	1,84 (0,99)	1,35 [-1,65; 4,34] p = 0,3520	0,47 [-0,51; 1,46]	
ECOG Status	0	23,90 (4,41)	77	24,56 (0,30)	0,25 (0,37)	39	24,78 (3,19)	24,51 (0,43)	0,12 (0,53)	0,13 [-1,16; 1,42] p = 0,8397	0,04 [-0,34; 0,42]	0,7351
	1-2	21,39 (6,17)	63	22,31 (0,37)	0,75 (0,46)	26	21,50 (4,69)	22,57 (0,59)	1,03 (0,72)	-0,28 [-1,97; 1,41] p = 0,7442	-0,08 [-0,53; 0,38]	
RAI Stadium	0/II	22,84 (5,40)	116	23,41 (0,24)	0,22 (0,30)	56	23,52 (4,09)	23,64 (0,36)	0,42 (0,45)	-0,21 [-1,27; 0,86] p = 0,7037	-0,06 [-0,38; 0,26]	0,6344
	III/IV	22,42 (5,54)	24	24,33 (0,65)	1,43 (0,77)	9	23,17 (4,81)	24,03 (1,05)	1,03 (1,25)	0,40 [-2,59; 3,39] p = 0,7877	0,10 [-0,66; 0,87]	

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

Subgruppe	Kategorie	Ibrutinib + Rituximab				FCR				Ibrutinib + Rituximab vs. FCR		
		Baseline MW (SD)	N	LS MW (SE)	Veränderung zu Baseline	N	Baseline MW (SD)	LS MW (SE)	Veränderung zu Baseline	Differenz LS MW ^b	Hedges'g [95%-KI]	p-Wert Interaktion ^c
Hämoglobin Status	≤ 110 g/L	22,32 (5,45)	22	24,79 (0,61)	1,52 (0,74)	8	25,65 (0,95)	25,46 (1,03)	2,39 (1,24)	-0,86 [-3,87; 2,14] p = 0,5616	-0,24 [-1,05; 0,57]	0,9715
	> 110 g/L	22,85 (5,42)	118	23,33 (0,25)	0,20 (0,31)	57	23,16 (4,34)	23,50 (0,37)	0,33 (0,45)	-0,13 [-1,21; 0,94] p = 0,8104	-0,04 [-0,35; 0,28]	
Deletion 11q	Ja	23,03 (5,25)	37	23,42 (0,46)	-0,23 (0,56)	15	24,67 (3,37)	23,30 (0,74)	-0,49 (0,92)	0,27 [-1,90; 2,44] p = 0,8038	0,08 [-0,52; 0,68]	0,8108
	Nein	22,63 (5,49)	102	23,64 (0,28)	0,70 (0,34)	50	23,11 (4,33)	23,77 (0,40)	0,82 (0,49)	-0,12 [-1,30; 1,06] p = 0,8444	-0,03 [-0,37; 0,30]	
Bulky Disease	< 5 cm	22,96 (5,27)	86	23,46 (0,30)	0,09 (0,38)	37	23,64 (3,63)	23,48 (0,46)	0,06 (0,57)	0,03 [-1,32; 1,38] p = 0,9646	0,01 [-0,38; 0,39]	0,8956
	≥ 5 cm	22,86 (5,13)	50	23,97 (0,34)	0,76 (0,41)	25	23,91 (4,44)	23,92 (0,49)	0,62 (0,60)	0,14 [-1,30; 1,58] p = 0,8448	0,05 [-0,43; 0,53]	

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

Subgruppe	Kategorie	Ibrutinib + Rituximab				FCR				Ibrutinib + Rituximab vs. FCR		
		Baseline MW (SD)	N	LS MW (SE)	Veränderung zu Baseline	N	Baseline MW (SD)	LS MW (SE)	Veränderung zu Baseline	Differenz LS MW ^b	Hedges'g [95%-KI]	p-Wert Interaktion ^c
IGHV Status	Mutiert	20,84 (5,73)	28	22,71 (0,55)	0,30 (0,68)	20	23,25 (3,96)	23,32 (0,64)	0,92 (0,78)	-0,62 [-2,70; 1,47] p = 0,5534	-0,17 [-0,75; 0,40]	0,8619
	Unmutiert	23,14 (5,29)	97	23,85 (0,28)	0,61 (0,35)	32	23,48 (4,60)	24,02 (0,50)	0,78 (0,61)	-0,17 [-1,56; 1,22] p = 0,8124	-0,05 [-0,45; 0,35]	
High Risk: TP 53 mutiert oder Deletion 11q oder IGHV unmutiert	Ja	23,04 (5,30)	101	23,81 (0,27)	0,63 (0,34)	32	23,48 (4,60)	23,99 (0,49)	0,79 (0,61)	-0,17 [-1,54; 1,20] p = 0,8109	-0,05 [-0,45; 0,35]	0,8968
	Nein	22,06 (5,68)	39	23,04 (0,46)	-0,03 (0,56)	33	23,45 (3,75)	23,39 (0,51)	0,34 (0,62)	-0,37 [-2,05; 1,30] p = 0,6593	-0,10 [-0,57; 0,36]	
Beta-2 Mikroglobulin	≤ 3,5 mg/L	22,59 (5,16)	80	23,19 (0,29)	0,42 (0,35)	35	22,74 (4,41)	23,28 (0,45)	0,45 (0,55)	-0,03 [-1,32; 1,26] p = 0,9641	-0,01 [-0,41; 0,39]	0,9415
	> 3,5 mg/L	23,01 (5,75)	60	24,10 (0,39)	0,50 (0,48)	30	24,32 (3,74)	24,26 (0,55)	0,66 (0,69)	-0,16 [-1,84; 1,52] p = 0,8495	-0,04 [-0,48; 0,40]	

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

Subgruppe	Kategorie	Ibrutinib + Rituximab				FCR				Ibrutinib + Rituximab vs. FCR		
		Baseline MW (SD)	N	LS MW (SE)	Veränderung zu Baseline	N	Baseline MW (SD)	LS MW (SE)	Veränderung zu Baseline	Differenz LS MW ^b	Hedges' g [95%-KI]	p-Wert Interaktion ^c
<p>a: Für den FACT-Leu TOI für die Hauptanalyse und die FACT-Leu PWB-Subskala für die Hauptanalyse und die Studienpopulation sind signifikante Interaktionen zwischen Zeit und Behandlungsarm aufgetreten (FCR-geeignet: p-Interaktion Zeit*Behandlungsarm = 0,0414 für FACT-Leu PWB-Subskala; ITT: p-Interaktion Zeit*Behandlungsarm = 0,0356 für FACT-Leu TOI / < 0,0001 für FACT-Leu PWB-Subskala). Daher sind die Ergebnisse für diese MMRM-Analysen über den gesamten Studienverlauf formal nicht interpretierbar.</p> <p>b: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgte anhand der Mixed-Effect Model Repeated Measure-Methode (MMRM). Als Korrelationsstruktur wurde eine <i>compound symmetry</i>-Matrix zugrunde gelegt.</p> <p>c: Unstratifizierte MMRM-Methode mit Basiswert, Behandlungsarm und Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppe.</p> <p>Abkürzungen: cm: Zentimeter; ECOG: <i>Eastern Cooperative Oncology Group Performance</i>; FACT-Leu: <i>Functional Assessment of Cancer Therapy - Leukemia</i>; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; g: Gramm; IGHV: <i>Immunoglobulin heavy-chain variable region</i>; l: Liter; mg: Milligramm; MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen (<i>Mixed Model Repeated Measures</i>); LS MW: Differenzen der Kleinsten-Quadrat-Mittelwerte (<i>Least Square Mean Differences</i>); MW: Mittelwert; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; PWB: <i>Physical Well-being</i>; SD: Standardabweichung (<i>Standard Deviation</i>); SE: Standardfehler (<i>Standard Error</i>); vs.: <i>versus</i>.</p>												

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

Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse (UE) - Hauptanalysen – RCTAnhang 4-H Tabelle 4-105: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Jegliche UE* – ECOG-E1912-Studie

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI] ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c
Subgruppe: Geschlecht								
Männlich	101/101 (100,0 %)	0,95 [NA; NA]	45/45 (100,0 %)	0,95 [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] p = 0,9939
Weiblich	40/40 (100,0 %)	0,95 [NA; NA]	20/20 (100,0 %)	0,95 [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,16 [0,18; 7,36] p = 0,8735
Subgruppe: Alter (Cut-Off 60 Jahre)								
< 60 Jahre	98/98 (100,0 %)	0,95 [NA; NA]	47/47 (100,0 %)	0,95 [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,67 [0,13; 3,50] p = 0,6334
≥ 60 Jahre	43/43 (100,0 %)	0,95 [NA; NA]	18/18 (100,0 %)	0,95 [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] p = 0,9948
Subgruppe: Alter (Cut-Off 65 Jahre)								
< 65 Jahre	136/136 (100,0 %)	0,95 [NA; NA]	62/62 (100,0 %)	0,95 [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,42 [0,09; 1,95] p = 0,2677
≥ 65 Jahre	5/5 (100,0 %)	0,95 [0,95; 1,87]	3/3 (100,0 %)	0,95 [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] p = 0,9985

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI] ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c
Subgruppe: Ethnie								
Kaukasier	131/131 (100,0 %)	0,95 [NA; NA]	58/58 (100,0 %)	0,95 [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,20 [0,03; 1,61] p = 0,1311
Nicht-Kaukasier	10/10 (100,0 %)	0,95 [NA; NA]	7/7 (100,0 %)	0,95 [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Subgruppe: ECOG Status								
0	78/78 (100,0 %)	0,95 [NA; NA]	39/39 (100,0 %)	0,95 [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] p = 0,9945
1-2	63/63 (100,0 %)	0,95 [NA; NA]	26/26 (100,0 %)	0,95 [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,23 [0,21; 7,07] p = 0,8195
Subgruppe: RAI Stadium								
0/I/II	117/117 (100,0 %)	0,95 [NA; NA]	56/56 (100,0 %)	0,95 [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,53 [0,11; 2,58] p = 0,4347
III/IV	24/24 (100,0 %)	0,95 [NA; NA]	9/9 (100,0 %)	0,95 [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] p = 0,9964

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI] ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c
Subgruppe: Hämoglobin Status								
≤ 110 g/L	22/22 (100,0 %)	0,95 [NA; NA]	8/8 (100,0 %)	0,95 [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] p = 0,9955
> 110 g/L	119/119 (100,0 %)	0,95 [NA; NA]	57/57 (100,0 %)	0,95 [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,70 [0,14; 3,57] p = 0,6717
Subgruppe: Deletion 11q								
Ja	37/37 (100,0 %)	0,95 [NA; NA]	15/15 (100,0 %)	0,95 [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] p = 0,9979
Nein	103/103 (100,0 %)	0,95 [NA; NA]	50/50 (100,0 %)	0,95 [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,39 [0,08; 1,83] p = 0,2331
Subgruppe: Bulky Disease								
< 5 cm	86/86 (100,0 %)	0,95 [NA; NA]	37/37 (100,0 %)	0,95 [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,20 [0,03; 1,62] p = 0,1326
≥ 5 cm	51/51 (100,0 %)	0,95 [NA; NA]	25/25 (100,0 %)	0,95 [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI] ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c
Subgruppe: IGHV Status								
Mutiert	28/28 (100,0 %)	0,95 [NA; NA]	20/20 (100,0 %)	0,95 [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] p = 0,9966
Unmutiert	98/98 (100,0 %)	0,95 [NA; NA]	32/32 (100,0 %)	0,95 [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] p = 0,9948
Subgruppe: High Risk: TP 53 mutiert oder Deletion 11q oder IGHV unmutiert								
Ja	102/102 (100,0 %)	0,95 [NA; NA]	32/32 (100,0 %)	0,95 [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] p = 0,9948
Nein	39/39 (100,0 %)	0,95 [NA; NA]	33/33 (100,0 %)	0,95 [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,60 [0,11; 3,41] p = 0,5642
Subgruppe: Beta-2 Mikroglobulin								
≤ 3,5 mg/L	80/80 (100,0 %)	0,95 [NA; NA]	35/35 (100,0 %)	0,95 [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,76 [0,15; 3,90] p = 0,7435
> 3,5 mg/L	61/61 (100,0 %)	0,95 [NA; NA]	30/30 (100,0 %)	0,95 [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] p = 0,9950

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI] ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c
<p>a: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>b: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.</p> <p>c: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen. Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Rituximab an. p-Wert berechnet mittels Wald-Test.</p> <p>Abkürzungen: cm: Zentimeter; ECOG: <i>Eastern Cooperative Oncology Group Performance</i>; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; g: Gramm; HR: Hazard Ratio; IGHV: <i>Immunoglobulin heavy-chain variable region</i>; KI: Konfidenzintervall; l: Liter; mg: Milligramm; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: <i>Odds Ratio</i>; PT: <i>Preferred Term</i>; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte Ereignisse; vs.: <i>versus</i>.</p>								

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

Anhang 4-H Tabelle 4-106: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Schwere UE* (CTCAE ≥ 3) – ECOG-E1912-Studie

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI] ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c
Subgruppe: Geschlecht								
Männlich	89/101 (88,1 %)	1,87 [0,95; 1,87]	41/45 (91,1 %)	0,95 [NA; NA]	0,72 [0,22; 2,38] p = 0,5943	0,97 [0,86; 1,09] p = 0,5726	-3,00% [-13,40%; 7,40%] p = 0,5742	0,47 [0,27; 0,82] p = 0,0074
Weiblich	37/40 (92,5 %)	1,87 [0,95; 1,87]	18/20 (90,0 %)	1,41 [0,95; 1,87]	1,37 [0,21; 8,94] p = 0,7433	1,03 [0,87; 1,22] p = 0,7530	2,50% [-13,00%; 18,00%] p = 0,7515	0,67 [0,30; 1,46] p = 0,3112
Subgruppe: Alter (Cut-Off 60 Jahre)								
< 60 Jahre	87/98 (88,8 %)	1,87 [0,95; 1,87]	43/47 (91,5 %)	0,95 [0,95; 1,87]	0,74 [0,22; 2,45] p = 0,6167	0,97 [0,87; 1,08] p = 0,5984	-2,70% [-12,80%; 7,40%] p = 0,5997	0,48 [0,28; 0,81] p = 0,0059
≥ 60 Jahre	39/43 (90,7 %)	1,87 [0,95; 1,87]	16/18 (88,9 %)	0,95 [NA; NA]	1,22 [0,20; 7,33] p = 0,8301	1,02 [0,84; 1,23] p = 0,8348	1,80% [-15,10%; 18,70%] p = 0,8340	0,72 [0,32; 1,63] p = 0,4277
Subgruppe: Alter (Cut-Off 65 Jahre)								
< 65 Jahre	121/136 (89,0 %)	1,87 [0,95; 1,87]	57/62 (91,9 %)	0,95 [0,95; 1,87]	0,71 [0,24; 2,04] p = 0,5219	0,97 [0,88; 1,06] p = 0,4967	-3,00% [-11,50%; 5,60%] p = 0,4983	0,50 [0,32; 0,78] p = 0,0026
≥ 65 Jahre	5/5 (100,0 %)	0,95 [0,95; 6,47]	2/3 (66,7 %)	0,95 [0,95; NA]	NA [NA; NA] NA	1,50 [0,67; 3,34] p = 0,3206	33,30% [-20,00%; 86,70%] p = 0,2207	2,13 [0,26; 17,18] p = 0,4785

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI] ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c
Subgruppe: Ethnie								
Kaukasier	117/131 (89,3 %)	1,87 [0,95; 1,87]	54/58 (93,1 %)	0,95 [NA; NA]	0,62 [0,20; 1,97] p = 0,4142	0,96 [0,88; 1,05] p = 0,3745	-3,80% [-12,20%; 4,60%] p = 0,3763	0,45 [0,28; 0,73] p = 0,0012
Nicht-Kaukasier	9/10 (90,0 %)	1,87 [0,95; 3,71]	5/7 (71,4 %)	1,87 [0,95; NA]	3,60 [0,26; 50,33] p = 0,3375	1,26 [0,76; 2,10] p = 0,3764	18,60% [-19,70%; 56,90%] p = 0,3417	1,65 [0,43; 6,34] p = 0,4646
Subgruppe: ECOG Status								
0	70/78 (89,7 %)	1,87 [0,95; 1,87]	34/39 (87,2 %)	0,95 [0,95; 1,87]	1,29 [0,39; 4,23] p = 0,6787	1,03 [0,89; 1,19] p = 0,6887	2,60% [-9,90%; 15,00%] p = 0,6869	0,53 [0,30; 0,95] p = 0,0343
1-2	56/63 (88,9 %)	1,87 [0,95; 1,87]	25/26 (96,2 %)	0,95 [0,95; 1,87]	0,32 [0,04; 2,74] p = 0,2786	0,92 [0,82; 1,04] p = 0,1856	-7,30% [-18,00%; 3,50%] p = 0,1840	0,50 [0,25; 1,00] p = 0,0495
Subgruppe: RAI Stadium								
0/II	106/117 (90,6 %)	1,87 [0,95; 1,87]	50/56 (89,3 %)	0,95 [0,95; 1,87]	1,16 [0,41; 3,31] p = 0,7867	1,01 [0,91; 1,13] p = 0,7909	1,30% [-8,40%; 11,00%] p = 0,7903	0,64 [0,40; 1,03] p = 0,0689
III/IV	20/24 (83,3 %)	2,79 [0,95; 7,39]	9/9 (100,0 %)	0,95 [0,95; 1,87]	NA [NA; NA] NA	0,83 [0,70; 1,00] p = 0,0458	-16,70% [-31,60%; -1,80%] p = 0,0285	0,09 [0,02; 0,49] p = 0,0051

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI] ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c
Subgruppe: Hämoglobin Status								
≤ 110 g/L	18/22 (81,8 %)	2,79 [0,95; 7,39]	8/8 (100,0 %)	0,95 [0,95; 1,87]	NA [NA; NA] NA	0,82 [0,67; 1,00] p = 0,0459	-18,20% [-34,30%; -2,10%] p = 0,0270	0,15 [0,04; 0,65] p = 0,0112
> 110 g/L	108/119 (90,8 %)	1,87 [0,95; 1,87]	51/57 (89,5 %)	0,95 [0,95; 1,87]	1,16 [0,41; 3,30] p = 0,7881	1,01 [0,91; 1,13] p = 0,7922	1,30% [-8,20%; 10,80%] p = 0,7916	0,62 [0,39; 1,00] p = 0,0505
Subgruppe: Deletion 11q								
Ja	34/37 (91,9 %)	0,95 [0,95; 1,87]	15/15 (100,0 %)	0,95 [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	0,92 [0,83; 1,01] p = 0,0834	-8,10% [-16,90%; 0,70%] p = 0,0708	0,40 [0,14; 1,08] p = 0,0709
Nein	92/103 (89,3 %)	1,87 [NA; NA]	44/50 (88,0 %)	0,95 [0,95; 1,87]	1,14 [0,40; 3,28] p = 0,8080	1,01 [0,90; 1,15] p = 0,8112	1,30% [-9,50%; 12,10%] p = 0,8107	0,56 [0,34; 0,92] p = 0,0234
Subgruppe: Bulky Disease								
< 5 cm	76/86 (88,4 %)	1,87 [NA; NA]	33/37 (89,2 %)	0,95 [0,95; 1,87]	0,92 [0,27; 3,15] p = 0,8963	0,99 [0,86; 1,14] p = 0,8944	-0,80% [-12,90%; 11,30%] p = 0,8946	0,47 [0,26; 0,85] p = 0,0125
≥ 5 cm	46/51 (90,2 %)	0,95 [0,95; 1,87]	23/25 (92,0 %)	0,95 [0,95; 1,87]	0,80 [0,14; 4,44] p = 0,7996	0,98 [0,85; 1,14] p = 0,7915	-1,80% [-15,20%; 11,60%] p = 0,7920	0,66 [0,33; 1,33] p = 0,2480

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI] ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c
Subgruppe: IGHV Status								
Mutiert	23/28 (82,1 %)	1,41 [0,95; 1,87]	18/20 (90,0 %)	0,95 [0,95; 1,87]	0,51 [0,09; 2,95] p = 0,4518	0,91 [0,73; 1,14] p = 0,4286	-7,90% [-27,20%; 11,50%] p = 0,4259	0,62 [0,26; 1,47] p = 0,2772
Unmutiert	89/98 (90,8 %)	1,87 [0,95; 1,87]	28/32 (87,5 %)	0,95 [0,95; 1,87]	1,41 [0,40; 4,94] p = 0,5886	1,04 [0,90; 1,20] p = 0,6158	3,30% [-9,50%; 16,10%] p = 0,6118	0,56 [0,31; 1,03] p = 0,0624
Subgruppe: High Risk: TP53 mutiert oder Deletion 11q oder IGHV unmutiert								
Ja	93/102 (91,2 %)	1,87 [0,95; 1,87]	28/32 (87,5 %)	0,95 [0,95; 1,87]	1,48 [0,42; 5,16] p = 0,5414	1,04 [0,90; 1,20] p = 0,5759	3,70% [-9,00%; 16,40%] p = 0,5708	0,59 [0,33; 1,07] p = 0,0829
Nein	33/39 (84,6 %)	1,87 [0,95; 1,87]	31/33 (93,9 %)	0,95 [0,95; 1,87]	0,35 [0,07; 1,89] p = 0,2129	0,90 [0,77; 1,06] p = 0,1988	-9,30% [-23,30%; 4,60%] p = 0,1901	0,47 [0,24; 0,95] p = 0,0355
Subgruppe: Beta-2 Mikroglobulin								
≤ 3,5 mg/L	70/80 (87,5 %)	1,87 [0,95; 1,87]	33/35 (94,3 %)	0,95 [0,95; 1,87]	0,42 [0,09; 2,05] p = 0,2755	0,93 [0,83; 1,04] p = 0,2079	-6,80% [-17,40%; 3,80%] p = 0,2081	0,47 [0,25; 0,86] p = 0,0151
> 3,5 mg/L	56/61 (91,8 %)	1,87 [0,95; 1,87]	26/30 (86,7 %)	0,95 [0,95; 1,87]	1,72 [0,43; 6,95] p = 0,4429	1,06 [0,90; 1,24] p = 0,4782	5,10% [-8,80%; 19,10%] p = 0,4713	0,60 [0,32; 1,14] p = 0,1201

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI] ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c
<p>a: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>b: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.</p> <p>c: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen. Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Rituximab an. p-Wert berechnet mittels Wald-Test.</p> <p>Abkürzungen: cm: Zentimeter; CTCAE: <i>Common Terminology Criteria of Adverse Events</i>; ECOG: <i>Eastern Cooperative Oncology Group Performance</i>; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; g: Gramm; HR: Hazard Ratio; IGHV: <i>Immunoglobulin heavy-chain variable region</i>; KI: Konfidenzintervall; l: Liter; mg: Milligramm; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: <i>Odds Ratio</i>; PT: <i>Preferred Term</i>; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte Ereignisse; vs.: <i>versus</i>.</p>								

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

Anhang 4-H Tabelle 4-107: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten) – ECOG-E1912-Studie

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI] ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c
Subgruppe: Geschlecht								
Männlich	3/101 (3,0 %)	NA [NA; NA]	4/45 (8,9 %)	NA [NA; NA]	0,31 [0,07; 1,47] p = 0,1235	0,33 [0,08; 1,43] p = 0,1398	-5,90 % [-14,90 %; 3,00 %] p = 0,1949	0,32 [0,07; 1,42] p = 0,1324
Weiblich	0/40 (0,0 %)	NA [NA; NA]	2/20 (10,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-10,00 % [-23,10 %; 3,10 %] p = 0,1360	NA [NA; NA] p = 0,9968
Subgruppe: Alter (Cut-Off 60 Jahre)								
< 60 Jahre	1/98 (1,0 %)	NA [NA; NA]	5/47 (10,6 %)	NA [NA; NA]	0,09 [0,01; 0,76] p = 0,0067	0,10 [0,01; 0,80] p = 0,0301	-9,60 % [-18,70 %; -0,60 %] p = 0,0370	0,09 [0,01; 0,73] p = 0,0249
≥ 60 Jahre	2/43 (4,7 %)	NA [NA; NA]	1/18 (5,6 %)	NA [NA; NA]	0,83 [0,07; 9,77] p = 0,8825	0,84 [0,08; 8,66] p = 0,8815	-0,90 % [-13,20 %; 11,40 %] p = 0,8855	0,85 [0,08; 9,50] p = 0,8944
Subgruppe: Alter (Cut-Off 65 Jahre)								
< 65 Jahre	2/136 (1,5 %)	NA [NA; NA]	5/62 (8,1 %)	NA [NA; NA]	0,17 [0,03; 0,90] p = 0,0201	0,18 [0,04; 0,91] p = 0,0385	-6,60 % [-13,70 %; 0,50 %] p = 0,0677	0,17 [0,03; 0,87] p = 0,0337
≥ 65 Jahre	1/5 (20,0 %)	NA [0,95; NA]	1/3 (33,3 %)	NA [1,87; NA]	0,50 [0,02; 12,90] p = 0,6933	0,60 [0,06; 6,44] p = 0,6732	-13,30 % [-77,20 %; 50,50 %] p = 0,6823	0,67 [0,04; 10,77] p = 0,7780

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI] ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c
Subgruppe: Ethnie								
Kaukasier	3/131 (2,3 %)	NA [NA; NA]	6/58 (10,3 %)	NA [NA; NA]	0,20 [0,05; 0,84] p = 0,0168	0,22 [0,06; 0,85] p = 0,0287	-8,10 % [-16,30 %; 0,20 %] p = 0,0555	0,20 [0,05; 0,82] p = 0,0256
Nicht-Kaukasier	0/10 (0,0 %)	NA [NA; NA]	0/7 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Subgruppe: ECOG Status								
0	1/78 (1,3 %)	NA [NA; NA]	3/39 (7,7 %)	NA [NA; NA]	0,16 [0,02; 1,55] p = 0,0733	0,17 [0,02; 1,55] p = 0,1153	-6,40 % [-15,10 %; 2,30 %] p = 0,1500	0,16 [0,02; 1,57] p = 0,1170
1-2	2/63 (3,2 %)	NA [NA; NA]	3/26 (11,5 %)	NA [NA; NA]	0,25 [0,04; 1,60] p = 0,1213	0,28 [0,05; 1,55] p = 0,1437	-8,40 % [-21,40 %; 4,70 %] p = 0,2080	0,23 [0,04; 1,41] p = 0,1124
Subgruppe: RAI Stadium								
0/I/II	3/117 (2,6 %)	NA [NA; NA]	5/56 (8,9 %)	NA [NA; NA]	0,27 [0,06; 1,17] p = 0,0629	0,29 [0,07; 1,16] p = 0,0797	-6,40 % [-14,40 %; 1,60 %] p = 0,1189	0,27 [0,06; 1,13] p = 0,0727
III/IV	0/24 (0,0 %)	NA [NA; NA]	1/9 (11,1 %)	NA [4,63; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-11,10 % [-31,60 %; 9,40 %] p = 0,2888	NA [NA; NA] p = 0,9981

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI] ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c
Subgruppe: Hämoglobin Status								
≤ 110 g/L	0/22 (0,0 %)	NA [NA; NA]	1/8 (12,5 %)	NA [0,95; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-12,50 % [-35,40 %; 10,40 %] p = 0,2850	NA [NA; NA] p = 0,9980
> 110 g/L	3/119 (2,5 %)	NA [NA; NA]	5/57 (8,8 %)	NA [NA; NA]	0,27 [0,06; 1,17] p = 0,0632	0,29 [0,07; 1,16] p = 0,0800	-6,30 % [-14,10 %; 1,60 %] p = 0,1193	0,27 [0,06; 1,12] p = 0,0704
Subgruppe: Deletion 11q								
Ja	1/37 (2,7 %)	NA [NA; NA]	1/15 (6,7 %)	NA [NA; NA]	0,39 [0,02; 6,65] p = 0,5048	0,41 [0,03; 6,07] p = 0,5132	-4,00 % [-17,60 %; 9,70 %] p = 0,5696	0,40 [0,02; 6,57] p = 0,5189
Nein	2/103 (1,9 %)	NA [NA; NA]	5/50 (10,0 %)	NA [NA; NA]	0,18 [0,03; 0,95] p = 0,0257	0,19 [0,04; 0,97] p = 0,0453	-8,10 % [-16,80 %; 0,70 %] p = 0,0705	0,18 [0,03; 0,91] p = 0,0387
Subgruppe: Bulky Disease								
< 5 cm	3/86 (3,5 %)	NA [NA; NA]	3/37 (8,1 %)	NA [NA; NA]	0,41 [0,08; 2,13] p = 0,2773	0,43 [0,09; 2,03] p = 0,2872	-4,60 % [-14,20 %; 5,00 %] p = 0,3462	0,40 [0,08; 2,02] p = 0,2703
≥ 5 cm	0/51 (0,0 %)	NA [NA; NA]	2/25 (8,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-8,00 % [-18,60 %; 2,60 %] p = 0,1404	NA [NA; NA] p = 0,9967

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI] ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c
Subgruppe: IGHV Status								
Mutiert	0/28 (0,0 %)	NA [NA; NA]	1/20 (5,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-5,00 % [-14,60 %; 4,60 %] p = 0,3049	NA [NA; NA] p = 0,9984
Unmutiert	3/98 (3,1 %)	NA [NA; NA]	4/32 (12,5 %)	NA [NA; NA]	0,22 [0,05; 1,05] p = 0,0408	0,24 [0,06; 1,04] p = 0,0560	-9,40 % [-21,40 %; 2,50 %] p = 0,1218	0,23 [0,05; 1,04] p = 0,0566
Subgruppe: High Risk: TP53 mutiert oder Deletion 11q oder IGHV unmutiert								
Ja	3/102 (2,9 %)	NA [NA; NA]	4/32 (12,5 %)	NA [NA; NA]	0,212 [0,045; 1,004] p = 0,0347	0,235 [0,056; 0,996] p = 0,0494	-9,6 % [-21,5 %; 2,4 %] p = 0,1160	0,222 [0,049; 1,000] p = 0,0500
Nein	0/39 (0,0 %)	NA [NA; NA]	2/33 (6,1 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-6,1 % [-14,2 %; 2,1 %] p = 0,1445	NA [NA; NA] p = 0,9964
Subgruppe: Beta-2 Mikroglobulin								
≤ 3,5 mg/L	2/80 (2,5 %)	NA [NA; NA]	3/35 (8,6 %)	NA [NA; NA]	0,274 [0,044; 1,715] p = 0,1436	0,292 [0,051; 1,669] p = 0,1663	-6,1 % [-16,0 %; 3,8 %] p = 0,2287	0,269 [0,044; 1,632] p = 0,1535
> 3,5 mg/L	1/61 (1,6 %)	NA [NA; NA]	3/30 (10,0 %)	NA [NA; NA]	0,150 [0,015; 1,509] p = 0,0689	0,164 [0,018; 1,510] p = 0,1105	-8,4 % [-19,6 %; 2,8 %] p = 0,1434	0,1541 [0,016; 1,485] p = 0,1055

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI] ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c
<p>a: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>b: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.</p> <p>c: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen. Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Rituximab an. p-Wert berechnet mittels Wald-Test.</p> <p>Abkürzungen: cm: Zentimeter; ECOG: <i>Eastern Cooperative Oncology Group Performance</i>; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; g: Gramm; HR: Hazard Ratio; IGHV: <i>Immunoglobulin heavy-chain variable region</i>; KI: Konfidenzintervall; l: Liter; mg: Milligramm; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: <i>Odds Ratio</i>; PT: <i>Preferred Term</i>; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte Ereignisse; vs.: <i>versus</i>.</p>								

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

Anhang 4-H Tabelle 4-108: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; UE, die zum Therapieabbruch führen (irgendeine Komponente) – ECOG-E1912-Studie

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
Subgruppe: Geschlecht								
Männlich	13/101 (12,9 %)	NA [NA; NA]	5/45 (11,1 %)	NA [NA; NA]	1,18 [0,40; 3,54] p = 0,7659	1,16 [0,44; 3,06] p = 0,7663	1,80 % [-9,50 %; 13,00 %] p = 0,7595	0,37 [0,10; 1,29] p = 0,1185
Weiblich	2/40 (5,0 %)	NA [NA; NA]	3/20 (15,0 %)	NA [NA; NA]	0,30 [0,05; 1,95] p = 0,1902	0,33 [0,06; 1,84] p = 0,2071	-10,00 % [-27,00 %; 7,00 %] p = 0,2502	0,15 [0,02; 1,50] p = 0,1079
Subgruppe: Alter (Cut-Off 60 Jahre)								
< 60 Jahre	9/98 (9,2 %)	NA [NA; NA]	5/47 (10,6 %)	NA [NA; NA]	0,85 [0,27; 2,69] p = 0,7821	0,86 [0,31; 2,43] p = 0,7810	-1,50 % [-12,00 %; 9,10 %] p = 0,7861	0,21 [0,05; 0,91] p = 0,0371
≥ 60 Jahre	6/43 (14,0 %)	NA [NA; NA]	3/18 (16,7 %)	NA [NA; NA]	0,81 [0,18; 3,67] p = 0,7870	0,84 [0,23; 2,99] p = 0,7842	-2,70 % [-22,80 %; 17,40 %] p = 0,7913	0,41 [0,08; 2,05] p = 0,2761
Subgruppe: Alter (Cut-Off 65 Jahre)								
< 65 Jahre	14/136 (10,3 %)	NA [NA; NA]	7/62 (11,3 %)	NA [NA; NA]	0,90 [0,34; 2,36] p = 0,8332	0,91 [0,39; 2,15] p = 0,8325	-1,00 % [-10,40 %; 8,40 %] p = 0,8352	0,27 [0,09; 0,87] p = 0,0276
≥ 65 Jahre	1/5 (20,0 %)	NA [0,95; NA]	1/3 (33,3 %)	NA [1,87; NA]	0,50 [0,02; 12,90] p = 0,6933	0,60 [0,06; 6,44] p = 0,6732	-13,30 % [-77,20 %; 50,50 %] p = 0,6823	0,67 [0,04; 10,77] p = 0,7780

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
Subgruppe: Ethnie								
Kaukasier	15/131 (11,5 %)	NA [NA; NA]	8/58 (13,8 %)	NA [NA; NA]	0,81 [0,32; 2,03] p = 0,6504	0,83 [0,37; 1,85] p = 0,6485	-2,30 % [-12,80 %; 8,10 %] p = 0,6593	0,28 [0,10; 0,81] p = 0,0196
Nicht-Kaukasier	0/10 (0,0 %)	NA [NA; NA]	0/7 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Subgruppe: ECOG Status								
0	8/78 (10,3 %)	NA [NA; NA]	5/39 (12,8 %)	NA [NA; NA]	0,78 [0,24; 2,56] p = 0,6787	0,80 [0,28; 2,28] p = 0,6768	-2,60 % [-15,00 %; 9,90 %] p = 0,6869	0,22 [0,05; 1,01] p = 0,0510
1-2	7/63 (11,1 %)	NA [NA; NA]	3/26 (11,5 %)	NA [NA; NA]	0,96 [0,23; 4,03] p = 0,9540	0,96 [0,27; 3,44] p = 0,9537	-0,40 % [-15,00 %; 14,10 %] p = 0,9540	0,38 [0,08; 1,81] p = 0,2228
Subgruppe: RAI Stadium								
0/II	14/117 (12,0 %)	NA [NA; NA]	6/56 (10,7 %)	NA [NA; NA]	1,13 [0,41; 3,12] p = 0,8102	1,12 [0,45; 2,75] p = 0,8102	1,30 % [-8,80 %; 11,30 %] p = 0,8064	0,39 [0,12; 1,24] p = 0,1106
III/IV	1/24 (4,2 %)	NA [NA; NA]	2/9 (22,2 %)	NA [2,79; NA]	0,15 [0,01; 1,94] p = 0,1136	0,19 [0,02; 1,82] p = 0,1492	-18,10 % [-46,40 %; 10,30 %] p = 0,2113	0,08 [0,01; 1,16] p = 0,0637

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
Subgruppe: Hämoglobin Status								
≤ 110 g/L	1/22 (4,5 %)	NA [NA; NA]	1/8 (12,5 %)	NA [0,95; NA]	0,33 [0,02; 6,06] p = 0,4476	0,36 [0,03; 5,15] p = 0,4545	-8,00 % [-32,50 %; 16,60 %] p = 0,5248	0,13 [0,01; 3,03] p = 0,2052
> 110 g/L	14/119 (11,8 %)	NA [NA; NA]	7/57 (12,3 %)	NA [NA; NA]	0,95 [0,36; 2,51] p = 0,9215	0,96 [0,41; 2,24] p = 0,9212	-0,50 % [-10,80 %; 9,80 %] p = 0,9218	0,33 [0,11; 1,02] p = 0,0538
Subgruppe: Deletion 11q								
Ja	6/37 (16,2 %)	NA [NA; NA]	2/15 (13,3 %)	NA [NA; NA]	1,26 [0,22; 7,07] p = 0,7960	1,22 [0,28; 5,36] p = 0,7959	2,90 % [-18,00 %; 23,80 %] p = 0,7869	0,19 [0,02; 2,13] p = 0,1784
Nein	9/103 (8,7 %)	NA [NA; NA]	6/50 (12,0 %)	NA [NA; NA]	0,70 [0,23; 2,10] p = 0,5258	0,73 [0,27; 1,93] p = 0,5242	-3,30 % [-13,80 %; 7,30 %] p = 0,5437	0,33 [0,10; 1,10] p = 0,0702
Subgruppe: Bulky Disease								
< 5 cm	9/86 (10,5 %)	NA [NA; NA]	3/37 (8,1 %)	NA [NA; NA]	1,32 [0,34; 5,20] p = 0,6874	1,29 [0,37; 4,50] p = 0,6887	2,40 % [-8,60 %; 13,30 %] p = 0,6722	0,60 [0,14; 2,56] p = 0,4865
≥ 5 cm	6/51 (11,8 %)	NA [NA; NA]	3/25 (12,0 %)	NA [NA; NA]	0,98 [0,22; 4,28] p = 0,9764	0,98 [0,27; 3,60] p = 0,9762	-0,20 % [-15,70 %; 15,30 %] p = 0,9763	0,15 [0,02; 1,48] p = 0,1049

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
Subgruppe: IGHV Status								
Mutiert	3/28 (10,7 %)	NA [NA; NA]	2/20 (10,0 %)	NA [NA; NA]	1,08 [0,16; 7,14] p = 0,9370	1,07 [0,20; 5,83] p = 0,9364	0,70 % [-16,70 %; 18,20 %] p = 0,9360	NA [NA; NA] p = 0,9965
Unmutiert	11/98 (11,2 %)	NA [NA; NA]	5/32 (15,6 %)	NA [NA; NA]	0,68 [0,22; 2,14] p = 0,5122	0,72 [0,27; 1,91] p = 0,5078	-4,40 % [-18,40 %; 9,60 %] p = 0,5392	0,30 [0,09; 1,07] p = 0,0629
Subgruppe: High Risk: TP53 mutiert oder Deletion 11q oder IGHV unmutiert								
Ja	12/102 (11,8 %)	NA [NA; NA]	5/32 (15,6 %)	NA [NA; NA]	0,720 [0,0,233; 2,225] p = 0,5685	0,753 [0,287; 1,976] p = 0,5643	-3,9 % [-17,9 %; 10,2 %] p = 0,5902	0,293 [0,084; 1,023] p = 0,0542
Nein	3/39 (7,7 %)	NA [NA; NA]	3/33 (9,1 %)	NA [NA; NA]	0,833 [0,157; 4,436] p = 0,8318	0,846 [0,183; 3,914] 0,8307	-1,4 % [-14,3 %; 11,5 %]; p = 0,8316	0,149 [0,015; 1,488] p = 0,1048
Subgruppe: Beta-2 Mikroglobulin								
≤ 3,5 mg/L	10/80 (12,5 %)	NA [NA; NA]	5/35 (14,3 %)	NA [NA; NA]	0,857 [0,270; 2722]; p = 0,7945	0,875 [0,323; 2,372] p = 0,7930	-1,8 % [-15,5 %; 11,9 %] p = 0,7979	0,283 [0,075; 1,073]; p = 0,0634
> 3,5 mg/L	5/61 (8,2 %)	NA [NA; NA]	3/30 (10,0 %)	NA [NA; NA]	0,804 [0,179; 3,613] p = 0,7764	0,820 [0,210; 3,203] p = 0,7749	-1,8 % [-14,6 %; 10,9 %]; p = 0,7817	0,305 [0,051; 1,836]; p = 0,1950

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
<p>a: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>b: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.</p> <p>c: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen. Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Rituximab an. p-Wert berechnet mittels Wald-Test.</p> <p>Abkürzungen: cm: Zentimeter; ECOG: <i>Eastern Cooperative Oncology Group Performance</i>; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; g: Gramm; HR: Hazard Ratio; IGHV: <i>Immunoglobulin heavy-chain variable region</i>; KI: Konfidenzintervall; l: Liter; mg: Milligramm; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: <i>Odds Ratio</i>; PT: <i>Preferred Term</i>; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte Ereignisse; vs.: <i>versus</i>.</p>								

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

Anhang 4-H Tabelle 4-109: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *UE: andere bösartige Erkrankungen* – ECOG-E1912-Studie

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs, FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
Subgruppe: Geschlecht								
Männlich	12/101 (11,9 %)	NA [NA; NA] - ^d	5/45 (11,1 %)	NA [NA; NA] - ^d	1,079 [0,356; 3,266] p = 0,8938	1,069 [0,400; 2,856] p = 0,8936	0,8 % [-10,4 %; 11,9 %] p = 0,8922	NA [NA; NA] - ^d
Weiblich	1/40 (2,5 %)	NA [NA; NA] - ^d	3/20 (15,0 %)	NA [NA; NA] - ^d	0,145 [0,014; 1,499] p = 0,0696	0,167 [0,018; 1,502] p = 0,1102	-12,5 % [-28,9 %; 3,9 %] p = 0,1347	NA [NA; NA] - ^d
Subgruppe: Alter (Cut-Off 60 Jahre)								
< 60 Jahre	8/98 (8,2 %)	NA [NA; NA] - ^d	6/47 (12,8 %)	NA [NA; NA] - ^d	0,607 [0,198; 1,864] p = 0,3814	0,639 [0,235; 1,738] p = 0,3807	-4,6 % [-15,6 %; 6,4 %] p = 0,4110	NA [NA; NA] - ^d
≥ 60 Jahre	5/43 (11,6 %)	NA [NA; NA] - ^d	2/18 (11,1 %)	NA [NA; NA] - ^d	1,053 [0,185; 6,002] p = 0,9543	1,047 [0,223; 4,905] p = 0,9540	0,5 % [-16,9 %; 17,9 %] p = 0,9536	NA [NA; NA] - ^d
Subgruppe: Alter (Cut-Off 65 Jahre)								
< 65 Jahre	11/136 (8,1 %)	NA [NA; NA] - ^d	7/62 (11,3 %)	NA [NA; NA] - ^d	0,691 [0,255; 1,878] p = 0,4684	0,716 [0,292; 1,760] p = 0,4670	-3,2 % [-12,3 %; 5,9 %] p = 0,4910	NA [NA; NA] - ^d
≥ 65 Jahre	2/5 (40,0 %)	NA [NA; NA] - ^d	1/3 (33,3 %)	NA [NA; NA] - ^d	1,333 [0,067; 26,618] p = 0,8600	1,200 [0,175; 8,243] p = 0,8529	6,7 % [-61,8 %; 75,1 %] p = 0,8487	NA [NA; NA] - ^d

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs, FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
Subgruppe: Ethnie								
Kaukasier	13/131 (9,9 %)	NA [NA; NA] _{-d}	8/58 (13,8 %)	NA [NA; NA] _{-d}	0,689 [0,269; 1,764] p = 0,4362	0,719 [0,315; 1,641] p = 0,4339	-3,9 % [-14,1 %; 6,4 %] p = 0,4591	NA [NA; NA] _{-d}
Nicht-Kaukasier	0/10 (0,0 %)	NA [NA; NA] _{-d}	0/7 (0,0 %)	NA [NA; NA] _{-d}	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] _{-d}
Subgruppe: ECOG Status								
0	9/78 (11,5 %)	NA [NA; NA] _{-d}	6/39 (15,4 %)	NA [NA; NA] _{-d}	0,717 [0,236; 2,184] p = 0,5592	0,750 [0,288; 1,956] p = 0,5565	-3,8 % [-17,2 %; 9,5 %] p = 0,5726	NA [NA; NA] _{-d}
1-2	4/63 (6,3 %)	NA [NA; NA] _{-d}	2/26 (7,7 %)	NA [NA; NA] _{-d}	0,814 [0,140; 4,740] p = 0,8193	0,825 [0,161; 4,233] p = 0,8180	-1,3 % [-13,2 %; 10,5 %] p = 0,8247	NA [NA; NA] _{-d}
Subgruppe: RAI Stadium								
0/I/II	13/117 (11,1 %)	NA [NA; NA] _{-d}	7/56 (12,5 %)	NA [NA; NA] _{-d}	0,875 [0,329; 2,330] p = 0,7898	0,889 [0,375; 2,105] p = 0,7888	-1,4 % [-11,8 %; 9,0 %] p = 0,7929	NA [NA; NA] _{-d}
III/IV	0/24 (0,0 %)	NA [NA; NA] _{-d}	1/9 (11,1 %)	NA [NA; NA] _{-d}	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-11,1 % [-31,6 %; 9,4 %] p = 0,2888	NA [NA; NA] _{-d}

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs, FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
Subgruppe: Hämoglobin Status								
≤ 110 g/L	1/22 (4,5 %)	NA [NA; NA] _{-d}	3/8 (37,5 %)	NA [NA; NA] _{-d}	0,079 [0,007; 0,933] p = 0,0210	0,121 [0,015; 1,003] p = 0,0504	-33,0 % [-67,6 %; 1,7 %] p = 0,0624	NA [NA; NA] _{-d}
> 110 g/L	12/119 (10,1 %)	NA [NA; NA] _{-d}	5/57 (8,8 %)	NA [NA; NA] _{-d}	1,166 [0,390; 3,485] p = 0,7833	1,150 [0,425; 3,107] p = 0,7835	1,3 % [-7,8 %; 10,4 %] p = 0,7780	NA [NA; NA] _{-d}
Subgruppe: Deletion 11q								
Ja	5/37 (13,5 %)	NA [NA; NA] _{-d}	4/15 (26,7 %)	NA [NA; NA] _{-d}	0,430 [0,098; 1,892] p = 0,2606	0,507 [0,157; 1,633] p = 0,2548	-13,2 % [-38,1 %; 11,8 %] p = 0,3013	NA [NA; NA] _{-d}
Nein	8/103 (7,8 %)	NA [NA; NA] _{-d}	4/50 (8,0 %)	NA [NA; NA] _{-d}	0,968 [0,277; 3,383] p = 0,9600	0,971 [0,307; 3,071] p = 0,9599	-0,2 % [-9,4 %; 8,9 %] p = 0,9601	NA [NA; NA] _{-d}
Subgruppe: Bulky Disease								
< 5 cm	8/86 (9,3 %)	NA [NA; NA] _{-d}	3/37 (8,1 %)	NA [NA; NA] _{-d}	1,162 [0,290; 4,651] p = 0,8321	1,147 [0,322; 4,084] p = 0,8320	1,2 % [-9,5 %; 11,9 %] p = 0,8273	NA [NA; NA] _{-d}
≥ 5 cm	5/51 (9,8 %)	NA [NA; NA] _{-d}	4/25 (16,0 %)	NA [NA; NA] _{-d}	0,571 [0,139; 2,343] p = 0,4352	0,613 [0,180; 2,085] p = 0,4331	-6,2 % [-22,7 %; 10,3 %] p = 0,4624	NA [NA; NA] _{-d}

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs, FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
Subgruppe: IGHV Status								
Mutiert	1/28 (3,6 %)	NA [NA; NA] _{-d}	1/20 (5,0 %)	NA [NA; NA] _{-d}	0,704 [0,041; 11,964] p = 0,8091	0,714 [0,047; 10,754] p = 0,8079	-1,4 % [-13,2 %; 10,3 %] p = 0,8119	NA [NA; NA] _{-d}
Unmutiert	12/98 (12,2 %)	NA [NA; NA] _{-d}	6/32 (18,8 %)	NA [NA; NA] _{-d}	0,605 [0,207; 1,769] p = 0,3568	0,653 [0,267; 1,598] p = 0,3508	-6,5 % [-21,5 %; 8,5 %] p = 0,3953	NA [NA; NA] _{-d}
Subgruppe: High Risk: TP 53 mutiert oder Deletion 11q oder IGHV unmutiert								
Ja	12/102 (11,8 %)	NA [NA; NA] _{-d}	6/32 (18,8 %)	NA [NA; NA] _{-d}	0,578 [0,198; 1,689] p = 0,3138	0,627 [0,256; 1,537] p = 0,3079	-7,0 % [-21,9 %; 7,9 %] p = 0,3581	NA [NA; NA] _{-d}
Nein	1/39 (2,6 %)	NA [NA; NA] _{-d}	2/33 (6,1 %)	NA [NA; NA] _{-d}	0,408 [0,035; 4,712] p = 0,4626	0,423 [0,040; 4,460] p = 0,4741	-3,5 % [-13,0 %; 6,0 %] p = 0,4722	NA [NA; NA] _{-d}
Subgruppe: Beta-2 Mikroglobulin								
≤ 3,5 mg/L	7/80 (8,8 %)	NA [NA; NA] _{-d}	2/35 (5,7 %)	NA [NA; NA] _{-d}	1,582 [0,312; 8,030] p = 0,5787	1,531 [0,335; 7,004] p = 0,5828	3,0 % [-6,8 %; 12,9 %] p = 0,5467	NA [NA; NA] _{-d}
> 3,5 mg/L	6/61 (9,8 %)	NA [NA; NA] _{-d}	6/30 (20,0 %)	NA [NA; NA] _{-d}	0,436 [0,128; 1,491] p = 0,1803	0,492 [0,173; 1,397] p = 0,1827	-10,2 % [-26,3 %; 6,0 %] p = 0,2173	NA [NA; NA] _{-d}

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs, FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
<p>a: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>b: Odds Ratio (inkl, 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl, 95 %-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl, 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.</p> <p>c: Hazard Ratio (inkl, 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen, Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Rituximab an, p-Wert berechnet mittels Wald-Test.</p> <p>d: Aufgrund der vergleichbaren Beobachtungsdauern in beiden Studienarmen erfolgte keine Berechnung von Median und Hazard Ratio.</p> <p>Abkürzungen: cm: Zentimeter; ECOG: <i>Eastern Cooperative Oncology Group Performance</i>; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; g: Gramm; HR: Hazard Ratio; IGHV: <i>Immunoglobulin heavy-chain variable region</i>; KI: Konfidenzintervall; l: Liter; mg: Milligramm; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: <i>Odds Ratio</i>; PT: <i>Preferred Term</i>; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte Ereignisse; vs.: <i>versus</i>.</p>								

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

Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (schwere Blutungen) – RCTAnhang 4-H Tabelle 4-110: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Jegliche UE von besonderem Interesse (schwere Blutungen)* – ECOG-E1912-Studie

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
Subgruppe: Geschlecht								
Männlich	2/101 (2,0 %)	NA [NA; NA]	0/45 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,00 % [-0,70 %; 4,70 %] p = 0,1532	NA [NA; NA] NA
Weiblich	1/40 (2,5 %)	NA [NA; NA]	0/20 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,50 % [-2,30 %; 7,30 %] p = 0,3112	NA [NA; NA] NA
Subgruppe: Alter (Cut-Off 60 Jahre)								
< 60 Jahre	3/98 (3,1 %)	NA [NA; NA]	0/47 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	3,10 % [-0,30 %; 6,50 %] p = 0,0785	NA [NA; NA] NA
≥ 60 Jahre	0/43 (0,0 %)	NA [NA; NA]	0/18 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Subgruppe: Alter (Cut-Off 65 Jahre)								
< 65 Jahre	3/136 (2,2 %)	NA [NA; NA]	0/62 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,20 % [-0,30 %; 4,70 %] p = 0,0799	NA [NA; NA] NA
≥ 65 Jahre	0/5 (0,0 %)	NA [NA; NA]	0/3 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
Subgruppe: Ethnie								
Kaukasier	3/131 (2,3 %)	NA [NA; NA]	0/58 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,30 % [-0,30 %; 4,90 %] p = 0,0797	NA [NA; NA] NA
Nicht-Kaukasier	0/10 (0,0 %)	NA [NA; NA]	0/7 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Subgruppe: ECOG Status								
0	2/78 (2,6 %)	NA [NA; NA]	0/39 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,60 % [-0,90 %; 6,10 %] p = 0,1519	NA [NA; NA] NA
1-2	1/63 (1,6 %)	NA [NA; NA]	0/26 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,60 % [-1,50 %; 4,70 %] p = 0,3134	NA [NA; NA] NA
Subgruppe: RAI Stadium								
0/I/II	1/117 (0,9 %)	NA [NA; NA]	0/56 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,90 % [-0,80 %; 2,50 %] p = 0,3152	NA [NA; NA] NA
III/IV	2/24 (8,3 %)	NA [NA; NA]	0/9 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	8,30 % [-2,70 %; 19,40 %] p = 0,1396	NA [NA; NA] NA

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
Subgruppe: Hämoglobin Status								
≤ 110 g/L	1/22 (4,5 %)	NA [NA; NA]	0/8 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,50 % [-4,20 %; 13,20 %] p = 0,3060	NA [NA; NA] NA
> 110 g/L	2/119 (1,7 %)	NA [NA; NA]	0/57 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,70 % [-0,60 %; 4,00 %] p = 0,1538	NA [NA; NA] NA
Subgruppe: Deletion 11q								
Ja	1/37 (2,7 %)	NA [NA; NA]	0/15 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,70 % [-2,50 %; 7,90 %] p = 0,3107	NA [NA; NA] NA
Nein	2/103 (1,9 %)	NA [NA; NA]	0/50 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,90 % [-0,70 %; 4,60 %] p = 0,1532	NA [NA; NA] NA
Subgruppe: Bulky Disease								
< 5 cm	2/86 (2,3 %)	NA [NA; NA]	0/37 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,30 % [-0,90 %; 5,50 %] p = 0,1524	NA [NA; NA] NA
≥ 5 cm	1/51 (2,0 %)	NA [NA; NA]	0/25 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,00 % [-1,80 %; 5,80 %] p = 0,3125	NA [NA; NA] NA

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
Subgruppe: IGHV Status								
Mutiert	0/28 (0,0 %)	NA [NA; NA]	0/20 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Unmutiert	3/98 (3,1 %)	NA [NA; NA]	0/32 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	3,10 % [-0,30 %; 6,50 %] p = 0,0785	NA [NA; NA] NA
Subgruppe: High Risk: TP 53 mutiert oder Deletion 11q oder IGHV unmutiert								
Ja	3/102 (2,9 %)	NA [NA; NA]	0/32 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,90 % [-0,30 %; 6,20 %] p = 0,0787	NA [NA; NA] NA
Nein	0/39 (0,0 %)	NA [NA; NA]	0/33 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Subgruppe: Beta-2 Mikroglobulin								
≤ 3,5 mg/L	1/80 (1,3 %)	NA [NA; NA]	0/35 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,30 % [-1,20 %; 3,70 %] p = 0,3143	NA [NA; NA] NA
> 3,5 mg/L	2/61 (3,3 %)	NA [NA; NA]	0/30 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	3,30 % [-1,20 %; 7,70 %] p = 0,1504	NA [NA; NA] NA

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
<p>a: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>b: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.</p> <p>c: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen. Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Rituximab an. p-Wert berechnet mittels Wald-Test.</p> <p>Abkürzungen: cm: Zentimeter; ECOG: <i>Eastern Cooperative Oncology Group Performance</i>; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; g: Gramm; HR: Hazard Ratio; IGHV: <i>Immunoglobulin heavy-chain variable region</i>; KI: Konfidenzintervall; l: Liter; mg: Milligramm; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: <i>Odds Ratio</i>; PT: <i>Preferred Term</i>; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte Ereignisse; vs.: <i>versus</i>.</p>								

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

Anhang 4-H Tabelle 4-111: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Schwere UE von besonderem Interesse (CTCAE ≥ 3) (schwere Blutungen)* – ECOG-E1912-Studie

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N(%)	Median [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
Subgruppe: Geschlecht								
Männlich	1/101 (1,0 %)	NA [NA; NA]	0/45 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,00 % [-0,90 %; 2,90 %] p = 0,3149	NA [NA; NA] NA
Weiblich	0/40 (0,0 %)	NA [NA; NA]	0/20 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Subgruppe: Alter (Cut-Off 60 Jahre)								
< 60 Jahre	1/98 (1,0 %)	NA [NA; NA]	0/47 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,00 % [-1,00 %; 3,00 %] p = 0,3148	NA [NA; NA] NA
≥ 60 Jahre	0/43 (0,0 %)	NA [NA; NA]	0/18 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Subgruppe: Alter (Cut-Off 65 Jahre)								
< 65 Jahre	1/136 (0,7 %)	NA [NA; NA]	0/62 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,70 % [-0,70 %; 2,20 %] p = 0,3155	NA [NA; NA] NA
≥ 65 Jahre	0/5 (0,0 %)	NA [NA; NA]	0/3 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N(%)	Median [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
Subgruppe: Ethnie								
Kaukasier	1/131 (0,8 %)	NA [NA; NA]	0/58 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,80 % [-0,70 %; 2,30 %] p = 0,3154	NA [NA; NA] NA
Nicht-Kaukasier	0/10 (0,0 %)	NA [NA; NA]	0/7 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Subgruppe: ECOG Status								
0	1/78 (1,3 %)	NA [NA; NA]	0/39 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,30 % [-1,20 %; 3,80 %] p = 0,3142	NA [NA; NA] NA
1-2	0/63 (0,0 %)	NA [NA; NA]	0/26 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Subgruppe: RAI Stadium								
0/II	0/117 (0,0 %)	NA [NA; NA]	0/56 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
III/IV	1/24 (4,2 %)	NA [NA; NA]	0/9 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,20 % [-3,80 %; 12,20 %] p = 0,3070	NA [NA; NA] NA

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N(%)	Median [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
Subgruppe: Hämoglobin Status								
≤ 110 g/L	0/22 (0,0 %)	NA [NA; NA]	0/8 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
> 110 g/L	1/119 (0,8 %)	NA [NA; NA]	0/57 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,80 % [-0,80 %; 2,50 %] p = 0,3153	NA [NA; NA] NA
Subgruppe: Deletion 11q								
Ja	1/37 (2,7 %)	NA [NA; NA]	0/15 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,70 % [-2,50 %; 7,90 %] p = 0,3107	NA [NA; NA] NA
Nein	0/103 (0,0 %)	NA [NA; NA]	0/50 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Subgruppe: Bulky Disease								
< 5 cm	0/86 (0,0 %)	NA [NA; NA]	0/37 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
≥ 5 cm	1/51 (2,0 %)	NA [NA; NA]	0/25 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,00 % [-1,80 %; 5,80 %] p = 0,3125	NA [NA; NA] NA

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N(%)	Median [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
Subgruppe: IGHV Status								
Mutiert	0/28 (0,0 %)	NA [NA; NA]	0/20 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Unmutiert	1/98 (1,0 %)	NA [NA; NA]	0/32 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,00 % [-1,00 %; 3,00 %] p = 0,3148	NA [NA; NA] NA
Subgruppe: High Risk: TP 53 mutiert oder Deletion 11q oder IGHV unmutiert								
Ja	1/102 (1,0 %)	NA [NA; NA]	0/32 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,00 % [-0,90 %; 2,90 %] p = 0,3149	NA [NA; NA] NA
Nein	0/39 (0,0 %)	NA [NA; NA]	0/33 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Subgruppe: Beta-2 Mikroglobulin								
≤ 3,5 mg/L	0/80 (0,0 %)	NA [NA; NA]	0/35 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
> 3,5 mg/L	1/61 (1,6 %)	NA [NA; NA]	0/30 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,60 % [-1,50 %; 4,80 %] p = 0,3133	NA [NA; NA] NA

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N(%)	Median [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
<p>a: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>b: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.</p> <p>c: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen. Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Rituximab an. p-Wert berechnet mittels Wald-Test.</p> <p>Abkürzungen: cm: Zentimeter; CTCAE: <i>Common Terminology Criteria of Adverse Events</i>; ECOG: <i>Eastern Cooperative Oncology Group Performance</i>; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; g: Gramm; HR: Hazard Ratio; IGHV: <i>Immunoglobulin heavy-chain variable region</i>; KI: Konfidenzintervall; l: Liter; mg: Milligramm; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: <i>Odds Ratio</i>; PT: <i>Preferred Term</i>; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte Ereignisse; vs.: <i>versus</i>.</p>								

In der ECOG-E1912-Studie sind in der Teilpopulation der FCR-geeigneten Patienten keine unerwünschten Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen, von besonderem Interesse (schwere Blutungen) aufgetreten. Demgemäß werden keine Subgruppenanalysen dargestellt.

Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse – SOC und PT – RCT

Anhang 4-H Tabelle 4-112: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Jegliche UE* – Signifikante SOC und PT (MedDRA) – ECOG-E1912-Studie

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
SOC: Untersuchungen (Jegliches UE), Subgruppe: Alter (Cut-Off 65 Jahre)								
< 65 Jahre	125/136 (91,9 %)	0,95 [0,95; 1,87]	60/62 (96,8 %)	0,95 [NA; NA]	0,38 [0,08; 1,76] p = 0,2013	0,95 [0,89; 1,02] p = 0,1342	-4,90 % [-11,20 %; 1,50 %] p = 0,1335	0,34 [0,19; 0,62] p = 0,0004
≥ 65 Jahre	4/5 (80,0 %)	0,95 [0,95; 2,79]	3/3 (100,0 %)	0,95 [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	0,80 [0,52; 1,24] p = 0,3183	-20,00 % [-55,10 %; 15,10 %] p = 0,2635	NA [NA; NA] p = 0,9979
SOC: Untersuchungen (Jegliches UE), Subgruppe: Ethnie								
Kaukasier	119/131 (90,8 %)	0,95 [0,95; 1,87]	57/58 (98,3 %)	0,95 [NA; NA]	0,17 [0,02; 1,37] p = 0,0632	0,92 [0,87; 0,99] p = 0,0163	-7,40 % [-13,40 %; -1,50 %] p = 0,0146	0,26 [0,14; 0,50] p < 0,0001
Nicht-Kaukasier	10/10 (100,0 %)	0,95 [0,95; 1,87]	6/7 (85,7 %)	0,95 [0,95; 1,87]	NA [NA; NA] NA	1,17 [0,86; 1,58] p = 0,3178	14,30 % [-11,60 %; 40,20 %] p = 0,2801	1,59 [0,26; 9,72] p = 0,6152
SOC: Untersuchungen (Jegliches UE), Subgruppe: Hämoglobin Status								
> 110 g/L	108/119 (90,8 %)	0,95 [0,95; 1,87]	55/57 (96,5 %)	0,95 [NA; NA]	0,36 [0,08; 1,67] p = 0,1747	0,94 [0,87; 1,01] p = 0,1129	-5,70 % [-12,80 %; 1,30 %] p = 0,1116	0,35 [0,19; 0,66] p = 0,0011
≤ 110 g/L	21/22 (95,5 %)	1,41 [0,95; 1,87]	8/8 (100,0 %)	0,95 [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	0,95 [0,87; 1,05] p = 0,3173	-4,50 % [-13,20 %; 4,20 %] p = 0,3060	0,13 [0,01; 1,15] p = 0,0665

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
SOC: Untersuchungen (Jegliches UE), Subgruppe: RAI Stadium								
0/II	107/117 (91,5 %)	0,95 [0,95; 1,87]	54/56 (96,4 %)	0,95 [NA; NA]	0,40 [0,08; 1,87] p = 0,2295	0,95 [0,88; 1,02] p = 0,1656	-5,00 % [-12,00 %; 2,00 %] p = 0,1648	0,37 [0,20; 0,68] p = 0,0016
III/IV	22/24 (91,7 %)	1,41 [0,95; 1,87]	9/9 (100,0 %)	0,95 [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	0,92 [0,81; 1,03] p = 0,1574	-8,30 % [-19,40 %; 2,70 %] p = 0,1396	0,12 [0,01; 1,02] p = 0,0527
SOC: Untersuchungen (Jegliches UE), Subgruppe: Deletion 11q								
Nein	95/103 (92,2 %)	0,95 [0,95; 1,87]	48/50 (96,0 %)	0,95 [NA; NA]	0,49 [0,10; 2,42] p = 0,3781	0,96 [0,89; 1,04] p = 0,3245	-3,80 % [-11,30 %; 3,70 %] p = 0,3248	0,34 [0,17; 0,64] p = 0,0010
Ja	34/37 (91,9 %)	0,95 [0,95; 1,87]	15/15 (100,0 %)	0,95 [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	0,92 [0,83; 1,01] p = 0,0834	-8,10 % [-16,90 %; 0,70 %] p = 0,0708	0,35 [0,09; 1,38] p = 0,1336
SOC: Untersuchungen (Jegliches UE), Subgruppe: Geschlecht								
Männlich	92/101 (91,1 %)	0,95 [0,95; 1,87]	43/45 (95,6 %)	0,95 [NA; NA]	0,47 [0,10; 2,29] p = 0,3467	0,95 [0,87; 1,04] p = 0,2847	-4,50 % [-12,70 %; 3,70 %] p = 0,2853	0,45 [0,23; 0,88] p = 0,0189
Weiblich	37/40 (92,5 %)	1,87 [0,95; 1,87]	20/20 (100,0 %)	0,95 [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	0,93 [0,85; 1,01] p = 0,0833	-7,50 % [-15,70 %; 0,70 %] p = 0,0717	0,13 [0,04; 0,49] p = 0,0027
SOC: Untersuchungen (Jegliches UE), Subgruppe: High Risk: TP 53 mutiert oder Deletion 11q oder IGHV unmutiert								
Ja	94/102 (92,2 %)	0,95 [0,95; 1,87]	31/32 (96,9 %)	0,95 [NA; NA]	0,38 [0,05; 3,15] p = 0,3540	0,95 [0,88; 1,03] p = 0,2447	-4,70 % [-12,70 %; 3,30 %] p = 0,2461	0,35 [0,15; 0,79] p = 0,0119
Nein	35/39 (89,7 %)	0,95 [0,95; 1,87]	32/33 (97,0 %)	0,95 [NA; NA]	0,27 [0,03; 2,58] p = 0,2327	0,93 [0,82; 1,05] p = 0,2136	-7,20 % [-18,40 %; 3,90 %] p = 0,2050	0,31 [0,13; 0,71] p = 0,0061

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
SOC: Untersuchungen (Jegliches UE), Subgruppe: IGHV Status								
Unmutiert	90/98 (91,8 %)	0,95 [0,95; 1,87]	31/32 (96,9 %)	0,95 [NA; NA]	0,36 [0,04; 3,02] p = 0,3315	0,95 [0,87; 1,03] p = 0,2223	-5,00 % [-13,10 %; 3,10 %] p = 0,2232	0,34 [0,15; 0,77] p = 0,0099
Mutiert	25/28 (89,3 %)	1,87 [0,95; 1,87]	19/20 (95,0 %)	0,95 [NA; NA]	0,44 [0,04; 4,55] p = 0,4847	0,94 [0,80; 1,11] p = 0,4557	-5,70 % [-20,60 %; 9,20 %] p = 0,4527	0,26 [0,08; 0,80] p = 0,0189
SOC: Untersuchungen (Jegliches UE), Subgruppe: Alter (Cut-Off 60 Jahre)								
< 60 Jahre	91/98 (92,9 %)	0,95 [0,95; 1,87]	45/47 (95,7 %)	0,95 [NA; NA]	0,58 [0,12; 2,90] p = 0,5015	0,97 [0,89; 1,05] p = 0,4616	-2,90 % [-10,60 %; 4,80 %] p = 0,4624	0,41 [0,21; 0,80] p = 0,0088
≥ 60 Jahre	38/43 (88,4 %)	1,87 [0,95; 1,87]	18/18 (100,0 %)	0,95 [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	0,88 [0,79; 0,98] p = 0,0254	-11,60 % [-21,20 %; -2,00 %] p = 0,0174	0,16 [0,04; 0,61] p = 0,0070
SOC: Untersuchungen (Jegliches UE), Subgruppe: Bulky Disease								
< 5 cm	76/86 (88,4 %)	1,87 [0,95; 1,87]	36/37 (97,3 %)	0,95 [NA; NA]	0,21 [0,03; 1,71] p = 0,1131	0,91 [0,83; 1,00] p = 0,0439	-8,90 % [-17,50 %; -0,40 %] p = 0,0409	0,23 [0,11; 0,51] p = 0,0002
≥ 5 cm	49/51 (96,1 %)	0,95 [NA; NA]	24/25 (96,0 %)	0,95 [NA; NA]	1,02 [0,09; 11,82] p = 0,9869	1,00 [0,91; 1,10] p = 0,9869	0,10 % [-9,30 %; 9,40 %] p = 0,9869	0,75 [0,29; 1,97] p = 0,5623
SOC: Untersuchungen (Jegliches UE), Subgruppe: Beta-2 Mikroglobulin								
≤ 3,5 mg/L	72/80 (90,0 %)	0,95 [0,95; 1,87]	35/35 (100,0 %)	0,95 [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	0,90 [0,84; 0,97] p = 0,0047	-10,00 % [-16,60 %; -3,40 %] p = 0,0029	0,18 [0,07; 0,47] p = 0,0004
> 3,5 mg/L	57/61 (93,4 %)	0,95 [0,95; 1,87]	28/30 (93,3 %)	0,95 [NA; NA]	1,02 [0,18; 5,90] p = 0,9843	1,00 [0,89; 1,13] p = 0,9843	0,10 % [-10,80 %; 11,00 %] p = 0,9843	0,55 [0,25; 1,20] p = 0,1345

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
SOC: Untersuchungen (Jegliches UE), Subgruppe: ECOG Status								
0	71/78 (91,0 %)	0,95 [0,95; 1,87]	37/39 (94,9 %)	0,95 [NA; NA]	0,55 [0,11; 2,77] p = 0,4637	0,96 [0,87; 1,06] p = 0,4214	-3,80 % [-13,20 %; 5,50 %] p = 0,4220	0,34 [0,16; 0,74] p = 0,0064
1-2	58/63 (92,1 %)	0,95 [0,95; 1,87]	26/26 (100,0 %)	0,95 [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	0,92 [0,86; 0,99] p = 0,0254	-7,90 % [-14,60 %; -1,30 %] p = 0,0198	0,24 [0,08; 0,67] p = 0,0068
PT: Lymphozytenzahl erhöht (Jegliches UE), Subgruppe: Alter (Cut-Off 65 Jahre)								
< 65 Jahre	102/136 (75,0 %)	1,87 [NA; NA]	24/62 (38,7 %)	NA [1,87; NA]	4,75 [2,50; 9,02] p < 0,0001	1,94 [1,40; 2,69] p < 0,0001	36,30 % [22,10 %; 50,40 %] p < 0,0001	2,89 [1,73; 4,83] p < 0,0001
≥ 65 Jahre	2/5 (40,0 %)	NA [0,95; NA]	0/3 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	40,00 % [-2,90 %; 82,90 %] p = 0,0679	NA [NA; NA] NA
PT: Lymphozytenzahl erhöht (Jegliches UE), Subgruppe: Ethnie								
Kaukasier	95/131 (72,5 %)	1,87 [NA; NA]	23/58 (39,7 %)	NA [1,87; NA]	4,02 [2,09; 7,70] p < 0,0001	1,83 [1,31; 2,56] p = 0,0004	32,90 % [18,10 %; 47,60 %] p < 0,0001	2,58 [1,52; 4,36] p = 0,0004
Nicht-Kaukasier	9/10 (90,0 %)	0,95 [0,95; 1,87]	1/7 (14,3 %)	NA [0,95; NA]	54,00 [2,80; 1040,00] p = 0,0025	6,30 [1,01; 39,13] p = 0,0482	75,70 % [43,80 %; 100,00 %] p < 0,0001	16,28 [1,77; 149,85] p = 0,0138
PT: Lymphozytenzahl erhöht (Jegliches UE), Subgruppe: Hämoglobin Status								
> 110 g/L	90/119 (75,6 %)	1,87 [0,95; 1,87]	21/57 (36,8 %)	NA [4,63; NA]	5,32 [2,69; 10,52] p < 0,0001	2,05 [1,44; 2,93] p < 0,0001	38,80 % [24,10 %; 53,50 %] p < 0,0001	3,16 [1,83; 5,47] p < 0,0001
≤ 110 g/L	14/22 (63,6 %)	1,87 [0,95; NA]	3/8 (37,5 %)	NA [0,95; NA]	2,92 [0,55; 15,56] p = 0,2091	1,70 [0,66; 4,38] p = 0,2746	26,10 % [-13,00 %; 65,20 %] p = 0,1902	2,20 [0,56; 8,66] p = 0,2603

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
PT: Lymphozytenzahl erhöht (Jegliches UE), Subgruppe: RAI Stadium								
0/II	88/117 (75,2 %)	1,87 [0,95; 1,87]	22/56 (39,3 %)	NA [1,87; NA]	4,69 [2,37; 9,27] p < 0,0001	1,92 [1,36; 2,69] p = 0,0002	35,90 % [20,90 %; 50,90 %] p < 0,0001	2,86 [1,66; 4,93] p = 0,0001
III/IV	16/24 (66,7 %)	1,87 [0,95; NA]	2/9 (22,2 %)	NA [0,95; NA]	7,00 [1,17; 41,76] p = 0,0245	3,00 [0,86; 10,52] p = 0,0861	44,40 % [11,40 %; 77,50 %] p = 0,0084	4,47 [0,94; 21,35] p = 0,0602
PT: Lymphozytenzahl erhöht (Jegliches UE), Subgruppe: Deletion 11q								
Nein	73/103 (70,9 %)	1,87 [NA; NA]	18/50 (36,0 %)	NA [4,63; NA]	4,33 [2,11; 8,86] p < 0,0001	1,97 [1,33; 2,91] p = 0,0007	34,90 % [18,90 %; 50,80 %] p < 0,0001	2,86 [1,59; 5,16] p = 0,0005
Ja	31/37 (83,8 %)	1,87 [0,95; 1,87]	6/15 (40,0 %)	NA [0,95; NA]	7,75 [2,00; 29,99] p = 0,0018	2,10 [1,11; 3,96] p = 0,0227	43,80 % [16,30 %; 71,30 %] p = 0,0018	3,53 [1,29; 9,63] p = 0,0138
PT: Lymphozytenzahl erhöht (Jegliches UE), Subgruppe: Geschlecht								
Männlich	77/101 (76,2 %)	1,87 [0,95; 1,87]	17/45 (37,8 %)	NA [0,95; NA]	5,28 [2,48; 11,27] p < 0,0001	2,02 [1,37; 2,98] p = 0,0004	38,50 % [22,00 %; 54,90 %] p < 0,0001	3,07 [1,68; 5,62] p = 0,0003
Weiblich	27/40 (67,5 %)	1,87 [0,95; 1,87]	7/20 (35,0 %)	NA [0,95; NA]	3,86 [1,24; 11,97] p = 0,0176	1,93 [1,02; 3,64] p = 0,0426	32,50 % [7,10 %; 57,90 %] p = 0,0123	2,73 [1,07; 7,01] p = 0,0364
PT: Lymphozytenzahl erhöht (Jegliches UE), Subgruppe: High Risk: TP 53 mutiert oder Deletion 11q oder IGHV unmutiert								
Ja	76/102 (74,5 %)	1,87 [0,95; 1,87]	12/32 (37,5 %)	NA [0,95; NA]	4,87 [2,10; 11,32] p = 0,0001	1,99 [1,25; 3,15] p = 0,0035	37,00 % [18,20 %; 55,80 %] p = 0,0001	3,03 [1,51; 6,08] p = 0,0018
Nein	28/39 (71,8 %)	1,87 [0,95; 2,79]	12/33 (36,4 %)	NA [0,95; NA]	4,46 [1,65; 12,04] p = 0,0028	1,97 [1,21; 3,23] p = 0,0068	35,40 % [13,80 %; 57,10 %] p = 0,0013	2,78 [1,28; 6,04] p = 0,0096

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
PT: Lymphozytenzahl erhöht (Jegliches UE), Subgruppe: IGHV Status								
Unmutiert	72/98 (73,5 %)	1,87 [0,95; 1,87]	12/32 (37,5 %)	NA [0,95; NA]	4,62 [1,98; 10,74] p = 0,0002	1,96 [1,23; 3,11] p = 0,0044	36,00 % [17,10 %; 54,90 %] p = 0,0002	2,91 [1,44; 5,88] p = 0,0028
Mutiert	21/28 (75,0 %)	1,87 [0,95; 2,79]	9/20 (45,0 %)	NA [0,95; NA]	3,67 [1,07; 12,52] p = 0,0362	1,67 [0,98; 2,83] p = 0,0587	30,00 % [2,90 %; 57,10 %] p = 0,0298	2,29 [0,93; 5,68] p = 0,0734
PT: Lymphozytenzahl erhöht (Jegliches UE), Subgruppe: Alter (Cut-Off 60 Jahre)								
< 60 Jahre	72/98 (73,5 %)	1,87 [0,95; 1,87]	21/47 (44,7 %)	NA [0,95; NA]	3,43 [1,65; 7,11] p = 0,0007	1,64 [1,17; 2,31] p = 0,0041	28,80 % [12,10 %; 45,50 %] p = 0,0007	2,19 [1,23; 3,90] p = 0,0079
≥ 60 Jahre	32/43 (74,4 %)	1,87 [0,95; 1,87]	3/18 (16,7 %)	NA [NA; NA]	14,54 [3,53; 59,95] p < 0,0001	4,46 [1,57; 12,73] p = 0,0051	57,80 % [36,20 %; 79,40 %] p < 0,0001	8,35 [2,40; 28,98] p = 0,0008
PT: Lymphozytenzahl erhöht (Jegliches UE), Subgruppe: Bulky Disease								
< 5 cm	63/86 (73,3 %)	1,87 [NA; NA]	15/37 (40,5 %)	NA [0,95; NA]	4,02 [1,78; 9,04] p = 0,0006	1,81 [1,20; 2,72] p = 0,0047	32,70 % [14,30 %; 51,10 %] p = 0,0005	2,42 [1,27; 4,61] p = 0,0072
≥ 5 cm	40/51 (78,4 %)	0,95 [0,95; 1,87]	8/25 (32,0 %)	NA [1,87; NA]	7,73 [2,64; 22,60] p < 0,0001	2,45 [1,36; 4,42] p = 0,0029	46,40 % [24,90 %; 67,90 %] p < 0,0001	4,66 [1,94; 11,16] p = 0,0006
PT: Lymphozytenzahl erhöht (Jegliches UE), Subgruppe: Beta-2 Mikroglobulin								
≤ 3,5 mg/L	60/80 (75,0 %)	1,87 [0,95; 1,87]	14/35 (40,0 %)	NA [0,95; NA]	4,50 [1,93; 10,47] p = 0,0003	1,88 [1,23; 2,87] p = 0,0037	35,00 % [16,20 %; 53,80 %] p = 0,0003	2,75 [1,41; 5,39] p = 0,0032
> 3,5 mg/L	44/61 (72,1 %)	1,87 [0,95; 1,87]	10/30 (33,3 %)	NA [1,87; NA]	5,18 [2,02; 13,29] p = 0,0004	2,16 [1,27; 3,67] p = 0,0043	38,80 % [18,50 %; 59,10 %] p = 0,0002	3,28 [1,51; 7,13] p = 0,0027

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
PT: Lymphozytenzahl erhöht (Jegliches UE), Subgruppe: ECOG Status								
0	55/78 (70,5 %)	1,87 [NA; NA]	15/39 (38,5 %)	NA [0,95; NA]	3,83 [1,71; 8,58] p = 0,0009	1,83 [1,20; 2,80] p = 0,0049	32,10 % [13,70 %; 50,40 %] p = 0,0006	2,49 [1,30; 4,77] p = 0,0061
1-2	49/63 (77,8 %)	1,87 [0,95; 1,87]	9/26 (34,6 %)	NA [0,95; NA]	6,61 [2,42; 18,02] p = 0,0001	2,25 [1,30; 3,87] p = 0,0036	43,20 % [22,20 %; 64,10 %] p < 0,0001	3,83 [1,69; 8,65] p = 0,0013
PT: Thrombozytenzahl vermindert (Jegliches UE), Subgruppe: Alter (Cut-Off 65 Jahre)								
< 65 Jahre	66/136 (48,5 %)	NA [5,55; NA]	49/62 (79,0 %)	1,87 [0,95; 2,79]	0,25 [0,12; 0,50] p < 0,0001	0,61 [0,49; 0,76] p < 0,0001	-30,50 % [-43,70 %; -17,30 %] p < 0,0001	0,32 [0,21; 0,50] p < 0,0001
≥ 65 Jahre	2/5 (40,0 %)	NA [1,87; NA]	1/3 (33,3 %)	NA [0,95; NA]	1,33 [0,07; 26,62] p = 0,8600	1,20 [0,17; 8,24] p = 0,8529	6,70 % [-61,80 %; 75,10 %] p = 0,8487	0,49 [0,03; 7,95] p = 0,6157
PT: Thrombozytenzahl vermindert (Jegliches UE), Subgruppe: Ethnie								
Kaukasier	61/131 (46,6 %)	NA [7,39; NA]	47/58 (81,0 %)	1,87 [0,95; 1,87]	0,20 [0,10; 0,43] p < 0,0001	0,57 [0,46; 0,72] p < 0,0001	-34,50 % [-47,70 %; -21,30 %] p < 0,0001	0,27 [0,17; 0,42] p < 0,0001
Nicht-Kaukasier	7/10 (70,0 %)	4,17 [0,95; NA]	3/7 (42,9 %)	NA [0,95; NA]	3,11 [0,41; 23,39] p = 0,2776	1,63 [0,63; 4,21] p = 0,3098	27,10 % [-19,20 %; 73,50 %] p = 0,2513	2,02 [0,48; 8,46] p = 0,3374
PT: Thrombozytenzahl vermindert (Jegliches UE), Subgruppe: Hämoglobin Status								
> 110 g/L	56/119 (47,1 %)	NA [7,39; NA]	44/57 (77,2 %)	1,87 [1,87; 3,71]	0,26 [0,13; 0,54] p = 0,0002	0,61 [0,48; 0,77] p < 0,0001	-30,10 % [-44,20 %; -16,00 %] p < 0,0001	0,32 [0,20; 0,52] p < 0,0001
≤ 110 g/L	12/22 (54,5 %)	6,01 [1,87; NA]	6/8 (75,0 %)	0,95 [0,95; NA]	0,40 [0,07; 2,44] p = 0,3201	0,73 [0,42; 1,26] p = 0,2588	-20,50 % [-57,00 %; 16,10 %] p = 0,2722	0,35 [0,11; 1,12] p = 0,0763

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
PT: Thrombozytenzahl vermindert (Jegliches UE), Subgruppe: RAI Stadium								
0/II	54/117 (46,2 %)	NA [7,39; NA]	43/56 (76,8 %)	1,87 [1,87; 3,71]	0,26 [0,13; 0,53] p = 0,0002	0,60 [0,47; 0,77] p < 0,0001	-30,60 % [-44,90 %; -16,40 %] p < 0,0001	0,32 [0,20; 0,51] p < 0,0001
III/IV	14/24 (58,3 %)	5,09 [1,87; NA]	7/9 (77,8 %)	1,87 [0,95; NA]	0,40 [0,07; 2,35] p = 0,3085	0,75 [0,46; 1,22] p = 0,2461	-19,40 % [-53,00 %; 14,10 %] p = 0,2562	0,32 [0,11; 0,99] p = 0,0480
PT: Thrombozytenzahl vermindert (Jegliches UE), Subgruppe: Deletion 11q								
Nein	46/103 (44,7 %)	NA [5,55; NA]	38/50 (76,0 %)	1,87 [1,87; 3,71]	0,26 [0,12; 0,54] p = 0,0003	0,59 [0,45; 0,77] p < 0,0001	-31,30 % [-46,60 %; -16,10 %] p < 0,0001	0,34 [0,20; 0,56] p < 0,0001
Ja	22/37 (59,5 %)	7,39 [1,87; NA]	12/15 (80,0 %)	1,87 [0,95; 3,71]	0,37 [0,09; 1,52] p = 0,1624	0,74 [0,52; 1,07] p = 0,1132	-20,50 % [-46,20 %; 5,20 %] p = 0,1171	0,30 [0,13; 0,72] p = 0,0071
PT: Thrombozytenzahl vermindert (Jegliches UE), Subgruppe: Geschlecht								
Männlich	53/101 (52,5 %)	18,43 [4,63; NA]	38/45 (84,4 %)	1,87 [0,95; 1,87]	0,20 [0,08; 0,50] p = 0,0002	0,62 [0,50; 0,78] p < 0,0001	-32,00 % [-46,40 %; -17,60 %] p < 0,0001	0,27 [0,16; 0,44] p < 0,0001
Weiblich	15/40 (37,5 %)	NA [1,87; NA]	12/20 (60,0 %)	3,71 [0,95; NA]	0,40 [0,13; 1,20] p = 0,1015	0,63 [0,36; 1,07] p = 0,0861	-22,50 % [-48,70 %; 3,70 %] p = 0,0922	0,48 [0,20; 1,11] p = 0,0860
PT: Thrombozytenzahl vermindert (Jegliches UE), Subgruppe: High Risk: TP 53 mutiert oder Deletion 11q oder IGHV unmutiert								
Ja	51/102 (50,0 %)	23,95 [5,55; NA]	23/32 (71,9 %)	1,87 [0,95; 3,71]	0,39 [0,17; 0,93] p = 0,0305	0,70 [0,52; 0,93] p = 0,0145	-21,90 % [-40,20 %; -3,50 %] p = 0,0195	0,37 [0,20; 0,67] p = 0,0010
Nein	17/39 (43,6 %)	NA [2,79; NA]	27/33 (81,8 %)	1,87 [0,95; 3,71]	0,17 [0,06; 0,51] p = 0,0010	0,53 [0,36; 0,79] p = 0,0016	-38,20 % [-58,60 %; -17,80 %] p = 0,0002	0,30 [0,15; 0,59] p = 0,0005

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
PT: Thrombozytenzahl vermindert (Jegliches UE), Subgruppe: IGHV Status								
Unmutiert	48/98 (49,0 %)	23,95 [5,55; NA]	23/32 (71,9 %)	1,87 [0,95; 3,71]	0,38 [0,16; 0,89] p = 0,0245	0,68 [0,51; 0,92] p = 0,0112	-22,90 % [-41,40 %; -4,40 %] p = 0,0150	0,35 [0,20; 0,65] p = 0,0007
Mutiert	13/28 (46,4 %)	NA [2,79; NA]	18/20 (90,0 %)	1,87 [0,95; 3,71]	0,10 [0,02; 0,50] p = 0,0021	0,52 [0,34; 0,79] p = 0,0022	-43,60 % [-66,20 %; -20,90 %] p = 0,0002	0,26 [0,11; 0,58] p = 0,0010
PT: Thrombozytenzahl vermindert (Jegliches UE), Subgruppe: Alter (Cut-Off 60 Jahre)								
< 60 Jahre	51/98 (52,0 %)	21,19 [2,79; NA]	35/47 (74,5 %)	1,87 [0,95; 3,71]	0,37 [0,17; 0,80] p = 0,0103	0,70 [0,54; 0,90] p = 0,0056	-22,40 % [-38,30 %; -6,50 %] p = 0,0057	0,40 [0,24; 0,67] p = 0,0004
≥ 60 Jahre	17/43 (39,5 %)	NA [5,55; NA]	15/18 (83,3 %)	1,87 [0,95; 1,87]	0,13 [0,03; 0,52] p = 0,0019	0,47 [0,31; 0,72] p = 0,0006	-43,80 % [-66,40 %; -21,20 %] p = 0,0001	0,19 [0,08; 0,46] p = 0,0002
PT: Thrombozytenzahl vermindert (Jegliches UE), Subgruppe: Bulky Disease								
< 5 cm	42/86 (48,8 %)	NA [2,79; NA]	28/37 (75,7 %)	1,87 [0,95; 3,71]	0,31 [0,13; 0,73] p = 0,0060	0,65 [0,49; 0,86] p = 0,0024	-26,80 % [-44,20 %; -9,40 %] p = 0,0025	0,36 [0,20; 0,63] p = 0,0004
≥ 5 cm	25/51 (49,0 %)	NA [2,79; NA]	20/25 (80,0 %)	1,87 [0,95; 3,71]	0,24 [0,08; 0,74] p = 0,0103	0,61 [0,43; 0,86] p = 0,0050	-31,00 % [-51,80 %; -10,10 %] p = 0,0036	0,31 [0,15; 0,62] p = 0,0011
PT: Thrombozytenzahl vermindert (Jegliches UE), Subgruppe: Beta-2 Mikroglobulin								
> 3,5 mg/L	35/61 (57,4 %)	5,55 [1,87; NA]	23/30 (76,7 %)	1,87 [0,95; 3,71]	0,41 [0,15; 1,10] p = 0,0736	0,75 [0,56; 1,00] p = 0,0524	-19,30 % [-38,90 %; 0,30 %] p = 0,0534	0,40 [0,21; 0,77] p = 0,0054
≤ 3,5 mg/L	33/80 (41,3 %)	NA [18,43; NA]	27/35 (77,1 %)	1,87 [0,95; 3,71]	0,21 [0,08; 0,52] p = 0,0004	0,54 [0,39; 0,73] p = 0,0001	-35,90 % [-53,50 %; -18,30 %] p < 0,0001	0,28 [0,15; 0,51] p < 0,0001

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
PT: Thrombozytenzahl vermindert (Jegliches UE), Subgruppe: ECOG Status								
0	36/78 (46,2 %)	NA [4,63; NA]	31/39 (79,5 %)	1,87 [0,95; 2,79]	0,22 [0,09; 0,54] p = 0,0006	0,58 [0,43; 0,77] p = 0,0002	-33,30 % [-50,20 %; -16,50 %] p = 0,0001	0,29 [0,17; 0,52] p < 0,0001
1-2	32/63 (50,8 %)	23,95 [2,79; NA]	19/26 (73,1 %)	1,87 [0,95; 3,71]	0,38 [0,14; 1,03] p = 0,0546	0,69 [0,50; 0,97] p = 0,0343	-22,30 % [-43,30 %; -1,20 %] p = 0,0380	0,39 [0,20; 0,77] p = 0,0063
PT: Neutrophilenzahl erniedrigt (Jegliches UE), Subgruppe: Alter (Cut-Off 65 Jahre)								
< 65 Jahre	62/136 (45,6 %)	43,27 [15,67; NA]	45/62 (72,6 %)	1,87 [1,87; 3,71]	0,32 [0,17; 0,61] p = 0,0004	0,63 [0,49; 0,80] p = 0,0001	-27,00 % [-40,90 %; -13,10 %] p = 0,0001	0,23 [0,15; 0,36] p < 0,0001
≥ 65 Jahre	4/5 (80,0 %)	4,63 [0,95; 6,47]	0/3 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	80,00 % [44,90 %; 100,00 %] p < 0,0001	NA [NA; NA] NA
PT: Neutrophilenzahl erniedrigt (Jegliches UE), Subgruppe: Ethnie								
Kaukasier	59/131 (45,0 %)	43,27 [15,67; NA]	42/58 (72,4 %)	1,87 [1,87; 3,71]	0,31 [0,16; 0,61] p = 0,0005	0,62 [0,49; 0,80] p = 0,0002	-27,40 % [-41,70 %; -13,10 %] p = 0,0002	0,22 [0,13; 0,35] p < 0,0001
Nicht-Kaukasier	7/10 (70,0 %)	4,63 [0,95; NA]	3/7 (42,9 %)	NA [0,95; NA]	3,11 [0,41; 23,39] p = 0,2776	1,63 [0,63; 4,21] p = 0,3098	27,10 % [-19,20 %; 73,50 %] p = 0,2513	1,53 [0,34; 6,92] p = 0,5798
PT: Neutrophilenzahl erniedrigt (Jegliches UE), Subgruppe: Hämoglobin Status								
> 110 g/L	56/119 (47,1 %)	43,27 [12,91; NA]	37/57 (64,9 %)	2,79 [1,87; 4,63]	0,48 [0,25; 0,92] p = 0,0268	0,72 [0,55; 0,95] p = 0,0194	-17,90 % [-33,10 %; -2,60 %] p = 0,0221	0,31 [0,19; 0,50] p < 0,0001
≤ 110 g/L	10/22 (45,5 %)	NA [5,55; NA]	8/8 (100,0 %)	0,95 [0,95; 1,87]	NA [NA; NA] NA	0,46 [0,29; 0,72] p = 0,0007	-54,50 % [-75,40 %; -33,70 %] p < 0,0001	0,08 [0,02; 0,28] p < 0,0001

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
PT: Neutrophilenzahl erniedrigt (Jegliches UE), Subgruppe: RAI Stadium								
0/II	54/117 (46,2 %)	43,27 [15,05; NA]	36/56 (64,3 %)	2,79 [1,87; 4,63]	0,48 [0,25; 0,92] p = 0,0259	0,72 [0,55; 0,95] p = 0,0188	-18,10 % [-33,60 %; -2,70 %] p = 0,0215	0,31 [0,19; 0,51] p < 0,0001
III/IV	12/24 (50,0 %)	21,19 [4,63; NA]	9/9 (100,0 %)	0,95 [0,95; 1,87]	NA [NA; NA] NA	0,50 [0,34; 0,75] p = 0,0007	-50,00 % [-70,00 %; -30,00 %] p < 0,0001	0,04 [0,01; 0,18] p < 0,0001
PT: Neutrophilenzahl erniedrigt (Jegliches UE), Subgruppe: Deletion 11q								
Nein	49/103 (47,6 %)	46,03 [10,15; NA]	35/50 (70,0 %)	1,87 [1,87; 4,63]	0,39 [0,19; 0,80] p = 0,0092	0,68 [0,52; 0,89] p = 0,0054	-22,40 % [-38,40 %; -6,50 %] p = 0,0058	0,28 [0,17; 0,47] p < 0,0001
Ja	17/37 (45,9 %)	43,27 [7,39; NA]	10/15 (66,7 %)	1,87 [0,95; NA]	0,42 [0,12; 1,49] p = 0,1797	0,69 [0,42; 1,14] p = 0,1447	-20,70 % [-49,50 %; 8,00 %] p = 0,1579	0,24 [0,10; 0,61] p = 0,0024
PT: Neutrophilenzahl erniedrigt (Jegliches UE), Subgruppe: Geschlecht								
Männlich	46/101 (45,5 %)	43,27 [15,05; NA]	29/45 (64,4 %)	2,79 [1,87; 4,63]	0,46 [0,22; 0,95] p = 0,0355	0,71 [0,52; 0,96] p = 0,0253	-18,90 % [-35,90 %; -1,90 %] p = 0,0296	0,30 [0,17; 0,51] p < 0,0001
Weiblich	20/40 (50,0 %)	46,03 [6,47; NA]	16/20 (80,0 %)	1,87 [0,95; 4,63]	0,25 [0,07; 0,88] p = 0,0266	0,63 [0,43; 0,91] p = 0,0152	-30,00 % [-53,40 %; -6,60 %] p = 0,0120	0,20 [0,09; 0,44] p < 0,0001
PT: Neutrophilenzahl erniedrigt (Jegliches UE), Subgruppe: High Risk: TP 53 mutiert oder Deletion 11q oder IGHV unmutiert								
Ja	52/102 (51,0 %)	23,95 [7,39; NA]	21/32 (65,6 %)	1,87 [0,95; NA]	0,55 [0,24; 1,25] p = 0,1482	0,78 [0,57; 1,06] p = 0,1159	-14,60 % [-33,70 %; 4,50 %] p = 0,1330	0,33 [0,18; 0,59] p = 0,0002
Nein	14/39 (35,9 %)	NA [12,91; NA]	24/33 (72,7 %)	1,87 [1,87; 4,63]	0,21 [0,08; 0,57] p = 0,0020	0,49 [0,31; 0,79] p = 0,0031	-36,80 % [-58,20 %; -15,40 %] p = 0,0007	0,17 [0,07; 0,39] p < 0,0001

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
PT: Neutrophilenzahl erniedrigt (Jegliches UE), Subgruppe: IGHV Status								
Unmutiert	50/98 (51,0 %)	23,95 [7,39; NA]	21/32 (65,6 %)	1,87 [0,95; NA]	0,55 [0,24; 1,25] p = 0,1512	0,78 [0,57; 1,07] p = 0,1196	-14,60 % [-33,80 %; 4,60 %] p = 0,1361	0,34 [0,19; 0,61] p = 0,0003
Mutiert	9/28 (32,1 %)	NA [15,67; NA]	13/20 (65,0 %)	2,79 [0,95; NA]	0,26 [0,08; 0,86] p = 0,0258	0,49 [0,26; 0,93] p = 0,0277	-32,90 % [-60,00 %; -5,70 %] p = 0,0176	0,16 [0,05; 0,47] p = 0,0009
PT: Neutrophilenzahl erniedrigt (Jegliches UE), Subgruppe: Alter (Cut-Off 60 Jahre)								
< 60 Jahre	42/98 (42,9 %)	46,03 [15,67; NA]	34/47 (72,3 %)	1,87 [1,87; 3,71]	0,29 [0,14; 0,61] p = 0,0009	0,59 [0,44; 0,79] p = 0,0004	-29,50 % [-45,60 %; -13,40 %] p = 0,0003	0,24 [0,14; 0,40] p < 0,0001
≥ 60 Jahre	24/43 (55,8 %)	15,05 [6,47; NA]	11/18 (61,1 %)	3,25 [1,87; NA]	0,80 [0,26; 2,47] p = 0,7051	0,91 [0,58; 1,44] p = 0,6958	-5,30 % [-32,30 %; 21,70 %] p = 0,7003	0,36 [0,16; 0,82] p = 0,0152
PT: Neutrophilenzahl erniedrigt (Jegliches UE), Subgruppe: Bulky Disease								
< 5 cm	37/86 (43,0 %)	NA [12,91; NA]	26/37 (70,3 %)	1,87 [0,95; 4,63]	0,32 [0,14; 0,73] p = 0,0058	0,61 [0,44; 0,84] p = 0,0027	-27,20 % [-45,30 %; -9,20 %] p = 0,0031	0,24 [0,14; 0,44] p < 0,0001
≥ 5 cm	27/51 (52,9 %)	43,27 [7,39; NA]	17/25 (68,0 %)	3,71 [1,87; 5,55]	0,53 [0,19; 1,45] p = 0,2146	0,78 [0,54; 1,13] p = 0,1886	-15,10 % [-37,90 %; 7,80 %] p = 0,1964	0,31 [0,15; 0,63] p = 0,0012
PT: Neutrophilenzahl erniedrigt (Jegliches UE), Subgruppe: Beta-2 Mikroglobulin								
≤ 3,5 mg/L	34/80 (42,5 %)	46,03 [12,91; NA]	25/35 (71,4 %)	2,79 [1,87; 4,63]	0,30 [0,13; 0,70] p = 0,0045	0,59 [0,43; 0,83] p = 0,0020	-28,90 % [-47,40 %; -10,50 %] p = 0,0021	0,23 [0,13; 0,42] p < 0,0001
> 3,5 mg/L	32/61 (52,5 %)	23,95 [7,39; NA]	20/30 (66,7 %)	1,87 [1,87; NA]	0,55 [0,22; 1,37] p = 0,2004	0,79 [0,56; 1,11] p = 0,1770	-14,20 % [-35,20 %; 6,80 %] p = 0,1851	0,32 [0,16; 0,61] p = 0,0006

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
PT: Neutrophilenzahl erniedrigt (Jegliches UE), Subgruppe: ECOG Status								
0	35/78 (44,9 %)	43,27 [12,91; NA]	24/39 (61,5 %)	3,71 [1,87; NA]	0,51 [0,23; 1,11] p = 0,0906	0,73 [0,51; 1,03] p = 0,0764	-16,70 % [-35,50 %; 2,20 %] p = 0,0829	0,33 [0,18; 0,60] p = 0,0003
1-2	31/63 (49,2 %)	46,03 [7,39; NA]	21/26 (80,8 %)	1,87 [0,95; 1,87]	0,23 [0,08; 0,69] p = 0,0063	0,61 [0,45; 0,83] p = 0,0019	-31,60 % [-51,10 %; -12,00 %] p = 0,0015	0,17 [0,09; 0,35] p < 0,0001
PT: Leukozytenzahl erniedrigt (Jegliches UE), Subgruppe: Alter (Cut-Off 65 Jahre)								
< 65 Jahre	42/136 (30,9 %)	NA [NA; NA]	52/62 (83,9 %)	1,87 [1,87; 2,79]	0,09 [0,04; 0,18] p < 0,0001	0,37 [0,28; 0,48] p < 0,0001	-53,00 % [-65,00 %; -41,00 %] p < 0,0001	0,06 [0,03; 0,10] p < 0,0001
≥ 65 Jahre	1/5 (20,0 %)	NA [4,63; NA]	1/3 (33,3 %)	NA [0,95; NA]	0,50 [0,02; 12,90] p = 0,6933	0,60 [0,06; 6,44] p = 0,6732	-13,30 % [-77,20 %; 50,50 %] p = 0,6823	NA [NA; NA] p = 0,9984
PT: Leukozytenzahl erniedrigt (Jegliches UE), Subgruppe: Ethnie								
Kaukasier	37/131 (28,2 %)	NA [NA; NA]	49/58 (84,5 %)	1,87 [1,87; 2,79]	0,07 [0,03; 0,16] p < 0,0001	0,33 [0,25; 0,45] p < 0,0001	-56,20 % [-68,30 %; -44,10 %] p < 0,0001	0,04 [0,02; 0,08] p < 0,0001
Nicht-Kaukasier	6/10 (60,0 %)	15,67 [2,79; NA]	4/7 (57,1 %)	1,87 [0,95; NA]	1,13 [0,16; 7,99] p = 0,9090	1,05 [0,46; 2,38] p = 0,9068	2,90 % [-44,70 %; 50,50 %] p = 0,9064	0,41 [0,09; 1,83] p = 0,2433
PT: Leukozytenzahl erniedrigt (Jegliches UE), Subgruppe: Hämoglobin Status								
> 110 g/L	36/119 (30,3 %)	NA [NA; NA]	45/57 (78,9 %)	1,87 [1,87; 2,79]	0,12 [0,06; 0,24] p < 0,0001	0,38 [0,28; 0,52] p < 0,0001	-48,70 % [-62,10 %; -35,30 %] p < 0,0001	0,07 [0,04; 0,14] p < 0,0001
≤ 110 g/L	7/22 (31,8 %)	NA [15,67; NA]	8/8 (100,0 %)	1,41 [0,95; 3,71]	NA [NA; NA] NA	0,32 [0,17; 0,59] p = 0,0002	-68,20 % [-87,60 %; -48,70 %] p < 0,0001	0,02 [0,00; 0,14] p = 0,0001

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
PT: Leukozytenzahl erniedrigt (Jegliches UE), Subgruppe: RAI Stadium								
0/II	37/117 (31,6 %)	NA [NA; NA]	44/56 (78,6 %)	2,33 [1,87; 3,71]	0,13 [0,06; 0,27] p < 0,0001	0,40 [0,30; 0,54] p < 0,0001	-46,90 % [-60,60 %; -33,30 %] p < 0,0001	0,07 [0,04; 0,13] p < 0,0001
III/IV	6/24 (25,0 %)	NA [29,47; NA]	9/9 (100,0 %)	0,95 [0,95; 1,87]	NA [NA; NA] NA	0,25 [0,13; 0,50] p < 0,0001	-75,00 % [-92,30 %; -57,70 %] p < 0,0001	NA [NA; NA] p = 0,9946
PT: Leukozytenzahl erniedrigt (Jegliches UE), Subgruppe: Deletion 11q								
Nein	34/103 (33,0 %)	NA [NA; NA]	39/50 (78,0 %)	1,87 [1,87; 3,71]	0,14 [0,06; 0,30] p < 0,0001	0,42 [0,31; 0,58] p < 0,0001	-45,00 % [-59,60 %; -30,40 %] p < 0,0001	0,09 [0,05; 0,17] p < 0,0001
Ja	9/37 (24,3 %)	NA [37,75; NA]	14/15 (93,3 %)	1,87 [0,95; 2,79]	0,02 [0,00; 0,20] p < 0,0001	0,26 [0,14; 0,47] p < 0,0001	-69,00 % [-87,70 %; -50,30 %] p < 0,0001	NA [NA; NA] p = 0,9913
PT: Leukozytenzahl erniedrigt (Jegliches UE), Subgruppe: Geschlecht								
Männlich	32/101 (31,7 %)	NA [37,75; NA]	35/45 (77,8 %)	1,87 [1,87; 3,71]	0,13 [0,06; 0,30] p < 0,0001	0,41 [0,29; 0,56] p < 0,0001	-46,10 % [-61,30 %; -30,90 %] p < 0,0001	0,07 [0,04; 0,14] p < 0,0001
Weiblich	11/40 (27,5 %)	NA [NA; NA]	18/20 (90,0 %)	1,87 [0,95; 2,79]	0,04 [0,01; 0,21] p < 0,0001	0,31 [0,18; 0,52] p < 0,0001	-62,50 % [-81,60 %; -43,40 %] p < 0,0001	0,04 [0,01; 0,12] p < 0,0001
PT: Leukozytenzahl erniedrigt (Jegliches UE), Subgruppe: High Risk: TP 53 mutiert oder Deletion 11q oder IGHV unmutiert								
Ja	33/102 (32,4 %)	NA [37,75; NA]	27/32 (84,4 %)	1,87 [0,95; 2,79]	0,09 [0,03; 0,25] p < 0,0001	0,38 [0,28; 0,53] p < 0,0001	-52,00 % [-67,50 %; -36,50 %] p < 0,0001	0,04 [0,02; 0,10] p < 0,0001
Nein	10/39 (25,6 %)	NA [NA; NA]	26/33 (78,8 %)	1,87 [0,95; 3,71]	0,09 [0,03; 0,28] p < 0,0001	0,33 [0,18; 0,57] p < 0,0001	-53,10 % [-72,70 %; -33,60 %] p < 0,0001	0,10 [0,04; 0,24] p < 0,0001

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
PT: Leukozytenzahl erniedrigt (Jegliches UE), Subgruppe: IGHV Status								
Unmutiert	33/98 (33,7 %)	NA [37,75; NA]	27/32 (84,4 %)	1,87 [0,95; 2,79]	0,09 [0,03; 0,27] p < 0,0001	0,40 [0,29; 0,55] p < 0,0001	-50,70 % [-66,40 %; -35,00 %] p < 0,0001	0,05 [0,02; 0,10] p < 0,0001
Mutiert	7/28 (25,0 %)	NA [NA; NA]	15/20 (75,0 %)	1,87 [0,95; 3,71]	0,11 [0,03; 0,42] p = 0,0007	0,33 [0,17; 0,66] p = 0,0018	-50,00 % [-74,80 %; -25,20 %] p < 0,0001	0,09 [0,03; 0,29] p < 0,0001
PT: Leukozytenzahl erniedrigt (Jegliches UE), Subgruppe: Alter (Cut-Off 60 Jahre)								
< 60 Jahre	30/98 (30,6 %)	NA [NA; NA]	39/47 (83,0 %)	1,87 [0,95; 2,79]	0,09 [0,04; 0,22] p < 0,0001	0,37 [0,27; 0,51] p < 0,0001	-52,40 % [-66,50 %; -38,30 %] p < 0,0001	0,07 [0,04; 0,13] p < 0,0001
≥ 60 Jahre	13/43 (30,2 %)	NA [37,75; NA]	14/18 (77,8 %)	1,87 [0,95; 2,79]	0,12 [0,03; 0,45] p = 0,0007	0,39 [0,23; 0,65] p = 0,0003	-47,50 % [-71,20 %; -23,90 %] p < 0,0001	0,06 [0,02; 0,17] p < 0,0001
PT: Leukozytenzahl erniedrigt (Jegliches UE), Subgruppe: Bulky Disease								
< 5 cm	28/86 (32,6 %)	NA [NA; NA]	32/37 (86,5 %)	1,87 [0,95; 2,79]	0,07 [0,03; 0,21] p < 0,0001	0,38 [0,27; 0,52] p < 0,0001	-53,90 % [-68,70 %; -39,10 %] p < 0,0001	0,06 [0,03; 0,12] p < 0,0001
≥ 5 cm	14/51 (27,5 %)	NA [37,75; NA]	19/25 (76,0 %)	2,79 [1,87; 3,71]	0,12 [0,04; 0,36] p < 0,0001	0,36 [0,22; 0,59] p < 0,0001	-48,50 % [-69,30 %; -27,80 %] p < 0,0001	0,06 [0,02; 0,17] p < 0,0001
PT: Leukozytenzahl erniedrigt (Jegliches UE), Subgruppe: Beta-2 Mikroglobulin								
≤ 3,5 mg/L	22/80 (27,5 %)	NA [NA; NA]	29/35 (82,9 %)	1,87 [0,95; 2,79]	0,08 [0,03; 0,21] p < 0,0001	0,33 [0,23; 0,49] p < 0,0001	-55,40 % [-71,20 %; -39,50 %] p < 0,0001	0,06 [0,03; 0,12] p < 0,0001
> 3,5 mg/L	21/61 (34,4 %)	NA [37,75; NA]	24/30 (80,0 %)	2,33 [0,95; 3,71]	0,13 [0,05; 0,37] p < 0,0001	0,43 [0,29; 0,64] p < 0,0001	-45,60 % [-64,20 %; -26,90 %] p < 0,0001	0,07 [0,03; 0,16] p < 0,0001

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
PT: Leukozytenzahl erniedrigt (Jegliches UE), Subgruppe: ECOG Status								
1-2	22/63 (34,9 %)	NA [37,75; NA]	23/26 (88,5 %)	1,87 [0,95; 2,79]	0,07 [0,02; 0,26] p < 0,0001	0,40 [0,27; 0,57] p < 0,0001	-53,50 % [-70,60 %; -36,50 %] p < 0,0001	0,05 [0,02; 0,12] p < 0,0001
0	21/78 (26,9 %)	NA [NA; NA]	30/39 (76,9 %)	1,87 [1,87; 3,71]	0,11 [0,04; 0,27] p < 0,0001	0,35 [0,23; 0,52] p < 0,0001	-50,00 % [-66,50 %; -33,50 %] p < 0,0001	0,07 [0,03; 0,14] p < 0,0001
PT: Aspartataminotransferase erhöht (Jegliches UE), Subgruppe: Alter (Cut-Off 65 Jahre)								
< 65 Jahre	39/136 (28,7 %)	NA [NA; NA]	20/62 (32,3 %)	NA [NA; NA]	0,84 [0,44; 1,62] p = 0,6102	0,89 [0,57; 1,39] p = 0,6063	-3,60 % [-17,50 %; 10,30 %] p = 0,6135	0,48 [0,26; 0,89] p = 0,0189
≥ 65 Jahre	0/5 (0,0 %)	NA [NA; NA]	1/3 (33,3 %)	NA [0,95; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-33,30 % [-86,70 %; 20,00 %] p = 0,2207	NA [NA; NA] p = 0,9984
PT: Aspartataminotransferase erhöht (Jegliches UE), Subgruppe: Ethnie								
Kaukasier	35/131 (26,7 %)	NA [NA; NA]	20/58 (34,5 %)	NA [5,55; NA]	0,69 [0,36; 1,35] p = 0,2797	0,78 [0,49; 1,22] p = 0,2709	-7,80 % [-22,20 %; 6,60 %] p = 0,2902	0,39 [0,20; 0,74] p = 0,0038
Nicht-Kaukasier	4/10 (40,0 %)	NA [1,87; NA]	1/7 (14,3 %)	NA [1,87; NA]	4,00 [0,34; 47,11] p = 0,2666	2,80 [0,39; 20,02] p = 0,3049	25,70 % [-14,20 %; 65,60 %] p = 0,2068	2,29 [0,22; 23,98] p = 0,4893
PT: Aspartataminotransferase erhöht (Jegliches UE), Subgruppe: Hämoglobin Status								
> 110 g/L	34/119 (28,6 %)	NA [NA; NA]	17/57 (29,8 %)	NA [NA; NA]	0,94 [0,47; 1,88] p = 0,8642	0,96 [0,59; 1,56] p = 0,8634	-1,30 % [-15,60 %; 13,10 %] p = 0,8644	0,53 [0,27; 1,02] p = 0,0577
≤ 110 g/L	5/22 (22,7 %)	NA [29,47; NA]	4/8 (50,0 %)	5,55 [0,95; NA]	0,29 [0,05; 1,62] p = 0,1564	0,46 [0,16; 1,28] p = 0,1359	-27,30 % [-66,10 %; 11,50 %] p = 0,1685	0,20 [0,04; 0,96] p = 0,0446

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
PT: Aspartataminotransferase erhöht (Jegliches UE), Subgruppe: RAI Stadium								
0/II	36/117 (30,8 %)	NA [NA; NA]	16/56 (28,6 %)	NA [NA; NA]	1,11 [0,55; 2,24] p = 0,7687	1,08 [0,66; 1,77] p = 0,7693	2,20 % [-12,30 %; 16,70 %] p = 0,7662	0,58 [0,30; 1,14] p = 0,1169
III/IV	3/24 (12,5 %)	NA [NA; NA]	5/9 (55,6 %)	5,55 [0,95; NA]	0,11 [0,02; 0,68] p = 0,0114	0,23 [0,07; 0,75] p = 0,0156	-43,10 % [-78,10 %; -8,00 %] p = 0,0161	0,12 [0,02; 0,62] p = 0,0120
PT: Aspartataminotransferase erhöht (Jegliches UE), Subgruppe: Deletion 11q								
Nein	30/103 (29,1 %)	NA [NA; NA]	18/50 (36,0 %)	NA [5,55; NA]	0,73 [0,36; 1,50] p = 0,3916	0,81 [0,50; 1,30] p = 0,3838	-6,90 % [-22,80 %; 9,10 %] p = 0,3979	0,42 [0,22; 0,83] p = 0,0124
Ja	9/37 (24,3 %)	NA [37,75; NA]	3/15 (20,0 %)	NA [4,63; NA]	1,29 [0,29; 5,60] p = 0,7398	1,22 [0,38; 3,88] p = 0,7410	4,30 % [-20,20 %; 28,80 %] p = 0,7295	0,66 [0,15; 2,91] p = 0,5863
PT: Aspartataminotransferase erhöht (Jegliches UE), Subgruppe: Geschlecht								
Männlich	27/101 (26,7 %)	NA [NA; NA]	15/45 (33,3 %)	NA [5,55; NA]	0,73 [0,34; 1,56] p = 0,4175	0,80 [0,47; 1,35] p = 0,4095	-6,60 % [-22,90 %; 9,70 %] p = 0,4261	0,40 [0,19; 0,83] p = 0,0143
Weiblich	12/40 (30,0 %)	NA [NA; NA]	6/20 (30,0 %)	NA [3,71; NA]	1,00 [0,31; 3,23] p = 1,0000	1,00 [0,44; 2,27] p = 1,0000	0,00 % [-24,60 %; 24,60 %] p = 1,0000	0,61 [0,21; 1,81] p = 0,3768
PT: Aspartataminotransferase erhöht (Jegliches UE), Subgruppe: High Risk: TP 53 mutiert oder Deletion 11q oder IGHV unmutiert								
Ja	31/102 (30,4 %)	NA [NA; NA]	8/32 (25,0 %)	NA [NA; NA]	1,31 [0,53; 3,24] p = 0,5594	1,22 [0,62; 2,37] p = 0,5667	5,40 % [-12,10 %; 22,80 %] p = 0,5449	0,69 [0,29; 1,64] p = 0,4004
Nein	8/39 (20,5 %)	NA [NA; NA]	13/33 (39,4 %)	NA [4,63; NA]	0,40 [0,14; 1,13] p = 0,0812	0,52 [0,25; 1,10] p = 0,0876	-18,90 % [-39,80 %; 2,10 %] p = 0,0772	0,25 [0,09; 0,72] p = 0,0100

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
PT: Aspartataminotransferase erhöht (Jegliches UE), Subgruppe: IGHV Status								
Unmutiert	29/98 (29,6 %)	NA [NA; NA]	8/32 (25,0 %)	NA [NA; NA]	1,26 [0,51; 3,13] p = 0,6186	1,18 [0,60; 2,32] p = 0,6235	4,60 % [-12,90 %; 22,10 %] p = 0,6073	0,63 [0,26; 1,51] p = 0,3031
Mutiert	7/28 (25,0 %)	NA [NA; NA]	6/20 (30,0 %)	NA [2,79; NA]	0,78 [0,22; 2,81] p = 0,7037	0,83 [0,33; 2,11] p = 0,6999	-5,00 % [-30,70 %; 20,70 %] p = 0,7030	0,63 [0,20; 2,01] p = 0,4348
PT: Aspartataminotransferase erhöht (Jegliches UE), Subgruppe: Alter (Cut-Off 60 Jahre)								
< 60 Jahre	28/98 (28,6 %)	NA [NA; NA]	14/47 (29,8 %)	NA [NA; NA]	0,94 [0,44; 2,02] p = 0,8803	0,96 [0,56; 1,65] p = 0,8796	-1,20 % [-17,10 %; 14,60 %] p = 0,8804	0,54 [0,26; 1,12] p = 0,0998
≥ 60 Jahre	11/43 (25,6 %)	NA [37,75; NA]	7/18 (38,9 %)	NA [2,79; NA]	0,54 [0,17; 1,74] p = 0,3026	0,66 [0,30; 1,42] p = 0,2873	-13,30 % [-39,30 %; 12,70 %] p = 0,3162	0,30 [0,10; 0,91] p = 0,0339
PT: Aspartataminotransferase erhöht (Jegliches UE), Subgruppe: Bulky Disease								
≥ 5 cm	20/51 (39,2 %)	NA [32,23; NA]	3/25 (12,0 %)	NA [NA; NA]	4,73 [1,25; 17,90] p = 0,0159	3,27 [1,07; 9,97] p = 0,0374	27,20 % [8,70 %; 45,70 %] p = 0,0039	2,42 [0,67; 8,73] p = 0,1757
< 5 cm	19/86 (22,1 %)	NA [NA; NA]	15/37 (40,5 %)	NA [4,63; NA]	0,42 [0,18; 0,95] p = 0,0367	0,55 [0,31; 0,95] p = 0,0325	-18,40 % [-36,50 %; -0,40 %] p = 0,0456	0,23 [0,10; 0,51] p = 0,0004
PT: Aspartataminotransferase erhöht (Jegliches UE), Subgruppe: Beta-2 Mikroglobulin								
≤ 3,5 mg/L	20/80 (25,0 %)	NA [NA; NA]	13/35 (37,1 %)	NA [4,63; NA]	0,56 [0,24; 1,32] p = 0,1872	0,67 [0,38; 1,20] p = 0,1766	-12,10 % [-30,80 %; 6,50 %] p = 0,2009	0,32 [0,14; 0,73] p = 0,0066
> 3,5 mg/L	19/61 (31,1 %)	NA [NA; NA]	8/30 (26,7 %)	NA [NA; NA]	1,24 [0,47; 3,29] p = 0,6618	1,17 [0,58; 2,35] p = 0,6641	4,50 % [-15,20 %; 24,10 %] p = 0,6546	0,70 [0,28; 1,77] p = 0,4509

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
PT: Aspartataminotransferase erhöht (Jegliches UE), Subgruppe: ECOG Status								
0	21/78 (26,9 %)	NA [NA; NA]	13/39 (33,3 %)	NA [5,55; NA]	0,74 [0,32; 1,70] p = 0,4735	0,81 [0,45; 1,44] p = 0,4666	-6,40 % [-24,20 %; 11,40 %] p = 0,4795	0,42 [0,19; 0,94] p = 0,0350
1-2	18/63 (28,6 %)	NA [NA; NA]	8/26 (30,8 %)	NA [5,55; NA]	0,90 [0,33; 2,44] p = 0,8367	0,93 [0,46; 1,86] p = 0,8348	-2,20 % [-23,20 %; 18,80 %] p = 0,8371	0,50 [0,20; 1,29] p = 0,1538
PT: Lymphozytenzahl erniedrigt (Jegliches UE), Subgruppe: Alter (Cut-Off 65 Jahre)								
< 65 Jahre	34/136 (25,0 %)	NA [NA; NA]	56/62 (90,3 %)	1,87 [1,87; 2,79]	0,04 [0,01; 0,09] p < 0,0001	0,28 [0,20; 0,37] p < 0,0001	-65,30 % [-75,70 %; -55,00 %] p < 0,0001	0,04 [0,02; 0,08] p < 0,0001
≥ 65 Jahre	0/5 (0,0 %)	NA [NA; NA]	1/3 (33,3 %)	NA [0,95; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-33,30 % [-86,70 %; 20,00 %] p = 0,2207	NA [NA; NA] p = 0,9984
PT: Lymphozytenzahl erniedrigt (Jegliches UE), Subgruppe: Ethnie								
Kaukasier	31/131 (23,7 %)	NA [NA; NA]	52/58 (89,7 %)	1,87 [1,87; 2,79]	0,04 [0,01; 0,09] p < 0,0001	0,26 [0,19; 0,36] p < 0,0001	-66,00 % [-76,70 %; -55,30 %] p < 0,0001	0,04 [0,02; 0,07] p < 0,0001
Nicht-Kaukasier	3/10 (30,0 %)	NA [2,79; NA]	5/7 (71,4 %)	1,87 [0,95; NA]	0,17 [0,02; 1,44] p = 0,1023	0,42 [0,15; 1,21] p = 0,1075	-41,40 % [-85,30 %; 2,50 %] p = 0,0643	0,14 [0,03; 0,78] p = 0,0251
PT: Lymphozytenzahl erniedrigt (Jegliches UE), Subgruppe: Hämoglobin Status								
> 110 g/L	29/119 (24,4 %)	NA [NA; NA]	49/57 (86,0 %)	1,87 [0,95; 2,79]	0,05 [0,02; 0,12] p < 0,0001	0,28 [0,20; 0,40] p < 0,0001	-61,60 % [-73,50 %; -49,70 %] p < 0,0001	0,05 [0,03; 0,09] p < 0,0001
≤ 110 g/L	5/22 (22,7 %)	NA [NA; NA]	8/8 (100,0 %)	1,87 [0,95; 4,63]	NA [NA; NA] NA	0,23 [0,10; 0,49] p = 0,0002	-77,30 % [-94,80 %; -59,80 %] p < 0,0001	0,04 [0,01; 0,19] p = 0,0001

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
PT: Lymphozytenzahl erniedrigt (Jegliches UE), Subgruppe: RAI Stadium								
0/II	24/117 (20,5 %)	NA [NA; NA]	48/56 (85,7 %)	1,87 [1,87; 2,79]	0,04 [0,02; 0,10] p < 0,0001	0,24 [0,17; 0,35] p < 0,0001	-65,20 % [-76,90 %; -53,50 %] p < 0,0001	0,05 [0,02; 0,09] p < 0,0001
III/IV	10/24 (41,7 %)	NA [10,15; NA]	9/9 (100,0 %)	1,87 [0,95; 2,79]	NA [NA; NA] NA	0,42 [0,26; 0,67] p = 0,0003	-58,30 % [-78,10 %; -38,60 %] p < 0,0001	0,04 [0,01; 0,16] p < 0,0001
PT: Lymphozytenzahl erniedrigt (Jegliches UE), Subgruppe: Deletion 11q								
Nein	23/103 (22,3 %)	NA [NA; NA]	42/50 (84,0 %)	1,87 [NA; NA]	0,06 [0,02; 0,13] p < 0,0001	0,27 [0,18; 0,39] p < 0,0001	-61,70 % [-74,60 %; -48,70 %] p < 0,0001	0,04 [0,02; 0,09] p < 0,0001
Ja	11/37 (29,7 %)	NA [37,75; NA]	15/15 (100,0 %)	2,79 [0,95; 3,71]	NA [NA; NA] NA	0,30 [0,18; 0,49] p < 0,0001	-70,30 % [-85,00 %; -55,50 %] p < 0,0001	0,05 [0,02; 0,16] p < 0,0001
PT: Lymphozytenzahl erniedrigt (Jegliches UE), Subgruppe: Geschlecht								
Männlich	25/101 (24,8 %)	NA [NA; NA]	39/45 (86,7 %)	1,87 [1,87; 2,79]	0,05 [0,02; 0,13] p < 0,0001	0,29 [0,20; 0,41] p < 0,0001	-61,90 % [-74,90 %; -48,90 %] p < 0,0001	0,05 [0,02; 0,10] p < 0,0001
Weiblich	9/40 (22,5 %)	NA [NA; NA]	18/20 (90,0 %)	1,87 [0,95; 2,79]	0,03 [0,01; 0,17] p < 0,0001	0,25 [0,14; 0,45] p < 0,0001	-67,50 % [-85,90 %; -49,10 %] p < 0,0001	0,05 [0,02; 0,13] p < 0,0001
PT: Lymphozytenzahl erniedrigt (Jegliches UE), Subgruppe: High Risk: TP 53 mutiert oder Deletion 11q oder IGHV unmutiert								
Ja	23/102 (22,5 %)	NA [NA; NA]	28/32 (87,5 %)	2,33 [1,87; 3,71]	0,04 [0,01; 0,13] p < 0,0001	0,26 [0,18; 0,38] p < 0,0001	-65,00 % [-79,00 %; -50,90 %] p < 0,0001	0,05 [0,03; 0,11] p < 0,0001
Nein	11/39 (28,2 %)	NA [34,99; NA]	29/33 (87,9 %)	1,87 [0,95; 1,87]	0,05 [0,01; 0,19] p < 0,0001	0,32 [0,19; 0,54] p < 0,0001	-59,70 % [-77,70 %; -41,70 %] p < 0,0001	0,04 [0,01; 0,11] p < 0,0001

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
PT: Lymphozytenzahl erniedrigt (Jegliches UE), Subgruppe: IGHV Status								
Unmutiert	22/98 (22,4 %)	NA [NA; NA]	28/32 (87,5 %)	2,33 [1,87; 3,71]	0,04 [0,01; 0,13] p < 0,0001	0,26 [0,17; 0,38] p < 0,0001	-65,10 % [-79,20 %; -50,90 %] p < 0,0001	0,06 [0,03; 0,12] p < 0,0001
Mutiert	9/28 (32,1 %)	NA [34,99; NA]	18/20 (90,0 %)	1,87 [0,95; 1,87]	0,05 [0,01; 0,28] p < 0,0001	0,36 [0,20; 0,62] p = 0,0003	-57,90 % [-79,60 %; -36,10 %] p < 0,0001	0,04 [0,01; 0,13] p < 0,0001
PT: Lymphozytenzahl erniedrigt (Jegliches UE), Subgruppe: Alter (Cut-Off 60 Jahre)								
< 60 Jahre	23/98 (23,5 %)	NA [NA; NA]	41/47 (87,2 %)	1,87 [1,87; 2,79]	0,04 [0,02; 0,12] p < 0,0001	0,27 [0,18; 0,39] p < 0,0001	-63,80 % [-76,50 %; -51,10 %] p < 0,0001	0,05 [0,02; 0,09] p < 0,0001
≥ 60 Jahre	11/43 (25,6 %)	NA [37,75; NA]	16/18 (88,9 %)	1,41 [0,95; 2,79]	0,04 [0,01; 0,22] p < 0,0001	0,29 [0,17; 0,49] p < 0,0001	-63,30 % [-82,80 %; -43,80 %] p < 0,0001	0,04 [0,01; 0,13] p < 0,0001
PT: Lymphozytenzahl erniedrigt (Jegliches UE), Subgruppe: Bulky Disease								
< 5 cm	19/86 (22,1 %)	NA [NA; NA]	31/37 (83,8 %)	1,87 [0,95; 2,79]	0,06 [0,02; 0,15] p < 0,0001	0,26 [0,17; 0,40] p < 0,0001	-61,70 % [-76,50 %; -46,90 %] p < 0,0001	0,05 [0,02; 0,10] p < 0,0001
≥ 5 cm	14/51 (27,5 %)	NA [NA; NA]	23/25 (92,0 %)	1,87 [1,87; 2,79]	0,03 [0,01; 0,16] p < 0,0001	0,30 [0,19; 0,47] p < 0,0001	-64,50 % [-80,80 %; -48,30 %] p < 0,0001	0,04 [0,02; 0,12] p < 0,0001
PT: Lymphozytenzahl erniedrigt (Jegliches UE), Subgruppe: Beta-2 Mikroglobulin								
≤ 3,5 mg/L	17/80 (21,3 %)	NA [NA; NA]	30/35 (85,7 %)	1,87 [0,95; 1,87]	0,04 [0,01; 0,13] p < 0,0001	0,25 [0,16; 0,39] p < 0,0001	-64,50 % [-79,10 %; -49,80 %] p < 0,0001	0,03 [0,01; 0,07] p < 0,0001
> 3,5 mg/L	17/61 (27,9 %)	NA [NA; NA]	27/30 (90,0 %)	2,79 [1,87; 3,71]	0,04 [0,01; 0,16] p < 0,0001	0,31 [0,20; 0,47] p < 0,0001	-62,10 % [-77,70 %; -46,60 %] p < 0,0001	0,08 [0,04; 0,17] p < 0,0001

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
PT: Lymphozytenzahl erniedrigt (Jegliches UE), Subgruppe: ECOG Status								
0	20/78 (25,6 %)	NA [NA; NA]	33/39 (84,6 %)	1,87 [1,87; 3,71]	0,06 [0,02; 0,17] p < 0,0001	0,30 [0,20; 0,45] p < 0,0001	-59,00 % [-73,90 %; -44,10 %] p < 0,0001	0,06 [0,03; 0,13] p < 0,0001
1-2	14/63 (22,2 %)	NA [NA; NA]	24/26 (92,3 %)	1,87 [0,95; 1,87]	0,02 [0,01; 0,11] p < 0,0001	0,24 [0,15; 0,39] p < 0,0001	-70,10 % [-84,60 %; -55,60 %] p < 0,0001	0,03 [0,01; 0,07] p < 0,0001
PT: Alaninaminotransferase erhöht (Jegliches UE), Subgruppe: Alter (Cut-Off 65 Jahre)								
< 65 Jahre	21/136 (15,4 %)	NA [NA; NA]	15/62 (24,2 %)	NA [NA; NA]	0,57 [0,27; 1,21] p = 0,1396	0,64 [0,35; 1,15] p = 0,1362	-8,80 % [-21,00 %; 3,50 %] p = 0,1620	0,38 [0,18; 0,79] p = 0,0093
≥ 65 Jahre	0/5 (0,0 %)	NA [NA; NA]	0/3 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
PT: Alaninaminotransferase erhöht (Jegliches UE), Subgruppe: Ethnie								
Kaukasier	18/131 (13,7 %)	NA [NA; NA]	13/58 (22,4 %)	NA [NA; NA]	0,55 [0,25; 1,22] p = 0,1386	0,61 [0,32; 1,17] p = 0,1358	-8,70 % [-20,90 %; 3,60 %] p = 0,1650	0,36 [0,16; 0,80] p = 0,0118
Nicht-Kaukasier	3/10 (30,0 %)	NA [1,87; NA]	2/7 (28,6 %)	NA [0,95; NA]	1,07 [0,13; 8,98] p = 0,9508	1,05 [0,23; 4,73] p = 0,9494	1,40 % [-42,50 %; 45,30 %] p = 0,9491	0,65 [0,09; 4,79] p = 0,6722
PT: Alaninaminotransferase erhöht (Jegliches UE), Subgruppe: Hämoglobin Status								
> 110 g/L	19/119 (16,0 %)	NA [NA; NA]	14/57 (24,6 %)	NA [NA; NA]	0,58 [0,27; 1,27] p = 0,1728	0,65 [0,35; 1,20] p = 0,1691	-8,60 % [-21,60 %; 4,40 %] p = 0,1939	0,36 [0,17; 0,78] p = 0,0100
≤ 110 g/L	2/22 (9,1 %)	NA [NA; NA]	1/8 (12,5 %)	NA [0,95; NA]	0,70 [0,06; 8,97] p = 0,7867	0,73 [0,08; 6,97] p = 0,7824	-3,40 % [-29,30 %; 22,50 %] p = 0,7962	0,70 [0,06; 7,98] p = 0,7742

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
PT: Alaninaminotransferase erhöht (Jegliches UE), Subgruppe: RAI Stadium								
0/II	18/117 (15,4 %)	NA [NA; NA]	12/56 (21,4 %)	NA [NA; NA]	0,67 [0,30; 1,50] p = 0,3273	0,72 [0,37; 1,39] p = 0,3232	-6,00 % [-18,60 %; 6,50 %] p = 0,3463	0,39 [0,17; 0,88] p = 0,0241
III/IV	3/24 (12,5 %)	NA [NA; NA]	3/9 (33,3 %)	NA [0,95; NA]	0,29 [0,04; 1,80] p = 0,1736	0,38 [0,09; 1,53] p = 0,1712	-20,80 % [-54,40 %; 12,70 %] p = 0,2232	0,35 [0,07; 1,74] p = 0,1979
PT: Alaninaminotransferase erhöht (Jegliches UE), Subgruppe: Deletion 11q								
Nein	13/103 (12,6 %)	NA [NA; NA]	12/50 (24,0 %)	NA [NA; NA]	0,46 [0,19; 1,09] p = 0,0751	0,53 [0,26; 1,07] p = 0,0753	-11,40 % [-24,80 %; 2,10 %] p = 0,0976	0,32 [0,13; 0,76] p = 0,0103
Ja	8/37 (21,6 %)	NA [NA; NA]	3/15 (20,0 %)	NA [4,63; NA]	1,10 [0,25; 4,88] p = 0,8978	1,08 [0,33; 3,53] p = 0,8973	1,60 % [-22,60 %; 25,80 %] p = 0,8955	0,60 [0,14; 2,55] p = 0,4850
PT: Alaninaminotransferase erhöht (Jegliches UE), Subgruppe: Geschlecht								
Männlich	15/101 (14,9 %)	NA [NA; NA]	9/45 (20,0 %)	NA [NA; NA]	0,70 [0,28; 1,74] p = 0,4399	0,74 [0,35; 1,57] p = 0,4355	-5,10 % [-18,70 %; 8,40 %] p = 0,4578	0,36 [0,14; 0,93] p = 0,0356
Weiblich	6/40 (15,0 %)	NA [NA; NA]	6/20 (30,0 %)	NA [2,79; NA]	0,41 [0,11; 1,50] p = 0,1745	0,50 [0,18; 1,35] p = 0,1726	-15,00 % [-37,90 %; 7,90 %] p = 0,1998	0,43 [0,14; 1,38] p = 0,1568
PT: Alaninaminotransferase erhöht (Jegliches UE), Subgruppe: High Risk: TP 53 mutiert oder Deletion 11q oder IGHV unmutiert								
Ja	18/102 (17,6 %)	NA [NA; NA]	5/32 (15,6 %)	NA [NA; NA]	1,16 [0,39; 3,41] p = 0,7920	1,13 [0,46; 2,80] p = 0,7927	2,00 % [-12,60 %; 16,60 %] p = 0,7860	0,70 [0,25; 2,02] p = 0,5138
Nein	3/39 (7,7 %)	NA [NA; NA]	10/33 (30,3 %)	NA [5,55; NA]	0,19 [0,05; 0,77] p = 0,0136	0,25 [0,08; 0,85] p = 0,0256	-22,60 % [-40,40 %; -4,80 %] p = 0,0126	0,14 [0,03; 0,64] p = 0,0116

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
PT: Alaninaminotransferase erhöht (Jegliches UE), Subgruppe: IGHV Status								
Unmutiert	16/98 (16,3 %)	NA [NA; NA]	5/32 (15,6 %)	NA [NA; NA]	1,05 [0,35; 3,15] p = 0,9257	1,04 [0,42; 2,63] p = 0,9256	0,70 % [-13,90 %; 15,30 %] p = 0,9247	0,61 [0,21; 1,78] p = 0,3632
Mutiert	2/28 (7,1 %)	NA [NA; NA]	6/20 (30,0 %)	NA [5,55; NA]	0,18 [0,03; 1,01] p = 0,0382	0,24 [0,05; 1,06] p = 0,0597	-22,90 % [-45,10 %; -0,60 %] p = 0,0439	0,20 [0,04; 1,03] p = 0,0547
PT: Alaninaminotransferase erhöht (Jegliches UE), Subgruppe: Alter (Cut-Off 60 Jahre)								
< 60 Jahre	17/98 (17,3 %)	NA [NA; NA]	11/47 (23,4 %)	NA [NA; NA]	0,69 [0,29; 1,61] p = 0,3887	0,74 [0,38; 1,45] p = 0,3838	-6,10 % [-20,30 %; 8,20 %] p = 0,4044	0,46 [0,20; 1,06] p = 0,0685
≥ 60 Jahre	4/43 (9,3 %)	NA [NA; NA]	4/18 (22,2 %)	NA [NA; NA]	0,36 [0,08; 1,63] p = 0,1763	0,42 [0,12; 1,49] p = 0,1796	-12,90 % [-34,00 %; 8,20 %] p = 0,2296	0,18 [0,03; 1,02] p = 0,0525
PT: Alaninaminotransferase erhöht (Jegliches UE), Subgruppe: Bulky Disease								
≥ 5 cm	11/51 (21,6 %)	NA [NA; NA]	2/25 (8,0 %)	NA [NA; NA]	3,16 [0,64; 15,53] p = 0,1426	2,70 [0,65; 11,25] p = 0,1736	13,60 % [-1,90 %; 29,10 %] p = 0,0864	1,77 [0,36; 8,55] p = 0,4793
< 5 cm	10/86 (11,6 %)	NA [NA; NA]	11/37 (29,7 %)	NA [NA; NA]	0,31 [0,12; 0,82] p = 0,0148	0,39 [0,18; 0,84] p = 0,0161	-18,10 % [-34,30 %; -1,90 %] p = 0,0286	0,22 [0,09; 0,58] p = 0,0022
PT: Alaninaminotransferase erhöht (Jegliches UE), Subgruppe: Beta-2 Mikroglobulin								
≤ 3,5 mg/L	11/80 (13,8 %)	NA [NA; NA]	12/35 (34,3 %)	NA [5,55; NA]	0,31 [0,12; 0,79] p = 0,0117	0,40 [0,20; 0,82] p = 0,0123	-20,50 % [-38,00 %; -3,10 %] p = 0,0210	0,21 [0,08; 0,55] p = 0,0014
> 3,5 mg/L	10/61 (16,4 %)	NA [NA; NA]	3/30 (10,0 %)	NA [NA; NA]	1,76 [0,45; 6,96] p = 0,4152	1,64 [0,49; 5,52] p = 0,4248	6,40 % [-7,80 %; 20,60 %] p = 0,3774	1,08 [0,28; 4,20] p = 0,9161

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
PT: Alaninaminotransferase erhöht (Jegliches UE), Subgruppe: ECOG Status								
0	15/78 (19,2 %)	NA [NA; NA]	6/39 (15,4 %)	NA [NA; NA]	1,31 [0,47; 3,69] p = 0,6109	1,25 [0,53; 2,97] p = 0,6132	3,80 % [-10,50 %; 18,20 %] p = 0,5983	0,80 [0,29; 2,21] p = 0,6711
1-2	6/63 (9,5 %)	NA [NA; NA]	9/26 (34,6 %)	NA [2,79; NA]	0,20 [0,06; 0,64] p = 0,0042	0,28 [0,11; 0,69] p = 0,0063	-25,10 % [-44,80 %; -5,40 %] p = 0,0124	0,15 [0,04; 0,49] p = 0,0018
PT: Alkalische Phosphatase im Blut erhöht (Jegliches UE), Subgruppe: Alter (Cut-Off 65 Jahre)								
< 65 Jahre	19/136 (14,0 %)	NA [NA; NA]	14/62 (22,6 %)	NA [NA; NA]	0,56 [0,26; 1,20] p = 0,1326	0,62 [0,33; 1,15] p = 0,1300	-8,60 % [-20,50 %; 3,30 %] p = 0,1571	0,29 [0,13; 0,66] p = 0,0031
≥ 65 Jahre	2/5 (40,0 %)	NA [2,79; NA]	1/3 (33,3 %)	NA [0,95; NA]	1,33 [0,07; 26,62] p = 0,8600	1,20 [0,17; 8,24] p = 0,8529	6,70 % [-61,80 %; 75,10 %] p = 0,8487	0,55 [0,03; 8,78] p = 0,6707
PT: Alkalische Phosphatase im Blut erhöht (Jegliches UE), Subgruppe: Ethnie								
Kaukasier	16/131 (12,2 %)	NA [NA; NA]	14/58 (24,1 %)	NA [NA; NA]	0,44 [0,20; 0,97] p = 0,0391	0,51 [0,27; 0,97] p = 0,0391	-11,90 % [-24,30 %; 0,40 %] p = 0,0586	0,19 [0,07; 0,47] p = 0,0004
Nicht-Kaukasier	5/10 (50,0 %)	NA [0,95; NA]	1/7 (14,3 %)	NA [0,95; NA]	6,00 [0,52; 69,75] p = 0,1412	3,50 [0,51; 23,81] p = 0,2004	35,70 % [-4,70 %; 76,10 %] p = 0,0832	3,06 [0,32; 29,00] p = 0,3294
PT: Alkalische Phosphatase im Blut erhöht (Jegliches UE), Subgruppe: Hämoglobin Status								
> 110 g/L	18/119 (15,1 %)	NA [NA; NA]	15/57 (26,3 %)	NA [NA; NA]	0,50 [0,23; 1,08] p = 0,0759	0,57 [0,31; 1,06] p = 0,0743	-11,20 % [-24,30 %; 1,90 %] p = 0,0946	0,22 [0,09; 0,53] p = 0,0007
≤ 110 g/L	3/22 (13,6 %)	NA [NA; NA]	0/8 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	13,60 % [-0,70 %; 28,00 %] p = 0,0623	NA [NA; NA] NA

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
PT: Alkalische Phosphatase im Blut erhöht (Jegliches UE), Subgruppe: RAI Stadium								
0/II	18/117 (15,4 %)	NA [NA; NA]	13/56 (23,2 %)	NA [NA; NA]	0,60 [0,27; 1,34] p = 0,2103	0,66 [0,35; 1,25] p = 0,2065	-7,80 % [-20,70 %; 5,00 %] p = 0,2322	0,26 [0,10; 0,63] p = 0,0028
III/IV	3/24 (12,5 %)	NA [NA; NA]	2/9 (22,2 %)	NA [2,79; NA]	0,50 [0,07; 3,63] p = 0,4945	0,56 [0,11; 2,83] p = 0,4855	-9,70 % [-39,90 %; 20,50 %] p = 0,5282	0,53 [0,09; 3,23] p = 0,4912
PT: Alkalische Phosphatase im Blut erhöht (Jegliches UE), Subgruppe: Deletion 11q								
Nein	15/103 (14,6 %)	NA [NA; NA]	12/50 (24,0 %)	NA [NA; NA]	0,54 [0,23; 1,26] p = 0,1523	0,61 [0,31; 1,20] p = 0,1498	-9,40 % [-23,10 %; 4,20 %] p = 0,1757	0,32 [0,13; 0,77] p = 0,0109
Ja	6/37 (16,2 %)	NA [NA; NA]	3/15 (20,0 %)	NA [4,63; NA]	0,77 [0,17; 3,60] p = 0,7462	0,81 [0,23; 2,83] p = 0,7421	-3,80 % [-27,30 %; 19,70 %] p = 0,7520	0,25 [0,04; 1,51] p = 0,1308
PT: Alkalische Phosphatase im Blut erhöht (Jegliches UE), Subgruppe: Geschlecht								
Männlich	14/101 (13,9 %)	NA [NA; NA]	8/45 (17,8 %)	NA [NA; NA]	0,74 [0,29; 1,92] p = 0,5427	0,78 [0,35; 1,73] p = 0,5393	-3,90 % [-17,00 %; 9,10 %] p = 0,5563	0,42 [0,15; 1,12] p = 0,0838
Weiblich	7/40 (17,5 %)	NA [NA; NA]	7/20 (35,0 %)	NA [2,79; NA]	0,39 [0,12; 1,35] p = 0,1341	0,50 [0,20; 1,23] p = 0,1310	-17,50 % [-41,50 %; 6,50 %] p = 0,1528	0,17 [0,04; 0,66] p = 0,0107
PT: Alkalische Phosphatase im Blut erhöht (Jegliches UE), Subgruppe: High Risk: TP 53 mutiert oder Deletion 11q oder IGHV unmutiert								
Ja	17/102 (16,7 %)	NA [NA; NA]	6/32 (18,8 %)	NA [NA; NA]	0,87 [0,31; 2,43] p = 0,7859	0,89 [0,38; 2,06] p = 0,7839	-2,10 % [-17,40 %; 13,30 %] p = 0,7900	0,44 [0,15; 1,25] p = 0,1226
Nein	4/39 (10,3 %)	NA [NA; NA]	9/33 (27,3 %)	NA [NA; NA]	0,30 [0,08; 1,10] p = 0,0633	0,38 [0,13; 1,11] p = 0,0767	-17,00 % [-34,90 %; 0,90 %] p = 0,0629	0,16 [0,03; 0,74] p = 0,0192

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
PT: Alkalische Phosphatase im Blut erhöht (Jegliches UE), Subgruppe: IGHV Status								
Unmutiert	16/98 (16,3 %)	NA [NA; NA]	6/32 (18,8 %)	NA [NA; NA]	0,85 [0,30; 2,38] p = 0,7518	0,87 [0,37; 2,04] p = 0,7494	-2,40 % [-17,80 %; 13,00 %] p = 0,7574	0,40 [0,14; 1,17] p = 0,0952
Mutiert	4/28 (14,3 %)	NA [NA; NA]	4/20 (20,0 %)	NA [NA; NA]	0,67 [0,14; 3,06] p = 0,6043	0,71 [0,20; 2,52] p = 0,6011	-5,70 % [-27,50 %; 16,10 %] p = 0,6074	0,50 [0,11; 2,30] p = 0,3753
PT: Alkalische Phosphatase im Blut erhöht (Jegliches UE), Subgruppe: Alter (Cut-Off 60 Jahre)								
< 60 Jahre	16/98 (16,3 %)	NA [NA; NA]	10/47 (21,3 %)	NA [NA; NA]	0,72 [0,30; 1,74] p = 0,4686	0,77 [0,38; 1,56] p = 0,4644	-5,00 % [-18,80 %; 8,90 %] p = 0,4820	0,34 [0,13; 0,88] p = 0,0252
≥ 60 Jahre	5/43 (11,6 %)	NA [NA; NA]	5/18 (27,8 %)	NA [4,63; NA]	0,34 [0,09; 1,37] p = 0,1233	0,42 [0,14; 1,27] p = 0,1244	-16,10 % [-39,00 %; 6,70 %] p = 0,1651	0,22 [0,05; 0,95] p = 0,0420
PT: Alkalische Phosphatase im Blut erhöht (Jegliches UE), Subgruppe: Bulky Disease								
< 5 cm	10/86 (11,6 %)	NA [NA; NA]	8/37 (21,6 %)	NA [NA; NA]	0,48 [0,17; 1,33] p = 0,1521	0,54 [0,23; 1,25] p = 0,1507	-10,00 % [-24,90 %; 4,90 %] p = 0,1885	0,28 [0,10; 0,83] p = 0,0218
≥ 5 cm	10/51 (19,6 %)	NA [NA; NA]	5/25 (20,0 %)	NA [NA; NA]	0,98 [0,29; 3,24] p = 0,9680	0,98 [0,38; 2,56] p = 0,9678	-0,40 % [-19,50 %; 18,70 %] p = 0,9679	0,46 [0,13; 1,59] p = 0,2187
PT: Alkalische Phosphatase im Blut erhöht (Jegliches UE), Subgruppe: Beta-2 Mikroglobulin								
> 3,5 mg/L	11/61 (18,0 %)	NA [NA; NA]	7/30 (23,3 %)	NA [NA; NA]	0,72 [0,25; 2,10] p = 0,5529	0,77 [0,33; 1,79] p = 0,5480	-5,30 % [-23,20 %; 12,60 %] p = 0,5627	0,38 [0,13; 1,16] p = 0,0884
≤ 3,5 mg/L	10/80 (12,5 %)	NA [NA; NA]	8/35 (22,9 %)	NA [NA; NA]	0,48 [0,17; 1,35] p = 0,1614	0,55 [0,24; 1,27] p = 0,1593	-10,40 % [-26,00 %; 5,30 %] p = 0,1956	0,24 [0,08; 0,74] p = 0,0131

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
PT: Alkalische Phosphatase im Blut erhöht (Jegliches UE), Subgruppe: ECOG Status								
0	11/78 (14,1 %)	NA [NA; NA]	3/39 (7,7 %)	NA [NA; NA]	1,97 [0,52; 7,52] p = 0,3160	1,83 [0,54; 6,19] p = 0,3291	6,40 % [-5,00 %; 17,80 %] p = 0,2697	0,82 [0,19; 3,45] p = 0,7817
1-2	10/63 (15,9 %)	NA [NA; NA]	12/26 (46,2 %)	NA [2,79; NA]	0,22 [0,08; 0,61] p = 0,0027	0,34 [0,17; 0,69] p = 0,0030	-30,30 % [-51,50 %; -9,10 %] p = 0,0051	0,15 [0,06; 0,42] p = 0,0002
PT: Übelkeit (Jegliches UE), Subgruppe: Alter (Cut-Off 65 Jahre)								
< 65 Jahre	67/136 (49,3 %)	37,75 [12,91; NA]	44/62 (71,0 %)	0,95 [0,95; 2,79]	0,40 [0,21; 0,76] p = 0,0044	0,69 [0,55; 0,88] p = 0,0022	-21,70 % [-35,80 %; -7,60 %] p = 0,0025	0,31 [0,19; 0,49] p < 0,0001
≥ 65 Jahre	2/5 (40,0 %)	NA [0,95; NA]	1/3 (33,3 %)	NA [0,95; NA]	1,33 [0,07; 26,62] p = 0,8600	1,20 [0,17; 8,24] p = 0,8529	6,70 % [-61,80 %; 75,10 %] p = 0,8487	1,29 [0,08; 21,24] p = 0,8601
PT: Übelkeit (Jegliches UE), Subgruppe: Ethnie								
Kaukasier	63/131 (48,1 %)	37,75 [12,91; NA]	40/58 (69,0 %)	1,87 [0,95; 2,79]	0,42 [0,22; 0,80] p = 0,0080	0,70 [0,54; 0,89] p = 0,0044	-20,90 % [-35,50 %; -6,20 %] p = 0,0053	0,32 [0,20; 0,52] p < 0,0001
Nicht-Kaukasier	6/10 (60,0 %)	23,95 [0,95; NA]	5/7 (71,4 %)	0,95 [0,95; NA]	0,60 [0,08; 4,76] p = 0,6378	0,84 [0,42; 1,67] p = 0,6202	-11,40 % [-56,60 %; 33,80 %] p = 0,6201	0,29 [0,06; 1,54] p = 0,1465
PT: Übelkeit (Jegliches UE), Subgruppe: Hämoglobin Status								
> 110 g/L	59/119 (49,6 %)	37,75 [7,39; NA]	41/57 (71,9 %)	0,95 [0,95; 2,79]	0,38 [0,19; 0,76] p = 0,0052	0,69 [0,54; 0,88] p = 0,0027	-22,30 % [-37,10 %; -7,60 %] p = 0,0029	0,30 [0,19; 0,50] p < 0,0001

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
≤ 110 g/L	10/22 (45,5 %)	NA [3,71; NA]	4/8 (50,0 %)	NA [0,95; NA]	0,83 [0,17; 4,21] p = 0,8282	0,91 [0,40; 2,09] p = 0,8220	-4,50 % [-45,00 %; 35,90 %] p = 0,8255	0,48 [0,13; 1,84] p = 0,2877
PT: Übelkeit (Jegliches UE), Subgruppe: RAI Stadium								
0/II	58/117 (49,6 %)	37,75 [6,47; NA]	38/56 (67,9 %)	1,41 [0,95; 2,79]	0,47 [0,24; 0,91] p = 0,0240	0,73 [0,56; 0,94] p = 0,0165	-18,30 % [-33,50 %; -3,10 %] p = 0,0186	0,36 [0,22; 0,59] p < 0,0001
III/IV	11/24 (45,8 %)	NA [6,47; NA]	7/9 (77,8 %)	0,95 [0,95; NA]	0,24 [0,04; 1,41] p = 0,1060	0,59 [0,34; 1,03] p = 0,0631	-31,90 % [-65,60 %; 1,70 %] p = 0,0631	0,18 [0,06; 0,60] p = 0,0049
PT: Übelkeit (Jegliches UE), Subgruppe: Deletion 11q								
Nein	47/103 (45,6 %)	NA [12,91; NA]	34/50 (68,0 %)	1,41 [0,95; 2,79]	0,40 [0,19; 0,80] p = 0,0096	0,67 [0,51; 0,89] p = 0,0059	-22,40 % [-38,50 %; -6,30 %] p = 0,0065	0,30 [0,18; 0,52] p < 0,0001
Ja	22/37 (59,5 %)	15,67 [3,71; NA]	11/15 (73,3 %)	0,95 [0,95; 3,71]	0,53 [0,14; 2,00] p = 0,3512	0,81 [0,54; 1,22] p = 0,3100	-13,90 % [-41,30 %; 13,50 %] p = 0,3211	0,37 [0,15; 0,90] p = 0,0273
PT: Übelkeit (Jegliches UE), Subgruppe: Geschlecht								
Männlich	47/101 (46,5 %)	NA [12,91; NA]	28/45 (62,2 %)	1,87 [0,95; NA]	0,53 [0,26; 1,08] p = 0,0809	0,75 [0,55; 1,02] p = 0,0654	-15,70 % [-32,90 %; 1,50 %] p = 0,0736	0,37 [0,21; 0,65] p = 0,0005
Weiblich	22/40 (55,0 %)	14,29 [3,71; NA]	17/20 (85,0 %)	0,95 [NA; NA]	0,22 [0,05; 0,85] p = 0,0228	0,65 [0,46; 0,91] p = 0,0110	-30,00 % [-52,00 %; -8,00 %] p = 0,0074	0,21 [0,09; 0,49] p = 0,0004

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
PT: Übelkeit (Jegliches UE), Subgruppe: High Risk: TP 53 mutiert oder Deletion 11q oder IGHV unmutiert								
Ja	48/102 (47,1 %)	NA [12,91; NA]	21/32 (65,6 %)	1,41 [0,95; NA]	0,47 [0,20; 1,06] p = 0,0678	0,72 [0,52; 0,99] p = 0,0445	-18,60 % [-37,70 %; 0,50 %] p = 0,0567	0,32 [0,17; 0,60] p = 0,0003
Nein	21/39 (53,8 %)	12,91 [3,71; NA]	24/33 (72,7 %)	0,95 [0,95; 2,79]	0,44 [0,16; 1,18] p = 0,1015	0,74 [0,52; 1,06] p = 0,0997	-18,90 % [-40,70 %; 2,90 %] p = 0,0897	0,40 [0,20; 0,80] p = 0,0101
PT: Übelkeit (Jegliches UE), Subgruppe: IGHV Status								
Unmutiert	46/98 (46,9 %)	NA [15,67; NA]	21/32 (65,6 %)	1,41 [0,95; NA]	0,46 [0,20; 1,06] p = 0,0673	0,71 [0,52; 0,99] p = 0,0448	-18,70 % [-37,90 %; 0,50 %] p = 0,0564	0,31 [0,16; 0,58] p = 0,0003
Mutiert	16/28 (57,1 %)	6,01 [1,87; NA]	15/20 (75,0 %)	1,41 [0,95; 4,63]	0,44 [0,13; 1,56] p = 0,2070	0,76 [0,51; 1,15] p = 0,1920	-17,90 % [-44,20 %; 8,50 %] p = 0,1847	0,46 [0,20; 1,04] p = 0,0623
PT: Übelkeit (Jegliches UE), Subgruppe: Alter (Cut-Off 60 Jahre)								
< 60 Jahre	51/98 (52,0 %)	21,19 [6,47; NA]	33/47 (70,2 %)	0,95 [0,95; 1,87]	0,46 [0,22; 0,96] p = 0,0387	0,74 [0,57; 0,97] p = 0,0274	-18,20 % [-34,60 %; -1,80 %] p = 0,0298	0,34 [0,20; 0,58] p < 0,0001
≥ 60 Jahre	18/43 (41,9 %)	NA [12,91; NA]	12/18 (66,7 %)	2,79 [0,95; NA]	0,36 [0,11; 1,14] p = 0,0796	0,63 [0,39; 1,01] p = 0,0576	-24,80 % [-51,10 %; 1,50 %] p = 0,0645	0,28 [0,11; 0,68] p = 0,0050

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
PT: Übelkeit (Jegliches UE), Subgruppe: Bulky Disease								
< 5 cm	43/86 (50,0 %)	28,68 [4,63; NA]	30/37 (81,1 %)	0,95 [0,95; 1,87]	0,23 [0,09; 0,59] p = 0,0013	0,62 [0,47; 0,80] p = 0,0003	-31,10 % [-47,50 %; -14,60 %] p = 0,0002	0,22 [0,12; 0,40] p < 0,0001
≥ 5 cm	25/51 (49,0 %)	37,75 [7,39; NA]	14/25 (56,0 %)	3,71 [0,95; NA]	0,76 [0,29; 1,98] p = 0,5699	0,88 [0,56; 1,37] p = 0,5587	-7,00 % [-30,80 %; 16,80 %] p = 0,5655	0,44 [0,20; 0,97] p = 0,0411
PT: Übelkeit (Jegliches UE), Subgruppe: Beta-2 Mikroglobulin								
≤ 3,5 mg/L	42/80 (52,5 %)	26,71 [4,63; NA]	24/35 (68,6 %)	0,95 [0,95; 2,79]	0,51 [0,22; 1,17] p = 0,1103	0,77 [0,56; 1,04] p = 0,0873	-16,10 % [-34,90 %; 2,80 %] p = 0,0951	0,38 [0,21; 0,70] p = 0,0021
> 3,5 mg/L	27/61 (44,3 %)	NA [12,91; NA]	21/30 (70,0 %)	1,87 [0,95; 4,63]	0,34 [0,13; 0,86] p = 0,0215	0,63 [0,44; 0,91] p = 0,0142	-25,70 % [-46,30 %; -5,10 %] p = 0,0143	0,26 [0,13; 0,52] p = 0,0001
PT: Übelkeit (Jegliches UE), Subgruppe: ECOG Status								
0	40/78 (51,3 %)	28,68 [5,55; NA]	26/39 (66,7 %)	1,87 [0,95; 4,63]	0,53 [0,24; 1,17] p = 0,1152	0,77 [0,56; 1,05] p = 0,0970	-15,40 % [-33,90 %; 3,10 %] p = 0,1030	0,42 [0,24; 0,76] p = 0,0038
1-2	29/63 (46,0 %)	NA [10,15; NA]	19/26 (73,1 %)	0,95 [0,95; 1,87]	0,31 [0,12; 0,85] p = 0,0206	0,63 [0,44; 0,90] p = 0,0107	-27,00 % [-48,10 %; -6,00 %] p = 0,0117	0,21 [0,10; 0,46] p < 0,0001

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
PT: Stomatitis (Jegliches UE), Subgruppe: Alter (Cut-Off 65 Jahre)								
< 65 Jahre	33/136 (24,3 %)	NA [NA; NA]	3/62 (4,8 %)	NA [NA; NA]	6,30 [1,85; 21,44] p = 0,0010	5,01 [1,60; 15,73] p = 0,0057	19,40 % [10,50 %; 28,40 %] p < 0,0001	3,86 [1,15; 12,92] p = 0,0287
≥ 65 Jahre	2/5 (40,0 %)	NA [10,15; NA]	0/3 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	40,00 % [-2,90 %; 82,90 %] p = 0,0679	NA [NA; NA] NA
PT: Stomatitis (Jegliches UE), Subgruppe: Ethnie								
Kaukasier	34/131 (26,0 %)	NA [NA; NA]	3/58 (5,2 %)	NA [NA; NA]	6,43 [1,89; 21,90] p = 0,0009	5,02 [1,61; 15,68] p = 0,0055	20,80 % [11,40 %; 30,20 %] p < 0,0001	3,74 [1,12; 12,55] p = 0,0325
Nicht-Kaukasier	1/10 (10,0 %)	NA [12,91; NA]	0/7 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	10,00 % [-8,60 %; 28,60 %] p = 0,2918	NA [NA; NA] NA
PT: Stomatitis (Jegliches UE), Subgruppe: Hämoglobin Status								
> 110 g/L	32/119 (26,9 %)	NA [NA; NA]	3/57 (5,3 %)	NA [NA; NA]	6,62 [1,93; 22,68] p = 0,0008	5,11 [1,63; 15,98] p = 0,0051	21,60 % [11,80 %; 31,50 %] p < 0,0001	3,71 [1,10; 12,51] p = 0,0346
≤ 110 g/L	3/22 (13,6 %)	NA [NA; NA]	0/8 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	13,60 % [-0,70 %; 28,00 %] p = 0,0623	NA [NA; NA] NA
PT: Stomatitis (Jegliches UE), Subgruppe: RAI Stadium								
0/II	32/117 (27,4 %)	NA [NA; NA]	2/56 (3,6 %)	NA [NA; NA]	10,16 [2,34; 44,15] p = 0,0002	7,66 [1,90; 30,83] p = 0,0042	23,80 % [14,40 %; 33,20 %] p < 0,0001	5,94 [1,39; 25,41] p = 0,0163
III/IV	3/24 (12,5 %)	NA [NA; NA]	1/9 (11,1 %)	NA [0,95; NA]	1,14 [0,10; 12,66] p = 0,9146	1,13 [0,13; 9,46] p = 0,9137	1,40 % [-23,00 %; 25,80 %] p = 0,9113	0,36 [0,02; 6,11] p = 0,4805

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
PT: Stomatitis (Jegliches UE), Subgruppe: Deletion 11q								
Nein	20/103 (19,4 %)	NA [NA; NA]	3/50 (6,0 %)	NA [NA; NA]	3,77 [1,06; 13,38] p = 0,0299	3,24 [1,01; 10,38] p = 0,0483	13,40 % [3,30 %; 23,50 %] p = 0,0091	2,45 [0,70; 8,55] p = 0,1597
Ja	14/37 (37,8 %)	NA [12,91; NA]	0/15 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	37,80 % [22,20 %; 53,50 %] p < 0,0001	NA [NA; NA] NA
PT: Stomatitis (Jegliches UE), Subgruppe: Geschlecht								
Männlich	23/101 (22,8 %)	NA [NA; NA]	0/45 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	22,80 % [14,60 %; 31,00 %] p < 0,0001	NA [NA; NA] NA
Weiblich	12/40 (30,0 %)	NA [NA; NA]	3/20 (15,0 %)	NA [NA; NA]	2,43 [0,60; 9,86] p = 0,2097	2,00 [0,64; 6,29] p = 0,2357	15,00 % [-6,10 %; 36,10 %] p = 0,1642	1,47 [0,39; 5,54] p = 0,5733
PT: Stomatitis (Jegliches UE), Subgruppe: High Risk: TP 53 mutiert oder Deletion 11q oder IGHV unmutiert								
Ja	25/102 (24,5 %)	NA [NA; NA]	0/32 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	24,50 % [16,20 %; 32,90 %] p < 0,0001	NA [NA; NA] NA
Nein	10/39 (25,6 %)	NA [NA; NA]	3/33 (9,1 %)	NA [NA; NA]	3,45 [0,86; 13,81] p = 0,0709	2,82 [0,85; 9,40] p = 0,0914	16,60 % [-0,30 %; 33,40 %] p = 0,0543	2,59 [0,69; 9,74] p = 0,1590
PT: Stomatitis (Jegliches UE), Subgruppe: IGHV Status								
Unmutiert	21/98 (21,4 %)	NA [NA; NA]	0/32 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	21,40 % [13,30 %; 29,60 %] p < 0,0001	NA [NA; NA] NA
Mutiert	8/28 (28,6 %)	NA [NA; NA]	1/20 (5,0 %)	NA [NA; NA]	7,60 [0,87; 66,67] p = 0,0412	5,71 [0,78; 42,14] p = 0,0873	23,60 % [4,30 %; 42,80 %] p = 0,0165	6,17 [0,76; 50,42] p = 0,0895

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
PT: Stomatitis (Jegliches UE), Subgruppe: Alter (Cut-Off 60 Jahre)								
< 60 Jahre	22/98 (22,4 %)	NA [NA; NA]	2/47 (4,3 %)	NA [NA; NA]	6,51 [1,46; 29,01] p = 0,0060	5,28 [1,29; 21,50] p = 0,0204	18,20 % [8,10 %; 28,30 %] p = 0,0004	4,30 [0,98; 18,78] p = 0,0526
≥ 60 Jahre	13/43 (30,2 %)	NA [NA; NA]	1/18 (5,6 %)	NA [NA; NA]	7,37 [0,89; 61,32] p = 0,0382	5,44 [0,77; 38,56] p = 0,0899	24,70 % [7,30 %; 42,00 %] p = 0,0053	3,01 [0,36; 24,83] p = 0,3055
PT: Stomatitis (Jegliches UE), Subgruppe: Bulky Disease								
< 5 cm	19/86 (22,1 %)	NA [NA; NA]	3/37 (8,1 %)	NA [NA; NA]	3,21 [0,89; 11,63] p = 0,0645	2,73 [0,86; 8,65] p = 0,0890	14,00 % [1,60 %; 26,40 %] p = 0,0273	1,69 [0,47; 6,05] p = 0,4207
≥ 5 cm	14/51 (27,5 %)	NA [NA; NA]	0/25 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	27,50 % [15,20 %; 39,70 %] p < 0,0001	NA [NA; NA] NA
PT: Stomatitis (Jegliches UE), Subgruppe: Beta-2 Mikroglobulin								
≤ 3,5 mg/L	20/80 (25,0 %)	NA [NA; NA]	2/35 (5,7 %)	NA [NA; NA]	5,50 [1,21; 25,00] p = 0,0160	4,38 [1,08; 17,71] p = 0,0386	19,30 % [7,10 %; 31,50 %] p = 0,0020	3,36 [0,76; 14,86] p = 0,1102
> 3,5 mg/L	15/61 (24,6 %)	NA [NA; NA]	1/30 (3,3 %)	NA [NA; NA]	9,46 [1,19; 75,46] p = 0,0128	7,38 [1,02; 53,24] p = 0,0475	21,30 % [8,70 %; 33,80 %] p = 0,0009	4,78 [0,60; 38,17] p = 0,1398
PT: Stomatitis (Jegliches UE), Subgruppe: ECOG Status								
0	21/78 (26,9 %)	NA [NA; NA]	0/39 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	26,90 % [17,10 %; 36,80 %] p < 0,0001	NA [NA; NA] NA
1-2	14/63 (22,2 %)	NA [NA; NA]	3/26 (11,5 %)	NA [NA; NA]	2,19 [0,57; 8,38] p = 0,2463	1,93 [0,60; 6,14] p = 0,2682	10,70 % [-5,30 %; 26,70 %] p = 0,1908	1,03 [0,27; 3,97] p = 0,9617

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
PT: Obstipation (Jegliches UE), Subgruppe: Alter (Cut-Off 65 Jahre)								
< 65 Jahre	28/136 (20,6 %)	NA [NA; NA]	22/62 (35,5 %)	NA [NA; NA]	0,47 [0,24; 0,92] p = 0,0256	0,58 [0,36; 0,93] p = 0,0234	-14,90 % [-28,60 %; -1,20 %] p = 0,0332	0,29 [0,15; 0,55] p = 0,0001
≥ 65 Jahre	1/5 (20,0 %)	NA [0,95; NA]	0/3 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	20,00 % [-15,10 %; 55,10 %] p = 0,2635	NA [NA; NA] NA
PT: Obstipation (Jegliches UE), Subgruppe: Ethnie								
Kaukasier	27/131 (20,6 %)	NA [NA; NA]	20/58 (34,5 %)	NA [NA; NA]	0,49 [0,25; 0,98] p = 0,0424	0,60 [0,37; 0,97] p = 0,0390	-13,90 % [-27,90 %; 0,20 %] p = 0,0531	0,29 [0,15; 0,57] p = 0,0003
Nicht-Kaukasier	2/10 (20,0 %)	NA [2,79; NA]	2/7 (28,6 %)	NA [0,95; NA]	0,63 [0,07; 5,97] p = 0,6908	0,70 [0,13; 3,85] p = 0,6819	-8,60 % [-50,20 %; 33,10 %] p = 0,6867	0,57 [0,08; 4,05] p = 0,5724
PT: Obstipation (Jegliches UE), Subgruppe: Hämoglobin Status								
> 110 g/L	25/119 (21,0 %)	NA [NA; NA]	19/57 (33,3 %)	NA [NA; NA]	0,53 [0,26; 1,08] p = 0,0781	0,63 [0,38; 1,04] p = 0,0738	-12,30 % [-26,60 %; 1,90 %] p = 0,0902	0,31 [0,16; 0,62] p = 0,0009
≤ 110 g/L	4/22 (18,2 %)	NA [NA; NA]	3/8 (37,5 %)	NA [0,95; NA]	0,37 [0,06; 2,23] p = 0,2767	0,48 [0,14; 1,71] p = 0,2599	-19,30 % [-56,50 %; 17,90 %] p = 0,3090	0,28 [0,05; 1,55] p = 0,1454
PT: Obstipation (Jegliches UE), Subgruppe: RAI Stadium								
0/I/II	25/117 (21,4 %)	NA [NA; NA]	17/56 (30,4 %)	NA [NA; NA]	0,62 [0,30; 1,28] p = 0,1982	0,70 [0,41; 1,19] p = 0,1919	-9,00 % [-23,10 %; 5,20 %] p = 0,2130	0,35 [0,17; 0,72] p = 0,0039
III/IV	4/24 (16,7 %)	NA [NA; NA]	5/9 (55,6 %)	3,71 [0,95; NA]	0,16 [0,03; 0,87] p = 0,0278	0,30 [0,10; 0,87] p = 0,0272	-38,90 % [-74,60 %; -3,20 %] p = 0,0329	0,16 [0,04; 0,73] p = 0,0174

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
PT: Obstipation (Jegliches UE), Subgruppe: Deletion 11q								
Nein	23/103 (22,3 %)	NA [NA; NA]	18/50 (36,0 %)	NA [3,71; NA]	0,51 [0,24; 1,07] p = 0,0743	0,62 [0,37; 1,04] p = 0,0697	-13,70 % [-29,20 %; 1,90 %] p = 0,0848	0,31 [0,15; 0,63] p = 0,0013
Ja	6/37 (16,2 %)	NA [NA; NA]	4/15 (26,7 %)	NA [1,87; NA]	0,53 [0,13; 2,25] p = 0,3909	0,61 [0,20; 1,85] p = 0,3814	-10,50 % [-35,80 %; 14,90 %] p = 0,4188	0,36 [0,09; 1,43] p = 0,1458
PT: Obstipation (Jegliches UE), Subgruppe: Geschlecht								
Männlich	16/101 (15,8 %)	NA [NA; NA]	13/45 (28,9 %)	NA [NA; NA]	0,46 [0,20; 1,07] p = 0,0690	0,55 [0,29; 1,04] p = 0,0666	-13,00 % [-28,10 %; 2,00 %] p = 0,0890	0,28 [0,12; 0,65] p = 0,0030
Weiblich	13/40 (32,5 %)	NA [32,23; NA]	9/20 (45,0 %)	NA [1,87; NA]	0,59 [0,20; 1,77] p = 0,3476	0,72 [0,37; 1,40] p = 0,3331	-12,50 % [-38,70 %; 13,70 %] p = 0,3496	0,36 [0,13; 0,98] p = 0,0455
PT: Obstipation (Jegliches UE), Subgruppe: High Risk: TP 53 mutiert oder Deletion 11q oder IGHV unmutiert								
Ja	19/102 (18,6 %)	NA [NA; NA]	8/32 (25,0 %)	NA [NA; NA]	0,69 [0,27; 1,76] p = 0,4347	0,74 [0,36; 1,54] p = 0,4259	-6,40 % [-23,20 %; 10,40 %] p = 0,4571	0,42 [0,17; 1,04] p = 0,0607
Nein	10/39 (25,6 %)	46,03 [46,03; NA]	14/33 (42,4 %)	NA [2,79; NA]	0,47 [0,17; 1,27] p = 0,1350	0,60 [0,31; 1,18] p = 0,1384	-16,80 % [-38,50 %; 4,90 %] p = 0,1301	0,28 [0,10; 0,76] p = 0,0122
PT: Obstipation (Jegliches UE), Subgruppe: IGHV Status								
Unmutiert	18/98 (18,4 %)	NA [NA; NA]	8/32 (25,0 %)	NA [NA; NA]	0,68 [0,26; 1,75] p = 0,4172	0,73 [0,35; 1,53] p = 0,4084	-6,60 % [-23,50 %; 10,20 %] p = 0,4404	0,41 [0,16; 1,02] p = 0,0558
Mutiert	7/28 (25,0 %)	46,03 [32,23; NA]	8/20 (40,0 %)	NA [2,79; NA]	0,50 [0,14; 1,72] p = 0,2740	0,63 [0,27; 1,44] p = 0,2708	-15,00 % [-41,80 %; 11,80 %] p = 0,2726	0,34 [0,11; 1,07] p = 0,0651

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
PT: Obstipation (Jegliches UE), Subgruppe: Alter (Cut-Off 60 Jahre)								
< 60 Jahre	21/98 (21,4 %)	NA [NA; NA]	16/47 (34,0 %)	NA [3,71; NA]	0,53 [0,24; 1,14] p = 0,1041	0,63 [0,36; 1,09] p = 0,0988	-12,60 % [-28,40 %; 3,20 %] p = 0,1175	0,37 [0,18; 0,76] p = 0,0067
≥ 60 Jahre	8/43 (18,6 %)	NA [46,03; NA]	6/18 (33,3 %)	NA [2,79; NA]	0,46 [0,13; 1,59] p = 0,2160	0,56 [0,23; 1,38] p = 0,2062	-14,70 % [-39,40 %; 10,00 %] p = 0,2423	0,17 [0,04; 0,71] p = 0,0148
PT: Obstipation (Jegliches UE), Subgruppe: Bulky Disease								
< 5 cm	19/86 (22,1 %)	NA [46,03; NA]	16/37 (43,2 %)	NA [3,71; NA]	0,37 [0,16; 0,85] p = 0,0176	0,51 [0,30; 0,88] p = 0,0152	-21,20 % [-39,40 %; -2,90 %] p = 0,0228	0,23 [0,10; 0,50] p = 0,0003
≥ 5 cm	9/51 (17,6 %)	NA [NA; NA]	5/25 (20,0 %)	NA [NA; NA]	0,86 [0,25; 2,89] p = 0,8049	0,88 [0,33; 2,36] p = 0,8029	-2,40 % [-21,20 %; 16,50 %] p = 0,8067	0,55 [0,17; 1,81] p = 0,3213
PT: Obstipation (Jegliches UE), Subgruppe: Beta-2 Mikroglobulin								
≤ 3,5 mg/L	16/80 (20,0 %)	NA [46,03; NA]	13/35 (37,1 %)	NA [3,71; NA]	0,42 [0,18; 1,02] p = 0,0525	0,54 [0,29; 1,00] p = 0,0484	-17,10 % [-35,40 %; 1,10 %] p = 0,0656	0,24 [0,10; 0,56] p = 0,0011
> 3,5 mg/L	13/61 (21,3 %)	NA [NA; NA]	9/30 (30,0 %)	NA [3,71; NA]	0,63 [0,23; 1,71] p = 0,3655	0,71 [0,34; 1,47] p = 0,3578	-8,70 % [-28,00 %; 10,70 %] p = 0,3789	0,43 [0,17; 1,11] p = 0,0826
PT: Obstipation (Jegliches UE), Subgruppe: ECOG Status								
1-2	17/63 (27,0 %)	NA [NA; NA]	8/26 (30,8 %)	NA [3,71; NA]	0,83 [0,30; 2,26] p = 0,7194	0,88 [0,43; 1,77] p = 0,7153	-3,80 % [-24,60 %; 17,10 %] p = 0,7220	0,48 [0,18; 1,23] p = 0,1249
0	12/78 (15,4 %)	NA [NA; NA]	14/39 (35,9 %)	NA [2,79; NA]	0,33 [0,13; 0,80] p = 0,0122	0,43 [0,22; 0,84] p = 0,0130	-20,50 % [-37,60 %; -3,50 %] p = 0,0184	0,21 [0,08; 0,51] p = 0,0006

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
PT: Erbrechen (Jegliches UE), Subgruppe: Alter (Cut-Off 65 Jahre)								
< 65 Jahre	26/136 (19,1 %)	NA [NA; NA]	19/62 (30,6 %)	NA [NA; NA]	0,54 [0,27; 1,06] p = 0,0734	0,62 [0,38; 1,04] p = 0,0696	-11,50 % [-24,80 %; 1,70 %] p = 0,0880	0,28 [0,14; 0,56] p = 0,0003
≥ 65 Jahre	2/5 (40,0 %)	37,75 [0,95; 37,75]	1/3 (33,3 %)	NA [1,87; NA]	1,33 [0,07; 26,62] p = 0,8600	1,20 [0,17; 8,24] p = 0,8529	6,70 % [-61,80 %; 75,10 %] p = 0,8487	0,67 [0,04; 10,77] p = 0,7780
PT: Erbrechen (Jegliches UE), Subgruppe: Ethnie								
Kaukasier	26/131 (19,8 %)	NA [NA; NA]	17/58 (29,3 %)	NA [NA; NA]	0,60 [0,29; 1,22] p = 0,1535	0,68 [0,40; 1,15] p = 0,1474	-9,50 % [-23,00 %; 4,10 %] p = 0,1714	0,33 [0,16; 0,66] p = 0,0018
Nicht-Kaukasier	2/10 (20,0 %)	NA [26,71; NA]	3/7 (42,9 %)	NA [0,95; NA]	0,33 [0,04; 2,87] p = 0,3234	0,47 [0,10; 2,10] p = 0,3213	-22,90 % [-67,10 %; 21,40 %] p = 0,3114	NA [NA; NA] p = 0,9973
PT: Erbrechen (Jegliches UE), Subgruppe: Hämoglobin Status								
> 110 g/L	22/119 (18,5 %)	NA [NA; NA]	19/57 (33,3 %)	NA [NA; NA]	0,45 [0,22; 0,93] p = 0,0297	0,56 [0,33; 0,94] p = 0,0282	-14,80 % [-28,90 %; -0,80 %] p = 0,0389	0,23 [0,11; 0,47] p < 0,0001
≤ 110 g/L	6/22 (27,3 %)	NA [28,68; NA]	1/8 (12,5 %)	NA [0,95; NA]	2,63 [0,26; 26,07] p = 0,4055	2,18 [0,31; 15,43] p = 0,4344	14,80 % [-14,70 %; 44,30 %] p = 0,3267	1,34 [0,14; 12,32] p = 0,7977
PT: Erbrechen (Jegliches UE), Subgruppe: RAI Stadium								
0/II	20/117 (17,1 %)	NA [NA; NA]	16/56 (28,6 %)	NA [NA; NA]	0,52 [0,24; 1,09] p = 0,0828	0,60 [0,34; 1,06] p = 0,0800	-11,50 % [-25,10 %; 2,20 %] p = 0,0995	0,27 [0,12; 0,59] p = 0,0010
III/IV	8/24 (33,3 %)	NA [28,68; NA]	4/9 (44,4 %)	NA [0,95; NA]	0,63 [0,13; 2,99] p = 0,5606	0,75 [0,30; 1,89] p = 0,5417	-11,10 % [-48,70 %; 26,40 %] p = 0,5619	0,33 [0,09; 1,30] p = 0,1129

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
PT: Erbrechen (Jegliches UE), Subgruppe: Deletion 11q								
Nein	18/103 (17,5 %)	NA [NA; NA]	16/50 (32,0 %)	NA [NA; NA]	0,45 [0,21; 0,98] p = 0,0434	0,55 [0,30; 0,98] p = 0,0418	-14,50 % [-29,40 %; 0,30 %] p = 0,0555	0,26 [0,12; 0,57] p = 0,0007
Ja	10/37 (27,0 %)	NA [37,75; NA]	4/15 (26,7 %)	NA [0,95; NA]	1,02 [0,26; 3,95] p = 0,9790	1,01 [0,38; 2,73] p = 0,9788	0,40 % [-26,20 %; 26,90 %] p = 0,9788	0,39 [0,10; 1,52] p = 0,1753
PT: Erbrechen (Jegliches UE), Subgruppe: Geschlecht								
Männlich	18/101 (17,8 %)	NA [NA; NA]	10/45 (22,2 %)	NA [NA; NA]	0,76 [0,32; 1,81] p = 0,5343	0,80 [0,40; 1,60] p = 0,5299	-4,40 % [-18,70 %; 9,90 %] p = 0,5452	0,38 [0,16; 0,94] p = 0,0354
Weiblich	10/40 (25,0 %)	NA [NA; NA]	10/20 (50,0 %)	4,63 [1,87; NA]	0,33 [0,11; 1,03] p = 0,0548	0,50 [0,25; 1,00] p = 0,0499	-25,00 % [-50,70 %; 0,70 %] p = 0,0565	0,18 [0,06; 0,53] p = 0,0018
PT: Erbrechen (Jegliches UE), Subgruppe: High Risk: TP 53 mutiert oder Deletion 11q oder IGHV unmutiert								
Ja	22/102 (21,6 %)	NA [NA; NA]	11/32 (34,4 %)	NA [1,87; NA]	0,53 [0,22; 1,25] p = 0,1439	0,63 [0,34; 1,15] p = 0,1311	-12,80 % [-31,10 %; 5,50 %] p = 0,1699	0,25 [0,11; 0,58] p = 0,0013
Nein	6/39 (15,4 %)	NA [NA; NA]	9/33 (27,3 %)	NA [NA; NA]	0,48 [0,15; 1,54] p = 0,2191	0,56 [0,22; 1,42] p = 0,2241	-11,90 % [-30,80 %; 7,10 %] p = 0,2189	0,32 [0,10; 1,06] p = 0,0617
Erbrechen (Jegliches UE), Subgruppe: IGHV Status								
Unmutiert	22/98 (22,4 %)	NA [NA; NA]	11/32 (34,4 %)	NA [1,87; NA]	0,55 [0,23; 1,32] p = 0,1800	0,65 [0,36; 1,20] p = 0,1666	-11,90 % [-30,30 %; 6,50 %] p = 0,2043	0,26 [0,11; 0,60] p = 0,0018
Mutiert	4/28 (14,3 %)	NA [NA; NA]	7/20 (35,0 %)	NA [2,79; NA]	0,31 [0,08; 1,26] p = 0,0958	0,41 [0,14; 1,21] p = 0,1059	-20,70 % [-45,30 %; 3,90 %] p = 0,0988	0,25 [0,06; 0,97] p = 0,0448

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
PT: Erbrechen (Jegliches UE), Subgruppe: Alter (Cut-Off 60 Jahre)								
< 60 Jahre	19/98 (19,4 %)	NA [NA; NA]	17/47 (36,2 %)	NA [5,55; NA]	0,42 [0,20; 0,92] p = 0,0291	0,54 [0,31; 0,93] p = 0,0274	-16,80 % [-32,60 %; -1,00 %] p = 0,0375	0,19 [0,09; 0,43] p < 0,0001
≥ 60 Jahre	9/43 (20,9 %)	NA [37,75; NA]	3/18 (16,7 %)	NA [NA; NA]	1,32 [0,31; 5,59] p = 0,7048	1,26 [0,38; 4,11] p = 0,7064	4,30 % [-16,80 %; 25,30 %] p = 0,6918	0,82 [0,20; 3,35] p = 0,7845
PT: Erbrechen (Jegliches UE), Subgruppe: Bulky Disease								
< 5 cm	17/86 (19,8 %)	NA [NA; NA]	13/37 (35,1 %)	NA [4,63; NA]	0,46 [0,19; 1,07] p = 0,0699	0,56 [0,30; 1,04] p = 0,0649	-15,40 % [-32,90 %; 2,20 %] p = 0,0858	0,27 [0,12; 0,62] p = 0,0020
≥ 5 cm	11/51 (21,6 %)	NA [NA; NA]	6/25 (24,0 %)	NA [NA; NA]	0,87 [0,28; 2,71] p = 0,8123	0,90 [0,38; 2,15] p = 0,8103	-2,40 % [-22,60 %; 17,80 %] p = 0,8134	0,35 [0,10; 1,18] p = 0,0906
PT: Erbrechen (Jegliches UE), Subgruppe: Beta-2 Mikroglobulin								
≤ 3,5 mg/L	16/80 (20,0 %)	NA [NA; NA]	12/35 (34,3 %)	NA [5,55; NA]	0,48 [0,20; 1,16] p = 0,1020	0,58 [0,31; 1,10] p = 0,0959	-14,30 % [-32,30 %; 3,70 %] p = 0,1199	0,24 [0,10; 0,60] p = 0,0021
> 3,5 mg/L	12/61 (19,7 %)	NA [NA; NA]	8/30 (26,7 %)	NA [NA; NA]	0,67 [0,24; 1,88] p = 0,4513	0,74 [0,34; 1,61] p = 0,4449	-7,00 % [-25,70 %; 11,70 %] p = 0,4636	0,35 [0,13; 0,98] p = 0,0465
PT: Erbrechen (Jegliches UE), Subgruppe: ECOG Status								
0	16/78 (20,5 %)	NA [NA; NA]	10/39 (25,6 %)	NA [NA; NA]	0,75 [0,30; 1,85] p = 0,5311	0,80 [0,40; 1,59] p = 0,5263	-5,10 % [-21,50 %; 11,20 %] p = 0,5393	0,42 [0,17; 1,02] p = 0,0565
1-2	12/63 (19,0 %)	NA [NA; NA]	10/26 (38,5 %)	NA [1,87; NA]	0,38 [0,14; 1,03] p = 0,0549	0,49 [0,24; 1,00] p = 0,0504	-19,40 % [-40,50 %; 1,70 %] p = 0,0709	0,16 [0,06; 0,48] p = 0,0010

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Jegliches UE), Subgruppe: Alter (Cut-Off 65 Jahre)								
< 65 Jahre	94/136 (69,1 %)	4,63 [2,79; 12,91]	42/62 (67,7 %)	2,79 [1,87; 4,63]	1,07 [0,56; 2,03] p = 0,8469	1,02 [0,83; 1,25] p = 0,8477	1,40 % [-12,60 %; 15,40 %] p = 0,8472	0,60 [0,39; 0,92] p = 0,0201
≥ 65 Jahre	3/5 (60,0 %)	1,87 [0,95; NA]	2/3 (66,7 %)	0,95 [0,95; NA]	0,75 [0,04; 14,97] p = 0,8600	0,90 [0,31; 2,63] p = 0,8475	-6,70 % [-75,10 %; 61,80 %] p = 0,8487	0,53 [0,06; 5,07] p = 0,5848
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Jegliches UE), Subgruppe: Ethnie								
Kaukasier	89/131 (67,9 %)	4,63 [2,79; 12,91]	39/58 (67,2 %)	2,79 [1,87; 4,63]	1,03 [0,53; 2,00] p = 0,9248	1,01 [0,81; 1,25] p = 0,9249	0,70 % [-13,80 %; 15,20 %] p = 0,9248	0,61 [0,39; 0,94] p = 0,0269
Nicht-Kaukasier	8/10 (80,0 %)	2,33 [0,95; 32,23]	5/7 (71,4 %)	0,95 [0,95; NA]	1,60 [0,17; 15,27] p = 0,6908	1,12 [0,64; 1,96] p = 0,6925	8,60 % [-33,10 %; 50,20 %] p = 0,6867	0,54 [0,13; 2,20] p = 0,3855
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Jegliches UE), Subgruppe: Hämoglobin Status								
> 110 g/L	81/119 (68,1 %)	4,63 [2,79; 12,91]	39/57 (68,4 %)	2,79 [0,95; 4,63]	0,98 [0,50; 1,94] p = 0,9625	0,99 [0,80; 1,23] p = 0,9623	-0,40 % [-15,00 %; 14,30 %] p = 0,9623	0,59 [0,38; 0,93] p = 0,0226
≤ 110 g/L	16/22 (72,7 %)	7,39 [1,87; 32,23]	5/8 (62,5 %)	3,71 [0,95; NA]	1,60 [0,29; 8,86] p = 0,5951	1,16 [0,64; 2,11] p = 0,6174	10,20 % [-28,10 %; 48,60 %] p = 0,6013	0,65 [0,20; 2,16] p = 0,4861
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Jegliches UE), Subgruppe: RAI Stadium								
0/II	81/117 (69,2 %)	4,63 [2,79; 10,15]	37/56 (66,1 %)	2,79 [1,87; 4,63]	1,16 [0,59; 2,28] p = 0,6772	1,05 [0,84; 1,31] p = 0,6817	3,20 % [-11,80 %; 18,10 %] p = 0,6789	0,64 [0,41; 1,01] p = 0,0565
III/IV	16/24 (66,7 %)	12,91 [1,87; 32,23]	7/9 (77,8 %)	0,95 [0,95; 5,55]	0,57 [0,10; 3,41] p = 0,5425	0,86 [0,55; 1,34] p = 0,5014	-11,10 % [-44,20 %; 22,00 %] p = 0,5102	0,37 [0,12; 1,17] p = 0,0894

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Jegliches UE), Subgruppe: Deletion 11q								
Nein	67/103 (65,0 %)	6,47 [2,79; 21,19]	35/50 (70,0 %)	2,33 [0,95; 3,71]	0,80 [0,39; 1,65] p = 0,5436	0,93 [0,74; 1,17] p = 0,5321	-5,00 % [-20,60 %; 10,70 %] p = 0,5362	0,50 [0,31; 0,81] p = 0,0051
Ja	30/37 (81,1 %)	2,79 [1,87; 7,39]	9/15 (60,0 %)	4,63 [0,95; NA]	2,86 [0,76; 10,70] p = 0,1152	1,35 [0,87; 2,10] p = 0,1813	21,10 % [-6,70 %; 48,90 %] p = 0,1375	1,06 [0,45; 2,50] p = 0,9002
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Jegliches UE), Subgruppe: Geschlecht								
Männlich	73/101 (72,3 %)	3,71 [1,87; 7,39]	30/45 (66,7 %)	2,79 [1,87; 4,63]	1,30 [0,61; 2,78] p = 0,4937	1,08 [0,85; 1,38] p = 0,5081	5,60 % [-10,70 %; 21,90 %] p = 0,5001	0,72 [0,44; 1,19] p = 0,2043
Weiblich	24/40 (60,0 %)	15,67 [1,87; NA]	14/20 (70,0 %)	1,41 [0,95; 4,63]	0,64 [0,20; 2,02] p = 0,4524	0,86 [0,58; 1,26] p = 0,4296	-10,00 % [-35,20 %; 15,20 %] p = 0,4363	0,36 [0,16; 0,81] p = 0,0133
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Jegliches UE), Subgruppe: High Risk: TP 53 mutiert oder Deletion 11q oder IGHV unmutiert								
Ja	73/102 (71,6 %)	3,71 [1,87; 12,91]	19/32 (59,4 %)	3,71 [0,95; NA]	1,72 [0,75; 3,94] p = 0,1962	1,21 [0,88; 1,65] p = 0,2400	12,20 % [-6,90 %; 31,30 %] p = 0,2117	0,78 [0,44; 1,40] p = 0,4093
Nein	24/39 (61,5 %)	6,47 [1,87; NA]	25/33 (75,8 %)	1,87 [0,95; 3,71]	0,51 [0,18; 1,43] p = 0,2004	0,81 [0,59; 1,11] p = 0,1949	-14,20 % [-35,40 %; 6,90 %] p = 0,1874	0,43 [0,23; 0,84] p = 0,0130
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Jegliches UE), Subgruppe: IGHV Status								
Unmutiert	69/98 (70,4 %)	3,71 [2,79; 15,67]	19/32 (59,4 %)	3,71 [0,95; NA]	1,63 [0,71; 3,73] p = 0,2484	1,19 [0,87; 1,62] p = 0,2874	11,00 % [-8,20 %; 30,30 %] p = 0,2617	0,76 [0,42; 1,37] p = 0,3666
Mutiert	18/28 (64,3 %)	4,17 [1,87; NA]	15/20 (75,0 %)	1,87 [0,95; 5,55]	0,60 [0,17; 2,14] p = 0,4346	0,86 [0,59; 1,25] p = 0,4198	-10,70 % [-36,70 %; 15,30 %] p = 0,4190	0,57 [0,25; 1,28] p = 0,1705

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Jegliches UE), Subgruppe: Alter (Cut-Off 60 Jahre)								
< 60 Jahre	69/98 (70,4 %)	3,71 [1,87; 10,15]	32/47 (68,1 %)	2,79 [1,87; 4,63]	1,11 [0,53; 2,36] p = 0,7766	1,03 [0,82; 1,31] p = 0,7788	2,30 % [-13,80 %; 18,40 %] p = 0,7774	0,68 [0,41; 1,10] p = 0,1143
≥ 60 Jahre	28/43 (65,1 %)	7,39 [1,87; 29,47]	12/18 (66,7 %)	1,87 [0,95; NA]	0,93 [0,29; 2,99] p = 0,9082	0,98 [0,66; 1,45] p = 0,9066	-1,60 % [-27,60 %; 24,50 %] p = 0,9070	0,43 [0,19; 1,00] p = 0,0508
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Jegliches UE), Subgruppe: Bulky Disease								
< 5 cm	54/86 (62,8 %)	7,39 [3,71; 23,95]	27/37 (73,0 %)	1,87 [0,95; 4,63]	0,63 [0,27; 1,46] p = 0,2767	0,86 [0,67; 1,11] p = 0,2477	-10,20 % [-27,80 %; 7,40 %] p = 0,2563	0,40 [0,23; 0,69] p = 0,0010
≥ 5 cm	40/51 (78,4 %)	1,87 [1,87; 7,39]	15/25 (60,0 %)	3,71 [1,87; NA]	2,42 [0,85; 6,87] p = 0,0935	1,31 [0,92; 1,86] p = 0,1346	18,40 % [-3,80 %; 40,70 %] p = 0,1049	1,16 [0,58; 2,33] p = 0,6778
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Jegliches UE), Subgruppe: Beta-2 Mikroglobulin								
≤ 3,5 mg/L	55/80 (68,8 %)	5,55 [2,79; 18,43]	25/35 (71,4 %)	2,79 [0,95; 4,63]	0,88 [0,37; 2,11] p = 0,7749	0,96 [0,74; 1,24] p = 0,7701	-2,70 % [-20,80 %; 15,40 %] p = 0,7716	0,52 [0,30; 0,91] p = 0,0209
> 3,5 mg/L	42/61 (68,9 %)	2,79 [1,87; 23,95]	19/30 (63,3 %)	2,33 [0,95; NA]	1,28 [0,51; 3,21] p = 0,6006	1,09 [0,79; 1,50] p = 0,6092	5,50 % [-15,30 %; 26,30 %] p = 0,6029	0,72 [0,38; 1,39] p = 0,3283
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Jegliches UE), Subgruppe: ECOG Status								
0	52/78 (66,7 %)	3,71 [1,87; 21,19]	24/39 (61,5 %)	3,71 [1,87; NA]	1,25 [0,56; 2,78] p = 0,5853	1,08 [0,81; 1,45] p = 0,5931	5,10 % [-13,40 %; 23,60 %] p = 0,5871	0,77 [0,44; 1,35] p = 0,3630
1-2	45/63 (71,4 %)	5,55 [2,79; 15,67]	20/26 (76,9 %)	0,95 [0,95; 2,79]	0,75 [0,26; 2,17] p = 0,5974	0,93 [0,71; 1,21] p = 0,5795	-5,50 % [-25,20 %; 14,20 %] p = 0,5839	0,41 [0,21; 0,78] p = 0,0068

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
PT: Hyperglykämie (Jegliches UE), Subgruppe: Alter (Cut-Off 65 Jahre)								
< 65 Jahre	38/136 (27,9 %)	NA [NA; NA]	20/62 (32,3 %)	NA [NA; NA]	0,81 [0,42; 1,56] p = 0,5369	0,87 [0,55; 1,36] p = 0,5319	-4,30 % [-18,20 %; 9,50 %] p = 0,5417	0,43 [0,23; 0,81] p = 0,0086
≥ 65 Jahre	2/5 (40,0 %)	NA [1,87; NA]	0/3 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	40,00 % [-2,90 %; 82,90 %] p = 0,0679	NA [NA; NA] NA
PT: Hyperglykämie (Jegliches UE), Subgruppe: Ethnie								
Kaukasier	35/131 (26,7 %)	NA [NA; NA]	17/58 (29,3 %)	NA [NA; NA]	0,88 [0,44; 1,75] p = 0,7135	0,91 [0,56; 1,49] p = 0,7111	-2,60 % [-16,50 %; 11,40 %] p = 0,7157	0,50 [0,26; 0,96] p = 0,0380
Nicht-Kaukasier	5/10 (50,0 %)	18,43 [1,87; NA]	3/7 (42,9 %)	NA [0,95; NA]	1,33 [0,19; 9,31] p = 0,7782	1,17 [0,41; 3,35] p = 0,7749	7,10 % [-40,90 %; 55,10 %] p = 0,7706	0,48 [0,09; 2,58] p = 0,3945
PT: Hyperglykämie (Jegliches UE), Subgruppe: Hämoglobin Status								
> 110 g/L	33/119 (27,7 %)	NA [NA; NA]	20/57 (35,1 %)	NA [NA; NA]	0,71 [0,36; 1,40] p = 0,3209	0,79 [0,50; 1,25] p = 0,3129	-7,40 % [-22,10 %; 7,40 %] p = 0,3290	0,38 [0,20; 0,72] p = 0,0031
≤ 110 g/L	7/22 (31,8 %)	NA [10,15; NA]	0/8 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	31,80 % [12,40 %; 51,30 %] p = 0,0014	NA [NA; NA] NA
PT: Hyperglykämie (Jegliches UE), Subgruppe: RAI Stadium								
0/II	34/117 (29,1 %)	NA [NA; NA]	19/56 (33,9 %)	NA [NA; NA]	0,80 [0,40; 1,58] p = 0,5169	0,86 [0,54; 1,36] p = 0,5114	-4,90 % [-19,80 %; 10,00 %] p = 0,5214	0,40 [0,21; 0,77] p = 0,0062
III/IV	6/24 (25,0 %)	NA [NA; NA]	1/9 (11,1 %)	NA [1,87; NA]	2,67 [0,27; 25,94] p = 0,3920	2,25 [0,31; 16,19] p = 0,4206	13,90 % [-13,00 %; 40,80 %] p = 0,3109	1,93 [0,22; 16,76] p = 0,5522

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
PT: Hyperglykämie (Jegliches UE), Subgruppe: Deletion 11q								
Nein	21/103 (20,4 %)	NA [NA; NA]	16/50 (32,0 %)	NA [NA; NA]	0,54 [0,25; 1,17] p = 0,1168	0,64 [0,36; 1,11] p = 0,1119	-11,60 % [-26,70 %; 3,50 %] p = 0,1315	0,31 [0,14; 0,67] p = 0,0027
Ja	19/37 (51,4 %)	21,19 [5,55; NA]	4/15 (26,7 %)	NA [1,87; NA]	2,90 [0,78; 10,80] p = 0,1078	1,93 [0,79; 4,72] p = 0,1517	24,70 % [-2,90 %; 52,30 %] p = 0,0793	1,18 [0,37; 3,76] p = 0,7829
PT: Hyperglykämie (Jegliches UE), Subgruppe: Geschlecht								
Männlich	34/101 (33,7 %)	NA [NA; NA]	13/45 (28,9 %)	NA [NA; NA]	1,25 [0,58; 2,69] p = 0,5699	1,17 [0,68; 1,99] p = 0,5745	4,80 % [-11,40 %; 20,90 %] p = 0,5619	0,69 [0,34; 1,39] p = 0,2978
Weiblich	6/40 (15,0 %)	NA [NA; NA]	7/20 (35,0 %)	NA [1,87; NA]	0,33 [0,09; 1,16] p = 0,0788	0,43 [0,17; 1,11] p = 0,0802	-20,00 % [-43,70 %; 3,70 %] p = 0,0974	0,12 [0,02; 0,57] p = 0,0082
PT: Hyperglykämie (Jegliches UE), Subgruppe: High Risk: TP 53 mutiert oder Deletion 11q oder IGHV unmutiert								
Ja	34/102 (33,3 %)	NA [NA; NA]	10/32 (31,3 %)	NA [4,63; NA]	1,10 [0,47; 2,58] p = 0,8273	1,07 [0,60; 1,91] p = 0,8281	2,10 % [-16,40 %; 20,60 %] p = 0,8251	0,55 [0,25; 1,21] p = 0,1383
Nein	6/39 (15,4 %)	NA [NA; NA]	10/33 (30,3 %)	NA [NA; NA]	0,42 [0,13; 1,31] p = 0,1319	0,51 [0,21; 1,25] p = 0,1397	-14,90 % [-34,30 %; 4,40 %] p = 0,1306	0,29 [0,09; 0,97] p = 0,0446
PT: Hyperglykämie (Jegliches UE), Subgruppe: IGHV Status								
Unmutiert	31/98 (31,6 %)	NA [NA; NA]	10/32 (31,3 %)	NA [4,63; NA]	1,02 [0,43; 2,41] p = 0,9679	1,01 [0,56; 1,83] p = 0,9678	0,40 % [-18,10 %; 18,90 %] p = 0,9677	0,52 [0,23; 1,15] p = 0,1061
Mutiert	6/28 (21,4 %)	NA [NA; NA]	7/20 (35,0 %)	NA [1,87; NA]	0,51 [0,14; 1,84] p = 0,3020	0,61 [0,24; 1,55] p = 0,2997	-13,60 % [-39,40 %; 12,30 %] p = 0,3034	0,44 [0,14; 1,46] p = 0,1810

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
PT: Hyperglykämie (Jegliches UE), Subgruppe: Alter (Cut-Off 60 Jahre)								
< 60 Jahre	26/98 (26,5 %)	NA [NA; NA]	16/47 (34,0 %)	NA [5,55; NA]	0,70 [0,33; 1,48] p = 0,3523	0,78 [0,47; 1,31] p = 0,3442	-7,50 % [-23,60 %; 8,60 %] p = 0,3611	0,36 [0,17; 0,76] p = 0,0069
≥ 60 Jahre	14/43 (32,6 %)	NA [21,19; NA]	4/18 (22,2 %)	NA [NA; NA]	1,69 [0,47; 6,08] p = 0,4234	1,47 [0,56; 3,85] p = 0,4381	10,30 % [-13,40 %; 34,10 %] p = 0,3941	0,94 [0,29; 3,07] p = 0,9164
PT: Hyperglykämie (Jegliches UE), Subgruppe: Bulky Disease								
≥ 5 cm	20/51 (39,2 %)	NA [18,43; NA]	4/25 (16,0 %)	NA [NA; NA]	3,39 [1,01; 11,34] p = 0,0421	2,45 [0,94; 6,41] p = 0,0675	23,20 % [3,60 %; 42,90 %] p = 0,0206	1,51 [0,48; 4,76] p = 0,4805
< 5 cm	19/86 (22,1 %)	NA [NA; NA]	15/37 (40,5 %)	NA [2,79; NA]	0,42 [0,18; 0,95] p = 0,0367	0,55 [0,31; 0,95] p = 0,0325	-18,40 % [-36,50 %; -0,40 %] p = 0,0456	0,27 [0,12; 0,59] p = 0,0011
PT: Hyperglykämie (Jegliches UE), Subgruppe: Beta-2 Mikroglobulin								
> 3,5 mg/L	23/61 (37,7 %)	NA [18,43; NA]	9/30 (30,0 %)	NA [5,55; NA]	1,41 [0,55; 3,60] p = 0,4717	1,26 [0,67; 2,37] p = 0,4802	7,70 % [-12,70 %; 28,10 %] p = 0,4595	0,76 [0,33; 1,78] p = 0,5276
≤ 3,5 mg/L	17/80 (21,3 %)	NA [NA; NA]	11/35 (31,4 %)	NA [4,63; NA]	0,59 [0,24; 1,44] p = 0,2440	0,68 [0,35; 1,29] p = 0,2351	-10,20 % [-28,00 %; 7,60 %] p = 0,2624	0,30 [0,12; 0,74] p = 0,0089
PT: Hyperglykämie (Jegliches UE), Subgruppe: ECOG Status								
0	20/78 (25,6 %)	NA [NA; NA]	7/39 (17,9 %)	NA [NA; NA]	1,58 [0,60; 4,13] p = 0,3539	1,43 [0,66; 3,09] p = 0,3640	7,70 % [-7,80 %; 23,20 %] p = 0,3294	0,74 [0,28; 1,95] p = 0,5474
1-2	20/63 (31,7 %)	NA [NA; NA]	13/26 (50,0 %)	4,63 [1,87; NA]	0,47 [0,18; 1,18] p = 0,1069	0,64 [0,37; 1,08] p = 0,0918	-18,30 % [-40,60 %; 4,10 %] p = 0,1101	0,31 [0,14; 0,69] p = 0,0040

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
PT: Hypokalzämie (Jegliches UE), Subgruppe: Alter (Cut-Off 65 Jahre)								
< 65 Jahre	32/136 (23,5 %)	NA [NA; NA]	16/62 (25,8 %)	NA [NA; NA]	0,89 [0,44; 1,77] p = 0,7294	0,91 [0,54; 1,53] p = 0,7275	-2,30 % [-15,30 %; 10,70 %] p = 0,7317	0,52 [0,27; 1,02] p = 0,0562
≥ 65 Jahre	1/5 (20,0 %)	NA [1,87; NA]	1/3 (33,3 %)	NA [0,95; NA]	0,50 [0,02; 12,90] p = 0,6933	0,60 [0,06; 6,44] p = 0,6732	-13,30 % [-77,20 %; 50,50 %] p = 0,6823	0,49 [0,03; 7,95] p = 0,6157
PT: Hypokalzämie (Jegliches UE), Subgruppe: Ethnie								
Kaukasier	28/131 (21,4 %)	NA [NA; NA]	16/58 (27,6 %)	NA [NA; NA]	0,71 [0,35; 1,45] p = 0,3526	0,78 [0,46; 1,32] p = 0,3461	-6,20 % [-19,70 %; 7,30 %] p = 0,3662	0,45 [0,23; 0,89] p = 0,0217
Nicht-Kaukasier	5/10 (50,0 %)	NA [3,71; NA]	1/7 (14,3 %)	NA [0,95; NA]	6,00 [0,52; 69,75] p = 0,1412	3,50 [0,51; 23,81] p = 0,2004	35,70 % [-4,70 %; 76,10 %] p = 0,0832	1,73 [0,16; 18,37] p = 0,6515
PT: Hypokalzämie (Jegliches UE), Subgruppe: Hämoglobin Status								
> 110 g/L	27/119 (22,7 %)	NA [NA; NA]	15/57 (26,3 %)	NA [NA; NA]	0,82 [0,40; 1,70] p = 0,5984	0,86 [0,50; 1,49] p = 0,5949	-3,60 % [-17,30 %; 10,10 %] p = 0,6035	0,49 [0,24; 1,00] p = 0,0503
≤ 110 g/L	6/22 (27,3 %)	NA [26,71; NA]	2/8 (25,0 %)	NA [0,95; NA]	1,13 [0,18; 7,19] p = 0,9026	1,09 [0,27; 4,34] p = 0,9017	2,30 % [-33,00 %; 37,60 %] p = 0,8996	0,60 [0,11; 3,35] p = 0,5636
PT: Hypokalzämie (Jegliches UE), Subgruppe: RAI Stadium								
0/II	25/117 (21,4 %)	NA [NA; NA]	14/56 (25,0 %)	NA [NA; NA]	0,81 [0,39; 1,72] p = 0,5937	0,85 [0,48; 1,51] p = 0,5903	-3,60 % [-17,20 %; 9,90 %] p = 0,5995	0,49 [0,24; 1,02] p = 0,0560
III/IV	8/24 (33,3 %)	NA [10,15; NA]	3/9 (33,3 %)	NA [0,95; NA]	1,00 [0,20; 5,08] p = 1,0000	1,00 [0,34; 2,96] p = 1,0000	0,00 % [-36,10 %; 36,10 %] p = 1,0000	0,57 [0,14; 2,40] p = 0,4456

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
PT: Hypokalzämie (Jegliches UE), Subgruppe: Deletion 11q								
Nein	22/103 (21,4 %)	NA [NA; NA]	15/50 (30,0 %)	NA [NA; NA]	0,63 [0,29; 1,36] p = 0,2432	0,71 [0,41; 1,25] p = 0,2367	-8,60 % [-23,60 %; 6,30 %] p = 0,2578	0,42 [0,20; 0,87] p = 0,0195
Ja	11/37 (29,7 %)	NA [32,23; NA]	2/15 (13,3 %)	NA [NA; NA]	2,75 [0,53; 14,28] p = 0,2205	2,23 [0,56; 8,88] p = 0,2554	16,40 % [-6,20 %; 39,00 %] p = 0,1559	1,25 [0,25; 6,27] p = 0,7818
PT: Hypokalzämie (Jegliches UE), Subgruppe: Geschlecht								
Männlich	29/101 (28,7 %)	NA [NA; NA]	12/45 (26,7 %)	NA [NA; NA]	1,11 [0,50; 2,44] p = 0,8001	1,08 [0,61; 1,91] p = 0,8006	2,00 % [-13,60 %; 17,70 %] p = 0,7977	0,61 [0,29; 1,29] p = 0,2006
Weiblich	4/40 (10,0 %)	NA [NA; NA]	5/20 (25,0 %)	NA [5,55; NA]	0,33 [0,08; 1,42] p = 0,1282	0,40 [0,12; 1,33] p = 0,1346	-15,00 % [-36,10 %; 6,10 %] p = 0,1642	0,24 [0,06; 1,03] p = 0,0554
PT: Hypokalzämie (Jegliches UE), Subgruppe: High Risk: TP 53 mutiert oder Deletion 11q oder IGHV unmutiert								
Ja	20/102 (19,6 %)	NA [NA; NA]	7/32 (21,9 %)	NA [NA; NA]	0,87 [0,33; 2,30] p = 0,7811	0,90 [0,42; 1,92] p = 0,7788	-2,30 % [-18,50 %; 14,00 %] p = 0,7847	0,51 [0,20; 1,30] p = 0,1568
Nein	13/39 (33,3 %)	NA [26,71; NA]	10/33 (30,3 %)	NA [5,55; NA]	1,15 [0,42; 3,12] p = 0,7850	1,10 [0,56; 2,17] p = 0,7841	3,00 % [-18,50 %; 24,60 %] p = 0,7829	0,66 [0,26; 1,66] p = 0,3799
PT: Hypokalzämie (Jegliches UE), Subgruppe: IGHV								
Unmutiert	19/98 (19,4 %)	NA [NA; NA]	7/32 (21,9 %)	NA [NA; NA]	0,86 [0,32; 2,28] p = 0,7610	0,89 [0,41; 1,91] p = 0,7584	-2,50 % [-18,80 %; 13,80 %] p = 0,7652	0,48 [0,18; 1,26] p = 0,1358
Mutiert	12/28 (42,9 %)	NA [4,63; NA]	7/20 (35,0 %)	NA [1,87; NA]	1,39 [0,43; 4,56] p = 0,5871	1,22 [0,59; 2,55] p = 0,5889	7,90 % [-19,90 %; 35,70 %] p = 0,5796	0,79 [0,28; 2,23] p = 0,6574

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
PT: Hypokalzämie (Jegliches UE), Subgruppe: Alter (Cut-Off 60 Jahre)								
< 60 Jahre	25/98 (25,5 %)	NA [NA; NA]	14/47 (29,8 %)	NA [NA; NA]	0,81 [0,37; 1,75] p = 0,5880	0,86 [0,49; 1,49] p = 0,5836	-4,30 % [-19,90 %; 11,40 %] p = 0,5926	0,51 [0,25; 1,06] p = 0,0703
≥ 60 Jahre	8/43 (18,6 %)	NA [NA; NA]	3/18 (16,7 %)	NA [NA; NA]	1,14 [0,27; 4,91] p = 0,8587	1,12 [0,33; 3,73] p = 0,8583	1,90 % [-18,80 %; 22,70 %] p = 0,8549	0,54 [0,12; 2,39] p = 0,4189
PT: Hypokalzämie (Jegliches UE), Subgruppe: Bulky Disease								
< 5 cm	17/86 (19,8 %)	NA [NA; NA]	11/37 (29,7 %)	NA [NA; NA]	0,58 [0,24; 1,41] p = 0,2288	0,67 [0,35; 1,28] p = 0,2207	-10,00 % [-26,90 %; 7,00 %] p = 0,2497	0,34 [0,14; 0,80] p = 0,0137
≥ 5 cm	15/51 (29,4 %)	NA [NA; NA]	5/25 (20,0 %)	NA [NA; NA]	1,67 [0,53; 5,26] p = 0,3845	1,47 [0,60; 3,59] p = 0,3967	9,40 % [-10,60 %; 29,50 %] p = 0,3577	0,99 [0,33; 2,95] p = 0,9886
PT: Hypokalzämie (Jegliches UE), Subgruppe: Beta-2 Mikroglobulin								
≤ 3,5 mg/L	22/80 (27,5 %)	NA [NA; NA]	10/35 (28,6 %)	NA [NA; NA]	0,95 [0,39; 2,29] p = 0,9065	0,96 [0,51; 1,81] p = 0,9058	-1,10 % [-19,00 %; 16,80 %] p = 0,9065	0,47 [0,20; 1,09] p = 0,0793
> 3,5 mg/L	11/61 (18,0 %)	NA [NA; NA]	7/30 (23,3 %)	NA [NA; NA]	0,72 [0,25; 2,10] p = 0,5529	0,77 [0,33; 1,79] p = 0,5480	-5,30 % [-23,20 %; 12,60 %] p = 0,5627	0,58 [0,21; 1,58] p = 0,2865
PT: Hypokalzämie (Jegliches UE), Subgruppe: ECOG Status								
0	17/78 (21,8 %)	NA [NA; NA]	8/39 (20,5 %)	NA [NA; NA]	1,08 [0,42; 2,78] p = 0,8738	1,06 [0,50; 2,24] p = 0,8737	1,30 % [-14,40 %; 16,90 %] p = 0,8723	0,52 [0,20; 1,37] p = 0,1853
1-2	16/63 (25,4 %)	NA [NA; NA]	9/26 (34,6 %)	NA [4,63; NA]	0,64 [0,24; 1,73] p = 0,3816	0,73 [0,37; 1,44] p = 0,3699	-9,20 % [-30,40 %; 12,00 %] p = 0,3943	0,47 [0,19; 1,14] p = 0,0955

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
PT: Appetit vermindert (Jegliches UE), Subgruppe: Alter (Cut-Off 65 Jahre)								
< 65 Jahre	20/136 (14,7 %)	NA [NA; NA]	17/62 (27,4 %)	NA [NA; NA]	0,46 [0,22; 0,95] p = 0,0338	0,54 [0,30; 0,95] p = 0,0330	-12,70 % [-25,30 %; -0,10 %] p = 0,0480	0,33 [0,16; 0,67] p = 0,0024
≥ 65 Jahre	1/5 (20,0 %)	NA [0,95; NA]	0/3 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	20,00 % [-15,10 %; 55,10 %] p = 0,2635	NA [NA; NA] NA
PT: Appetit vermindert (Jegliches UE), Subgruppe: Ethnie								
Kaukasier	17/131 (13,0 %)	NA [NA; NA]	15/58 (25,9 %)	NA [NA; NA]	0,43 [0,20; 0,93] p = 0,0298	0,50 [0,27; 0,93] p = 0,0297	-12,90 % [-25,50 %; -0,20 %] p = 0,0459	0,31 [0,14; 0,67] p = 0,0028
Nicht-Kaukasier	4/10 (40,0 %)	NA [0,95; NA]	2/7 (28,6 %)	NA [1,87; NA]	1,67 [0,21; 13,22] p = 0,6378	1,40 [0,35; 5,65] p = 0,6366	11,40 % [-33,80 %; 56,60 %] p = 0,6201	1,09 [0,18; 6,69] p = 0,9268
PT: Appetit vermindert (Jegliches UE), Subgruppe: Hämoglobin Status								
> 110 g/L	18/119 (15,1 %)	NA [NA; NA]	15/57 (26,3 %)	NA [NA; NA]	0,50 [0,23; 1,08] p = 0,0759	0,57 [0,31; 1,06] p = 0,0743	-11,20 % [-24,30 %; 1,90 %] p = 0,0946	0,36 [0,17; 0,78] p = 0,0089
≤ 110 g/L	3/22 (13,6 %)	NA [32,23; NA]	2/8 (25,0 %)	NA [1,87; NA]	0,47 [0,06; 3,54] p = 0,4678	0,55 [0,11; 2,69] p = 0,4566	-11,40 % [-44,60 %; 21,90 %] p = 0,5030	0,35 [0,05; 2,52] p = 0,2957
PT: Appetit vermindert (Jegliches UE), Subgruppe: RAI Stadium								
0/I/II	17/117 (14,5 %)	NA [NA; NA]	12/56 (21,4 %)	NA [NA; NA]	0,62 [0,28; 1,42] p = 0,2571	0,68 [0,35; 1,32] p = 0,2535	-6,90 % [-19,40 %; 5,60 %] p = 0,2794	0,43 [0,19; 0,97] p = 0,0425
III/IV	4/24 (16,7 %)	NA [32,23; NA]	5/9 (55,6 %)	4,63 [0,95; NA]	0,16 [0,03; 0,87] p = 0,0278	0,30 [0,10; 0,87] p = 0,0272	-38,90 % [-74,60 %; -3,20 %] p = 0,0329	0,17 [0,04; 0,74] p = 0,0187

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
PT: Appetit vermindert (Jegliches UE), Subgruppe: Deletion 11q								
Nein	13/103 (12,6 %)	NA [NA; NA]	12/50 (24,0 %)	NA [NA; NA]	0,46 [0,19; 1,09] p = 0,0751	0,53 [0,26; 1,07] p = 0,0753	-11,40 % [-24,80 %; 2,10 %] p = 0,0976	0,31 [0,13; 0,76] p = 0,0097
Ja	8/37 (21,6 %)	NA [40,51; NA]	5/15 (33,3 %)	NA [4,63; NA]	0,55 [0,15; 2,08] p = 0,3815	0,65 [0,25; 1,67] p = 0,3681	-11,70 % [-39,00 %; 15,60 %] p = 0,4004	0,47 [0,14; 1,60] p = 0,2285
PT: Appetit vermindert (Jegliches UE), Subgruppe: Geschlecht								
Männlich	13/101 (12,9 %)	NA [NA; NA]	10/45 (22,2 %)	NA [NA; NA]	0,52 [0,21; 1,29] p = 0,1535	0,58 [0,28; 1,22] p = 0,1513	-9,40 % [-23,10 %; 4,40 %] p = 0,1839	0,36 [0,14; 0,89] p = 0,0275
Weiblich	8/40 (20,0 %)	NA [NA; NA]	7/20 (35,0 %)	NA [4,63; NA]	0,46 [0,14; 1,54] p = 0,2097	0,57 [0,24; 1,35] p = 0,2025	-15,00 % [-39,30 %; 9,30 %] p = 0,2264	0,37 [0,12; 1,14] p = 0,0848
PT: Appetit vermindert (Jegliches UE), Subgruppe: High Risk: TP 53 mutiert oder Deletion 11q oder IGHV unmutiert								
Ja	17/102 (16,7 %)	NA [NA; NA]	7/32 (21,9 %)	NA [NA; NA]	0,71 [0,27; 1,92] p = 0,5042	0,76 [0,35; 1,67] p = 0,4974	-5,20 % [-21,30 %; 10,80 %] p = 0,5246	0,48 [0,18; 1,25] p = 0,1319
Nein	4/39 (10,3 %)	NA [NA; NA]	10/33 (30,3 %)	NA [4,63; NA]	0,26 [0,07; 0,94] p = 0,0335	0,34 [0,12; 0,98] p = 0,0457	-20,00 % [-38,40 %; -1,70 %] p = 0,0322	0,28 [0,09; 0,90] p = 0,0329
PT: Appetit vermindert (Jegliches UE), Subgruppe: IGHV Status								
Unmutiert	15/98 (15,3 %)	NA [NA; NA]	7/32 (21,9 %)	NA [NA; NA]	0,65 [0,24; 1,76] p = 0,3914	0,70 [0,31; 1,56] p = 0,3837	-6,60 % [-22,60 %; 9,40 %] p = 0,4210	0,40 [0,15; 1,08] p = 0,0715
Mutiert	3/28 (10,7 %)	NA [NA; NA]	5/20 (25,0 %)	NA [4,63; NA]	0,36 [0,07; 1,73] p = 0,1951	0,43 [0,12; 1,59] p = 0,2054	-14,30 % [-36,50 %; 7,90 %] p = 0,2065	0,37 [0,09; 1,62] p = 0,1886

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
PT: Appetit vermindert (Jegliches UE), Subgruppe: Alter (Cut-Off 60 Jahre)								
< 60 Jahre	14/98 (14,3 %)	NA [NA; NA]	14/47 (29,8 %)	NA [NA; NA]	0,39 [0,17; 0,91] p = 0,0274	0,48 [0,25; 0,92] p = 0,0277	-15,50 % [-30,30 %; -0,70 %] p = 0,0400	0,32 [0,14; 0,72] p = 0,0060
≥ 60 Jahre	7/43 (16,3 %)	NA [NA; NA]	3/18 (16,7 %)	NA [NA; NA]	0,97 [0,22; 4,27] p = 0,9705	0,98 [0,28; 3,36] p = 0,9702	-0,40 % [-20,80 %; 20,10 %] p = 0,9704	0,52 [0,12; 2,38] p = 0,4025
PT: Appetit vermindert (Jegliches UE), Subgruppe: Bulky Disease								
< 5 cm	10/86 (11,6 %)	NA [NA; NA]	12/37 (32,4 %)	NA [4,63; NA]	0,27 [0,11; 0,71] p = 0,0060	0,36 [0,17; 0,76] p = 0,0070	-20,80 % [-37,30 %; -4,30 %] p = 0,0137	0,14 [0,05; 0,40] p = 0,0003
≥ 5 cm	10/51 (19,6 %)	NA [NA; NA]	5/25 (20,0 %)	NA [NA; NA]	0,98 [0,29; 3,24] p = 0,9680	0,98 [0,38; 2,56] p = 0,9678	-0,40 % [-19,50 %; 18,70 %] p = 0,9679	0,91 [0,30; 2,77] p = 0,8636
PT: Appetit vermindert (Jegliches UE), Subgruppe: Beta-2 Mikroglobulin								
≤ 3,5 mg/L	12/80 (15,0 %)	NA [NA; NA]	10/35 (28,6 %)	NA [4,63; NA]	0,44 [0,17; 1,15] p = 0,0900	0,53 [0,25; 1,10] p = 0,0876	-13,60 % [-30,50 %; 3,30 %] p = 0,1152	0,26 [0,10; 0,68] p = 0,0066
> 3,5 mg/L	9/61 (14,8 %)	NA [NA; NA]	7/30 (23,3 %)	NA [NA; NA]	0,57 [0,19; 1,71] p = 0,3149	0,63 [0,26; 1,53] p = 0,3105	-8,60 % [-26,10 %; 9,00 %] p = 0,3382	0,53 [0,19; 1,49] p = 0,2260
PT: Appetit vermindert (Jegliches UE), Subgruppe: ECOG Status								
0	13/78 (16,7 %)	NA [NA; NA]	10/39 (25,6 %)	NA [NA; NA]	0,58 [0,23; 1,48] p = 0,2516	0,65 [0,31; 1,35] p = 0,2470	-9,00 % [-25,00 %; 7,00 %] p = 0,2718	0,46 [0,19; 1,12] p = 0,0886
1-2	8/63 (12,7 %)	NA [NA; NA]	7/26 (26,9 %)	NA [4,63; NA]	0,40 [0,13; 1,24] p = 0,1050	0,47 [0,19; 1,17] p = 0,1039	-14,20 % [-33,20 %; 4,70 %] p = 0,1408	0,25 [0,08; 0,79] p = 0,0186

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
PT: Anämie (Jegliches UE), Subgruppe: Alter (Cut-Off 65 Jahre)								
< 65 Jahre	85/136 (62,5 %)	1,87 [1,87; 7,39]	50/62 (80,6 %)	1,87 [0,95; 2,79]	0,40 [0,20; 0,82] p = 0,0112	0,78 [0,65; 0,93] p = 0,0051	-18,10 % [-30,90 %; -5,40 %] p = 0,0053	0,49 [0,31; 0,76] p = 0,0014
≥ 65 Jahre	4/5 (80,0 %)	1,87 [0,95; NA]	2/3 (66,7 %)	0,95 [0,95; NA]	2,00 [0,08; 51,59] p = 0,6933	1,20 [0,48; 2,99] p = 0,6953	13,30 % [-50,50 %; 77,20 %] p = 0,6823	1,00 [0,11; 9,13] p = 1,0000
PT: Anämie (Jegliches UE), Subgruppe: Ethnie								
Kaukasier	80/131 (61,1 %)	1,87 [1,87; 10,15]	47/58 (81,0 %)	1,87 [0,95; 2,79]	0,37 [0,17; 0,77] p = 0,0072	0,75 [0,63; 0,91] p = 0,0027	-20,00 % [-33,10 %; -6,90 %] p = 0,0028	0,46 [0,29; 0,72] p = 0,0007
Nicht-Kaukasier	9/10 (90,0 %)	1,87 [0,95; 1,87]	5/7 (71,4 %)	1,87 [0,95; NA]	3,60 [0,26; 50,33] p = 0,3375	1,26 [0,76; 2,10] p = 0,3764	18,60 % [-19,70 %; 56,90 %] p = 0,3417	1,50 [0,36; 6,17] p = 0,5763
PT: Anämie (Jegliches UE), Subgruppe: Hämoglobin Status								
> 110 g/L	70/119 (58,8 %)	1,87 [1,87; 46,03]	45/57 (78,9 %)	1,87 [0,95; 2,79]	0,38 [0,18; 0,79] p = 0,0089	0,74 [0,61; 0,91] p = 0,0042	-20,10 % [-33,90 %; -6,30 %] p = 0,0042	0,49 [0,31; 0,78] p = 0,0025
≤ 110 g/L	19/22 (86,4 %)	1,87 [0,95; 2,79]	7/8 (87,5 %)	0,95 [0,95; 1,87]	0,91 [0,08; 10,21] p = 0,9365	0,99 [0,72; 1,35] p = 0,9342	-1,10 % [-28,20 %; 25,90 %] p = 0,9343	0,37 [0,10; 1,39] p = 0,1423
PT: Anämie (Jegliches UE), Subgruppe: RAI Stadium								
0/II	68/117 (58,1 %)	1,87 [1,87; 46,03]	44/56 (78,6 %)	1,87 [0,95; 2,79]	0,38 [0,18; 0,79] p = 0,0086	0,74 [0,60; 0,91] p = 0,0041	-20,50 % [-34,40 %; -6,50 %] p = 0,0041	0,50 [0,32; 0,80] p = 0,0040
III/IV	21/24 (87,5 %)	1,87 [1,87; 2,79]	8/9 (88,9 %)	0,95 [0,95; 3,71]	0,88 [0,08; 9,70] p = 0,9146	0,98 [0,75; 1,30] p = 0,9110	-1,40 % [-25,80 %; 23,00 %] p = 0,9113	0,34 [0,10; 1,16] p = 0,0853

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
PT: Anämie (Jegliches UE), Subgruppe: Deletion 11q								
Nein	61/103 (59,2 %)	1,87 [1,87; 23,95]	39/50 (78,0 %)	1,87 [0,95; 2,79]	0,41 [0,19; 0,89] p = 0,0225	0,76 [0,61; 0,94] p = 0,0131	-18,80 % [-33,70 %; -3,90 %] p = 0,0135	0,47 [0,29; 0,78] p = 0,0032
Ja	27/37 (73,0 %)	1,87 [0,95; 10,15]	13/15 (86,7 %)	1,87 [0,95; 2,79]	0,41 [0,08; 2,18] p = 0,2930	0,84 [0,64; 1,11] p = 0,2270	-13,70 % [-36,10 %; 8,70 %] p = 0,2303	0,62 [0,26; 1,46] p = 0,2715
PT: Anämie (Jegliches UE), Subgruppe: Geschlecht								
Männlich	67/101 (66,3 %)	1,87 [1,87; 3,71]	36/45 (80,0 %)	1,87 [0,95; 1,87]	0,49 [0,21; 1,14] p = 0,0956	0,83 [0,68; 1,01] p = 0,0686	-13,70 % [-28,50 %; 1,20 %] p = 0,0720	0,52 [0,31; 0,88] p = 0,0155
Weiblich	22/40 (55,0 %)	7,39 [1,87; NA]	16/20 (80,0 %)	2,33 [0,95; 4,63]	0,31 [0,09; 1,08] p = 0,0603	0,69 [0,48; 0,98] p = 0,0390	-25,00 % [-48,30 %; -1,70 %] p = 0,0358	0,44 [0,20; 0,94] p = 0,0347
PT: Anämie (Jegliches UE), Subgruppe: High Risk: TP 53 mutiert oder Deletion 11q oder IGHV unmutiert								
Ja	71/102 (69,6 %)	1,87 [NA; NA]	26/32 (81,3 %)	1,87 [0,95; 2,79]	0,53 [0,20; 1,41] p = 0,2004	0,86 [0,69; 1,06] p = 0,1491	-11,60 % [-27,80 %; 4,60 %] p = 0,1591	0,60 [0,34; 1,07] p = 0,0836
Nein	18/39 (46,2 %)	NA [1,87; NA]	26/33 (78,8 %)	1,87 [0,95; 2,79]	0,23 [0,08; 0,66] p = 0,0049	0,59 [0,40; 0,86] p = 0,0061	-32,60 % [-53,60 %; -11,70 %] p = 0,0023	0,31 [0,15; 0,64] p = 0,0013
PT: Anämie (Jegliches UE), Subgruppe: IGHV Status								
Unmutiert	68/98 (69,4 %)	1,87 [NA; NA]	26/32 (81,3 %)	1,87 [0,95; 2,79]	0,52 [0,20; 1,40] p = 0,1946	0,85 [0,69; 1,06] p = 0,1448	-11,90 % [-28,20 %; 4,50 %] p = 0,1541	0,59 [0,33; 1,05] p = 0,0735
Mutiert	16/28 (57,1 %)	4,17 [1,87; NA]	17/20 (85,0 %)	0,95 [0,95; 1,87]	0,23 [0,06; 0,99] p = 0,0422	0,67 [0,46; 0,97] p = 0,0353	-27,90 % [-52,00 %; -3,80 %] p = 0,0235	0,31 [0,13; 0,74] p = 0,0081

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
PT: Anämie (Jegliches UE), Subgruppe: Alter (Cut-Off 60 Jahre)								
< 60 Jahre	60/98 (61,2 %)	1,87 [1,87; 23,95]	37/47 (78,7 %)	1,87 [0,95; 2,79]	0,43 [0,19; 0,96] p = 0,0367	0,78 [0,63; 0,97] p = 0,0229	-17,50 % [-32,70 %; -2,30 %] p = 0,0237	0,49 [0,29; 0,81] p = 0,0060
≥ 60 Jahre	29/43 (67,4 %)	1,87 [1,87; 18,43]	15/18 (83,3 %)	1,87 [0,95; 2,79]	0,41 [0,10; 1,67] p = 0,2105	0,81 [0,60; 1,08] p = 0,1569	-15,90 % [-38,10 %; 6,30 %] p = 0,1605	0,53 [0,24; 1,19] p = 0,1244
PT: Anämie (Jegliches UE), Subgruppe: Bulky Disease								
< 5 cm	51/86 (59,3 %)	2,79 [1,87; 46,03]	30/37 (81,1 %)	1,87 [0,95; 2,79]	0,34 [0,13; 0,86] p = 0,0200	0,73 [0,58; 0,92] p = 0,0089	-21,80 % [-38,10 %; -5,40 %] p = 0,0090	0,46 [0,26; 0,80] p = 0,0063
≥ 5 cm	36/51 (70,6 %)	1,87 [NA; NA]	19/25 (76,0 %)	1,87 [0,95; 3,71]	0,76 [0,25; 2,27] p = 0,6224	0,93 [0,70; 1,23] p = 0,6085	-5,40 % [-26,30 %; 15,50 %] p = 0,6117	0,74 [0,36; 1,49] p = 0,3994
PT: Anämie (Jegliches UE), Subgruppe: Beta-2 Mikroglobulin								
≤ 3,5 mg/L	45/80 (56,3 %)	3,71 [1,87; NA]	27/35 (77,1 %)	1,87 [0,95; 2,79]	0,38 [0,15; 0,94] p = 0,0339	0,73 [0,56; 0,95] p = 0,0192	-20,90 % [-38,50 %; -3,20 %] p = 0,0204	0,46 [0,25; 0,81] p = 0,0080
> 3,5 mg/L	44/61 (72,1 %)	1,87 [NA; NA]	25/30 (83,3 %)	1,41 [0,95; 1,87]	0,52 [0,17; 1,57] p = 0,2433	0,87 [0,69; 1,08] p = 0,2055	-11,20 % [-28,70 %; 6,20 %] p = 0,2083	0,57 [0,30; 1,09] p = 0,0920
PT: Anämie (Jegliches UE), Subgruppe: ECOG Status								
0	50/78 (64,1 %)	1,87 [1,87; 10,15]	29/39 (74,4 %)	1,87 [0,95; 2,79]	0,62 [0,26; 1,45] p = 0,2661	0,86 [0,67; 1,10] p = 0,2410	-10,30 % [-27,60 %; 7,10 %] p = 0,2467	0,54 [0,30; 0,96] p = 0,0347
1-2	39/63 (61,9 %)	1,87 [1,87; 23,95]	23/26 (88,5 %)	1,87 [0,95; 3,71]	0,21 [0,06; 0,78] p = 0,0137	0,70 [0,55; 0,89] p = 0,0033	-26,60 % [-43,70 %; -9,40 %] p = 0,0024	0,45 [0,23; 0,87] p = 0,0173

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
PT: Leukozytose (Jegliches UE), Subgruppe: Alter (Cut-Off 65 Jahre)								
< 65 Jahre	21/136 (15,4 %)	NA [NA; NA]	1/62 (1,6 %)	NA [NA; NA]	11,14 [1,46; 84,81] p = 0,0042	9,57 [1,32; 69,58] p = 0,0256	13,80 % [7,00 %; 20,70 %] p < 0,0001	8,37 [1,10; 63,59] p = 0,0399
≥ 65 Jahre	0/5 (0,0 %)	NA [NA; NA]	0/3 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
PT: Leukozytose (Jegliches UE), Subgruppe: Ethnie								
Kaukasier	21/131 (16,0 %)	NA [NA; NA]	1/58 (1,7 %)	NA [NA; NA]	10,88 [1,43; 82,97] p = 0,0048	9,30 [1,28; 67,48] p = 0,0275	14,30 % [7,20 %; 21,40 %] p < 0,0001	8,16 [1,07; 61,99] p = 0,0425
Nicht-Kaukasier	0/10 (0,0 %)	NA [NA; NA]	0/7 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
PT: Leukozytose (Jegliches UE), Subgruppe: Hämoglobin Status								
> 110 g/L	19/119 (16,0 %)	NA [NA; NA]	1/57 (1,8 %)	NA [NA; NA]	10,64 [1,39; 81,61] p = 0,0056	9,10 [1,25; 66,31] p = 0,0293	14,20 % [6,80 %; 21,60 %] p = 0,0002	7,79 [1,02; 59,70] p = 0,0483
≤ 110 g/L	2/22 (9,1 %)	NA [NA; NA]	0/8 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	9,10 % [-2,90 %; 21,10 %] p = 0,1380	NA [NA; NA] NA
PT: Leukozytose (Jegliches UE), Subgruppe: RAI Stadium								
0/II	17/117 (14,5 %)	NA [NA; NA]	1/56 (1,8 %)	NA [NA; NA]	9,35 [1,21; 72,16] p = 0,0104	8,14 [1,11; 59,61] p = 0,0391	12,70 % [5,50 %; 20,00 %] p = 0,0006	7,79 [1,02; 59,76] p = 0,0482
III/IV	4/24 (16,7 %)	NA [NA; NA]	0/9 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	16,70 % [1,80 %; 31,60 %] p = 0,0285	NA [NA; NA] NA

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
PT: Leukozytose (Jegliches UE), Subgruppe: Deletion 11q								
Nein	13/103 (12,6 %)	NA [NA; NA]	1/50 (2,0 %)	NA [NA; NA]	7,08 [0,90; 55,73] p = 0,0331	6,31 [0,85; 46,90] p = 0,0718	10,60 % [3,10 %; 18,10 %] p = 0,0055	4,57 [0,57; 36,59] p = 0,1519
Ja	8/37 (21,6 %)	NA [NA; NA]	0/15 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	21,60 % [8,40 %; 34,90 %] p = 0,0014	NA [NA; NA] NA
PT: Leukozytose (Jegliches UE), Subgruppe: Geschlecht								
Männlich	15/101 (14,9 %)	NA [NA; NA]	1/45 (2,2 %)	NA [NA; NA]	7,67 [0,98; 60,01] p = 0,0246	6,68 [0,91; 49,06] p = 0,0618	12,60 % [4,50 %; 20,80 %] p = 0,0024	6,22 [0,80; 48,18] p = 0,0801
Weiblich	6/40 (15,0 %)	NA [NA; NA]	0/20 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	15,00 % [3,90 %; 26,10 %] p = 0,0079	NA [NA; NA] NA
PT: Leukozytose (Jegliches UE), Subgruppe: High Risk: TP 53 mutiert oder Deletion 11q oder IGHV unmutiert								
Ja	14/102 (13,7 %)	NA [NA; NA]	0/32 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	13,70 % [7,00 %; 20,40 %] p < 0,0001	NA [NA; NA] NA
Nein	7/39 (17,9 %)	NA [NA; NA]	1/33 (3,0 %)	NA [NA; NA]	7,00 [0,81; 60,20] p = 0,0463	5,92 [0,77; 45,71] p = 0,0880	14,90 % [1,50 %; 28,30 %] p = 0,0290	4,43 [0,51; 38,57] p = 0,1778
PT: Leukozytose (Jegliches UE), Subgruppe: IGHV Status								
Unmutiert	11/98 (11,2 %)	NA [NA; NA]	0/32 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	11,20 % [5,00 %; 17,50 %] p = 0,0004	NA [NA; NA] NA
Mutiert	5/28 (17,9 %)	NA [NA; NA]	1/20 (5,0 %)	NA [NA; NA]	4,13 [0,44; 38,47] p = 0,1889	3,57 [0,45; 28,27] p = 0,2278	12,90 % [-4,20 %; 30,00 %] p = 0,1406	3,04 [0,33; 28,19] p = 0,3289

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
PT: Leukozytose (Jegliches UE), Subgruppe: Alter (Cut-Off 60 Jahre)								
< 60 Jahre	14/98 (14,3 %)	NA [NA; NA]	1/47 (2,1 %)	NA [NA; NA]	7,67 [0,98; 60,17] p = 0,0249	6,71 [0,91; 49,55] p = 0,0619	12,20 % [4,10 %; 20,20 %] p = 0,0031	5,65 [0,72; 44,46] p = 0,1001
≥ 60 Jahre	7/43 (16,3 %)	NA [NA; NA]	0/18 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	16,30 % [5,20 %; 27,30 %] p = 0,0038	NA [NA; NA] NA
PT: Leukozytose (Jegliches UE), Subgruppe: Bulky Disease								
< 5 cm	13/86 (15,1 %)	NA [NA; NA]	0/37 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	15,10 % [7,50 %; 22,70 %] p < 0,0001	NA [NA; NA] NA
≥ 5 cm	7/51 (13,7 %)	NA [NA; NA]	1/25 (4,0 %)	NA [NA; NA]	3,82 [0,44; 32,89] p = 0,1972	3,43 [0,45; 26,39] p = 0,2362	9,70 % [-2,40 %; 21,90 %] p = 0,1174	2,55 [0,29; 22,53] p = 0,3988
PT: Leukozytose (Jegliches UE), Subgruppe: Beta-2 Mikroglobulin								
≤ 3,5 mg/L	12/80 (15,0 %)	NA [NA; NA]	1/35 (2,9 %)	NA [NA; NA]	6,00 [0,75; 48,08] p = 0,0596	5,25 [0,71; 38,83] p = 0,1043	12,10 % [2,60 %; 21,70 %] p = 0,0129	4,69 [0,59; 37,39] p = 0,1445
> 3,5 mg/L	9/61 (14,8 %)	NA [NA; NA]	0/30 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	14,80 % [5,90 %; 23,70 %] p = 0,0012	NA [NA; NA] NA
PT: Leukozytose (Jegliches UE), Subgruppe: ECOG Status								
1-2	11/63 (17,5 %)	NA [NA; NA]	0/26 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	17,50 % [8,10 %; 26,80 %] p = 0,0003	NA [NA; NA] NA
0	10/78 (12,8 %)	NA [NA; NA]	1/39 (2,6 %)	NA [NA; NA]	5,59 [0,69; 45,34] p = 0,0744	5,00 [0,66; 37,67] p = 0,1183	10,30 % [1,30 %; 19,20 %] p = 0,0243	4,78 [0,59; 38,30] p = 0,1411

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
PT: Febrile Neutropenie (Jegliches UE), Subgruppe: Alter (Cut-Off 65 Jahre)								
< 65 Jahre	2/136 (1,5 %)	NA [NA; NA]	8/62 (12,9 %)	NA [NA; NA]	0,10 [0,02; 0,49] p = 0,0007	0,11 [0,03; 0,52] p = 0,0051	-11,40 % [-20,00 %; -2,80 %] p = 0,0091	0,05 [0,01; 0,41] p = 0,0051
≥ 65 Jahre	0/5 (0,0 %)	NA [NA; NA]	0/3 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
PT: Febrile Neutropenie (Jegliches UE), Subgruppe: Ethnie								
Kaukasier	1/131 (0,8 %)	NA [NA; NA]	8/58 (13,8 %)	NA [NA; NA]	0,05 [0,01; 0,39] p = 0,0001	0,06 [0,01; 0,43] p = 0,0058	-13,00 % [-22,00 %; -4,00 %] p = 0,0045	NA [NA; NA] p = 0,9940
Nicht-Kaukasier	1/10 (10,0 %)	NA [3,71; NA]	0/7 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	10,00 % [-8,60 %; 28,60 %] p = 0,2918	NA [NA; NA] NA
PT: Febrile Neutropenie (Jegliches UE), Subgruppe: Hämoglobin Status								
≤ 110 g/L	2/22 (9,1 %)	NA [NA; NA]	2/8 (25,0 %)	NA [5,55; NA]	0,30 [0,04; 2,61] p = 0,2651	0,36 [0,06; 2,17] p = 0,2667	-15,90 % [-48,20 %; 16,40 %] p = 0,3347	0,15 [0,01; 1,77] p = 0,1336
> 110 g/L	0/119 (0,0 %)	NA [NA; NA]	6/57 (10,5 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-10,50 % [-18,50 %; -2,60 %] p = 0,0096	NA [NA; NA] p = 0,9945
PT: Febrile Neutropenie (Jegliches UE), Subgruppe: RAI Stadium								
III/IV	2/24 (8,3 %)	NA [NA; NA]	3/9 (33,3 %)	NA [1,87; NA]	0,18 [0,03; 1,35] p = 0,0790	0,25 [0,05; 1,26] p = 0,0929	-25,00 % [-57,70 %; 7,70 %] p = 0,1343	0,10 [0,01; 1,00] p = 0,0503
0/I/II	0/117 (0,0 %)	NA [NA; NA]	5/56 (8,9 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-8,90 % [-16,40 %; -1,50 %] p = 0,0191	NA [NA; NA] p = 0,9950

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
PT: Febrile Neutropenie (Jegliches UE), Subgruppe: Deletion 11q								
Nein	2/103 (1,9 %)	NA [NA; NA]	8/50 (16,0 %)	NA [NA; NA]	0,10 [0,02; 0,51] p = 0,0010	0,12 [0,03; 0,55] p = 0,0063	-14,10 % [-24,60 %; -3,60 %] p = 0,0087	0,05 [0,01; 0,42] p = 0,0056
Ja	0/37 (0,0 %)	NA [NA; NA]	0/15 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
PT: Febrile Neutropenie (Jegliches UE), Subgruppe: Geschlecht								
Männlich	1/101 (1,0 %)	NA [NA; NA]	5/45 (11,1 %)	NA [NA; NA]	0,08 [0,01; 0,71] p = 0,0046	0,09 [0,01; 0,74] p = 0,0253	-10,10 % [-19,50 %; -0,70 %] p = 0,0345	NA [NA; NA] p = 0,9952
Weiblich	1/40 (2,5 %)	NA [NA; NA]	3/20 (15,0 %)	NA [NA; NA]	0,14 [0,01; 1,50] p = 0,0696	0,17 [0,02; 1,50] p = 0,1102	-12,50 % [-28,90 %; 3,90 %] p = 0,1347	0,14 [0,01; 1,40] p = 0,0951
PT: Febrile Neutropenie (Jegliches UE), Subgruppe: High Risk: TP 53 mutiert oder Deletion 11q oder IGHV unmutiert								
Ja	1/102 (1,0 %)	NA [NA; NA]	2/32 (6,3 %)	NA [NA; NA]	0,15 [0,01; 1,70] p = 0,0799	0,16 [0,01; 1,67] p = 0,1251	-5,30 % [-13,90 %; 3,30 %] p = 0,2299	NA [NA; NA] p = 0,9962
Nein	1/39 (2,6 %)	NA [NA; NA]	6/33 (18,2 %)	NA [NA; NA]	0,12 [0,01; 1,04] p = 0,0269	0,14 [0,02; 1,11] p = 0,0631	-15,60 % [-29,70 %; -1,60 %] p = 0,0295	0,12 [0,01; 0,99] p = 0,0491
PT: Febrile Neutropenie (Jegliches UE), Subgruppe: IGHV Status								
Mutiert	1/28 (3,6 %)	NA [NA; NA]	4/20 (20,0 %)	NA [NA; NA]	0,15 [0,01; 1,44] p = 0,0691	0,18 [0,02; 1,48] p = 0,1103	-16,40 % [-35,30 %; 2,40 %] p = 0,0873	0,15 [0,02; 1,39] p = 0,0958
Unmutiert	1/98 (1,0 %)	NA [NA; NA]	2/32 (6,3 %)	NA [NA; NA]	0,15 [0,01; 1,77] p = 0,0884	0,16 [0,01; 1,74] p = 0,1334	-5,20 % [-13,80 %; 3,40 %] p = 0,2344	NA [NA; NA] p = 0,9960

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
PT: Febrile Neutropenie (Jegliches UE), Subgruppe: Alter (Cut-Off 60 Jahre)								
< 60 Jahre	2/98 (2,0 %)	NA [NA; NA]	7/47 (14,9 %)	NA [NA; NA]	0,12 [0,02; 0,60] p = 0,0028	0,14 [0,03; 0,63] p = 0,0110	-12,90 % [-23,40 %; -2,30 %] p = 0,0170	0,06 [0,01; 0,48] p = 0,0084
≥ 60 Jahre	0/43 (0,0 %)	NA [NA; NA]	1/18 (5,6 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-5,60 % [-16,10 %; 5,00 %] p = 0,3035	NA [NA; NA] p = 0,9978
PT: Febrile Neutropenie (Jegliches UE), Subgruppe: Bulky Disease								
< 5 cm	2/86 (2,3 %)	NA [NA; NA]	5/37 (13,5 %)	NA [NA; NA]	0,15 [0,03; 0,83] p = 0,0144	0,17 [0,04; 0,85] p = 0,0305	-11,20 % [-22,70 %; 0,30 %] p = 0,0558	0,08 [0,01; 0,67] p = 0,0199
≥ 5 cm	0/51 (0,0 %)	NA [NA; NA]	2/25 (8,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-8,00 % [-18,60 %; 2,60 %] p = 0,1404	NA [NA; NA] p = 0,9968
PT: Febrile Neutropenie (Jegliches UE), Subgruppe: Beta-2 Mikroglobulin								
≤ 3,5 mg/L	2/80 (2,5 %)	NA [NA; NA]	3/35 (8,6 %)	NA [NA; NA]	0,27 [0,04; 1,72] p = 0,1436	0,29 [0,05; 1,67] p = 0,1663	-6,10 % [-16,00 %; 3,80 %] p = 0,2287	0,13 [0,01; 1,28] p = 0,0804
> 3,5 mg/L	0/61 (0,0 %)	NA [NA; NA]	5/30 (16,7 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-16,70 % [-30,00 %; -3,30 %] p = 0,0143	NA [NA; NA] p = 0,9950
PT: Febrile Neutropenie (Jegliches UE), Subgruppe: ECOG Status								
0	1/78 (1,3 %)	NA [NA; NA]	3/39 (7,7 %)	NA [NA; NA]	0,16 [0,02; 1,55] p = 0,0733	0,17 [0,02; 1,55] p = 0,1153	-6,40 % [-15,10 %; 2,30 %] p = 0,1500	NA [NA; NA] p = 0,9960
1-2	1/63 (1,6 %)	NA [NA; NA]	5/26 (19,2 %)	NA [NA; NA]	0,07 [0,01; 0,61] p = 0,0027	0,08 [0,01; 0,67] p = 0,0198	-17,60 % [-33,10 %; -2,20 %] p = 0,0253	0,07 [0,01; 0,60] p = 0,0152

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
PT: Infektion der oberen Atemwege (Jegliches UE), Subgruppe: Alter (Cut-Off 65 Jahre)								
< 65 Jahre	48/136 (35,3 %)	NA [40,51; NA]	17/62 (27,4 %)	NA [NA; NA]	1,44 [0,75; 2,79] p = 0,2750	1,29 [0,81; 2,05] p = 0,2868	7,90 % [-5,80 %; 21,60 %] p = 0,2601	0,27 [0,13; 0,57] p = 0,0006
≥ 65 Jahre	2/5 (40,0 %)	NA [1,87; NA]	0/3 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	40,00 % [-2,90 %; 82,90 %] p = 0,0679	NA [NA; NA] NA
PT: Infektion der oberen Atemwege (Jegliches UE), Subgruppe: Ethnie								
Kaukasier	45/131 (34,4 %)	NA [40,51; NA]	14/58 (24,1 %)	NA [NA; NA]	1,65 [0,82; 3,32] p = 0,1634	1,42 [0,85; 2,38] p = 0,1785	10,20 % [-3,50 %; 23,90 %] p = 0,1437	0,33 [0,15; 0,71] p = 0,0048
Nicht-Kaukasier	5/10 (50,0 %)	26,71 [3,71; NA]	3/7 (42,9 %)	NA [3,71; NA]	1,33 [0,19; 9,31] p = 0,7782	1,17 [0,41; 3,35] p = 0,7749	7,10 % [-40,90 %; 55,10 %] p = 0,7706	0,17 [0,02; 1,74] p = 0,1351
PT: Infektion der oberen Atemwege (Jegliches UE), Subgruppe: Hämoglobin Status								
> 110 g/L	44/119 (37,0 %)	46,03 [35,58; NA]	16/57 (28,1 %)	NA [NA; NA]	1,50 [0,76; 2,99] p = 0,2449	1,32 [0,82; 2,12] p = 0,2578	8,90 % [-5,60 %; 23,40 %] p = 0,2299	0,28 [0,13; 0,60] p = 0,0011
≤ 110 g/L	6/22 (27,3 %)	NA [28,68; NA]	1/8 (12,5 %)	NA [3,71; NA]	2,63 [0,26; 26,07] p = 0,4055	2,18 [0,31; 15,43] p = 0,4344	14,80 % [-14,70 %; 44,30 %] p = 0,3267	0,62 [0,06; 6,88] p = 0,7000
PT: Infektion der oberen Atemwege (Jegliches UE), Subgruppe: RAI Stadium								
0/II	40/117 (34,2 %)	NA [40,51; NA]	16/56 (28,6 %)	NA [NA; NA]	1,30 [0,65; 2,60] p = 0,4614	1,20 [0,74; 1,94] p = 0,4678	5,60 % [-9,00 %; 20,20 %] p = 0,4516	0,25 [0,11; 0,55] p = 0,0005
III/IV	10/24 (41,7 %)	34,99 [26,71; NA]	1/9 (11,1 %)	NA [3,71; NA]	5,71 [0,61; 53,23] p = 0,1025	3,75 [0,56; 25,26] p = 0,1744	30,60 % [2,10 %; 59,00 %] p = 0,0354	1,08 [0,11; 10,43] p = 0,9470

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
PT: Infektion der oberen Atemwege (Jegliches UE), Subgruppe: Deletion 11q								
Nein	38/103 (36,9 %)	NA [32,23; NA]	13/50 (26,0 %)	NA [NA; NA]	1,66 [0,79; 3,52] p = 0,1815	1,42 [0,83; 2,41] p = 0,1969	10,90 % [-4,40 %; 26,20 %] p = 0,1634	0,31 [0,14; 0,72] p = 0,0065
Ja	11/37 (29,7 %)	NA [34,99; NA]	4/15 (26,7 %)	NA [3,71; NA]	1,16 [0,30; 4,46] p = 0,8268	1,11 [0,42; 2,95] p = 0,8269	3,10 % [-23,70 %; 29,90 %] p = 0,8227	0,19 [0,04; 0,90] p = 0,0366
PT: Infektion der oberen Atemwege (Jegliches UE), Subgruppe: Geschlecht								
Männlich	32/101 (31,7 %)	NA [43,27; NA]	13/45 (28,9 %)	NA [NA; NA]	1,14 [0,53; 2,46] p = 0,7365	1,10 [0,64; 1,88] p = 0,7378	2,80 % [-13,30 %; 18,80 %] p = 0,7330	0,20 [0,08; 0,50] p = 0,0005
Weiblich	18/40 (45,0 %)	32,23 [23,95; NA]	4/20 (20,0 %)	NA [NA; NA]	3,27 [0,93; 11,54] p = 0,0603	2,25 [0,88; 5,77] p = 0,0912	25,00 % [1,70 %; 48,30 %] p = 0,0358	0,72 [0,20; 2,62] p = 0,6164
PT: Infektion der oberen Atemwege (Jegliches UE), Subgruppe: High Risk: TP 53 mutiert oder Deletion 11q oder IGHV unmutiert								
Ja	36/102 (35,3 %)	NA [43,27; NA]	9/32 (28,1 %)	NA [NA; NA]	1,39 [0,58; 3,33] p = 0,4554	1,25 [0,68; 2,32] p = 0,4679	7,20 % [-11,00 %; 25,30 %] p = 0,4383	0,29 [0,12; 0,73] p = 0,0085
Nein	14/39 (35,9 %)	40,51 [32,23; NA]	8/33 (24,2 %)	NA [NA; NA]	1,75 [0,62; 4,90] p = 0,2881	1,48 [0,71; 3,09] p = 0,2949	11,70 % [-9,30 %; 32,60 %] p = 0,2764	0,27 [0,07; 0,98] p = 0,0463
PT: Infektion der oberen Atemwege (Jegliches UE), Subgruppe: IGHV Status								
Unmutiert	35/98 (35,7 %)	NA [34,99; NA]	9/32 (28,1 %)	NA [NA; NA]	1,42 [0,59; 3,40] p = 0,4326	1,27 [0,69; 2,35] p = 0,4459	7,60 % [-10,60 %; 25,80 %] p = 0,4148	0,30 [0,12; 0,76] p = 0,0107
Mutiert	11/28 (39,3 %)	40,51 [23,95; NA]	6/20 (30,0 %)	NA [5,55; NA]	1,51 [0,45; 5,12] p = 0,5117	1,31 [0,58; 2,95] p = 0,5154	9,30 % [-17,70 %; 36,30 %] p = 0,5007	0,28 [0,07; 1,15] p = 0,0775

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
PT: Infektion der oberen Atemwege (Jegliches UE), Subgruppe: Alter (Cut-Off 60 Jahre)								
< 60 Jahre	38/98 (38,8 %)	43,27 [29,47; NA]	15/47 (31,9 %)	NA [5,55; NA]	1,35 [0,65; 2,82] p = 0,4236	1,22 [0,75; 1,98] p = 0,4324	6,90 % [-9,60 %; 23,30 %] p = 0,4137	0,23 [0,10; 0,52] p = 0,0005
≥ 60 Jahre	12/43 (27,9 %)	NA [40,51; NA]	2/18 (11,1 %)	NA [NA; NA]	3,10 [0,62; 15,55] p = 0,1582	2,51 [0,62; 10,11] p = 0,1948	16,80 % [-3,00 %; 36,60 %] p = 0,0957	0,81 [0,15; 4,49] p = 0,8077
PT: Infektion der oberen Atemwege (Jegliches UE), Subgruppe: Bulky Disease								
< 5 cm	30/86 (34,9 %)	46,03 [40,51; NA]	10/37 (27,0 %)	NA [NA; NA]	1,45 [0,62; 3,38] p = 0,3956	1,29 [0,71; 2,36] p = 0,4069	7,90 % [-9,60 %; 25,40 %] p = 0,3789	0,45 [0,19; 1,05] p = 0,0651
≥ 5 cm	20/51 (39,2 %)	NA [26,71; NA]	6/25 (24,0 %)	NA [NA; NA]	2,04 [0,70; 5,99] p = 0,1919	1,63 [0,75; 3,55] p = 0,2153	15,20 % [-6,20 %; 36,70 %] p = 0,1643	0,09 [0,02; 0,53] p = 0,0074
PT: Infektion der oberen Atemwege (Jegliches UE), Subgruppe: Beta-2 Mikroglobulin								
≤ 3,5 mg/L	28/80 (35,0 %)	46,03 [35,58; NA]	8/35 (22,9 %)	NA [NA; NA]	1,82 [0,73; 4,53] p = 0,1983	1,53 [0,78; 3,02] p = 0,2180	12,10 % [-5,30 %; 29,50 %] p = 0,1714	0,37 [0,14; 1,00] p = 0,0509
> 3,5 mg/L	22/61 (36,1 %)	NA [29,47; NA]	9/30 (30,0 %)	NA [5,55; NA]	1,32 [0,51; 3,37] p = 0,5682	1,20 [0,63; 2,28] p = 0,5732	6,10 % [-14,30 %; 26,40 %] p = 0,5591	0,22 [0,07; 0,68] p = 0,0080
PT: Infektion der oberen Atemwege (Jegliches UE), Subgruppe: ECOG Status								
0	31/78 (39,7 %)	46,03 [32,23; NA]	6/39 (15,4 %)	NA [NA; NA]	3,63 [1,36; 9,68] p = 0,0078	2,58 [1,18; 5,66] p = 0,0178	24,40 % [8,70 %; 40,00 %] p = 0,0023	0,42 [0,13; 1,33] p = 0,1384
1-2	19/63 (30,2 %)	NA [43,27; NA]	11/26 (42,3 %)	NA [3,71; NA]	0,59 [0,23; 1,52] p = 0,2729	0,71 [0,40; 1,28] p = 0,2571	-12,10 % [-34,30 %; 10,00 %] p = 0,2816	0,19 [0,07; 0,50] p = 0,0008

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
PT: Husten (Jegliches UE), Subgruppe: Alter (Cut-Off 65 Jahre)								
< 65 Jahre	46/136 (33,8 %)	NA [NA; NA]	17/62 (27,4 %)	NA [NA; NA]	1,35 [0,70; 2,62] p = 0,3708	1,23 [0,77; 1,97] p = 0,3796	6,40 % [-7,30 %; 20,10 %] p = 0,3581	0,40 [0,20; 0,79] p = 0,0081
≥ 65 Jahre	2/5 (40,0 %)	NA [1,87; NA]	1/3 (33,3 %)	NA [0,95; NA]	1,33 [0,07; 26,62] p = 0,8600	1,20 [0,17; 8,24] p = 0,8529	6,70 % [-61,80 %; 75,10 %] p = 0,8487	0,87 [0,08; 9,76] p = 0,9102
PT: Husten (Jegliches UE), Subgruppe: Ethnie								
Kaukasier	45/131 (34,4 %)	NA [NA; NA]	15/58 (25,9 %)	NA [NA; NA]	1,50 [0,75; 2,99] p = 0,2488	1,33 [0,81; 2,18] p = 0,2619	8,50 % [-5,40 %; 22,40 %] p = 0,2312	0,46 [0,23; 0,93] p = 0,0304
Nicht-Kaukasier	3/10 (30,0 %)	NA [0,95; NA]	3/7 (42,9 %)	NA [1,87; NA]	0,57 [0,08; 4,30] p = 0,5964	0,70 [0,20; 2,51] p = 0,5838	-12,90 % [-59,20 %; 33,50 %] p = 0,5869	0,22 [0,02; 2,19] p = 0,1967
PT: Husten (Jegliches UE), Subgruppe: Hämoglobin Status								
> 110 g/L	41/119 (34,5 %)	NA [37,75; NA]	15/57 (26,3 %)	NA [NA; NA]	1,47 [0,73; 2,96] p = 0,2794	1,31 [0,79; 2,16] p = 0,2910	8,10 % [-6,10 %; 22,40 %] p = 0,2636	0,45 [0,22; 0,92] p = 0,0276
≤ 110 g/L	7/22 (31,8 %)	NA [15,67; NA]	3/8 (37,5 %)	NA [4,63; NA]	0,78 [0,14; 4,21] p = 0,7741	0,85 [0,29; 2,51] p = 0,7663	-5,70 % [-44,50 %; 33,10 %] p = 0,7740	0,33 [0,06; 1,66] p = 0,1774
PT: Husten (Jegliches UE), Subgruppe: RAI Stadium								
0/II	41/117 (35,0 %)	NA [37,75; NA]	15/56 (26,8 %)	NA [NA; NA]	1,48 [0,73; 2,98] p = 0,2789	1,31 [0,80; 2,15] p = 0,2906	8,30 % [-6,20 %; 22,70 %] p = 0,2632	0,42 [0,20; 0,87] p = 0,0192
III/IV	7/24 (29,2 %)	NA [32,23; NA]	3/9 (33,3 %)	NA [0,95; NA]	0,82 [0,16; 4,25] p = 0,8193	0,88 [0,29; 2,67] p = 0,8144	-4,20 % [-39,90 %; 31,60 %] p = 0,8194	0,42 [0,09; 1,92] p = 0,2641

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
PT: Husten (Jegliches UE), Subgruppe: Deletion 11q								
Nein	30/103 (29,1 %)	NA [NA; NA]	13/50 (26,0 %)	NA [NA; NA]	1,17 [0,55; 2,50] p = 0,6876	1,12 [0,64; 1,95] p = 0,6891	3,10 % [-11,90 %; 18,10 %] p = 0,6828	0,39 [0,18; 0,87] p = 0,0211
Ja	17/37 (45,9 %)	37,75 [15,67; NA]	5/15 (33,3 %)	NA [1,87; NA]	1,70 [0,49; 5,95] p = 0,4088	1,38 [0,62; 3,06] p = 0,4297	12,60 % [-16,10 %; 41,40 %] p = 0,3900	0,40 [0,12; 1,36] p = 0,1436
PT: Husten (Jegliches UE), Subgruppe: Geschlecht								
Männlich	33/101 (32,7 %)	NA [37,75; NA]	11/45 (24,4 %)	NA [NA; NA]	1,50 [0,68; 3,33] p = 0,3187	1,34 [0,74; 2,40] p = 0,3310	8,20 % [-7,30 %; 23,80 %] p = 0,2992	0,44 [0,19; 1,01] p = 0,0530
Weiblich	15/40 (37,5 %)	NA [23,95; NA]	7/20 (35,0 %)	NA [3,71; NA]	1,11 [0,36; 3,42] p = 0,8510	1,07 [0,52; 2,20] p = 0,8508	2,50 % [-23,20 %; 28,20 %] p = 0,8490	0,41 [0,14; 1,18] p = 0,0981
PT: Husten (Jegliches UE), Subgruppe: High Risk: TP 53 mutiert oder Deletion 11q oder IGHV unmutiert								
Ja	39/102 (38,2 %)	NA [32,23; NA]	9/32 (28,1 %)	NA [NA; NA]	1,58 [0,66; 3,77] p = 0,2998	1,36 [0,74; 2,49] p = 0,3208	10,10 % [-8,10 %; 28,30 %] p = 0,2765	0,39 [0,16; 0,92] p = 0,0326
Nein	9/39 (23,1 %)	NA [NA; NA]	9/33 (27,3 %)	NA [NA; NA]	0,80 [0,28; 2,33] p = 0,6841	0,85 [0,38; 1,88] p = 0,6820	-4,20 % [-24,30 %; 15,90 %] p = 0,6831	0,49 [0,17; 1,40] p = 0,1822
PT: Husten (Jegliches UE), Subgruppe: IGHV Status								
Unmutiert	35/98 (35,7 %)	NA [37,75; NA]	9/32 (28,1 %)	NA [NA; NA]	1,42 [0,59; 3,40] p = 0,4326	1,27 [0,69; 2,35] p = 0,4459	7,60 % [-10,60 %; 25,80 %] p = 0,4148	0,37 [0,15; 0,90] p = 0,0276
Mutiert	9/28 (32,1 %)	NA [23,95; NA]	6/20 (30,0 %)	NA [5,55; NA]	1,10 [0,32; 3,83] p = 0,8758	1,07 [0,45; 2,53] p = 0,8749	2,10 % [-24,40 %; 28,60 %] p = 0,8741	0,48 [0,14; 1,64] p = 0,2420

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
PT: Husten (Jegliches UE), Subgruppe: Alter (Cut-Off 60 Jahre)								
< 60 Jahre	32/98 (32,7 %)	NA [NA; NA]	13/47 (27,7 %)	NA [NA; NA]	1,27 [0,59; 2,73] p = 0,5444	1,18 [0,69; 2,03] p = 0,5490	5,00 % [-10,80 %; 20,80 %] p = 0,5357	0,33 [0,14; 0,76] p = 0,0090
≥ 60 Jahre	16/43 (37,2 %)	NA [21,19; NA]	5/18 (27,8 %)	NA [1,87; NA]	1,54 [0,46; 5,13] p = 0,4831	1,34 [0,58; 3,10] p = 0,4952	9,40 % [-15,80 %; 34,70 %] p = 0,4639	0,61 [0,20; 1,89] p = 0,3923
PT: Husten (Jegliches UE), Subgruppe: Bulky Disease								
< 5 cm	26/86 (30,2 %)	NA [NA; NA]	9/37 (24,3 %)	NA [NA; NA]	1,35 [0,56; 3,25] p = 0,5071	1,24 [0,65; 2,39] p = 0,5138	5,90 % [-11,00 %; 22,80 %] p = 0,4930	0,36 [0,14; 0,93] p = 0,0351
≥ 5 cm	20/51 (39,2 %)	NA [32,23; NA]	8/25 (32,0 %)	NA [5,55; NA]	1,37 [0,50; 3,77] p = 0,5428	1,23 [0,63; 2,38] p = 0,5494	7,20 % [-15,50 %; 29,90 %] p = 0,5327	0,43 [0,16; 1,16] p = 0,0958
PT: Husten (Jegliches UE), Subgruppe: Beta-2 Mikroglobulin								
≤ 3,5 mg/L	24/80 (30,0 %)	NA [NA; NA]	8/35 (22,9 %)	NA [NA; NA]	1,45 [0,57; 3,64] p = 0,4336	1,31 [0,66; 2,63] p = 0,4429	7,10 % [-10,00 %; 24,30 %] p = 0,4145	0,50 [0,20; 1,27] p = 0,1463
> 3,5 mg/L	24/61 (39,3 %)	NA [26,71; NA]	10/30 (33,3 %)	NA [5,55; NA]	1,30 [0,52; 3,24] p = 0,5795	1,18 [0,65; 2,14] p = 0,5845	6,00 % [-14,80 %; 26,90 %] p = 0,5721	0,36 [0,14; 0,90] p = 0,0295
PT: Husten (Jegliches UE), Subgruppe: ECOG Status								
0	24/78 (30,8 %)	NA [NA; NA]	8/39 (20,5 %)	NA [NA; NA]	1,72 [0,69; 4,29] p = 0,2427	1,50 [0,74; 3,03] p = 0,2575	10,30 % [-6,00 %; 26,60 %] p = 0,2173	0,58 [0,23; 1,49] p = 0,2578
1-2	24/63 (38,1 %)	NA [26,71; NA]	10/26 (38,5 %)	NA [2,79; NA]	0,98 [0,39; 2,52] p = 0,9743	0,99 [0,56; 1,77] p = 0,9742	-0,40 % [-22,60 %; 21,80 %] p = 0,9742	0,29 [0,12; 0,74] p = 0,0093

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
PT: Dyspnoe (Jegliches UE), Subgruppe: Alter (Cut-Off 65 Jahre)								
< 65 Jahre	31/136 (22,8 %)	NA [NA; NA]	18/62 (29,0 %)	NA [NA; NA]	0,72 [0,37; 1,42] p = 0,3467	0,79 [0,48; 1,29] p = 0,3402	-6,20 % [-19,60 %; 7,10 %] p = 0,3586	0,41 [0,21; 0,80] p = 0,0088
≥ 65 Jahre	2/5 (40,0 %)	NA [0,95; NA]	1/3 (33,3 %)	NA [1,87; NA]	1,33 [0,07; 26,62] p = 0,8600	1,20 [0,17; 8,24] p = 0,8529	6,70 % [-61,80 %; 75,10 %] p = 0,8487	0,67 [0,04; 10,77] p = 0,7780
PT: Dyspnoe (Jegliches UE), Subgruppe: Ethnie								
Kaukasier	29/131 (22,1 %)	NA [NA; NA]	16/58 (27,6 %)	NA [NA; NA]	0,75 [0,37; 1,51] p = 0,4185	0,80 [0,47; 1,36] p = 0,4125	-5,40 % [-19,00 %; 8,10 %] p = 0,4297	0,42 [0,21; 0,85] p = 0,0158
Nicht-Kaukasier	4/10 (40,0 %)	NA [0,95; NA]	3/7 (42,9 %)	NA [3,71; NA]	0,89 [0,13; 6,31] p = 0,9090	0,93 [0,30; 2,93] p = 0,9059	-2,90 % [-50,50 %; 44,70 %] p = 0,9064	0,44 [0,07; 2,65] p = 0,3708
PT: Dyspnoe (Jegliches UE), Subgruppe: Hämoglobin Status								
> 110 g/L	28/119 (23,5 %)	NA [NA; NA]	19/57 (33,3 %)	NA [NA; NA]	0,61 [0,31; 1,23] p = 0,1701	0,71 [0,43; 1,15] p = 0,1632	-9,80 % [-24,20 %; 4,60 %] p = 0,1826	0,36 [0,18; 0,70] p = 0,0028
≤ 110 g/L	5/22 (22,7 %)	NA [NA; NA]	0/8 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	22,70 % [5,20 %; 40,20 %] p = 0,0110	NA [NA; NA] NA
PT: Dyspnoe (Jegliches UE), Subgruppe: RAI Stadium								
0/II	28/117 (23,9 %)	NA [NA; NA]	16/56 (28,6 %)	NA [NA; NA]	0,79 [0,38; 1,61] p = 0,5133	0,84 [0,49; 1,42] p = 0,5084	-4,60 % [-18,80 %; 9,50 %] p = 0,5200	0,47 [0,23; 0,93] p = 0,0312
III/IV	5/24 (20,8 %)	NA [NA; NA]	3/9 (33,3 %)	NA [0,95; NA]	0,53 [0,10; 2,88] p = 0,4624	0,63 [0,19; 2,09] p = 0,4461	-12,50 % [-47,30 %; 22,30 %] p = 0,4817	0,21 [0,03; 1,29] p = 0,0914

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
PT: Dyspnoe (Jegliches UE), Subgruppe: Deletion 11q								
Nein	21/103 (20,4 %)	NA [NA; NA]	15/50 (30,0 %)	NA [NA; NA]	0,60 [0,28; 1,29] p = 0,1901	0,68 [0,38; 1,20] p = 0,1841	-9,60 % [-24,50 %; 5,30 %] p = 0,2060	0,35 [0,16; 0,75] p = 0,0067
Ja	11/37 (29,7 %)	NA [40,51; NA]	4/15 (26,7 %)	NA [4,63; NA]	1,16 [0,30; 4,46] p = 0,8268	1,11 [0,42; 2,95] p = 0,8269	3,10 % [-23,70 %; 29,90 %] p = 0,8227	0,69 [0,20; 2,41] p = 0,5580
PT: Dyspnoe (Jegliches UE), Subgruppe: Geschlecht,								
Männlich	20/101 (19,8 %)	NA [NA; NA]	10/45 (22,2 %)	NA [NA; NA]	0,86 [0,37; 2,04] p = 0,7391	0,89 [0,46; 1,75] p = 0,7370	-2,40 % [-16,80 %; 12,00 %] p = 0,7422	0,46 [0,19; 1,09] p = 0,0761
Weiblich	13/40 (32,5 %)	NA [23,95; NA]	9/20 (45,0 %)	NA [3,71; NA]	0,59 [0,20; 1,77] p = 0,3476	0,72 [0,37; 1,40] p = 0,3331	-12,50 % [-38,70 %; 13,70 %] p = 0,3496	0,39 [0,15; 1,02] p = 0,0543
PT: Dyspnoe (Jegliches UE), Subgruppe: High Risk: TP 53 mutiert oder Deletion 11q oder IGHV unmutiert								
Ja	25/102 (24,5 %)	NA [NA; NA]	6/32 (18,8 %)	NA [NA; NA]	1,41 [0,52; 3,81] p = 0,5018	1,31 [0,59; 2,90] p = 0,5104	5,80 % [-10,10 %; 21,70 %] p = 0,4775	0,73 [0,28; 1,92] p = 0,5236
Nein	8/39 (20,5 %)	NA [NA; NA]	13/33 (39,4 %)	NA [4,63; NA]	0,40 [0,14; 1,13] p = 0,0812	0,52 [0,25; 1,10] p = 0,0876	-18,90 % [-39,80 %; 2,10 %] p = 0,0772	0,25 [0,09; 0,72] p = 0,0104
PT: Dyspnoe (Jegliches UE), Subgruppe: IGHV Status								
Unmutiert	23/98 (23,5 %)	NA [NA; NA]	6/32 (18,8 %)	NA [NA; NA]	1,33 [0,49; 3,62] p = 0,5791	1,25 [0,56; 2,80] p = 0,5846	4,70 % [-11,20 %; 20,60 %] p = 0,5611	0,64 [0,24; 1,73] p = 0,3812
Mutiert	8/28 (28,6 %)	NA [29,47; NA]	8/20 (40,0 %)	NA [3,71; NA]	0,60 [0,18; 2,02] p = 0,4126	0,71 [0,32; 1,58] p = 0,4065	-11,40 % [-38,60 %; 15,80 %] p = 0,4106	0,36 [0,12; 1,13] p = 0,0800

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
PT: Dyspnoe (Jegliches UE), Subgruppe: Alter (Cut-Off 60 Jahre)								
< 60 Jahre	22/98 (22,4 %)	NA [NA; NA]	13/47 (27,7 %)	NA [NA; NA]	0,76 [0,34; 1,68] p = 0,4940	0,81 [0,45; 1,47] p = 0,4887	-5,20 % [-20,40 %; 10,00 %] p = 0,5023	0,40 [0,18; 0,87] p = 0,0215
≥ 60 Jahre	11/43 (25,6 %)	NA [NA; NA]	6/18 (33,3 %)	NA [2,79; NA]	0,69 [0,21; 2,27] p = 0,5413	0,77 [0,34; 1,76] p = 0,5313	-7,80 % [-33,10 %; 17,60 %] p = 0,5495	0,43 [0,14; 1,35] p = 0,1489
PT: Dyspnoe (Jegliches UE), Subgruppe: Bulky Disease								
< 5 cm	20/86 (23,3 %)	NA [NA; NA]	14/37 (37,8 %)	NA [4,63; NA]	0,50 [0,22; 1,14] p = 0,0986	0,61 [0,35; 1,08] p = 0,0907	-14,60 % [-32,60 %; 3,40 %] p = 0,1123	0,32 [0,15; 0,70] p = 0,0044
≥ 5 cm	12/51 (23,5 %)	NA [NA; NA]	3/25 (12,0 %)	NA [NA; NA]	2,26 [0,57; 8,87] p = 0,2385	1,96 [0,61; 6,33] p = 0,2598	11,50 % [-5,70 %; 28,80 %] p = 0,1904	1,12 [0,28; 4,43] p = 0,8682
PT: Dyspnoe (Jegliches UE), Subgruppe: Beta-2 Mikroglobulin								
≤ 3,5 mg/L	20/80 (25,0 %)	NA [NA; NA]	13/35 (37,1 %)	NA [4,63; NA]	0,56 [0,24; 1,32] p = 0,1872	0,67 [0,38; 1,20] p = 0,1766	-12,10 % [-30,80 %; 6,50 %] p = 0,2009	0,33 [0,15; 0,76] p = 0,0088
> 3,5 mg/L	13/61 (21,3 %)	NA [NA; NA]	6/30 (20,0 %)	NA [NA; NA]	1,08 [0,37; 3,20] p = 0,8856	1,07 [0,45; 2,53] p = 0,8853	1,30 % [-16,30 %; 18,90 %] p = 0,8840	0,60 [0,21; 1,76] p = 0,3545
PT: Dyspnoe (Jegliches UE), Subgruppe: ECOG Status								
0	18/78 (23,1 %)	NA [NA; NA]	9/39 (23,1 %)	NA [NA; NA]	1,00 [0,40; 2,49] p = 1,0000	1,00 [0,50; 2,02] p = 1,0000	0,00 % [-16,20 %; 16,20 %] p = 1,0000	0,77 [0,33; 1,80] p = 0,5444
1-2	15/63 (23,8 %)	NA [NA; NA]	10/26 (38,5 %)	NA [4,63; NA]	0,50 [0,19; 1,33] p = 0,1643	0,62 [0,32; 1,19] p = 0,1525	-14,70 % [-36,10 %; 6,80 %] p = 0,1807	0,17 [0,06; 0,50] p = 0,0011

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
PT: Hypotonie (Jegliches UE), Subgruppe: Alter (Cut-Off 65 Jahre)								
< 65 Jahre	6/136 (4,4 %)	NA [NA; NA]	8/62 (12,9 %)	NA [NA; NA]	0,31 [0,10; 0,94] p = 0,0311	0,34 [0,12; 0,94] p = 0,0382	-8,50 % [-17,50 %; 0,50 %] p = 0,0653	0,10 [0,02; 0,48] p = 0,0040
≥ 65 Jahre	0/5 (0,0 %)	NA [NA; NA]	1/3 (33,3 %)	NA [0,95; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-33,30 % [-86,70 %; 20,00 %] p = 0,2207	NA [NA; NA] p = 0,9984
PT: Hypotonie (Jegliches UE), Subgruppe: Ethnie								
Kaukasier	6/131 (4,6 %)	NA [NA; NA]	8/58 (13,8 %)	NA [NA; NA]	0,30 [0,10; 0,91] p = 0,0261	0,33 [0,12; 0,91] p = 0,0328	-9,20 % [-18,80 %; 0,40 %] p = 0,0592	0,10 [0,02; 0,47] p = 0,0035
Nicht-Kaukasier	0/10 (0,0 %)	NA [NA; NA]	1/7 (14,3 %)	NA [0,95; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-14,30 % [-40,20 %; 11,60 %] p = 0,2801	NA [NA; NA] p = 0,9984
PT: Hypotonie (Jegliches UE), Subgruppe: Hämoglobin Status								
> 110 g/L	5/119 (4,2 %)	NA [NA; NA]	8/57 (14,0 %)	NA [NA; NA]	0,27 [0,08; 0,86] p = 0,0199	0,30 [0,10; 0,87] p = 0,0274	-9,80 % [-19,50 %; -0,10 %] p = 0,0472	0,05 [0,01; 0,44] p = 0,0062
≤ 110 g/L	1/22 (4,5 %)	NA [NA; NA]	1/8 (12,5 %)	NA [0,95; NA]	0,33 [0,02; 6,06] p = 0,4476	0,36 [0,03; 5,15] p = 0,4545	-8,00 % [-32,50 %; 16,60 %] p = 0,5248	0,32 [0,02; 5,07] p = 0,4151
PT: Hypotonie (Jegliches UE), Subgruppe: RAI Stadium								
0/II	6/117 (5,1 %)	NA [NA; NA]	7/56 (12,5 %)	NA [NA; NA]	0,38 [0,12; 1,18] p = 0,0862	0,41 [0,14; 1,16] p = 0,0940	-7,40 % [-16,90 %; 2,20 %] p = 0,1299	0,12 [0,03; 0,59] p = 0,0092
III/IV	0/24 (0,0 %)	NA [NA; NA]	2/9 (22,2 %)	NA [0,95; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-22,20 % [-49,40 %; 4,90 %] p = 0,1088	NA [NA; NA] p = 0,9972

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
PT: Hypotonie (Jegliches UE), Subgruppe: Deletion 11q								
Nein	4/103 (3,9 %)	NA [NA; NA]	7/50 (14,0 %)	NA [NA; NA]	0,25 [0,07; 0,89] p = 0,0235	0,28 [0,09; 0,90] p = 0,0333	-10,10 % [-20,40 %; 0,20 %] p = 0,0546	0,12 [0,03; 0,60] p = 0,0094
Ja	2/37 (5,4 %)	NA [NA; NA]	2/15 (13,3 %)	NA [NA; NA]	0,37 [0,05; 2,92] p = 0,3358	0,41 [0,06; 2,62] p = 0,3429	-7,90 % [-26,60 %; 10,80 %] p = 0,4056	NA [NA; NA] p = 0,9970
PT: Hypotonie (Jegliches UE), Subgruppe: Geschlecht								
Männlich	3/101 (3,0 %)	NA [NA; NA]	6/45 (13,3 %)	NA [NA; NA]	0,20 [0,05; 0,83] p = 0,0166	0,22 [0,06; 0,85] p = 0,0281	-10,40 % [-20,80 %; 0,10 %] p = 0,0524	NA [NA; NA] p = 0,9946
Weiblich	3/40 (7,5 %)	NA [40,51; NA]	3/20 (15,0 %)	NA [NA; NA]	0,46 [0,08; 2,52] p = 0,3653	0,50 [0,11; 2,26] p = 0,3675	-7,50 % [-25,10 %; 10,10 %] p = 0,4049	0,28 [0,05; 1,72] p = 0,1705
PT: Hypotonie (Jegliches UE), Subgruppe: High Risk: TP 53 mutiert oder Deletion 11q oder IGHV unmutiert								
Ja	6/102 (5,9 %)	NA [NA; NA]	4/32 (12,5 %)	NA [NA; NA]	0,44 [0,12; 1,66] p = 0,2156	0,47 [0,14; 1,56] p = 0,2187	-6,60 % [-19,00 %; 5,70 %] p = 0,2930	0,14 [0,03; 0,78] p = 0,0249
Nein	0/39 (0,0 %)	NA [NA; NA]	5/33 (15,2 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-15,20 % [-27,40 %; -2,90 %] p = 0,0152	NA [NA; NA] p = 0,9964
PT: Hypotonie (Jegliches UE), Subgruppe: IGHV Status								
Unmutiert	5/98 (5,1 %)	NA [NA; NA]	4/32 (12,5 %)	NA [NA; NA]	0,38 [0,10; 1,50] p = 0,1539	0,41 [0,12; 1,43] p = 0,1609	-7,40 % [-19,70 %; 4,90 %] p = 0,2369	0,15 [0,03; 0,81] p = 0,0281
Mutiert	0/28 (0,0 %)	NA [NA; NA]	2/20 (10,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-10,00 % [-23,10 %; 3,10 %] p = 0,1360	NA [NA; NA] p = 0,9977

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
PT: Hypotonie (Jegliches UE), Subgruppe: Alter (Cut-Off 60 Jahre)								
< 60 Jahre	4/98 (4,1 %)	NA [NA; NA]	6/47 (12,8 %)	NA [NA; NA]	0,29 [0,08; 1,09] p = 0,0542	0,32 [0,10; 1,08] p = 0,0662	-8,70 % [-19,00 %; 1,60 %] p = 0,0989	0,14 [0,03; 0,70] p = 0,0167
≥ 60 Jahre	2/43 (4,7 %)	NA [NA; NA]	3/18 (16,7 %)	NA [NA; NA]	0,24 [0,04; 1,60] p = 0,1218	0,28 [0,05; 1,53] p = 0,1417	-12,00 % [-30,30 %; 6,30 %] p = 0,1989	NA [NA; NA] p = 0,9962
PT: Hypotonie (Jegliches UE), Subgruppe: Bulky Disease								
< 5 cm	5/86 (5,8 %)	NA [NA; NA]	5/37 (13,5 %)	NA [NA; NA]	0,40 [0,11; 1,46] p = 0,1535	0,43 [0,13; 1,40] p = 0,1606	-7,70 % [-19,80 %; 4,40 %] p = 0,2114	0,15 [0,03; 0,79] p = 0,0247
≥ 5 cm	1/51 (2,0 %)	NA [NA; NA]	3/25 (12,0 %)	NA [NA; NA]	0,15 [0,01; 1,49] p = 0,0674	0,16 [0,02; 1,49] p = 0,1085	-10,00 % [-23,30 %; 3,30 %] p = 0,1389	NA [NA; NA] p = 0,9960
PT: Hypotonie (Jegliches UE), Subgruppe: Beta-2 Mikroglobulin								
≤ 3,5 mg/L	4/80 (5,0 %)	NA [NA; NA]	4/35 (11,4 %)	NA [NA; NA]	0,41 [0,10; 1,74] p = 0,2145	0,44 [0,12; 1,65] p = 0,2223	-6,40 % [-18,00 %; 5,10 %] p = 0,2762	0,10 [0,01; 0,91] p = 0,0410
> 3,5 mg/L	2/61 (3,3 %)	NA [NA; NA]	5/30 (16,7 %)	NA [NA; NA]	0,17 [0,03; 0,93] p = 0,0250	0,20 [0,04; 0,96] p = 0,0438	-13,40 % [-27,50 %; 0,70 %] p = 0,0621	0,09 [0,01; 0,74] p = 0,0252
PT: Hypotonie (Jegliches UE), Subgruppe: ECOG Status								
0	4/78 (5,1 %)	NA [NA; NA]	2/39 (5,1 %)	NA [NA; NA]	1,00 [0,17; 5,71] p = 1,0000	1,00 [0,19; 5,22] p = 1,0000	0,00 % [-8,50 %; 8,50 %] p = 1,0000	0,24 [0,02; 2,71] p = 0,2502
1-2	2/63 (3,2 %)	NA [NA; NA]	7/26 (26,9 %)	NA [5,55; NA]	0,09 [0,02; 0,47] p = 0,0008	0,12 [0,03; 0,53] p = 0,0053	-23,70 % [-41,30 %; -6,20 %] p = 0,0081	0,04 [0,01; 0,38] p = 0,0041

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
PT: Kontusion (Jegliches UE), Subgruppe: Alter (Cut-Off 65 Jahre)								
< 65 Jahre	39/136 (28,7 %)	NA [NA; NA]	3/62 (4,8 %)	NA [NA; NA]	7,91 [2,34; 26,73] p = 0,0001	5,93 [1,90; 18,44] p = 0,0021	23,80 % [14,50 %; 33,10 %] p < 0,0001	4,39 [1,32; 14,55] p = 0,0155
≥ 65 Jahre	2/5 (40,0 %)	NA [2,79; NA]	0/3 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	40,00 % [-2,90 %; 82,90 %] p = 0,0679	NA [NA; NA] NA
PT: Kontusion (Jegliches UE), Subgruppe: Ethnie								
Kaukasier	39/131 (29,8 %)	NA [NA; NA]	2/58 (3,4 %)	NA [NA; NA]	11,87 [2,76; 51,08] p < 0,0001	8,63 [2,16; 34,56] p = 0,0023	26,30 % [17,20 %; 35,50 %] p < 0,0001	6,43 [1,52; 27,17] p = 0,0114
Nicht-Kaukasier	2/10 (20,0 %)	NA [2,79; NA]	1/7 (14,3 %)	NA [2,79; NA]	1,50 [0,11; 20,68] p = 0,7679	1,40 [0,16; 12,60] p = 0,7641	5,70 % [-30,20 %; 41,60 %] p = 0,7549	0,68 [0,04; 12,00] p = 0,7944
PT: Kontusion (Jegliches UE), Subgruppe: Hämoglobin Status								
> 110 g/L	35/119 (29,4 %)	NA [NA; NA]	3/57 (5,3 %)	NA [NA; NA]	7,50 [2,20; 25,60] p = 0,0003	5,59 [1,79; 17,40] p = 0,0030	24,10 % [14,10 %; 34,20 %] p < 0,0001	4,14 [1,24; 13,85] p = 0,0210
≤ 110 g/L	6/22 (27,3 %)	NA [18,43; NA]	0/8 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	27,30 % [8,70 %; 45,90 %] p = 0,0041	NA [NA; NA] NA
PT: Kontusion (Jegliches UE), Subgruppe: RAI Stadium								
0/II	33/117 (28,2 %)	NA [NA; NA]	2/56 (3,6 %)	NA [NA; NA]	10,61 [2,44; 46,02] p = 0,0002	7,90 [1,97; 31,75] p = 0,0036	24,60 % [15,10 %; 34,10 %] p < 0,0001	5,55 [1,30; 23,71] p = 0,0207
III/IV	8/24 (33,3 %)	NA [15,67; NA]	1/9 (11,1 %)	NA [2,79; NA]	4,00 [0,42; 37,78] p = 0,2087	3,00 [0,43; 20,72] p = 0,2652	22,20 % [-5,70 %; 50,10 %] p = 0,1182	2,48 [0,29; 21,14] p = 0,4059

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
PT: Kontusion (Jegliches UE), Subgruppe: Deletion 11q								
Nein	27/103 (26,2 %)	NA [NA; NA]	2/50 (4,0 %)	NA [NA; NA]	8,53 [1,94; 37,50] p = 0,0010	6,55 [1,62; 26,47] p = 0,0083	22,20 % [12,10 %; 32,30 %] p < 0,0001	4,63 [1,07; 20,06] p = 0,0406
Ja	14/37 (37,8 %)	NA [12,91; NA]	1/15 (6,7 %)	NA [NA; NA]	8,52 [1,01; 72,05] p = 0,0260	5,68 [0,82; 39,42] p = 0,0791	31,20 % [11,10 %; 51,30 %] p = 0,0024	4,34 [0,55; 34,20] p = 0,1638
PT: Kontusion (Jegliches UE), Subgruppe: Geschlecht								
Männlich	26/101 (25,7 %)	NA [NA; NA]	1/45 (2,2 %)	NA [NA; NA]	15,25 [2,00; 116,34] p = 0,0008	11,58 [1,62; 82,75] p = 0,0146	23,50 % [14,00 %; 33,10 %] p < 0,0001	8,57 [1,14; 64,43] p = 0,0369
Weiblich	15/40 (37,5 %)	NA [18,43; NA]	2/20 (10,0 %)	NA [NA; NA]	5,40 [1,10; 26,61] p = 0,0271	3,75 [0,95; 14,82] p = 0,0594	27,50 % [7,60 %; 47,40 %] p = 0,0069	2,60 [0,56; 12,04] p = 0,2205
PT: Kontusion (Jegliches UE), Subgruppe: High Risk: TP 53 mutiert oder Deletion 11q oder IGHV unmutiert								
Ja	30/102 (29,4 %)	NA [NA; NA]	1/32 (3,1 %)	NA [NA; NA]	12,92 [1,69; 98,98] p = 0,0022	9,41 [1,34; 66,31] p = 0,0244	26,30 % [15,60 %; 37,00 %] p < 0,0001	7,20 [0,96; 53,87] p = 0,0545
Nein	11/39 (28,2 %)	NA [NA; NA]	2/33 (6,1 %)	NA [NA; NA]	6,09 [1,24; 29,89] p = 0,0156	4,65 [1,11; 19,52] p = 0,0355	22,10 % [5,80 %; 38,40 %] p = 0,0078	3,08 [0,63; 14,95] p = 0,1637
PT: Kontusion (Jegliches UE), Subgruppe: IGHV Status								
Unmutiert	28/98 (28,6 %)	NA [NA; NA]	1/32 (3,1 %)	NA [NA; NA]	12,40 [1,61; 95,27] p = 0,0028	9,14 [1,29; 64,54] p = 0,0265	25,40 % [14,70 %; 36,20 %] p < 0,0001	6,75 [0,90; 50,74] p = 0,0636
Mutiert	5/28 (17,9 %)	NA [NA; NA]	2/20 (10,0 %)	NA [NA; NA]	1,96 [0,34; 11,28] p = 0,4518	1,79 [0,38; 8,30] p = 0,4594	7,90 % [-11,50 %; 27,20 %] p = 0,4259	0,99 [0,16; 6,10] p = 0,9919

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
PT: Kontusion (Jegliches UE), Subgruppe: Alter (Cut-Off 60 Jahre)								
< 60 Jahre	27/98 (27,6 %)	NA [NA; NA]	1/47 (2,1 %)	NA [NA; NA]	17,49 [2,30; 133,21] p = 0,0003	12,95 [1,81; 92,43] p = 0,0106	25,40 % [15,70 %; 35,20 %] p < 0,0001	9,07 [1,21; 68,20] p = 0,0321
≥ 60 Jahre	14/43 (32,6 %)	NA [23,95; NA]	2/18 (11,1 %)	NA [NA; NA]	3,86 [0,78; 19,18] p = 0,0850	2,93 [0,74; 11,60] p = 0,1256	21,40 % [1,30 %; 41,60 %] p = 0,0372	2,30 [0,50; 10,67] p = 0,2867
PT: Kontusion (Jegliches UE), Subgruppe: Bulky Disease								
< 5 cm	28/86 (32,6 %)	NA [NA; NA]	2/37 (5,4 %)	NA [NA; NA]	8,45 [1,90; 37,66] p = 0,0014	6,02 [1,51; 23,99] p = 0,0109	27,20 % [14,90 %; 39,40 %] p < 0,0001	4,91 [1,14; 21,15] p = 0,0326
≥ 5 cm	13/51 (25,5 %)	NA [NA; NA]	1/25 (4,0 %)	NA [NA; NA]	8,21 [1,01; 66,86] p = 0,0241	6,37 [0,88; 46,01] p = 0,0663	21,50 % [7,30 %; 35,70 %] p = 0,0030	3,65 [0,45; 29,78] p = 0,2272
PT: Kontusion (Jegliches UE), Subgruppe: Beta-2 Mikroglobulin								
≤ 3,5 mg/L	23/80 (28,7 %)	NA [NA; NA]	1/35 (2,9 %)	NA [NA; NA]	13,72 [1,77; 106,22] p = 0,0017	10,06 [1,41; 71,60] p = 0,0211	25,90 % [14,50 %; 37,20 %] p < 0,0001	7,47 [0,99; 56,61] p = 0,0517
> 3,5 mg/L	18/61 (29,5 %)	NA [NA; NA]	2/30 (6,7 %)	NA [NA; NA]	5,86 [1,26; 27,24] p = 0,0139	4,43 [1,10; 17,84] p = 0,0365	22,80 % [8,30 %; 37,40 %] p = 0,0020	3,14 [0,69; 14,16] p = 0,1373
PT: Kontusion (Jegliches UE), Subgruppe: ECOG Status								
1-2	23/63 (36,5 %)	NA [34,99; NA]	2/26 (7,7 %)	NA [NA; NA]	6,90 [1,49; 31,90] p = 0,0062	4,75 [1,21; 18,69] p = 0,0260	28,80 % [13,10 %; 44,50 %] p = 0,0003	3,25 [0,73; 14,41] p = 0,1208
0	18/78 (23,1 %)	NA [NA; NA]	1/39 (2,6 %)	NA [NA; NA]	11,40 [1,46; 88,93] p = 0,0047	9,00 [1,25; 64,97] p = 0,0294	20,50 % [9,90 %; 31,10 %] p = 0,0001	6,91 [0,90; 53,10] p = 0,0632

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
PT: Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion (Jegliches UE), Subgruppe: Alter (Cut-Off 65 Jahre)								
< 65 Jahre	17/136 (12,5 %)	NA [NA; NA]	16/62 (25,8 %)	NA [NA; NA]	0,41 [0,19; 0,88] p = 0,0201	0,48 [0,26; 0,89] p = 0,0205	-13,30 % [-25,50 %; -1,10 %] p = 0,0329	0,37 [0,18; 0,76] p = 0,0067
≥ 65 Jahre	1/5 (20,0 %)	NA [2,79; NA]	0/3 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	20,00 % [-15,10 %; 55,10 %] p = 0,2635	NA [NA; NA] NA
PT: Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion (Jegliches UE), Subgruppe: Ethnie								
Kaukasier	17/131 (13,0 %)	NA [NA; NA]	13/58 (22,4 %)	NA [NA; NA]	0,52 [0,23; 1,15] p = 0,1025	0,58 [0,30; 1,11] p = 0,1007	-9,40 % [-21,60 %; 2,70 %] p = 0,1288	0,46 [0,21; 0,97] p = 0,0425
Nicht-Kaukasier	1/10 (10,0 %)	NA [1,87; NA]	3/7 (42,9 %)	NA [0,95; NA]	0,15 [0,01; 1,90] p = 0,1273	0,23 [0,03; 1,81] p = 0,1634	-32,90 % [-74,00 %; 8,20 %] p = 0,1172	0,17 [0,02; 1,80] p = 0,1421
PT: Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion (Jegliches UE), Subgruppe: Hämoglobin Status								
> 110 g/L	15/119 (12,6 %)	NA [NA; NA]	15/57 (26,3 %)	NA [NA; NA]	0,40 [0,18; 0,90] p = 0,0240	0,48 [0,25; 0,91] p = 0,0247	-13,70 % [-26,60 %; -0,80 %] p = 0,0371	0,39 [0,19; 0,82] p = 0,0130
≤ 110 g/L	3/22 (13,6 %)	NA [NA; NA]	1/8 (12,5 %)	NA [0,95; NA]	1,10 [0,10; 12,47] p = 0,9365	1,09 [0,13; 9,03] p = 0,9357	1,10 % [-25,90 %; 28,20 %] p = 0,9343	0,66 [0,06; 7,53] p = 0,7367
PT: Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion (Jegliches UE), Subgruppe: RAI Stadium								
0/II	11/117 (9,4 %)	NA [NA; NA]	14/56 (25,0 %)	NA [NA; NA]	0,31 [0,13; 0,74] p = 0,0065	0,38 [0,18; 0,78] p = 0,0080	-15,60 % [-28,10 %; -3,10 %] p = 0,0146	0,31 [0,14; 0,70] p = 0,0046
III/IV	7/24 (29,2 %)	NA [28,68; NA]	2/9 (22,2 %)	NA [0,95; NA]	1,44 [0,24; 8,73] p = 0,6944	1,31 [0,33; 5,18] p = 0,6977	6,90 % [-25,70 %; 39,60 %] p = 0,6771	0,98 [0,19; 5,13] p = 0,9776

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
PT: Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion (Jegliches UE), Subgruppe: Deletion 11q								
Nein	13/103 (12,6 %)	NA [NA; NA]	12/50 (24,0 %)	NA [NA; NA]	0,46 [0,19; 1,09] p = 0,0751	0,53 [0,26; 1,07] p = 0,0753	-11,40 % [-24,80 %; 2,10 %] p = 0,0976	0,40 [0,18; 0,92] p = 0,0316
Ja	5/37 (13,5 %)	NA [NA; NA]	4/15 (26,7 %)	NA [0,95; NA]	0,43 [0,10; 1,89] p = 0,2606	0,51 [0,16; 1,63] p = 0,2548	-13,20 % [-38,10 %; 11,80 %] p = 0,3013	0,41 [0,10; 1,61] p = 0,2013
PT: Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion (Jegliches UE), Subgruppe: Geschlecht								
Männlich	14/101 (13,9 %)	NA [NA; NA]	9/45 (20,0 %)	NA [NA; NA]	0,64 [0,26; 1,62] p = 0,3488	0,69 [0,32; 1,48] p = 0,3445	-6,10 % [-19,60 %; 7,40 %] p = 0,3725	0,55 [0,23; 1,32] p = 0,1833
Weiblich	4/40 (10,0 %)	NA [NA; NA]	7/20 (35,0 %)	NA [0,95; NA]	0,21 [0,05; 0,82] p = 0,0193	0,29 [0,10; 0,86] p = 0,0263	-25,00 % [-47,90 %; -2,10 %] p = 0,0322	0,21 [0,06; 0,78] p = 0,0188
PT: Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion (Jegliches UE), Subgruppe: High Risk: TP 53 mutiert oder Deletion 11q oder IGHV unmutiert								
Ja	10/102 (9,8 %)	NA [NA; NA]	9/32 (28,1 %)	NA [NA; NA]	0,28 [0,10; 0,76] p = 0,0098	0,35 [0,15; 0,78] p = 0,0106	-18,30 % [-34,90 %; -1,70 %] p = 0,0306	0,24 [0,09; 0,64] p = 0,0042
Nein	8/39 (20,5 %)	NA [NA; NA]	7/33 (21,2 %)	NA [NA; NA]	0,96 [0,31; 3,00] p = 0,9424	0,97 [0,39; 2,38] p = 0,9419	-0,70 % [-19,50 %; 18,10 %] p = 0,9420	0,85 [0,30; 2,43] p = 0,7644
PT: Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion (Jegliches UE), Subgruppe: IGHV Status								
Unmutiert	8/98 (8,2 %)	NA [NA; NA]	9/32 (28,1 %)	NA [NA; NA]	0,23 [0,08; 0,65] p = 0,0038	0,29 [0,12; 0,69] p = 0,0051	-20,00 % [-36,50 %; -3,50 %] p = 0,0177	0,20 [0,07; 0,56] p = 0,0020
Mutiert	6/28 (21,4 %)	NA [NA; NA]	6/20 (30,0 %)	NA [0,95; NA]	0,64 [0,17; 2,37] p = 0,5035	0,71 [0,27; 1,89] p = 0,4989	-8,60 % [-33,80 %; 16,60 %] p = 0,5048	0,57 [0,17; 1,86] p = 0,3518

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
PT: Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion (Jegliches UE), Subgruppe: Alter (Cut-Off 60 Jahre)								
< 60 Jahre	12/98 (12,2 %)	NA [NA; NA]	16/47 (34,0 %)	NA [NA; NA]	0,27 [0,12; 0,64] p = 0,0019	0,36 [0,18; 0,70] p = 0,0025	-21,80 % [-36,80 %; -6,80 %] p = 0,0045	0,24 [0,11; 0,55] p = 0,0006
≥ 60 Jahre	6/43 (14,0 %)	NA [NA; NA]	0/18 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	14,00 % [3,60 %; 24,30 %] p = 0,0083	NA [NA; NA] NA
PT: Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion (Jegliches UE), Subgruppe: Bulky Disease								
< 5 cm	14/86 (16,3 %)	NA [NA; NA]	9/37 (24,3 %)	NA [NA; NA]	0,60 [0,23; 1,55] p = 0,2959	0,67 [0,32; 1,41] p = 0,2897	-8,00 % [-23,90 %; 7,80 %] p = 0,3205	0,51 [0,21; 1,24] p = 0,1367
≥ 5 cm	4/51 (7,8 %)	NA [NA; NA]	7/25 (28,0 %)	NA [NA; NA]	0,22 [0,06; 0,84] p = 0,0197	0,28 [0,09; 0,87] p = 0,0275	-20,20 % [-39,20 %; -1,10 %] p = 0,0384	0,22 [0,06; 0,80] p = 0,0208
PT: Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion (Jegliches UE), Subgruppe: Beta-2 Mikroglobulin								
≤ 3,5 mg/L	12/80 (15,0 %)	NA [NA; NA]	9/35 (25,7 %)	NA [NA; NA]	0,51 [0,19; 1,35] p = 0,1731	0,58 [0,27; 1,26] p = 0,1687	-10,70 % [-27,20 %; 5,70 %] p = 0,2020	0,44 [0,17; 1,08] p = 0,0741
> 3,5 mg/L	6/61 (9,8 %)	NA [NA; NA]	7/30 (23,3 %)	NA [NA; NA]	0,36 [0,11; 1,18] p = 0,0854	0,42 [0,15; 1,15] p = 0,0901	-13,50 % [-30,40 %; 3,40 %] p = 0,1171	0,35 [0,11; 1,09] p = 0,0692
PT: Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion (Jegliches UE), Subgruppe: ECOG Status								
0	11/78 (14,1 %)	NA [NA; NA]	8/39 (20,5 %)	NA [NA; NA]	0,64 [0,23; 1,74] p = 0,3775	0,69 [0,30; 1,57] p = 0,3737	-6,40 % [-21,30 %; 8,40 %] p = 0,3972	0,54 [0,20; 1,41] p = 0,2048
1-2	7/63 (11,1 %)	NA [NA; NA]	8/26 (30,8 %)	NA [1,87; NA]	0,28 [0,09; 0,88] p = 0,0251	0,36 [0,15; 0,89] p = 0,0275	-19,70 % [-39,00 %; -0,30 %] p = 0,0466	0,28 [0,10; 0,79] p = 0,0164

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege (Jegliches UE), Subgruppe: Alter (Cut-Off 65 Jahre)								
< 65 Jahre	33/136 (24,3 %)	NA [NA; NA]	13/62 (21,0 %)	NA [NA; NA]	1,21 [0,58; 2,50] p = 0,6113	1,16 [0,66; 2,04] p = 0,6138	3,30 % [-9,10 %; 15,70 %] p = 0,6032	0,35 [0,16; 0,77] p = 0,0095
≥ 65 Jahre	1/5 (20,0 %)	NA [1,87; NA]	1/3 (33,3 %)	NA [0,95; NA]	0,50 [0,02; 12,90] p = 0,6933	0,60 [0,06; 6,44] p = 0,6732	-13,30 % [-77,20 %; 50,50 %] p = 0,6823	0,49 [0,03; 7,95] p = 0,6157
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege (Jegliches UE), Subgruppe: Ethnie								
Kaukasier	31/131 (23,7 %)	NA [NA; NA]	11/58 (19,0 %)	NA [NA; NA]	1,32 [0,61; 2,86] p = 0,4748	1,25 [0,68; 2,31] p = 0,4802	4,70 % [-7,70 %; 17,10 %] p = 0,4591	0,40 [0,17; 0,92] p = 0,0316
Nicht-Kaukasier	3/10 (30,0 %)	NA [1,87; NA]	3/7 (42,9 %)	NA [0,95; NA]	0,57 [0,08; 4,30] p = 0,5964	0,70 [0,20; 2,51] p = 0,5838	-12,90 % [-59,20 %; 33,50 %] p = 0,5869	0,19 [0,02; 1,92] p = 0,1598
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege (Jegliches UE), Subgruppe: Hämoglobin Status								
> 110 g/L	29/119 (24,4 %)	NA [NA; NA]	14/57 (24,6 %)	NA [NA; NA]	0,99 [0,47; 2,06] p = 0,9780	0,99 [0,57; 1,73] p = 0,9779	-0,20 % [-13,80 %; 13,40 %] p = 0,9779	0,30 [0,13; 0,67] p = 0,0036
≤ 110 g/L	5/22 (22,7 %)	NA [28,68; NA]	0/8 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	22,70 % [5,20 %; 40,20 %] p = 0,0110	NA [NA; NA] NA
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege (Jegliches UE), Subgruppe: RAI Stadium								
0/II	30/117 (25,6 %)	NA [NA; NA]	13/56 (23,2 %)	NA [NA; NA]	1,14 [0,54; 2,41] p = 0,7304	1,10 [0,63; 1,95] p = 0,7313	2,40 % [-11,20 %; 16,00 %] p = 0,7265	0,36 [0,16; 0,80] p = 0,0118
III/IV	4/24 (16,7 %)	NA [NA; NA]	1/9 (11,1 %)	NA [1,87; NA]	1,60 [0,15; 16,61] p = 0,6963	1,50 [0,19; 11,69] p = 0,6987	5,60 % [-19,80 %; 30,90 %] p = 0,6678	0,35 [0,02; 5,66] p = 0,4624

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege (Jegliches UE), Subgruppe: Deletion 11q								
Nein	22/103 (21,4 %)	NA [NA; NA]	8/50 (16,0 %)	NA [NA; NA]	1,43 [0,58; 3,48] p = 0,4351	1,33 [0,64; 2,79] p = 0,4413	5,40 % [-7,50 %; 18,20 %] p = 0,4148	0,57 [0,23; 1,44] p = 0,2358
Ja	12/37 (32,4 %)	NA [29,47; NA]	6/15 (40,0 %)	NA [1,87; NA]	0,72 [0,21; 2,49] p = 0,6068	0,81 [0,37; 1,76] p = 0,5958	-7,60 % [-36,60 %; 21,50 %] p = 0,6093	0,10 [0,02; 0,50] p = 0,0050
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege (Jegliches UE), Subgruppe: Geschlecht								
Männlich	25/101 (24,8 %)	NA [NA; NA]	10/45 (22,2 %)	NA [NA; NA]	1,15 [0,50; 2,65] p = 0,7417	1,11 [0,58; 2,12] p = 0,7427	2,50 % [-12,20 %; 17,30 %] p = 0,7372	0,36 [0,14; 0,88] p = 0,0255
Weiblich	9/40 (22,5 %)	NA [37,75; NA]	4/20 (20,0 %)	NA [NA; NA]	1,16 [0,31; 4,36] p = 0,8261	1,13 [0,39; 3,21] p = 0,8257	2,50 % [-19,30 %; 24,30 %] p = 0,8221	0,34 [0,08; 1,47] p = 0,1486
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege (Jegliches UE), Subgruppe: High Risk: TP 53 mutiert oder Deletion 11q oder IGHV unmutiert								
Ja	28/102 (27,5 %)	NA [NA; NA]	7/32 (21,9 %)	NA [NA; NA]	1,35 [0,53; 3,47] p = 0,5325	1,25 [0,61; 2,60] p = 0,5403	5,60 % [-11,20 %; 22,30 %] p = 0,5138	0,40 [0,15; 1,07] p = 0,0670
Nein	6/39 (15,4 %)	NA [NA; NA]	7/33 (21,2 %)	NA [NA; NA]	0,68 [0,20; 2,25] p = 0,5247	0,72 [0,27; 1,95] p = 0,5236	-5,80 % [-23,80 %; 12,10 %] p = 0,5249	0,24 [0,05; 1,04] p = 0,0561
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege (Jegliches UE), Subgruppe: IGHV Status								
Unmutiert	26/98 (26,5 %)	NA [NA; NA]	7/32 (21,9 %)	NA [NA; NA]	1,29 [0,50; 3,34] p = 0,6007	1,21 [0,58; 2,52] p = 0,6059	4,70 % [-12,10 %; 21,40 %] p = 0,5866	0,42 [0,16; 1,11] p = 0,0809
Mutiert	4/28 (14,3 %)	NA [NA; NA]	4/20 (20,0 %)	NA [NA; NA]	0,67 [0,14; 3,06] p = 0,6043	0,71 [0,20; 2,52] p = 0,6011	-5,70 % [-27,50 %; 16,10 %] p = 0,6074	0,15 [0,02; 1,40] p = 0,0972

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege (Jegliches UE), Subgruppe: Alter (Cut-Off 60 Jahre)								
< 60 Jahre	23/98 (23,5 %)	NA [NA; NA]	10/47 (21,3 %)	NA [NA; NA]	1,14 [0,49; 2,63] p = 0,7690	1,10 [0,57; 2,13] p = 0,7694	2,20 % [-12,20 %; 16,60 %] p = 0,7653	0,38 [0,15; 0,93] p = 0,0343
≥ 60 Jahre	11/43 (25,6 %)	NA [37,75; NA]	4/18 (22,2 %)	NA [5,55; NA]	1,20 [0,33; 4,44] p = 0,7829	1,15 [0,42; 3,14] p = 0,7833	3,40 % [-19,90 %; 26,60 %] p = 0,7767	0,30 [0,07; 1,28] p = 0,1031
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege (Jegliches UE), Subgruppe: Bulky Disease								
< 5 cm	22/86 (25,6 %)	NA [NA; NA]	10/37 (27,0 %)	NA [NA; NA]	0,93 [0,39; 2,22] p = 0,8674	0,95 [0,50; 1,80] p = 0,8664	-1,40 % [-18,50 %; 15,60 %] p = 0,8678	0,37 [0,15; 0,90] p = 0,0282
≥ 5 cm	11/51 (21,6 %)	NA [NA; NA]	3/25 (12,0 %)	NA [NA; NA]	2,02 [0,51; 8,00] p = 0,3152	1,80 [0,55; 5,87] p = 0,3315	9,60 % [-7,50 %; 26,60 %] p = 0,2705	0,30 [0,05; 1,75] p = 0,1823
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege (Jegliches UE), Subgruppe: Beta-2 Mikroglobulin								
≤ 3,5 mg/L	21/80 (26,3 %)	NA [37,75; NA]	7/35 (20,0 %)	NA [NA; NA]	1,42 [0,54; 3,74] p = 0,4743	1,31 [0,61; 2,80] p = 0,4817	6,30 % [-10,10 %; 22,60 %] p = 0,4548	0,35 [0,12; 1,02] p = 0,0548
> 3,5 mg/L	13/61 (21,3 %)	NA [NA; NA]	7/30 (23,3 %)	NA [NA; NA]	0,89 [0,31; 2,53] p = 0,8276	0,91 [0,41; 2,05] p = 0,8260	-2,00 % [-20,30 %; 16,30 %] p = 0,8285	0,36 [0,12; 1,09] p = 0,0718
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege (Jegliches UE), Subgruppe: ECOG Status								
0	21/78 (26,9 %)	NA [NA; NA]	6/39 (15,4 %)	NA [NA; NA]	2,03 [0,74; 5,53] p = 0,1644	1,75 [0,77; 3,98] p = 0,1820	11,50 % [-3,50 %; 26,50 %] p = 0,1317	0,45 [0,14; 1,42] p = 0,1722
1-2	13/63 (20,6 %)	NA [NA; NA]	8/26 (30,8 %)	NA [3,71; NA]	0,58 [0,21; 1,64] p = 0,3086	0,67 [0,32; 1,42] p = 0,2983	-10,10 % [-30,50 %; 10,20 %] p = 0,3293	0,27 [0,10; 0,77] p = 0,0140

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
PT: Pollakisurie (Jegliches UE), Subgruppe: Alter (Cut-Off 65 Jahre)								
< 65 Jahre	7/136 (5,1 %)	NA [NA; NA]	7/62 (11,3 %)	NA [NA; NA]	0,43 [0,14; 1,27] p = 0,1188	0,46 [0,17; 1,24] p = 0,1250	-6,10 % [-14,90 %; 2,60 %] p = 0,1668	0,14 [0,03; 0,59] p = 0,0075
≥ 65 Jahre	1/5 (20,0 %)	NA [1,87; NA]	1/3 (33,3 %)	NA [0,95; NA]	0,50 [0,02; 12,90] p = 0,6933	0,60 [0,06; 6,44] p = 0,6732	-13,30 % [-77,20 %; 50,50 %] p = 0,6823	0,49 [0,03; 7,95] p = 0,6157
PT: Pollakisurie (Jegliches UE), Subgruppe: Ethnie								
Kaukasier	7/131 (5,3 %)	NA [NA; NA]	8/58 (13,8 %)	NA [NA; NA]	0,35 [0,12; 1,02] p = 0,0481	0,39 [0,15; 1,02] p = 0,0544	-8,40 % [-18,10 %; 1,20 %] p = 0,0869	0,17 [0,05; 0,59] p = 0,0054
Nicht-Kaukasier	1/10 (10,0 %)	NA [18,43; NA]	0/7 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	10,00 % [-8,60 %; 28,60 %] p = 0,2918	NA [NA; NA] NA
PT: Pollakisurie (Jegliches UE), Subgruppe: Hämoglobin Status								
> 110 g/L	7/119 (5,9 %)	NA [NA; NA]	8/57 (14,0 %)	NA [NA; NA]	0,38 [0,13; 1,11] p = 0,0707	0,42 [0,16; 1,10] p = 0,0770	-8,20 % [-18,10 %; 1,80 %] p = 0,1086	0,13 [0,03; 0,53] p = 0,0044
≤ 110 g/L	1/22 (4,5 %)	NA [NA; NA]	0/8 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,50 % [-4,20 %; 13,20 %] p = 0,3060	NA [NA; NA] NA
PT: Pollakisurie (Jegliches UE), Subgruppe: RAI Stadium								
0/II	7/117 (6,0 %)	NA [NA; NA]	8/56 (14,3 %)	NA [NA; NA]	0,38 [0,13; 1,11] p = 0,0702	0,42 [0,16; 1,10] p = 0,0765	-8,30 % [-18,40 %; 1,80 %] p = 0,1079	0,13 [0,03; 0,52] p = 0,0043
III/IV	1/24 (4,2 %)	NA [NA; NA]	0/9 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,20 % [-3,80 %; 12,20 %] p = 0,3070	NA [NA; NA] NA

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
PT: Pollakisurie (Jegliches UE), Subgruppe: Deletion 11q								
Nein	6/103 (5,8 %)	NA [NA; NA]	6/50 (12,0 %)	NA [NA; NA]	0,45 [0,14; 1,49] p = 0,1841	0,48 [0,17; 1,43] p = 0,1897	-6,20 % [-16,30 %; 3,90 %] p = 0,2299	0,24 [0,06; 0,93] p = 0,0383
Ja	2/37 (5,4 %)	NA [NA; NA]	2/15 (13,3 %)	NA [NA; NA]	0,37 [0,05; 2,92] p = 0,3358	0,41 [0,06; 2,62] p = 0,3429	-7,90 % [-26,60 %; 10,80 %] p = 0,4056	NA [NA; NA] p = 0,9955
PT: Pollakisurie (Jegliches UE), Subgruppe: Geschlecht								
Männlich	5/101 (5,0 %)	NA [NA; NA]	7/45 (15,6 %)	NA [NA; NA]	0,28 [0,09; 0,95] p = 0,0318	0,32 [0,11; 0,95] p = 0,0400	-10,60 % [-22,00 %; 0,80 %] p = 0,0683	0,13 [0,03; 0,56] p = 0,0061
Weiblich	3/40 (7,5 %)	NA [NA; NA]	1/20 (5,0 %)	NA [NA; NA]	1,54 [0,15; 15,83] p = 0,7167	1,50 [0,17; 13,52] p = 0,7178	2,50 % [-10,10 %; 15,10 %] p = 0,6965	0,49 [0,03; 7,79] p = 0,6113
PT: Pollakisurie (Jegliches UE), Subgruppe: High Risk: TP 53 mutiert oder Deletion 11q oder IGHV unmutiert								
Ja	6/102 (5,9 %)	NA [NA; NA]	3/32 (9,4 %)	NA [NA; NA]	0,60 [0,14; 2,57] p = 0,4927	0,63 [0,17; 2,37] p = 0,4914	-3,50 % [-14,60 %; 7,60 %] p = 0,5368	0,13 [0,02; 0,92] p = 0,0408
Nein	2/39 (5,1 %)	NA [NA; NA]	5/33 (15,2 %)	NA [NA; NA]	0,30 [0,06; 1,68] p = 0,1555	0,34 [0,07; 1,63] p = 0,1770	-10,00 % [-24,10 %; 4,00 %] p = 0,1622	0,31 [0,06; 1,62] p = 0,1645
PT: Pollakisurie (Jegliches UE), Subgruppe: IGHV Status								
Unmutiert	5/98 (5,1 %)	NA [NA; NA]	3/32 (9,4 %)	NA [NA; NA]	0,52 [0,12; 2,31] p = 0,3843	0,54 [0,14; 2,15] p = 0,3857	-4,30 % [-15,30 %; 6,70 %] p = 0,4464	0,14 [0,02; 0,96] p = 0,0450
Mutiert	1/28 (3,6 %)	NA [NA; NA]	2/20 (10,0 %)	NA [NA; NA]	0,33 [0,03; 3,95] p = 0,3694	0,36 [0,04; 3,67] p = 0,3866	-6,40 % [-21,30 %; 8,40 %] p = 0,3957	0,33 [0,03; 3,67] p = 0,3652

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
PT: Pollakisurie (Jegliches UE), Subgruppe: Alter (Cut-Off 60 Jahre)								
< 60 Jahre	5/98 (5,1 %)	NA [NA; NA]	5/47 (10,6 %)	NA [NA; NA]	0,45 [0,12; 1,64] p = 0,2198	0,48 [0,15; 1,58] p = 0,2261	-5,50 % [-15,40 %; 4,30 %] p = 0,2698	0,20 [0,04; 0,93] p = 0,0407
≥ 60 Jahre	3/43 (7,0 %)	NA [NA; NA]	3/18 (16,7 %)	NA [NA; NA]	0,38 [0,07; 2,07] p = 0,2503	0,42 [0,09; 1,88] p = 0,2560	-9,70 % [-28,50 %; 9,10 %] p = 0,3130	0,13 [0,01; 1,25] p = 0,0776
PT: Pollakisurie (Jegliches UE), Subgruppe: Bulky Disease								
< 5 cm	5/86 (5,8 %)	NA [NA; NA]	7/37 (18,9 %)	NA [NA; NA]	0,27 [0,08; 0,90] p = 0,0253	0,31 [0,10; 0,91] p = 0,0324	-13,10 % [-26,70 %; 0,40 %] p = 0,0581	0,16 [0,04; 0,64] p = 0,0090
≥ 5 cm	3/51 (5,9 %)	NA [NA; NA]	0/25 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	5,90 % [-0,60 %; 12,30 %] p = 0,0742	NA [NA; NA] NA
PT: Pollakisurie (Jegliches UE), Subgruppe: Beta-2 Mikroglobulin								
≤ 3,5 mg/L	5/80 (6,3 %)	NA [NA; NA]	4/35 (11,4 %)	NA [NA; NA]	0,52 [0,13; 2,05] p = 0,3435	0,55 [0,16; 1,92] p = 0,3453	-5,20 % [-17,00 %; 6,60 %] p = 0,3897	0,20 [0,04; 1,13] p = 0,0681
> 3,5 mg/L	3/61 (4,9 %)	NA [NA; NA]	4/30 (13,3 %)	NA [NA; NA]	0,34 [0,07; 1,61] p = 0,1590	0,37 [0,09; 1,54] p = 0,1721	-8,40 % [-21,70 %; 4,90 %] p = 0,2156	0,14 [0,02; 0,95] p = 0,0445
PT: Pollakisurie (Jegliches UE), Subgruppe: ECOG Status								
0	5/78 (6,4 %)	NA [NA; NA]	3/39 (7,7 %)	NA [NA; NA]	0,82 [0,19; 3,63] p = 0,7965	0,83 [0,21; 3,31] p = 0,7955	-1,30 % [-11,30 %; 8,70 %] p = 0,8011	0,16 [0,02; 1,54] p = 0,1129
1-2	3/63 (4,8 %)	NA [NA; NA]	5/26 (19,2 %)	NA [NA; NA]	0,21 [0,05; 0,96] p = 0,0309	0,25 [0,06; 0,96] p = 0,0437	-14,50 % [-30,50 %; 1,60 %] p = 0,0770	0,17 [0,04; 0,78] p = 0,0225

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	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: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

b: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.

c: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen. Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Rituximab an. p-Wert berechnet mittels Wald-Test.

Abkürzungen: cm: Zentimeter; ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group Performance*; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; g: Gramm; HR: Hazard Ratio; IGHV: *Immunoglobulin heavy-chain variable region*; KI: Konfidenzintervall; l: Liter; mg: Milligramm; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: *Odds Ratio*; PT: *Preferred Term*; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte Ereignisse; vs.: *versus*.

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

Anhang 4-H Tabelle 4-113: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Schwere UE (CTCAE ≥ 3)* – Signifikante SOC und PT (MedDRA) – ECOG-E1912-Studie

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
SOC: Untersuchungen (Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)), Subgruppe: Alter (Cut-Off 65 Jahre)								
< 65 Jahre	96/136 (70,6 %)	1,87 [NA; NA]	56/62 (90,3 %)	0,95 [0,95; 1,87]	0,26 [0,10; 0,65] p = 0,0024	0,78 [0,68; 0,90] p = 0,0004	-19,70 % [-30,40 %; -9,10 %] p = 0,0003	0,41 [0,27; 0,64] p < 0,0001
≥ 65 Jahre	2/5 (40,0 %)	NA [0,95; NA]	1/3 (33,3 %)	NA [0,95; NA]	1,33 [0,07; 26,62] p = 0,8600	1,20 [0,17; 8,24] p = 0,8529	6,70 % [-61,80 %; 75,10 %] p = 0,8487	1,29 [0,08; 21,24] p = 0,8601
SOC: Untersuchungen (Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)), Subgruppe: Ethnie								
Kaukasier	90/131 (68,7 %)	1,87 [NA; NA]	52/58 (89,7 %)	0,95 [0,95; 1,87]	0,25 [0,10; 0,64] p = 0,0022	0,77 [0,66; 0,89] p = 0,0003	-21,00 % [-32,10 %; -9,80 %] p = 0,0002	0,39 [0,25; 0,63] p < 0,0001
Nicht-Kaukasier	8/10 (80,0 %)	2,33 [0,95; 5,55]	5/7 (71,4 %)	1,87 [0,95; NA]	1,60 [0,17; 15,27] p = 0,6908	1,12 [0,64; 1,96] p = 0,6925	8,60 % [-33,10 %; 50,20 %] p = 0,6867	1,02 [0,29; 3,59] p = 0,9727
SOC: Untersuchungen (Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)), Subgruppe: Hämoglobin Status								
> 110 g/L	83/119 (69,7 %)	1,87 [NA; NA]	49/57 (86,0 %)	0,95 [0,95; 1,87]	0,38 [0,16; 0,88] p = 0,0204	0,81 [0,69; 0,95] p = 0,0096	-16,20 % [-28,40 %; -4,00 %] p = 0,0093	0,51 [0,32; 0,81] p = 0,0044
≤ 110 g/L	15/22 (68,2 %)	3,71 [1,87; NA]	8/8 (100,0 %)	0,95 [0,95; 1,87]	NA [NA; NA] NA	0,68 [0,51; 0,91] p = 0,0085	-31,80 % [-51,30 %; -12,40 %] p = 0,0014	0,12 [0,03; 0,51] p = 0,0042

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
SOC: Untersuchungen (Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)), Subgruppe: RAI Stadium								
0/II	82/117 (70,1 %)	1,87 [NA; NA]	48/56 (85,7 %)	0,95 [0,95; 1,87]	0,39 [0,17; 0,91] p = 0,0265	0,82 [0,70; 0,96] p = 0,0134	-15,60 % [-28,00 %; -3,30 %] p = 0,0132	0,52 [0,33; 0,83] p = 0,0063
III/IV	16/24 (66,7 %)	3,25 [1,87; NA]	9/9 (100,0 %)	0,95 [0,95; 1,87]	NA [NA; NA] NA	0,67 [0,50; 0,89] p = 0,0050	-33,30 % [-52,20 %; -14,50 %] p = 0,0005	0,06 [0,01; 0,35] p = 0,0015
SOC: Untersuchungen (Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)), Subgruppe: High Risk: TP 53 mutiert oder Deletion 11q oder IGHV unmutiert								
Ja	71/102 (69,6 %)	1,87 [NA; NA]	28/32 (87,5 %)	0,95 [0,95; 1,87]	0,33 [0,11; 1,01] p = 0,0452	0,80 [0,66; 0,96] p = 0,0144	-17,90 % [-32,40 %; -3,40 %] p = 0,0158	0,44 [0,24; 0,80] p = 0,0067
Nein	27/39 (69,2 %)	1,87 [1,87; 5,55]	29/33 (87,9 %)	0,95 [0,95; 1,87]	0,31 [0,09; 1,08] p = 0,0597	0,79 [0,62; 1,01] p = 0,0560	-18,60 % [-36,90 %; -0,40 %] p = 0,0454	0,44 [0,23; 0,85] p = 0,0143
SOC: Untersuchungen (Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)), Subgruppe: Deletion 11q								
Nein	70/103 (68,0 %)	1,87 [1,87; 2,79]	42/50 (84,0 %)	0,95 [0,95; 1,87]	0,40 [0,17; 0,96] p = 0,0363	0,81 [0,68; 0,97] p = 0,0207	-16,00 % [-29,60 %; -2,50 %] p = 0,0206	0,46 [0,28; 0,76] p = 0,0021
Ja	28/37 (75,7 %)	1,87 [0,95; 1,87]	15/15 (100,0 %)	0,95 [0,95; 1,87]	NA [NA; NA] NA	0,76 [0,63; 0,91] p = 0,0028	-24,30 % [-38,10 %; -10,50 %] p = 0,0006	0,39 [0,16; 0,98] p = 0,0451

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
SOC: Untersuchungen (Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)), Subgruppe: Geschlecht								
Männlich	67/101 (66,3 %)	1,87 [1,87; 3,71]	39/45 (86,7 %)	0,95 [0,95; 1,87]	0,30 [0,12; 0,79] p = 0,0113	0,77 [0,64; 0,92] p = 0,0036	-20,30 % [-33,90 %; -6,80 %] p = 0,0033	0,43 [0,26; 0,73] p = 0,0017
Weiblich	31/40 (77,5 %)	1,87 [1,87; 2,79]	18/20 (90,0 %)	1,41 [0,95; 1,87]	0,38 [0,07; 1,97] p = 0,2421	0,86 [0,69; 1,07] p = 0,1865	-12,50 % [-30,90 %; 5,90 %] p = 0,1842	0,45 [0,21; 0,99] p = 0,0461
SOC: Untersuchungen (Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)), Subgruppe: IGHV Status								
Unmutiert	67/98 (68,4 %)	1,87 [1,87; 2,79]	28/32 (87,5 %)	0,95 [0,95; 1,87]	0,31 [0,10; 0,96] p = 0,0348	0,78 [0,65; 0,94] p = 0,0100	-19,10 % [-33,80 %; -4,40 %] p = 0,0107	0,41 [0,23; 0,76] p = 0,0042
Mutiert	20/28 (71,4 %)	1,87 [1,87; 5,55]	17/20 (85,0 %)	0,95 [0,95; 2,79]	0,44 [0,10; 1,93] p = 0,2751	0,84 [0,62; 1,13] p = 0,2525	-13,60 % [-36,50 %; 9,30 %] p = 0,2456	0,49 [0,22; 1,12] p = 0,0915
SOC: Untersuchungen (Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)), Subgruppe: Alter (Cut-Off 60 Jahre)								
< 60 Jahre	66/98 (67,3 %)	1,87 [1,87; 3,71]	42/47 (89,4 %)	0,95 [0,95; 1,87]	0,25 [0,09; 0,68] p = 0,0046	0,75 [0,64; 0,89] p = 0,0011	-22,00 % [-34,80 %; -9,20 %] p = 0,0008	0,37 [0,22; 0,63] p = 0,0002
≥ 60 Jahre	32/43 (74,4 %)	1,87 [0,95; 2,79]	15/18 (83,3 %)	0,95 [0,95; 3,71]	0,58 [0,14; 2,40] p = 0,4539	0,89 [0,68; 1,17] p = 0,4130	-8,90 % [-30,50 %; 12,70 %] p = 0,4185	0,69 [0,32; 1,50] p = 0,3537

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
SOC: Untersuchungen (Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)), Subgruppe: Bulky Disease								
< 5 cm	59/86 (68,6 %)	1,87 [1,87; 2,79]	32/37 (86,5 %)	0,95 [0,95; 1,87]	0,34 [0,12; 0,97] p = 0,0390	0,79 [0,66; 0,96] p = 0,0177	-17,90 % [-32,60 %; -3,10 %] p = 0,0175	0,37 [0,20; 0,67] p = 0,0009
≥ 5 cm	36/51 (70,6 %)	1,87 [0,95; 2,79]	22/25 (88,0 %)	1,87 [0,95; 2,79]	0,33 [0,09; 1,26] p = 0,0956	0,80 [0,64; 1,01] p = 0,0589	-17,40 % [-35,30 %; 0,40 %] p = 0,0559	0,62 [0,31; 1,21] p = 0,1603
SOC: Untersuchungen (Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)), Subgruppe: Beta-2 Mikroglobulin								
≤ 3,5 mg/L	59/80 (73,8 %)	1,87 [NA; NA]	31/35 (88,6 %)	0,95 [0,95; 1,87]	0,36 [0,11; 1,15] p = 0,0775	0,83 [0,70; 0,99] p = 0,0423	-14,80 % [-29,10 %; -0,50 %] p = 0,0420	0,44 [0,24; 0,80] p = 0,0071
> 3,5 mg/L	39/61 (63,9 %)	1,87 [1,87; 7,39]	26/30 (86,7 %)	0,95 [0,95; 2,79]	0,27 [0,08; 0,88] p = 0,0248	0,74 [0,58; 0,93] p = 0,0112	-22,70 % [-39,90 %; -5,60 %] p = 0,0093	0,44 [0,23; 0,83] p = 0,0107
SOC: Untersuchungen (Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)), Subgruppe: ECOG Status								
0	49/78 (62,8 %)	1,87 [1,87; 7,39]	33/39 (84,6 %)	0,95 [0,95; 1,87]	0,31 [0,12; 0,82] p = 0,0157	0,74 [0,60; 0,92] p = 0,0071	-21,80 % [-37,40 %; -6,20 %] p = 0,0062	0,43 [0,24; 0,77] p = 0,0043
1-2	49/63 (77,8 %)	1,87 [1,87; 2,79]	24/26 (92,3 %)	0,95 [0,95; 1,87]	0,29 [0,06; 1,39] p = 0,1065	0,84 [0,71; 1,00] p = 0,0516	-14,50 % [-29,00 %; 0,00 %] p = 0,0496	0,43 [0,22; 0,83] p = 0,0128

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
PT: Lymphozytenzahl erhöht (Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)), Subgruppe: Alter (Cut-Off 65 Jahre)								
< 65 Jahre	77/136 (56,6 %)	1,87 [1,87; NA]	17/62 (27,4 %)	NA [NA; NA]	3,46 [1,80; 6,64] p = 0,0001	2,06 [1,34; 3,18] p = 0,0010	29,20 % [15,30 %; 43,10 %] p < 0,0001	2,56 [1,44; 4,56] p = 0,0014
≥ 65 Jahre	1/5 (20,0 %)	NA [0,95; NA]	0/3 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	20,00 % [-15,10 %; 55,10 %] p = 0,2635	NA [NA; NA] NA
PT: Lymphozytenzahl erhöht (Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)), Subgruppe: Ethnie								
Kaukasier	74/131 (56,5 %)	1,87 [1,87; NA]	17/58 (29,3 %)	NA [NA; NA]	3,13 [1,61; 6,07] p = 0,0006	1,93 [1,26; 2,95] p = 0,0026	27,20 % [12,70 %; 41,60 %] p = 0,0002	2,33 [1,30; 4,18] p = 0,0044
Nicht-Kaukasier	4/10 (40,0 %)	NA [0,95; NA]	0/7 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	40,00 % [9,60 %; 70,40 %] p = 0,0098	NA [NA; NA] NA
PT: Lymphozytenzahl erhöht (Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)), Subgruppe: Hämoglobin Status								
> 110 g/L	69/119 (58,0 %)	1,87 [1,87; NA]	15/57 (26,3 %)	NA [NA; NA]	3,86 [1,93; 7,73] p < 0,0001	2,20 [1,39; 3,49] p = 0,0008	31,70 % [17,20 %; 46,10 %] p < 0,0001	2,83 [1,53; 5,23] p = 0,0009
≤ 110 g/L	9/22 (40,9 %)	NA [1,87; NA]	2/8 (25,0 %)	NA [0,95; NA]	2,08 [0,34; 12,72] p = 0,4318	1,64 [0,45; 6,01] p = 0,4582	15,90 % [-20,50 %; 52,30 %] p = 0,3912	1,72 [0,34; 8,73] p = 0,5103

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
PT: Lymphozytenzahl erhöht (Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)), Subgruppe: RAI Stadium								
0/II	68/117 (58,1 %)	1,87 [1,87; NA]	16/56 (28,6 %)	NA [NA; NA]	3,47 [1,75; 6,89] p = 0,0003	2,03 [1,31; 3,16] p = 0,0016	29,50 % [14,70 %; 44,40 %] p < 0,0001	2,55 [1,39; 4,67] p = 0,0024
III/IV	10/24 (41,7 %)	NA [1,87; NA]	1/9 (11,1 %)	NA [0,95; NA]	5,71 [0,61; 53,23] p = 0,1025	3,75 [0,56; 25,26] p = 0,1744	30,60 % [2,10 %; 59,00 %] p = 0,0354	4,44 [0,55; 36,12] p = 0,1632
PT: Lymphozytenzahl erhöht (Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)), Subgruppe: High Risk: TP 53 mutiert oder Deletion 11q oder IGHV unmutiert								
Ja	59/102 (57,8 %)	1,87 [1,87; NA]	9/32 (28,1 %)	NA [NA; NA]	3,51 [1,48; 8,33] p = 0,0035	2,06 [1,15; 3,67] p = 0,0145	29,70 % [11,40 %; 48,00 %] p = 0,0014	2,59 [1,20; 5,58] p = 0,0152
Nein	19/39 (48,7 %)	NA [1,87; NA]	8/33 (24,2 %)	NA [NA; NA]	2,97 [1,08; 8,18] p = 0,0338	2,01 [1,01; 3,98] p = 0,0454	24,50 % [3,00 %; 45,90 %] p = 0,0253	2,32 [0,94; 5,70] p = 0,0677
PT: Lymphozytenzahl erhöht (Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)), Subgruppe: Deletion 11q								
Nein	51/103 (49,5 %)	NA [1,87; NA]	12/50 (24,0 %)	NA [NA; NA]	3,11 [1,46; 6,61] p = 0,0027	2,06 [1,21; 3,51] p = 0,0074	25,50 % [10,20 %; 40,80 %] p = 0,0011	2,46 [1,24; 4,86] p = 0,0099
Ja	27/37 (73,0 %)	1,87 [0,95; 1,87]	5/15 (33,3 %)	NA [0,95; NA]	5,40 [1,48; 19,73] p = 0,0084	2,19 [1,04; 4,60] p = 0,0385	39,60 % [11,80 %; 67,50 %] p = 0,0052	3,14 [1,08; 9,10] p = 0,0355

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
PT: Lymphozytenzahl erhöht (Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)), Subgruppe: Geschlecht								
Männlich	56/101 (55,4 %)	1,87 [1,87; NA]	14/45 (31,1 %)	NA [NA; NA]	2,76 [1,31; 5,79] p = 0,0068	1,78 [1,11; 2,85] p = 0,0157	24,30 % [7,70 %; 41,00 %] p = 0,0042	2,13 [1,11; 4,09] p = 0,0233
Weiblich	22/40 (55,0 %)	1,87 [1,87; NA]	3/20 (15,0 %)	NA [NA; NA]	6,93 [1,75; 27,43] p = 0,0033	3,67 [1,25; 10,80] p = 0,0184	40,00 % [18,00 %; 62,00 %] p = 0,0004	4,96 [1,39; 17,70] p = 0,0137
PT: Lymphozytenzahl erhöht (Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)), Subgruppe: IGHV Status								
Unmutiert	55/98 (56,1 %)	1,87 [1,87; NA]	9/32 (28,1 %)	NA [NA; NA]	3,27 [1,37; 7,79] p = 0,0061	2,00 [1,12; 3,57] p = 0,0197	28,00 % [9,60 %; 46,40 %] p = 0,0029	2,44 [1,12; 5,28] p = 0,0242
Mutiert	15/28 (53,6 %)	2,33 [1,87; NA]	5/20 (25,0 %)	NA [0,95; NA]	3,46 [0,99; 12,15] p = 0,0501	2,14 [0,93; 4,93] p = 0,0732	28,60 % [2,10 %; 55,10 %] p = 0,0345	2,60 [0,86; 7,84] p = 0,0890
PT: Lymphozytenzahl erhöht (Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)), Subgruppe: Alter (Cut-Off 60 Jahre)								
< 60 Jahre	52/98 (53,1 %)	1,87 [1,87; NA]	15/47 (31,9 %)	NA [NA; NA]	2,41 [1,16; 5,01] p = 0,0172	1,66 [1,05; 2,63] p = 0,0293	21,10 % [4,60 %; 37,70 %] p = 0,0125	1,88 [0,99; 3,59] p = 0,0547
≥ 60 Jahre	26/43 (60,5 %)	1,87 [1,87; NA]	2/18 (11,1 %)	NA [NA; NA]	12,23 [2,49; 60,12] p = 0,0005	5,44 [1,44; 20,55] p = 0,0125	49,40 % [28,80 %; 70,00 %] p < 0,0001	8,39 [1,90; 37,03] p = 0,0050

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
PT: Lymphozytenzahl erhöht (Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)), Subgruppe: Bulky Disease								
< 5 cm	45/86 (52,3 %)	2,33 [1,87; NA]	11/37 (29,7 %)	NA [NA; NA]	2,59 [1,14; 5,90] p = 0,0215	1,76 [1,03; 3,00] p = 0,0383	22,60 % [4,50 %; 40,70 %] p = 0,0145	1,91 [0,92; 3,95] p = 0,0828
≥ 5 cm	32/51 (62,7 %)	1,87 [0,95; NA]	5/25 (20,0 %)	NA [NA; NA]	6,74 [2,17; 20,91] p = 0,0005	3,14 [1,39; 7,07] p = 0,0058	42,70 % [22,20 %; 63,30 %] p < 0,0001	4,87 [1,76; 13,49] p = 0,0023
PT: Lymphozytenzahl erhöht (Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)), Subgruppe: Beta-2 Mikroglobulin								
≤ 3,5 mg/L	44/80 (55,0 %)	1,87 [1,87; NA]	10/35 (28,6 %)	NA [NA; NA]	3,06 [1,30; 7,19] p = 0,0093	1,93 [1,10; 3,37] p = 0,0219	26,40 % [7,90 %; 44,90 %] p = 0,0051	2,25 [1,05; 4,82] p = 0,0360
> 3,5 mg/L	34/61 (55,7 %)	1,87 [1,87; NA]	7/30 (23,3 %)	NA [NA; NA]	4,14 [1,54; 11,08] p = 0,0037	2,39 [1,20; 4,74] p = 0,0129	32,40 % [12,80 %; 52,00 %] p = 0,0012	3,14 [1,30; 7,56] p = 0,0107
PT: Lymphozytenzahl erhöht (Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)), Subgruppe: ECOG Status								
0	41/78 (52,6 %)	2,33 [1,87; NA]	11/39 (28,2 %)	NA [NA; NA]	2,82 [1,23; 6,45] p = 0,0128	1,86 [1,08; 3,21] p = 0,0247	24,40 % [6,40 %; 42,30 %] p = 0,0078	2,17 [1,04; 4,51] p = 0,0382
1-2	37/63 (58,7 %)	1,87 [1,87; NA]	6/26 (23,1 %)	NA [NA; NA]	4,74 [1,68; 13,44] p = 0,0023	2,54 [1,22; 5,29] p = 0,0123	35,70 % [15,40 %; 55,90 %] p = 0,0006	3,42 [1,35; 8,68] p = 0,0096

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
PT: Lymphozytenzahl erhöht (Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)), Subgruppe: Alter (Cut-Off 65 Jahre)								
< 65 Jahre	77/136 (56,6 %)	1,87 [1,87; NA]	17/62 (27,4 %)	NA [NA; NA]	3,46 [1,80; 6,64] p = 0,0001	2,06 [1,34; 3,18] p = 0,0010	29,20 % [15,30 %; 43,10 %] p < 0,0001	2,56 [1,44; 4,56] p = 0,0014
≥ 65 Jahre	1/5 (20,0 %)	NA [0,95; NA]	0/3 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	20,00 % [-15,10 %; 55,10 %] p = 0,2635	NA [NA; NA] NA
PT: Lymphozytenzahl erhöht (Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)), Subgruppe: Ethnie								
Kaukasier	74/131 (56,5 %)	1,87 [1,87; NA]	17/58 (29,3 %)	NA [NA; NA]	3,13 [1,61; 6,07] p = 0,0006	1,93 [1,26; 2,95] p = 0,0026	27,20 % [12,70 %; 41,60 %] p = 0,0002	2,33 [1,30; 4,18] p = 0,0044
Nicht-Kaukasier	4/10 (40,0 %)	NA [0,95; NA]	0/7 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	40,00 % [9,60 %; 70,40 %] p = 0,0098	NA [NA; NA] NA
PT: Lymphozytenzahl erhöht (Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)), Subgruppe: Hämoglobin Status								
> 110 g/L	69/119 (58,0 %)	1,87 [1,87; NA]	15/57 (26,3 %)	NA [NA; NA]	3,86 [1,93; 7,73] p < 0,0001	2,20 [1,39; 3,49] p = 0,0008	31,70 % [17,20 %; 46,10 %] p < 0,0001	2,83 [1,53; 5,23] p = 0,0009
≤ 110 g/L	9/22 (40,9 %)	NA [1,87; NA]	2/8 (25,0 %)	NA [0,95; NA]	2,08 [0,34; 12,72] p = 0,4318	1,64 [0,45; 6,01] p = 0,4582	15,90 % [-20,50 %; 52,30 %] p = 0,3912	1,72 [0,34; 8,73] p = 0,5103

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
PT: Lymphozytenzahl erhöht (Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)), Subgruppe: RAI Stadium								
0/II	68/117 (58,1 %)	1,87 [1,87; NA]	16/56 (28,6 %)	NA [NA; NA]	3,47 [1,75; 6,89] p = 0,0003	2,03 [1,31; 3,16] p = 0,0016	29,50 % [14,70 %; 44,40 %] p < 0,0001	2,55 [1,39; 4,67] p = 0,0024
III/IV	10/24 (41,7 %)	NA [1,87; NA]	1/9 (11,1 %)	NA [0,95; NA]	5,71 [0,61; 53,23] p = 0,1025	3,75 [0,56; 25,26] p = 0,1744	30,60 % [2,10 %; 59,00 %] p = 0,0354	4,44 [0,55; 36,12] p = 0,1632
PT: Lymphozytenzahl erhöht (Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)), Subgruppe: High Risk: TP 53 mutiert oder Deletion 11q oder IGHV unmutiert								
Ja	59/102 (57,8 %)	1,87 [1,87; NA]	9/32 (28,1 %)	NA [NA; NA]	3,51 [1,48; 8,33] p = 0,0035	2,06 [1,15; 3,67] p = 0,0145	29,70 % [11,40 %; 48,00 %] p = 0,0014	2,59 [1,20; 5,58] p = 0,0152
Nein	19/39 (48,7 %)	NA [1,87; NA]	8/33 (24,2 %)	NA [NA; NA]	2,97 [1,08; 8,18] p = 0,0338	2,01 [1,01; 3,98] p = 0,0454	24,50 % [3,00 %; 45,90 %] p = 0,0253	2,32 [0,94; 5,70] p = 0,0677
PT: Lymphozytenzahl erhöht (Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)), Subgruppe: Deletion 11q								
Nein	51/103 (49,5 %)	NA [1,87; NA]	12/50 (24,0 %)	NA [NA; NA]	3,11 [1,46; 6,61] p = 0,0027	2,06 [1,21; 3,51] p = 0,0074	25,50 % [10,20 %; 40,80 %] p = 0,0011	2,46 [1,24; 4,86] p = 0,0099
Ja	27/37 (73,0 %)	1,87 [0,95; 1,87]	5/15 (33,3 %)	NA [0,95; NA]	5,40 [1,48; 19,73] p = 0,0084	2,19 [1,04; 4,60] p = 0,0385	39,60 % [11,80 %; 67,50 %] p = 0,0052	3,14 [1,08; 9,10] p = 0,0355

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
PT: Lymphozytenzahl erhöht (Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)), Subgruppe: Geschlecht								
Männlich	56/101 (55,4 %)	1,87 [1,87; NA]	14/45 (31,1 %)	NA [NA; NA]	2,76 [1,31; 5,79] p = 0,0068	1,78 [1,11; 2,85] p = 0,0157	24,30 % [7,70 %; 41,00 %] p = 0,0042	2,13 [1,11; 4,09] p = 0,0233
Weiblich	22/40 (55,0 %)	1,87 [1,87; NA]	3/20 (15,0 %)	NA [NA; NA]	6,93 [1,75; 27,43] p = 0,0033	3,67 [1,25; 10,80] p = 0,0184	40,00 % [18,00 %; 62,00 %] p = 0,0004	4,96 [1,39; 17,70] p = 0,0137
PT: Lymphozytenzahl erhöht (Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)), Subgruppe: IGHV Status								
Unmutiert	55/98 (56,1 %)	1,87 [1,87; NA]	9/32 (28,1 %)	NA [NA; NA]	3,27 [1,37; 7,79] p = 0,0061	2,00 [1,12; 3,57] p = 0,0197	28,00 % [9,60 %; 46,40 %] p = 0,0029	2,44 [1,12; 5,28] p = 0,0242
Mutiert	15/28 (53,6 %)	2,33 [1,87; NA]	5/20 (25,0 %)	NA [0,95; NA]	3,46 [0,99; 12,15] p = 0,0501	2,14 [0,93; 4,93] p = 0,0732	28,60 % [2,10 %; 55,10 %] p = 0,0345	2,60 [0,86; 7,84] p = 0,0890
PT: Lymphozytenzahl erhöht (Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)), Subgruppe: Alter (Cut-Off 60 Jahre)								
< 60 Jahre	52/98 (53,1 %)	1,87 [1,87; NA]	15/47 (31,9 %)	NA [NA; NA]	2,41 [1,16; 5,01] p = 0,0172	1,66 [1,05; 2,63] p = 0,0293	21,10 % [4,60 %; 37,70 %] p = 0,0125	1,88 [0,99; 3,59] p = 0,0547
≥ 60 Jahre	26/43 (60,5 %)	1,87 [1,87; NA]	2/18 (11,1 %)	NA [NA; NA]	12,23 [2,49; 60,12] p = 0,0005	5,44 [1,44; 20,55] p = 0,0125	49,40 % [28,80 %; 70,00 %] p < 0,0001	8,39 [1,90; 37,03] p = 0,0050

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
PT: Lymphozytenzahl erhöht (Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)), Subgruppe: Bulky Disease								
< 5 cm	45/86 (52,3 %)	2,33 [1,87; NA]	11/37 (29,7 %)	NA [NA; NA]	2,59 [1,14; 5,90] p = 0,0215	1,76 [1,03; 3,00] p = 0,0383	22,60 % [4,50 %; 40,70 %] p = 0,0145	1,91 [0,92; 3,95] p = 0,0828
≥ 5 cm	32/51 (62,7 %)	1,87 [0,95; NA]	5/25 (20,0 %)	NA [NA; NA]	6,74 [2,17; 20,91] p = 0,0005	3,14 [1,39; 7,07] p = 0,0058	42,70 % [22,20 %; 63,30 %] p < 0,0001	4,87 [1,76; 13,49] p = 0,0023
PT: Lymphozytenzahl erhöht (Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)), Subgruppe: Beta-2 Mikroglobulin								
≤ 3,5 mg/L	44/80 (55,0 %)	1,87 [1,87; NA]	10/35 (28,6 %)	NA [NA; NA]	3,06 [1,30; 7,19] p = 0,0093	1,93 [1,10; 3,37] p = 0,0219	26,40 % [7,90 %; 44,90 %] p = 0,0051	2,25 [1,05; 4,82] p = 0,0360
> 3,5 mg/L	34/61 (55,7 %)	1,87 [1,87; NA]	7/30 (23,3 %)	NA [NA; NA]	4,14 [1,54; 11,08] p = 0,0037	2,39 [1,20; 4,74] p = 0,0129	32,40 % [12,80 %; 52,00 %] p = 0,0012	3,14 [1,30; 7,56] p = 0,0107
PT: Lymphozytenzahl erhöht (Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)), Subgruppe: ECOG Status								
0	41/78 (52,6 %)	2,33 [1,87; NA]	11/39 (28,2 %)	NA [NA; NA]	2,82 [1,23; 6,45] p = 0,0128	1,86 [1,08; 3,21] p = 0,0247	24,40 % [6,40 %; 42,30 %] p = 0,0078	2,17 [1,04; 4,51] p = 0,0382
1-2	37/63 (58,7 %)	1,87 [1,87; NA]	6/26 (23,1 %)	NA [NA; NA]	4,74 [1,68; 13,44] p = 0,0023	2,54 [1,22; 5,29] p = 0,0123	35,70 % [15,40 %; 55,90 %] p = 0,0006	3,42 [1,35; 8,68] p = 0,0096

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
PT: Neutrophilenzahl erniedrigt (Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)), Subgruppe: Alter (Cut-Off 65 Jahre)								
< 65 Jahre	36/136 (26,5 %)	NA [NA; NA]	30/62 (48,4 %)	NA [3,71; NA]	0,38 [0,20; 0,72] p = 0,0025	0,55 [0,37; 0,80] p = 0,0019	-21,90 % [-36,40 %; -7,40 %] p = 0,0030	0,22 [0,12; 0,39] p < 0,0001
≥ 65 Jahre	1/5 (20,0 %)	NA [0,95; NA]	0/3 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	20,00 % [-15,10 %; 55,10 %] p = 0,2635	NA [NA; NA] NA
PT: Neutrophilenzahl erniedrigt (Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)), Subgruppe: Ethnie								
Kaukasier	33/131 (25,2 %)	NA [NA; NA]	29/58 (50,0 %)	5,55 [3,71; NA]	0,34 [0,18; 0,64] p = 0,0008	0,50 [0,34; 0,74] p = 0,0006	-24,80 % [-39,70 %; -9,90 %] p = 0,0011	0,20 [0,11; 0,36] p < 0,0001
Nicht-Kaukasier	4/10 (40,0 %)	NA [2,79; NA]	1/7 (14,3 %)	NA [3,71; NA]	4,00 [0,34; 47,11] p = 0,2666	2,80 [0,39; 20,02] p = 0,3049	25,70 % [-14,20 %; 65,60 %] p = 0,2068	1,91 [0,20; 18,36] p = 0,5764
PT: Neutrophilenzahl erniedrigt (Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)), Subgruppe: Hämoglobin Status								
> 110 g/L	30/119 (25,2 %)	NA [NA; NA]	23/57 (40,4 %)	NA [4,63; NA]	0,50 [0,26; 0,97] p = 0,0410	0,63 [0,40; 0,97] p = 0,0370	-15,10 % [-30,10 %; -0,20 %] p = 0,0469	0,27 [0,14; 0,51] p < 0,0001
≤ 110 g/L	7/22 (31,8 %)	NA [12,91; NA]	7/8 (87,5 %)	1,87 [0,95; 5,55]	0,07 [0,01; 0,65] p = 0,0079	0,36 [0,19; 0,71] p = 0,0029	-55,70 % [-85,70 %; -25,60 %] p = 0,0003	0,09 [0,02; 0,35] p = 0,0005

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
PT: Neutrophilenzahl erniedrigt (Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)), Subgruppe: RAI Stadium								
0/II	28/117 (23,9 %)	NA [NA; NA]	24/56 (42,9 %)	NA [3,71; NA]	0,42 [0,21; 0,83] p = 0,0113	0,56 [0,36; 0,87] p = 0,0099	-18,90 % [-34,00 %; -3,80 %] p = 0,0140	0,24 [0,13; 0,46] p < 0,0001
III/IV	9/24 (37,5 %)	NA [7,39; NA]	6/9 (66,7 %)	2,79 [0,95; NA]	0,30 [0,06; 1,51] p = 0,1400	0,56 [0,28; 1,13] p = 0,1037	-29,20 % [-65,50 %; 7,20 %] p = 0,1161	0,16 [0,04; 0,59] p = 0,0058
PT: Neutrophilenzahl erniedrigt (Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)), Subgruppe: High Risk: TP 53 mutiert oder Deletion 11q oder IGHV unmutiert								
Ja	27/102 (26,5 %)	NA [NA; NA]	16/32 (50,0 %)	4,63 [2,79; NA]	0,36 [0,16; 0,82] p = 0,0132	0,53 [0,33; 0,85] p = 0,0085	-23,50 % [-42,90 %; -4,20 %] p = 0,0170	0,19 [0,09; 0,39] p < 0,0001
Nein	10/39 (25,6 %)	NA [NA; NA]	14/33 (42,4 %)	NA [4,63; NA]	0,47 [0,17; 1,27] p = 0,1350	0,60 [0,31; 1,18] p = 0,1384	-16,80 % [-38,50 %; 4,90 %] p = 0,1301	0,36 [0,15; 0,87] p = 0,0242
PT: Neutrophilenzahl erniedrigt (Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)), Subgruppe: Deletion 11q								
Nein	29/103 (28,2 %)	NA [NA; NA]	23/50 (46,0 %)	NA [3,71; NA]	0,46 [0,23; 0,93] p = 0,0294	0,61 [0,40; 0,94] p = 0,0254	-17,80 % [-34,20 %; -1,50 %] p = 0,0321	0,29 [0,16; 0,55] p = 0,0001
Ja	8/37 (21,6 %)	NA [NA; NA]	7/15 (46,7 %)	NA [0,95; NA]	0,32 [0,09; 1,14] p = 0,0737	0,46 [0,20; 1,05] p = 0,0653	-25,00 % [-53,60 %; 3,50 %] p = 0,0852	0,10 [0,03; 0,43] p = 0,0018

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
PT: Neutrophilenzahl erniedrigt (Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)), Subgruppe: Geschlecht								
Männlich	23/101 (22,8 %)	NA [NA; NA]	22/45 (48,9 %)	NA [2,79; NA]	0,31 [0,15; 0,65] p = 0,0017	0,47 [0,29; 0,74] p = 0,0013	-26,10 % [-42,90 %; -9,40 %] p = 0,0022	0,18 [0,09; 0,37] p < 0,0001
Weiblich	14/40 (35,0 %)	NA [21,19; NA]	8/20 (40,0 %)	NA [4,63; NA]	0,81 [0,27; 2,44] p = 0,7071	0,88 [0,44; 1,73] p = 0,7016	-5,00 % [-31,10 %; 21,10 %] p = 0,7069	0,41 [0,15; 1,13] p = 0,0852
PT: Neutrophilenzahl erniedrigt (Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)), Subgruppe: IGHV Status								
Unmutiert	27/98 (27,6 %)	NA [NA; NA]	16/32 (50,0 %)	4,63 [2,79; NA]	0,38 [0,17; 0,87] p = 0,0196	0,55 [0,34; 0,88] p = 0,0134	-22,40 % [-41,90 %; -3,00 %] p = 0,0237	0,19 [0,09; 0,41] p < 0,0001
Mutiert	5/28 (17,9 %)	NA [NA; NA]	9/20 (45,0 %)	NA [0,95; NA]	0,27 [0,07; 0,98] p = 0,0436	0,40 [0,16; 1,01] p = 0,0516	-27,10 % [-53,20 %; -1,10 %] p = 0,0408	0,22 [0,07; 0,76] p = 0,0163
PT: Neutrophilenzahl erniedrigt (Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)), Subgruppe: Alter (Cut-Off 60 Jahre)								
< 60 Jahre	26/98 (26,5 %)	NA [NA; NA]	24/47 (51,1 %)	5,55 [3,71; NA]	0,35 [0,17; 0,72] p = 0,0037	0,52 [0,34; 0,80] p = 0,0030	-24,50 % [-41,30 %; -7,80 %] p = 0,0041	0,21 [0,11; 0,41] p < 0,0001
≥ 60 Jahre	11/43 (25,6 %)	NA [NA; NA]	6/18 (33,3 %)	NA [2,79; NA]	0,69 [0,21; 2,27] p = 0,5413	0,77 [0,34; 1,76] p = 0,5313	-7,80 % [-33,10 %; 17,60 %] p = 0,5495	0,34 [0,11; 1,08] p = 0,0676

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
PT: Neutrophilenzahl erniedrigt (Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)), Subgruppe: Bulky Disease								
< 5 cm	24/86 (27,9 %)	NA [NA; NA]	16/37 (43,2 %)	NA [2,79; NA]	0,51 [0,23; 1,13] p = 0,0972	0,65 [0,39; 1,07] p = 0,0871	-15,30 % [-33,90 %; 3,20 %] p = 0,1054	0,29 [0,14; 0,61] p = 0,0012
≥ 5 cm	11/51 (21,6 %)	NA [NA; NA]	13/25 (52,0 %)	5,55 [3,71; NA]	0,25 [0,09; 0,71] p = 0,0077	0,41 [0,22; 0,79] p = 0,0075	-30,40 % [-53,00 %; -7,80 %] p = 0,0083	0,13 [0,05; 0,37] p = 0,0001
PT: Neutrophilenzahl erniedrigt (Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)), Subgruppe: Beta-2 Mikroglobulin								
≤ 3,5 mg/L	23/80 (28,7 %)	NA [NA; NA]	14/35 (40,0 %)	NA [3,71; NA]	0,60 [0,26; 1,39] p = 0,2368	0,72 [0,42; 1,22] p = 0,2242	-11,30 % [-30,30 %; 7,80 %] p = 0,2463	0,34 [0,16; 0,73] p = 0,0058
> 3,5 mg/L	14/61 (23,0 %)	NA [NA; NA]	16/30 (53,3 %)	4,63 [1,87; NA]	0,26 [0,10; 0,66] p = 0,0039	0,43 [0,24; 0,76] p = 0,0037	-30,40 % [-51,10 %; -9,60 %] p = 0,0041	0,15 [0,06; 0,36] p < 0,0001
PT: Neutrophilenzahl erniedrigt (Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)), Subgruppe: ECOG Status								
1-2	19/63 (30,2 %)	NA [NA; NA]	12/26 (46,2 %)	NA [2,79; NA]	0,50 [0,20; 1,29] p = 0,1521	0,65 [0,37; 1,14] p = 0,1364	-16,00 % [-38,30 %; 6,30 %] p = 0,1591	0,27 [0,12; 0,63] p = 0,0023
0	18/78 (23,1 %)	NA [NA; NA]	18/39 (46,2 %)	NA [3,71; NA]	0,35 [0,15; 0,80] p = 0,0111	0,50 [0,29; 0,85] p = 0,0101	-23,10 % [-41,30 %; -4,90 %] p = 0,0131	0,21 [0,09; 0,45] p < 0,0001

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
PT: Lymphozytenzahl erniedrigt (Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)), Subgruppe: Alter (Cut-Off 65 Jahre)								
< 65 Jahre	12/136 (8,8 %)	NA [NA; NA]	48/62 (77,4 %)	2,79 [1,87; 3,71]	0,03 [0,01; 0,07] p<0,0001	0,11 [0,07; 0,20] p<0,0001	-68,60 % [-80,00 %; -57,10 %] p<0,0001	0,03 [0,01; 0,06] p<0,0001
≥ 65 Jahre	0/5 (0,0 %)	NA [NA; NA]	1/3 (33,3 %)	NA [0,95; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-33,30 % [-86,70 %; 20,00 %] p = 0,2207	NA [NA; NA] p = 0,9984
PT: Lymphozytenzahl erniedrigt (Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)), Subgruppe: Ethnie								
Kaukasier	9/131 (6,9 %)	NA [NA; NA]	44/58 (75,9 %)	2,79 [1,87; 3,71]	0,02 [0,01; 0,06] p<0,0001	0,09 [0,05; 0,17] p<0,0001	-69,00 % [-80,80 %; -57,20 %] p<0,0001	0,02 [0,01; 0,06] p<0,0001
Nicht-Kaukasier	3/10 (30,0 %)	NA [2,79; NA]	5/7 (71,4 %)	1,87 [0,95; NA]	0,17 [0,02; 1,44] p = 0,1023	0,42 [0,15; 1,21] p = 0,1075	-41,40 % [-85,30 %; 2,50 %] p = 0,0643	0,14 [0,03; 0,80] p = 0,0266
PT: Lymphozytenzahl erniedrigt (Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)), Subgruppe: Hämoglobin Status								
> 110 g/L	11/119 (9,2 %)	NA [NA; NA]	43/57 (75,4 %)	2,79 [1,87; 3,71]	0,03 [0,01; 0,08] p<0,0001	0,12 [0,07; 0,22] p<0,0001	-66,20 % [-78,50 %; -53,90 %] p<0,0001	0,03 [0,01; 0,07] p<0,0001
≤ 110 g/L	1/22 (4,5 %)	NA [NA; NA]	6/8 (75,0 %)	2,79 [1,87; 4,63]	0,02 [0,00; 0,21] p<0,0001	0,06 [0,01; 0,43] p = 0,0050	-70,50 % [-100,00 %; -39,20 %] p<0,0001	0,03 [0,00; 0,25] p = 0,0013

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
PT: Lymphozytenzahl erniedrigt (Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)), Subgruppe: RAI Stadium								
0/II	8/117 (6,8 %)	NA [NA; NA]	40/56 (71,4 %)	2,79 [2,79; 4,63]	0,03 [0,01; 0,07] p<0,0001	0,10 [0,05; 0,19] p<0,0001	-64,60 % [-77,30 %; -51,90 %] p<0,0001	0,03 [0,01; 0,07] p<0,0001
III/IV	4/24 (16,7 %)	NA [NA; NA]	9/9 (100,0 %)	1,87 [0,95; 3,71]	NA [NA; NA] NA	0,17 [0,07; 0,41] p<0,0001	-83,30 % [-98,20 %; -68,40 %] p<0,0001	0,01 [0,00; 0,11] p<0,0001
PT: Lymphozytenzahl erniedrigt (Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)), Subgruppe: High Risk: TP 53 mutiert oder Deletion 11q oder IGHV unmutiert								
Ja	9/102 (8,8 %)	NA [NA; NA]	23/32 (71,9 %)	3,71 [1,87; 5,55]	0,04 [0,01; 0,11] p<0,0001	0,12 [0,06; 0,24] p<0,0001	-63,10 % [-79,60 %; - 46,50 %] p<0,0001	0,04 [0,01; 0,10] p<0,0001
Nein	3/39 (7,7 %)	NA [NA; NA]	26/33 (78,8 %)	2,79 [1,87; 3,71]	0,02 [0,01; 0,10] p<0,0001	0,10 [0,03; 0,29] p<0,0001	-71,10 % [-87,40 %; -54,80 %] p<0,0001	0,01 [0,00; 0,10] p<0,0001
PT: Lymphozytenzahl erniedrigt (Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)), Subgruppe: Deletion 11q								
Ja	7/37 (18,9 %)	NA [NA; NA]	13/15 (86,7 %)	3,71 [0,95; 5,55]	0,04 [0,01; 0,20] p<0,0001	0,22 [0,11; 0,44] p<0,0001	-67,70 % [-89,10 %; -46,40 %] p<0,0001	0,05 [0,01; 0,17] p<0,0001
Nein	5/103 (4,9 %)	NA [NA; NA]	36/50 (72,0 %)	2,79 [1,87; 3,71]	0,02 [0,01; 0,06] p<0,0001	0,07 [0,03; 0,16] p<0,0001	-67,10 % [-80,30 %; -54,00 %] p<0,0001	0,01 [0,00; 0,06] p<0,0001

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
PT: Lymphozytenzahl erniedrigt (Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)), Subgruppe: Geschlecht								
Männlich	9/101 (8,9 %)	NA [NA; NA]	32/45 (71,1 %)	3,71 [2,79; 4,63]	0,04 [0,02; 0,10] p<0,0001	0,13 [0,07; 0,24] p<0,0001	-62,20 % [-76,60 %; -47,80 %] p<0,0001	0,03 [0,01; 0,08] p<0,0001
Weiblich	3/40 (7,5 %)	NA [NA; NA]	17/20 (85,0 %)	1,87 [0,95; 2,79]	0,01 [0,00; 0,08] p<0,0001	0,09 [0,03; 0,27] p<0,0001	-77,50 % [-95,10 %; -59,90 %] p<0,0001	0,03 [0,01; 0,12] p<0,0001
PT: Lymphozytenzahl erniedrigt (Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)), Subgruppe: IGHV Status								
Unmutiert	8/98 (8,2 %)	NA [NA; NA]	23/32 (71,9 %)	3,71 [1,87; 5,55]	0,04 [0,01; 0,10] p<0,0001	0,11 [0,06; 0,23] p<0,0001	-63,70 % [-80,20 %; -47,20 %] p<0,0001	0,04 [0,01; 0,11] p<0,0001
Mutiert	3/28 (10,7 %)	NA [NA; NA]	16/20 (80,0 %)	2,79 [1,87; 2,79]	0,03 [0,01; 0,15] p<0,0001	0,13 [0,04; 0,40] p = 0,0003	-69,30 % [-90,20 %; -48,30 %] p<0,0001	0,02 [0,00; 0,14] p = 0,0001
PT: Lymphozytenzahl erniedrigt (Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)), Subgruppe: Alter (Cut-Off 60 Jahre)								
< 60 Jahre	6/98 (6,1 %)	NA [NA; NA]	34/47 (72,3 %)	2,79 [1,87; 3,71]	0,03 [0,01; 0,07] p<0,0001	0,09 [0,04; 0,19] p<0,0001	-66,20 % [-79,90 %; -52,60 %] p<0,0001	0,02 [0,01; 0,07] p<0,0001
≥ 60 Jahre	6/43 (14,0 %)	NA [NA; NA]	15/18 (83,3 %)	2,79 [0,95; 5,55]	0,03 [0,01; 0,15] p<0,0001	0,17 [0,08; 0,36] p<0,0001	-69,40 % [-89,50 %; -49,30 %] p<0,0001	0,04 [0,01; 0,14] p<0,0001

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
PT: Lymphozytenzahl erniedrigt (Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)), Subgruppe: Bulky Disease								
≥ 5 cm	6/51 (11,8 %)	NA [NA; NA]	20/25 (80,0 %)	3,71 [1,87; 4,63]	0,03 [0,01; 0,12] p<0,0001	0,15 [0,07; 0,32] p<0,0001	-68,20 % [-86,20 %; -50,20 %] p<0,0001	0,04 [0,01; 0,12] p<0,0001
< 5 cm	5/86 (5,8 %)	NA [NA; NA]	27/37 (73,0 %)	2,79 [1,87; 3,71]	0,02 [0,01; 0,07] p<0,0001	0,08 [0,03; 0,19] p<0,0001	-67,20 % [-82,30 %; -52,00 %] p<0,0001	0,02 [0,01; 0,08] p<0,0001
PT: Lymphozytenzahl erniedrigt (Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)), Subgruppe: Beta-2 Mikroglobulin								
≤ 3,5 mg/L	6/80 (7,5 %)	NA [NA; NA]	27/35 (77,1 %)	2,79 [1,87; 3,71]	0,02 [0,01; 0,08] p<0,0001	0,10 [0,04; 0,21] p<0,0001	-69,60 % [-84,70 %; -54,60 %] p<0,0001	0,01 [0,00; 0,06] p<0,0001
> 3,5 mg/L	6/61 (9,8 %)	NA [NA; NA]	22/30 (73,3 %)	3,71 [2,79; 5,55]	0,04 [0,01; 0,13] p<0,0001	0,13 [0,06; 0,29] p<0,0001	-63,50 % [-81,00 %; -46,00 %] p<0,0001	0,05 [0,02; 0,14] p<0,0001
PT: Lymphozytenzahl erniedrigt (Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)), Subgruppe: ECOG Status								
0	6/78 (7,7 %)	NA [NA; NA]	28/39 (71,8 %)	3,71 [2,79; 4,63]	0,03 [0,01; 0,10] p<0,0001	0,11 [0,05; 0,24] p<0,0001	-64,10 % [-79,40 %; -48,80 %] p<0,0001	0,04 [0,01; 0,12] p<0,0001
1-2	6/63 (9,5 %)	NA [NA; NA]	21/26 (80,8 %)	1,87 [1,87; 3,71]	0,03 [0,01; 0,09] p<0,0001	0,12 [0,05; 0,26] p<0,0001	-71,20 % [-88,00 %; -54,50 %] p<0,0001	0,01 [0,00; 0,07] p<0,0001

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
PT: Leukozytenzahl erniedrigt (Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)), Subgruppe: Alter (Cut-Off 65 Jahre)								
< 65 Jahre	11/136 (8,1 %)	NA [NA; NA]	25/62 (40,3 %)	NA [5,55; NA]	0,13 [0,06; 0,29] p<0,0001	0,20 [0,11; 0,38] p<0,0001	-32,20 % [-45,30 %; -19,20 %] p<0,0001	0,06 [0,02; 0,16] p<0,0001
≥ 65 Jahre	0/5 (0,0 %)	NA [NA; NA]	0/3 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
PT: Leukozytenzahl erniedrigt (Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)), Subgruppe: Ethnie								
Kaukasier	9/131 (6,9 %)	NA [NA; NA]	24/58 (41,4 %)	NA [4,63; NA]	0,10 [0,04; 0,25] p<0,0001	0,17 [0,08; 0,34] p<0,0001	-34,50 % [-47,90 %; -21,10 %] p<0,0001	0,04 [0,01; 0,13] p<0,0001
Nicht-Kaukasier	2/10 (20,0 %)	NA [2,79; NA]	1/7 (14,3 %)	NA [3,71; NA]	1,50 [0,11; 20,68] p = 0,7679	1,40 [0,16; 12,60] p = 0,7641	5,70 % [-30,20 %; 41,60 %] p = 0,7549	0,68 [0,04; 10,92] p = 0,7876
PT: Leukozytenzahl erniedrigt (Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)), Subgruppe: Hämoglobin Status								
> 110 g/L	7/119 (5,9 %)	NA [NA; NA]	22/57 (38,6 %)	NA [4,63; NA]	0,10 [0,04; 0,25] p<0,0001	0,15 [0,07; 0,34] p<0,0001	-32,70 % [-46,00 %; -19,40 %] p<0,0001	0,05 [0,01; 0,16] p<0,0001
≤ 110 g/L	4/22 (18,2 %)	NA [NA; NA]	3/8 (37,5 %)	NA [2,79; NA]	0,37 [0,06; 2,23] p = 0,2767	0,48 [0,14; 1,71] p = 0,2599	-19,30 % [-56,50 %; 17,90 %] p = 0,3090	0,09 [0,01; 0,89] p = 0,0396

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
PT: Leukozytenzahl erniedrigt (Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)), Subgruppe: RAI Stadium								
0/II	9/117 (7,7 %)	NA [NA; NA]	21/56 (37,5 %)	NA [5,55; NA]	0,14 [0,06; 0,33] p<0,0001	0,20 [0,10; 0,42] p<0,0001	-29,80 % [-43,40 %; -16,20 %] p<0,0001	0,05 [0,01; 0,17] p<0,0001
III/IV	2/24 (8,3 %)	NA [NA; NA]	4/9 (44,4 %)	NA [0,95; NA]	0,11 [0,02; 0,80] p = 0,0183	0,19 [0,04; 0,85] p = 0,0303	-36,10 % [-70,40 %; -1,80 %] p = 0,0390	0,07 [0,01; 0,64] p = 0,0185
PT: Leukozytenzahl erniedrigt (Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)), Subgruppe: High Risk: TP 53 mutiert oder Deletion 11q oder IGHV unmutiert								
Ja	8/102 (7,8 %)	NA [NA; NA]	13/32 (40,6 %)	NA [3,71; NA]	0,12 [0,04; 0,34] p<0,0001	0,19 [0,09; 0,42] p<0,0001	-32,80 % [-50,60 %; -15,00 %] p = 0,0003	0,03 [0,01; 0,15] p<0,0001
Nein	3/39 (7,7 %)	NA [NA; NA]	12/33 (36,4 %)	NA [4,63; NA]	0,15 [0,04; 0,58] p = 0,0030	0,21 [0,07; 0,69] p = 0,0097	-28,70 % [-47,10 %; -10,30 %] p = 0,0023	0,11 [0,02; 0,50] p = 0,0043
PT: Leukozytenzahl erniedrigt (Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)), Subgruppe: Deletion 11q								
Nein	9/103 (8,7 %)	NA [NA; NA]	19/50 (38,0 %)	NA [5,55; NA]	0,16 [0,06; 0,38] p<0,0001	0,23 [0,11; 0,47] p<0,0001	-29,30 % [-43,80 %; -14,70 %] p<0,0001	0,08 [0,03; 0,23] p<0,0001
Ja	2/37 (5,4 %)	NA [NA; NA]	6/15 (40,0 %)	NA [2,79; NA]	0,09 [0,01; 0,50] p = 0,0019	0,14 [0,03; 0,60] p = 0,0082	-34,60 % [-60,40 %; -8,80 %] p = 0,0087	NA [NA; NA] p = 0,9956

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
PT: Leukozytenzahl erniedrigt (Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)), Subgruppe: Geschlecht								
Männlich	7/101 (6,9 %)	NA [NA; NA]	16/45 (35,6 %)	NA [5,55; NA]	0,14 [0,05; 0,36] p<0,0001	0,20 [0,09; 0,44] p<0,0001	-28,60 % [-43,50 %; -13,80 %] p = 0,0002	0,03 [0,01; 0,15] p<0,0001
Weiblich	4/40 (10,0 %)	NA [NA; NA]	9/20 (45,0 %)	NA [3,71; NA]	0,14 [0,04; 0,53] p = 0,0021	0,22 [0,08; 0,63] p = 0,0049	-35,00 % [-58,70 %; -11,30 %] p = 0,0038	0,11 [0,03; 0,42] p = 0,0013
PT: Leukozytenzahl erniedrigt (Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)), Subgruppe: IGHV Status								
Unmutiert	8/98 (8,2 %)	NA [NA; NA]	13/32 (40,6 %)	NA [3,71; NA]	0,13 [0,05; 0,36] p<0,0001	0,20 [0,09; 0,44] p<0,0001	-32,50 % [-50,30 %; -14,60 %] p = 0,0004	0,04 [0,01; 0,16] p<0,0001
Mutiert	2/28 (7,1 %)	NA [NA; NA]	7/20 (35,0 %)	NA [2,79; NA]	0,14 [0,03; 0,79] p = 0,0159	0,20 [0,05; 0,88] p = 0,0332	-27,90 % [-50,80 %; -4,90 %] p = 0,0175	0,08 [0,01; 0,67] p = 0,0200
PT: Leukozytenzahl erniedrigt (Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)), Subgruppe: Alter (Cut-Off 60 Jahre)								
< 60 Jahre	9/98 (9,2 %)	NA [NA; NA]	18/47 (38,3 %)	NA [4,63; NA]	0,16 [0,07; 0,40] p<0,0001	0,24 [0,12; 0,49] p = 0,0001	-29,10 % [-44,10 %; -14,10 %] p = 0,0001	0,06 [0,02; 0,21] p<0,0001
≥ 60 Jahre	2/43 (4,7 %)	NA [NA; NA]	7/18 (38,9 %)	NA [2,79; NA]	0,08 [0,01; 0,42] p = 0,0006	0,12 [0,03; 0,52] p = 0,0047	-34,20 % [-57,60 %; -10,90 %] p = 0,0041	0,04 [0,01; 0,35] p = 0,0035

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
PT: Leukozytenzahl erniedrigt (Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)), Subgruppe: Bulky Disease								
< 5 cm	10/86 (11,6 %)	NA [NA; NA]	14/37 (37,8 %)	NA [4,63; NA]	0,22 [0,09; 0,55] p = 0,0008	0,31 [0,15; 0,63] p = 0,0012	-26,20 % [-43,20 %; -9,20 %] p = 0,0026	0,09 [0,03; 0,28] p < 0,0001
≥ 5 cm	1/51 (2,0 %)	NA [NA; NA]	11/25 (44,0 %)	NA [3,71; NA]	0,03 [0,00; 0,21] p < 0,0001	0,04 [0,01; 0,33] p = 0,0022	-42,00 % [-61,90 %; -22,20 %] p < 0,0001	NA [NA; NA] p = 0,9930
PT: Leukozytenzahl erniedrigt (Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)), Subgruppe: Beta-2 Mikroglobulin								
$\leq 3,5$ mg/L	8/80 (10,0 %)	NA [NA; NA]	12/35 (34,3 %)	NA [4,63; NA]	0,21 [0,08; 0,58] p = 0,0016	0,29 [0,13; 0,65] p = 0,0026	-24,30 % [-41,30 %; -7,20 %] p = 0,0052	0,11 [0,04; 0,35] p = 0,0002
> 3,5 mg/L	3/61 (4,9 %)	NA [NA; NA]	13/30 (43,3 %)	NA [3,71; NA]	0,07 [0,02; 0,27] p < 0,0001	0,11 [0,04; 0,37] p = 0,0003	-38,40 % [-57,00 %; -19,90 %] p < 0,0001	NA [NA; NA] p = 0,9925
PT: Leukozytenzahl erniedrigt (Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)), Subgruppe: ECOG Status								
1-2	8/63 (12,7 %)	NA [NA; NA]	12/26 (46,2 %)	NA [3,71; NA]	0,17 [0,06; 0,49] p = 0,0006	0,28 [0,13; 0,59] p = 0,0010	-33,50 % [-54,30 %; -12,60 %] p = 0,0017	0,05 [0,01; 0,21] p < 0,0001
0	3/78 (3,8 %)	NA [NA; NA]	13/39 (33,3 %)	NA [5,55; NA]	0,08 [0,02; 0,30] p < 0,0001	0,12 [0,04; 0,38] p = 0,0004	-29,50 % [-44,90 %; -14,10 %] p = 0,0002	0,06 [0,01; 0,27] p = 0,0002

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
PT: Thrombozytenzahl vermindert (Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)), Subgruppe: Alter (Cut-Off 65 Jahre)								
< 65 Jahre	2/136 (1,5 %)	NA [NA; NA]	4/62 (6,5 %)	NA [NA; NA]	0,22 [0,04; 1,22] p = 0,0586	0,23 [0,04; 1,21] p = 0,0828	-5,00 % [-11,40 %; 1,50 %] p = 0,1296	0,11 [0,01; 0,96] p = 0,0460
≥ 65 Jahre	0/5 (0,0 %)	NA [NA; NA]	0/3 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
PT: Thrombozytenzahl vermindert (Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)), Subgruppe: Ethnie								
Kaukasier	2/131 (1,5 %)	NA [NA; NA]	4/58 (6,9 %)	NA [NA; NA]	0,21 [0,04; 1,18] p = 0,0528	0,22 [0,04; 1,18] p = 0,0766	-5,40 % [-12,20 %; 1,50 %] p = 0,1245	0,10 [0,01; 0,92] p = 0,0423
Nicht-Kaukasier	0/10 (0,0 %)	NA [NA; NA]	0/7 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
PT: Thrombozytenzahl vermindert (Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)), Subgruppe: Hämoglobin Status								
> 110 g/L	2/119 (1,7 %)	NA [NA; NA]	4/57 (7,0 %)	NA [NA; NA]	0,23 [0,04; 1,27] p = 0,0687	0,24 [0,04; 1,27] p = 0,0930	-5,30 % [-12,40 %; 1,70 %] p = 0,1363	0,11 [0,01; 1,00] p = 0,0499
≤ 110 g/L	0/22 (0,0 %)	NA [NA; NA]	0/8 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
PT: Thrombozytenzahl vermindert (Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)), Subgruppe: RAI Stadium								
0/II	2/117 (1,7 %)	NA [NA; NA]	2/56 (3,6 %)	NA [NA; NA]	0,47 [0,06; 3,42] p = 0,4471	0,48 [0,07; 3,31] p = 0,4552	-1,90 % [-7,30 %; 3,50 %] p = 0,4990	0,22 [0,02; 2,43] p = 0,2166
III/IV	0/24 (0,0 %)	NA [NA; NA]	2/9 (22,2 %)	NA [0,95; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-22,20 % [-49,40 %; 4,90 %] p = 0,1088	NA [NA; NA] p = 0,9972
PT: Thrombozytenzahl vermindert (Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)), Subgruppe: High Risk: TP 53 mutiert oder Deletion 11q oder IGHV unmutiert								
Ja	2/102 (2,0 %)	NA [NA; NA]	0/32 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,00 % [-0,70 %; 4,70 %] p = 0,1532	NA [NA; NA] NA
Nein	0/39 (0,0 %)	NA [NA; NA]	4/33 (12,1 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-12,10 % [-23,30 %; -1,00 %] p = 0,0329	NA [NA; NA] p = 0,9968
PT: Thrombozytenzahl vermindert (Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)), Subgruppe: Deletion 11q								
Ja	1/37 (2,7 %)	NA [NA; NA]	0/15 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,70 % [-2,50 %; 7,90 %] p = 0,3107	NA [NA; NA] NA
Nein	1/103 (1,0 %)	NA [NA; NA]	4/50 (8,0 %)	NA [NA; NA]	0,11 [0,01; 1,04] p = 0,0222	0,12 [0,01; 1,06] p = 0,0562	-7,00 % [-14,80 %; 0,70 %] p = 0,0756	0,11 [0,01; 1,01] p = 0,0508

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
PT: Thrombozytenzahl vermindert (Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)), Subgruppe: Geschlecht								
Männlich	2/101 (2,0 %)	NA [NA; NA]	2/45 (4,4 %)	NA [NA; NA]	0,43 [0,06; 3,19] p = 0,4013	0,45 [0,07; 3,06] p = 0,4112	-2,50 % [-9,10 %; 4,10 %] p = 0,4647	0,21 [0,02; 2,34] p = 0,2050
Weiblich	0/40 (0,0 %)	NA [NA; NA]	2/20 (10,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-10,00 % [-23,10 %; 3,10 %] p = 0,1360	NA [NA; NA] p = 0,9968
PT: Thrombozytenzahl vermindert (Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)), Subgruppe: IGHV Status								
Mutiert	1/28 (3,6 %)	NA [NA; NA]	3/20 (15,0 %)	NA [NA; NA]	0,21 [0,02; 2,19] p = 0,1622	0,24 [0,03; 2,13] p = 0,1989	-11,40 % [-28,50 %; 5,70 %] p = 0,1900	NA [NA; NA] p = 0,9957
Unmutiert	1/98 (1,0 %)	NA [NA; NA]	0/32 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,00 % [-1,00 %; 3,00 %] p = 0,3148	NA [NA; NA] NA
PT: Thrombozytenzahl vermindert (Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)), Subgruppe: Alter (Cut-Off 60 Jahre)								
< 60 Jahre	1/98 (1,0 %)	NA [NA; NA]	3/47 (6,4 %)	NA [NA; NA]	0,15 [0,01; 1,50] p = 0,0659	0,16 [0,02; 1,50] p = 0,1081	-5,40 % [-12,60 %; 1,90 %] p = 0,1480	0,15 [0,01; 1,41] p = 0,0967
≥ 60 Jahre	1/43 (2,3 %)	NA [NA; NA]	1/18 (5,6 %)	NA [NA; NA]	0,41 [0,02; 6,85] p = 0,5217	0,42 [0,03; 6,33] p = 0,5298	-3,20 % [-14,70 %; 8,30 %] p = 0,5820	NA [NA; NA] p = 0,9966

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
PT: Thrombozytenzahl vermindert (Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)), Subgruppe: Bulky Disease								
< 5 cm	1/86 (1,2 %)	NA [NA; NA]	2/37 (5,4 %)	NA [NA; NA]	0,21 [0,02; 2,34] p = 0,1636	0,21 [0,02; 2,30] p = 0,2037	-4,20 % [-11,90 %; 3,40 %] p = 0,2758	0,20 [0,02; 2,27] p = 0,1956
≥ 5 cm	1/51 (2,0 %)	NA [NA; NA]	1/25 (4,0 %)	NA [NA; NA]	0,48 [0,03; 8,01] p = 0,6042	0,49 [0,03; 7,52] p = 0,6088	-2,00 % [-10,60 %; 6,50 %] p = 0,6410	NA [NA; NA] p = 0,9965
PT: Thrombozytenzahl vermindert (Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)), Subgruppe: Beta-2 Mikroglobulin								
$\leq 3,5$ mg/L	1/80 (1,3 %)	NA [NA; NA]	4/35 (11,4 %)	NA [NA; NA]	0,10 [0,01; 0,91] p = 0,0142	0,11 [0,01; 0,94] p = 0,0441	-10,20 % [-21,00 %; 0,60 %] p = 0,0652	0,10 [0,01; 0,90] p = 0,0399
> 3,5 mg/L	1/61 (1,6 %)	NA [NA; NA]	0/30 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,60 % [-1,50 %; 4,80 %] p = 0,3133	NA [NA; NA] NA
PT: Thrombozytenzahl vermindert (Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)), Subgruppe: ECOG Status								
1-2	2/63 (3,2 %)	NA [NA; NA]	1/26 (3,8 %)	NA [NA; NA]	0,82 [0,07; 9,45] p = 0,8739	0,82 [0,08; 8,71] p = 0,8732	-0,70 % [-9,20 %; 7,90 %] p = 0,8779	0,38 [0,02; 6,04] p = 0,4907
0	0/78 (0,0 %)	NA [NA; NA]	3/39 (7,7 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-7,70 % [-16,10 %; 0,70 %] p = 0,0714	NA [NA; NA] p = 0,9960

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
PT: Leukozytose (Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)), Subgruppe: Alter (Cut-Off 65 Jahre)								
< 65 Jahre	21/136 (15,4 %)	NA [NA; NA]	1/62 (1,6 %)	NA [NA; NA]	11,14 [1,46; 84,81] p = 0,0042	9,57 [1,32; 69,58] p = 0,0256	13,80 % [7,00 %; 20,70 %] p < 0,0001	8,37 [1,10; 63,59] p = 0,0399
≥ 65 Jahre	0/5 (0,0 %)	NA [NA; NA]	0/3 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
PT: Leukozytose (Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)), Subgruppe: Ethnie								
Kaukasier	21/131 (16,0 %)	NA [NA; NA]	1/58 (1,7 %)	NA [NA; NA]	10,88 [1,43; 82,97] p = 0,0048	9,30 [1,28; 67,48] p = 0,0275	14,30 % [7,20 %; 21,40 %] p < 0,0001	8,16 [1,07; 61,99] p = 0,0425
Nicht-Kaukasier	0/10 (0,0 %)	NA [NA; NA]	0/7 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
PT: Leukozytose (Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)), Subgruppe: Hämoglobin Status								
> 110 g/L	19/119 (16,0 %)	NA [NA; NA]	1/57 (1,8 %)	NA [NA; NA]	10,64 [1,39; 81,61] p = 0,0056	9,10 [1,25; 66,31] p = 0,0293	14,20 % [6,80 %; 21,60 %] p = 0,0002	7,79 [1,02; 59,70] p = 0,0483
≤ 110 g/L	2/22 (9,1 %)	NA [NA; NA]	0/8 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	9,10 % [-2,90 %; 21,10 %] p = 0,1380	NA [NA; NA] NA

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
PT: Leukozytose (Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)), Subgruppe: RAI Stadium								
0/II	17/117 (14,5 %)	NA [NA; NA]	1/56 (1,8 %)	NA [NA; NA]	9,35 [1,21; 72,16] p = 0,0104	8,14 [1,11; 59,61] p = 0,0391	12,70 % [5,50 %; 20,00 %] p = 0,0006	7,79 [1,02; 59,76] p = 0,0482
III/IV	4/24 (16,7 %)	NA [NA; NA]	0/9 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	16,70 % [1,80 %; 31,60 %] p = 0,0285	NA [NA; NA] NA
PT: Leukozytose (Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)), Subgruppe: High Risk: TP 53 mutiert oder Deletion 11q oder IGHV unmutiert								
Ja	14/102 (13,7 %)	NA [NA; NA]	0/32 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	13,70 % [7,00 %; 20,40 %] p < 0,0001	NA [NA; NA] NA
Nein	7/39 (17,9 %)	NA [NA; NA]	1/33 (3,0 %)	NA [NA; NA]	7,00 [0,81; 60,20] p = 0,0463	5,92 [0,77; 45,71] p = 0,0880	14,90 % [1,50 %; 28,30 %] p = 0,0290	4,43 [0,51; 38,57] p = 0,1778
PT: Leukozytose (Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)), Subgruppe: Deletion 11q								
Nein	13/103 (12,6 %)	NA [NA; NA]	1/50 (2,0 %)	NA [NA; NA]	7,08 [0,90; 55,73] p = 0,0331	6,31 [0,85; 46,90] p = 0,0718	10,60 % [3,10 %; 18,10 %] p = 0,0055	4,57 [0,57; 36,59] p = 0,1519
Ja	8/37 (21,6 %)	NA [NA; NA]	0/15 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	21,60 % [8,40 %; 34,90 %] p = 0,0014	NA [NA; NA] NA

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
PT: Leukozytose (Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)), Subgruppe: Geschlecht								
Männlich	15/101 (14,9 %)	NA [NA; NA]	1/45 (2,2 %)	NA [NA; NA]	7,67 [0,98; 60,01] p = 0,0246	6,68 [0,91; 49,06] p = 0,0618	12,60 % [4,50 %; 20,80 %] p = 0,0024	6,22 [0,80; 48,18] p = 0,0801
Weiblich	6/40 (15,0 %)	NA [NA; NA]	0/20 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	15,00 % [3,90 %; 26,10 %] p = 0,0079	NA [NA; NA] NA
PT: Leukozytose (Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)), Subgruppe: IGHV Status								
Unmutiert	11/98 (11,2 %)	NA [NA; NA]	0/32 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	11,20 % [5,00 %; 17,50 %] p = 0,0004	NA [NA; NA] NA
Mutiert	5/28 (17,9 %)	NA [NA; NA]	1/20 (5,0 %)	NA [NA; NA]	4,13 [0,44; 38,47] p = 0,1889	3,57 [0,45; 28,27] p = 0,2278	12,90 % [-4,20 %; 30,00 %] p = 0,1406	3,04 [0,33; 28,19] p = 0,3289
PT: Leukozytose (Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)), Subgruppe: Alter (Cut-Off 60 Jahre)								
< 60 Jahre	14/98 (14,3 %)	NA [NA; NA]	1/47 (2,1 %)	NA [NA; NA]	7,67 [0,98; 60,17] p = 0,0249	6,71 [0,91; 49,55] p = 0,0619	12,20 % [4,10 %; 20,20 %] p = 0,0031	5,65 [0,72; 44,46] p = 0,1001
≥ 60 Jahre	7/43 (16,3 %)	NA [NA; NA]	0/18 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	16,30 % [5,20 %; 27,30 %] p = 0,0038	NA [NA; NA] NA

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
PT: Leukozytose (Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)), Subgruppe: Bulky Disease								
< 5 cm	13/86 (15,1 %)	NA [NA; NA]	0/37 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	15,10 % [7,50 %; 22,70 %] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
≥ 5 cm	7/51 (13,7 %)	NA [NA; NA]	1/25 (4,0 %)	NA [NA; NA]	3,82 [0,44; 32,89] p = 0,1972	3,43 [0,45; 26,39] p = 0,2362	9,70 % [-2,40 %; 21,90 %] p = 0,1174	2,55 [0,29; 22,53] p = 0,3988
PT: Leukozytose (Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)), Subgruppe: Beta-2 Mikroglobulin								
$\leq 3,5$ mg/L	12/80 (15,0 %)	NA [NA; NA]	1/35 (2,9 %)	NA [NA; NA]	6,00 [0,75; 48,08] p = 0,0596	5,25 [0,71; 38,83] p = 0,1043	12,10 % [2,60 %; 21,70 %] p = 0,0129	4,69 [0,59; 37,39] p = 0,1445
> 3,5 mg/L	9/61 (14,8 %)	NA [NA; NA]	0/30 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	14,80 % [5,90 %; 23,70 %] p = 0,0012	NA [NA; NA] NA
PT: Leukozytose (Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)), Subgruppe: ECOG Status								
1-2	11/63 (17,5 %)	NA [NA; NA]	0/26 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	17,50 % [8,10 %; 26,80 %] p = 0,0003	NA [NA; NA] NA
0	10/78 (12,8 %)	NA [NA; NA]	1/39 (2,6 %)	NA [NA; NA]	5,59 [0,69; 45,34] p = 0,0744	5,00 [0,66; 37,67] p = 0,1183	10,30 % [1,30 %; 19,20 %] p = 0,0243	4,78 [0,59; 38,30] p = 0,1411

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
PT: Febrile Neutropenie (Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)), Subgruppe: Alter (Cut-Off 65 Jahre)								
< 65 Jahre	1/136 (0,7 %)	NA [NA; NA]	8/62 (12,9 %)	NA [NA; NA]	0,05 [0,01; 0,41] p = 0,0001	0,06 [0,01; 0,45] p = 0,0063	-12,20 % [-20,60 %; -3,70 %] p = 0,0049	0,05 [0,01; 0,41] p = 0,0051
≥ 65 Jahre	0/5 (0,0 %)	NA [NA; NA]	0/3 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
PT: Febrile Neutropenie (Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)), Subgruppe: Ethnie								
Nicht-Kaukasier	1/10 (10,0 %)	NA [3,71; NA]	0/7 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	10,00 % [-8,60 %; 28,60 %] p = 0,2918	NA [NA; NA] NA
Kaukasier	0/131 (0,0 %)	NA [NA; NA]	8/58 (13,8 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-13,80 % [-22,70 %; -4,90 %] p = 0,0023	NA [NA; NA] p = 0,9940
PT: Febrile Neutropenie (Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)), Subgruppe: Hämoglobin Status								
≤ 110 g/L	1/22 (4,5 %)	NA [NA; NA]	2/8 (25,0 %)	NA [5,55; NA]	0,14 [0,01; 1,86] p = 0,1044	0,18 [0,02; 1,74] p = 0,1393	-20,50 % [-51,70 %; 10,80 %] p = 0,1994	0,15 [0,01; 1,77] p = 0,1336
> 110 g/L	0/119 (0,0 %)	NA [NA; NA]	6/57 (10,5 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-10,50 % [-18,50 %; -2,60 %] p = 0,0096	NA [NA; NA] p = 0,9945

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
PT: Febrile Neutropenie (Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)), Subgruppe: RAI Stadium								
III/IV	1/24 (4,2 %)	NA [NA; NA]	3/9 (33,3 %)	NA [1,87; NA]	0,09 [0,01; 0,99] p = 0,0244	0,13 [0,01; 1,05] p = 0,0556	-29,20 % [-61,00 %; 2,70 %] p = 0,0724	0,10 [0,01; 1,00] p = 0,0503
0/III	0/117 (0,0 %)	NA [NA; NA]	5/56 (8,9 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-8,90 % [-16,40 %; -1,50 %] p = 0,0191	NA [NA; NA] p = 0,9950
PT: Febrile Neutropenie (Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)), Subgruppe: High Risk: TP 53 mutiert oder Deletion 11q oder IGHV unmutiert								
Nein	1/39 (2,6 %)	NA [NA; NA]	6/33 (18,2 %)	NA [NA; NA]	0,12 [0,01; 1,04] p = 0,0269	0,14 [0,02; 1,11] p = 0,0631	-15,60 % [-29,70 %; -1,60 %] p = 0,0295	0,12 [0,01; 0,99] p = 0,0491
Ja	0/102 (0,0 %)	NA [NA; NA]	2/32 (6,3 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-6,30 % [-14,60 %; 2,10 %] p = 0,1441	NA [NA; NA] p = 0,9962
PT: Febrile Neutropenie (Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)), Subgruppe: Deletion 11q								
Nein	1/103 (1,0 %)	NA [NA; NA]	8/50 (16,0 %)	NA [NA; NA]	0,05 [0,01; 0,42] p = 0,0002	0,06 [0,01; 0,47] p = 0,0074	-15,00 % [-25,40 %; -4,70 %] p = 0,0044	0,05 [0,01; 0,42] p = 0,0056
Ja	0/37 (0,0 %)	NA [NA; NA]	0/15 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
PT: Febrile Neutropenie (Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)), Subgruppe: Geschlecht								
Weiblich	1/40 (2,5 %)	NA [NA; NA]	3/20 (15,0 %)	NA [NA; NA]	0,14 [0,01; 1,50] p = 0,0696	0,17 [0,02; 1,50] p = 0,1102	-12,50 % [-28,90 %; 3,90 %] p = 0,1347	0,14 [0,01; 1,40] p = 0,0951
Männlich	0/101 (0,0 %)	NA [NA; NA]	5/45 (11,1 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-11,10 % [-20,30 %; -1,90 %] p = 0,0177	NA [NA; NA] p = 0,9952
PT: Febrile Neutropenie (Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)), Subgruppe: IGHV Status								
Mutiert	1/28 (3,6 %)	NA [NA; NA]	4/20 (20,0 %)	NA [NA; NA]	0,15 [0,01; 1,44] p = 0,0691	0,18 [0,02; 1,48] p = 0,1103	-16,40 % [-35,30 %; 2,40 %] p = 0,0873	0,15 [0,02; 1,39] p = 0,0958
Unmutiert	0/98 (0,0 %)	NA [NA; NA]	2/32 (6,3 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-6,30 % [-14,60 %; 2,10 %] p = 0,1441	NA [NA; NA] p = 0,9975
PT: Febrile Neutropenie (Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)), Subgruppe: Alter (Cut-Off 60 Jahre)								
< 60 Jahre	1/98 (1,0 %)	NA [NA; NA]	7/47 (14,9 %)	NA [NA; NA]	0,06 [0,01; 0,49] p = 0,0006	0,07 [0,01; 0,54] p = 0,0110	-13,90 % [-24,20 %; -3,50 %] p = 0,0087	0,06 [0,01; 0,48] p = 0,0084
≥ 60 Jahre	0/43 (0,0 %)	NA [NA; NA]	1/18 (5,6 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-5,60 % [-16,10 %; 5,00 %] p = 0,3035	NA [NA; NA] p = 0,9978

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
PT: Febrile Neutropenie (Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)), Subgruppe: Bulky Disease								
< 5 cm	1/86 (1,2 %)	NA [NA; NA]	5/37 (13,5 %)	NA [NA; NA]	0,07 [0,01; 0,67] p = 0,0037	0,09 [0,01; 0,71] p = 0,0228	-12,40 % [-23,60 %; -1,10 %] p = 0,0314	0,08 [0,01; 0,67] p = 0,0199
≥ 5 cm	0/51 (0,0 %)	NA [NA; NA]	2/25 (8,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-8,00 % [-18,60 %; 2,60 %] p = 0,1404	NA [NA; NA] p = 0,9968
PT: Febrile Neutropenie (Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)), Subgruppe: Beta-2 Mikroglobulin								
$\leq 3,5$ mg/L	1/80 (1,3 %)	NA [NA; NA]	3/35 (8,6 %)	NA [NA; NA]	0,14 [0,01; 1,35] p = 0,0496	0,15 [0,02; 1,35] p = 0,0903	-7,30 % [-16,90 %; 2,30 %] p = 0,1345	0,13 [0,01; 1,28] p = 0,0804
> 3,5 mg/L	0/61 (0,0 %)	NA [NA; NA]	5/30 (16,7 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-16,70 % [-30,00 %; -3,30 %] p = 0,0143	NA [NA; NA] p = 0,9950
PT: Febrile Neutropenie (Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)), Subgruppe: ECOG Status								
1-2	1/63 (1,6 %)	NA [NA; NA]	5/26 (19,2 %)	NA [NA; NA]	0,07 [0,01; 0,61] p = 0,0027	0,08 [0,01; 0,67] p = 0,0198	-17,60 % [-33,10 %; -2,20 %] p = 0,0253	0,07 [0,01; 0,60] p = 0,0152
0	0/78 (0,0 %)	NA [NA; NA]	3/39 (7,7 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-7,70 % [-16,10 %; 0,70 %] p = 0,0714	NA [NA; NA] p = 0,9960

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
PT: Hyperglykämie (Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)), Subgruppe: Alter (Cut-Off 65 Jahre)								
< 65 Jahre	6/136 (4,4 %)	NA [NA; NA]	4/62 (6,5 %)	NA [NA; NA]	0,67 [0,18; 2,46] p = 0,5443	0,68 [0,20; 2,34] p = 0,5444	-2,00 % [-9,10 %; 5,00 %] p = 0,5691	0,15 [0,02; 0,94] p = 0,0428
≥ 65 Jahre	0/5 (0,0 %)	NA [NA; NA]	0/3 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
PT: Hyperglykämie (Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)), Subgruppe: Ethnie								
Kaukasier	6/131 (4,6 %)	NA [NA; NA]	4/58 (6,9 %)	NA [NA; NA]	0,65 [0,18; 2,39] p = 0,5129	0,66 [0,20; 2,27] p = 0,5132	-2,30 % [-9,80 %; 5,10 %] p = 0,5417	0,14 [0,02; 0,91] p = 0,0394
Nicht-Kaukasier	0/10 (0,0 %)	NA [NA; NA]	0/7 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
PT: Hyperglykämie (Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)), Subgruppe: Hämoglobin Status								
> 110 g/L	4/119 (3,4 %)	NA [NA; NA]	4/57 (7,0 %)	NA [NA; NA]	0,46 [0,11; 1,91] p = 0,2772	0,48 [0,12; 1,85] p = 0,2850	-3,70 % [-11,00 %; 3,70 %] p = 0,3315	0,06 [0,01; 0,67] p = 0,0226
≤ 110 g/L	2/22 (9,1 %)	NA [NA; NA]	0/8 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	9,10 % [-2,90 %; 21,10 %] p = 0,1380	NA [NA; NA] NA

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
PT: Hyperglykämie (Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)), Subgruppe: RAI Stadium								
0/II	4/117 (3,4 %)	NA [NA; NA]	4/56 (7,1 %)	NA [NA; NA]	0,46 [0,11; 1,91] p = 0,2765	0,48 [0,12; 1,84] p = 0,2843	-3,70 % [-11,20 %; 3,80 %] p = 0,3308	0,06 [0,01; 0,67] p = 0,0224
III/IV	2/24 (8,3 %)	NA [NA; NA]	0/9 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	8,30 % [-2,70 %; 19,40 %] p = 0,1396	NA [NA; NA] NA
PT: Hyperglykämie (Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)), Subgruppe: High Risk: TP 53 mutiert oder Deletion 11q oder IGHV unmutiert								
Ja	5/102 (4,9 %)	NA [NA; NA]	1/32 (3,1 %)	NA [NA; NA]	1,60 [0,18; 14,20] p = 0,6727	1,57 [0,19; 12,94] p = 0,6758	1,80 % [-5,60 %; 9,10 %] p = 0,6352	0,11 [0,01; 2,62] p = 0,1743
Nein	1/39 (2,6 %)	NA [NA; NA]	3/33 (9,1 %)	NA [NA; NA]	0,26 [0,03; 2,66] p = 0,2316	0,28 [0,03; 2,58] p = 0,2628	-6,50 % [-17,50 %; 4,50 %] p = 0,2445	0,28 [0,03; 2,68] p = 0,2673
PT: Hyperglykämie (Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)), Subgruppe: Deletion 11q								
Ja	3/37 (8,1 %)	NA [NA; NA]	0/15 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	8,10 % [-0,70 %; 16,90 %] p = 0,0708	NA [NA; NA] NA
Nein	3/103 (2,9 %)	NA [NA; NA]	4/50 (8,0 %)	NA [NA; NA]	0,34 [0,07; 1,60] p = 0,1591	0,36 [0,09; 1,56] p = 0,1745	-5,10 % [-13,30 %; 3,10 %] p = 0,2235	0,12 [0,01; 1,06] p = 0,0562

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
PT: Hyperglykämie (Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)), Subgruppe: Geschlecht								
Männlich	6/101 (5,9 %)	NA [NA; NA]	3/45 (6,7 %)	NA [NA; NA]	0,88 [0,21; 3,71] p = 0,8667	0,89 [0,23; 3,40] p = 0,8661	-0,70 % [-9,30 %; 7,90 %] p = 0,8689	0,18 [0,03; 1,32] p = 0,0925
Weiblich	0/40 (0,0 %)	NA [NA; NA]	1/20 (5,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-5,00 % [-14,60 %; 4,60 %] p = 0,3049	NA [NA; NA] p = 0,9977
PT: Hyperglykämie (Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)), Subgruppe: IGHV Status								
Unmutiert	4/98 (4,1 %)	NA [NA; NA]	1/32 (3,1 %)	NA [NA; NA]	1,32 [0,14; 12,25] p = 0,8077	1,31 [0,15; 11,27] p = 0,8081	1,00 % [-6,20 %; 8,10 %] p = 0,7942	0,12 [0,01; 2,73] p = 0,1825
Mutiert	1/28 (3,6 %)	NA [NA; NA]	2/20 (10,0 %)	NA [NA; NA]	0,33 [0,03; 3,95] p = 0,3694	0,36 [0,04; 3,67] p = 0,3866	-6,40 % [-21,30 %; 8,40 %] p = 0,3957	0,35 [0,03; 3,92] p = 0,3946
PT: Hyperglykämie (Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)), Subgruppe: Alter (Cut-Off 60 Jahre)								
< 60 Jahre	5/98 (5,1 %)	NA [NA; NA]	3/47 (6,4 %)	NA [NA; NA]	0,79 [0,18; 3,45] p = 0,7527	0,80 [0,20; 3,20] p = 0,7519	-1,30 % [-9,50 %; 7,00 %] p = 0,7605	0,20 [0,03; 1,43] p = 0,1073
≥ 60 Jahre	1/43 (2,3 %)	NA [NA; NA]	1/18 (5,6 %)	NA [NA; NA]	0,41 [0,02; 6,85] p = 0,5217	0,42 [0,03; 6,33] p = 0,5298	-3,20 % [-14,70 %; 8,30 %] p = 0,5820	NA [NA; NA] p = 0,9966

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
PT: Hyperglykämie (Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)), Subgruppe: Bulky Disease								
≥ 5 cm	4/51 (7,8 %)	NA [NA; NA]	1/25 (4,0 %)	NA [NA; NA]	2,04 [0,22; 19,30] p = 0,5282	1,96 [0,23; 16,64] p = 0,5371	3,80 % [-6,80 %; 14,50 %] p = 0,4794	0,49 [0,03; 7,92] p = 0,6191
< 5 cm	2/86 (2,3 %)	NA [NA; NA]	3/37 (8,1 %)	NA [NA; NA]	0,27 [0,04; 1,69] p = 0,1380	0,29 [0,05; 1,65] p = 0,1612	-5,80 % [-15,10 %; 3,60 %] p = 0,2257	0,06 [0,00; 0,81] p = 0,0345
PT: Hyperglykämie (Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)), Subgruppe: Beta-2 Mikroglobulin								
> 3,5 mg/L	5/61 (8,2 %)	NA [NA; NA]	0/30 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	8,20 % [1,30 %; 15,10 %] p = 0,0196	NA [NA; NA] NA
≤ 3,5 mg/L	1/80 (1,3 %)	NA [NA; NA]	4/35 (11,4 %)	NA [NA; NA]	0,10 [0,01; 0,91] p = 0,0142	0,11 [0,01; 0,94] p = 0,0441	-10,20 % [-21,00 %; 0,60 %] p = 0,0652	NA [NA; NA] p = 0,9956
PT: Hyperglykämie (Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)), Subgruppe: ECOG Status								
0	4/78 (5,1 %)	NA [NA; NA]	1/39 (2,6 %)	NA [NA; NA]	2,05 [0,22; 19,02] p = 0,5198	2,00 [0,23; 17,30] p = 0,5289	2,60 % [-4,40 %; 9,50 %] p = 0,4708	0,50 [0,03; 8,05] p = 0,6225
1-2	2/63 (3,2 %)	NA [NA; NA]	3/26 (11,5 %)	NA [NA; NA]	0,25 [0,04; 1,60] p = 0,1213	0,28 [0,05; 1,55] p = 0,1437	-8,40 % [-21,40 %; 4,70 %] p = 0,2080	0,07 [0,01; 0,82] p = 0,0341

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
<p>a: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>b: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.</p> <p>c: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen. Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Rituximab an. p-Wert berechnet mittels Wald-Test.</p> <p>Abkürzungen: cm: Zentimeter; ECOG: <i>Eastern Cooperative Oncology Group Performance</i>; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; g: Gramm; HR: Hazard Ratio; IGHV: <i>Immunoglobulin heavy-chain variable region</i>; KI: Konfidenzintervall; l: Liter; mg: Milligramm; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: <i>Odds Ratio</i>; PT: <i>Preferred Term</i>; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte Ereignisse; vs.: <i>versus</i>.</p>								

Anhang 4-I: Tabellarische Darstellung zusätzlicher Ergebnisse der ITT- Studienpopulation für Subgruppenanalysen für die ECOG-E1912

Zusätzlich zu den in Abschnitt 4.3.1.3.2 präsentierten Ergebnissen werden in diesem Anhang 4-I für die ITT-Studienpopulation die Subgruppenanalysen mit positiver Interaktion für Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit dargestellt. Des Weiteren sind alle statistisch signifikanten Verträglichkeitsendpunkte auf System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT)-Ebene präsentiert.

Angaben zur medianen Zeit bis zum Ereignis erfolgen in der Zeiteinheit Monate. Die angewendeten statistischen Methoden der jeweiligen Subgruppenanalysen sind in Abschnitt 4.2.5.5 beschrieben.

Alle in Anhang 4-I dargestellten Tabellen beziehen sich auf die Referenzen (32, 33).

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

Subgruppenanalysen – Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität – Studienpopulation

Interaktionstests Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT

Anhang 4-I Tabelle 4-114: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität und Effektmodifikatoren – ECOG-E1912-Studie – Studienpopulation

Endpunkt^a																
Studie	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (< 60 Jahre vs. ≥ 60 Jahre)	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Ethnie (weiß vs. nicht weiß)	ECOG Status (0 vs. 1-2)	Rai Stadium (0-II vs. III-IV)	Hämoglobin (≤ 110 g/l vs. > 110 g/l)	Thrombozytenzahl (≤ 100 x 10 ⁹ vs. > 100 x 10 ⁹)	Deletion 11q (ja vs. nein)	Kreatinin Clearance (< 60 ml/min vs. ≥ 60 ml/min)	Bulky Disease (Lymphknotendurchmesser < 5 cm vs. ≥ 5 cm)	IGHV Status (unmutiert vs. mutiert)	Hohes Risiko: TP53 mutiert oder Deletion 11q oder IGHV unmutiert (ja vs. nein)	Beta2-Mikroglobulin (≤ 3,5 mg/l vs. > 3,5 mg/l)	TP 53 Status (mutiert vs. unmutiert vs. unbekannt)	
Gesamtüberleben, 1. Datenschnitt^b																
ECOG-E1912	0,9918	0,5168	0,9995	0,9915	0,0981	0,1812	0,533	0,7417	0,3863	0,9919	0,3058	0,0549	0,0946	0,9917	1,000	
Gesamtüberleben, 2. Datenschnitt^b																
ECOG-E1912	0,9031	0,3336	0,9877	0,5235	0,0670	0,4003	0,4460	0,7507	0,4216	0,4530	0,9398	0,4073	0,1318	0,2446	0,3895	
Progressionsfreies Überleben, 1. Datenschnitt^b																
ECOG-E1912	0,8643	0,5407	0,5918	0,2378	0,0896	0,3248	0,2075	0,8488	0,0992	0,9614	0,294	0,0345	0,0415	0,0653	0,9367	
Progressionsfreies Überleben, 2. Datenschnitt^b																
ECOG-E1912	0,3329	0,7791	0,4774	0,1981	0,0777	0,5713	0,2317	0,9167	0,4266	0,1201	0,2147	0,0930	0,0904	0,0132	0,8989	

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

Studie	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (< 60 Jahre vs. ≥ 60 Jahre)	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Ethnie (weiß vs. nicht weiß)	ECOG Status (0 vs. 1-2)	Rai Stadium (0-II vs. III-IV)	Hämoglobin (≤ 110 g/l vs. > 110 g/l)	Thrombozytenzahl (≤ 100 x 10 ⁹ vs. > 100 x 10 ⁹)	Deletion 11q (ja vs. nein)	Kreatinin Clearance (< 60 ml/min vs. ≥ 60 ml/min)	Bulky Disease (Lymphknotendurchmesser < 5 cm vs. ≥ 5cm)	IGHV Status (unmutiert vs. mutiert)	Hohes Risiko: TP53 mutiert oder Deletion 11q oder IGHV unmutiert (ja vs. nein)	Beta2-Mikroglobulin (≤ 3,5 mg/l vs. > 3,5 mg/l)	TP 53 Status (mutiert vs. unmutiert vs. unbekannt)
Endpunkt^a															
Gesamtansprechen ^c															
ECOG-E1912	0,1357	0,0047	0,7457	0,638	0,3699	0,1025	0,0945	0,8188	0,8413	0,9428	0,7674	0,1049	0,3615	0,7603	0,0553
FACT-Leu TOI Veränderung zur Baseline nach 12 Monaten ^d															
ECOG-E1912	0,3755	0,3163	0,0203	0,5616	0,321	0,0312	0,2044	0,0174	0,0396	0,4066	0,7345	0,8488	0,4522	0,0479	0,5209
FACT-Leu TOI Veränderung zur Baseline über den gesamten Studienverlauf ^d															
ECOG-E1912	0,304	0,2392	0,0077	0,5983	0,5934	0,0125	0,239	0,0109	0,0572	0,3391	0,8756	0,4275	0,6639	0,0948	0,2493
FACT-LeuS - Veränderung zur Baseline nach 12 Monaten ^d															
ECOG-E1912	0,3854	0,3291	0,0224	0,539	0,3189	0,0301	0,211	0,0157	0,0375	0,4147	0,7328	0,827	0,4501	0,0493	0,5414
FACT-LeuS - Veränderung zur Baseline über den gesamten Studienverlauf ^d															
ECOG-E1912	0,3755	0,3163	0,0203	0,5616	0,321	0,0312	0,2044	0,0174	0,0396	0,4066	0,7345	0,8488	0,4522	0,0479	0,5209

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

Studie	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (< 60 Jahre vs. ≥ 60 Jahre)	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Ethnie (weiß vs. nicht weiß)	ECOG Status (0 vs. 1-2)	Rai Stadium (0-II vs. III-IV)	Hämoglobin (≤ 110 g/l vs. > 110 g/l)	Thrombozytenzahl (≤ 100 x 10 ⁹ vs. > 100 x 10 ⁹)	Deletion 11q (ja vs. nein)	Kreatinin Clearance (< 60 ml/min vs. ≥ 60 ml/min)	Bulky Disease (Lymphknotendurchmesser < 5 cm vs. ≥ 5cm)	IGHV Status (unmutiert vs. mutiert)	Hohes Risiko: TP53 mutiert oder Deletion 11q oder IGHV unmutiert (ja vs. nein)	Beta2-Mikroglobulin (≤ 3,5 mg/l vs. > 3,5 mg/l)	TP 53 Status (mutiert vs. unmutiert vs. unbekannt)
FACT-FWB - Veränderung zur Baseline nach 12 Monaten ^d															
ECOG-E1912	0,5702	0,0518	0,0221	0,6427	0,5873	0,0089	0,3154	0,0109	0,0405	0,2824	0,6383	0,0329	0,7301	0,1562	0,2132
FACT-FWB - Veränderung zur Baseline über den gesamten Studienverlauf ^d															
ECOG-E1912	0,5484	0,0503	0,0192	0,5973	0,5949	0,009	0,2937	0,0133	0,0416	0,2676	0,6562	0,0284	0,6991	0,1561	0,1992
FACT-PWB - Veränderung zur Baseline nach 12 Monaten ^d															
ECOG-E1912	0,176	0,8594	0,1443	0,517	0,9802	0,0361	0,4104	0,0788	0,7717	0,7261	0,8025	0,6551	0,9165	0,5488	0,3718
FACT-PWB - Veränderung zur Baseline über den gesamten Studienverlauf ^d															
ECOG-E1912	0,1496	0,9286	0,1081	0,6054	0,9774	0,0365	0,3641	0,0919	0,8403	0,6659	0,7963	0,6338	0,9282	0,505	0,3339

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

<p>Endpunkt^a Studie</p> <p style="text-align: center;">Geschlecht (männlich vs. weiblich)</p> <p style="text-align: center;">Alter (< 60 Jahre vs. ≥ 60 Jahre)</p> <p style="text-align: center;">Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)</p> <p style="text-align: center;">Ethnie (weiß vs. nicht weiß)</p> <p style="text-align: center;">ECOG Status (0 vs. 1-2)</p> <p style="text-align: center;">Rai Stadium (0-II vs. III-IV)</p> <p style="text-align: center;">Hämoglobin (≤ 110 g/l vs. > 110 g/l)</p> <p style="text-align: center;">Thrombozytenzahl (≤ 100 x 10⁹ vs. > 100 x 10⁹)</p> <p style="text-align: center;">Deletion 11q (ja vs. nein)</p> <p style="text-align: center;">Kreatinin Clearance (< 60 ml/min vs. ≥ 60 ml/min)</p> <p style="text-align: center;">Bulky Disease (Lymphknotendurchmesser < 5 cm vs. ≥ 5cm)</p> <p style="text-align: center;">IGHV Status (unmutiert vs. mutiert)</p> <p style="text-align: center;">Hohes Risiko: TP53 mutiert oder Deletion 11q oder IGHV unmutiert (ja vs. nein)</p> <p style="text-align: center;">Beta2-Mikroglobulin (≤ 3,5 mg/l vs. > 3,5 mg/l)</p> <p style="text-align: center;">TP 53 Status (mutiert vs. unmutiert vs. unbekannt)</p>
<p>a: ITT-Population b: Unstratifiziertes Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlungsarm, Subgruppenvariable und Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppe. Es wird der p-Wert des Typ III Sum of Square-Tests des Interaktionsterms dargestellt. c: Logistisches Regressions-Modell mit Behandlungsarm, Subgruppenvariable und Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppe. Es wird der p-Wert des Typ III Sum of Square-Tests des Interaktionsterms dargestellt. d: Unstratifizierte MMRM-Methode mit Basiswert, Behandlungsarm und Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppe.</p> <p>Abkürzungen: cm: Zentimeter; ECOG: <i>Eastern Cooperative Oncology Group Performance</i>; FACT-LeuS: <i>Functional Assessment of Cancer Therapy – Leukemia-specific Subscale</i>; FWB: <i>Functional Well-being</i>; g: Gramm; IGHV: <i>Immunoglobulin heavy-chain variable region</i>; l: Liter; mg: Milligramm; PWB: <i>Physical Well-being</i>; TOI: <i>Total Outcome Index</i>; vs.: <i>versus</i>.</p>

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

Morbidität – Progressionsfreies Überleben, 1. Datenschnitt – RCTAnhang 4-I Tabelle 4-115: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *PFS*, 1. *Datenschnitt* – ECOG-E1912-Studie – Studienpopulation

Subgruppe ^a	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c
Progressionsfreies Überleben, Subgruppe: IGHV Status					
Mutiert	10/69 (14,5 %)	49,38 [49,38; NA]	7/43 (16,3 %)	NA [NA; NA]	0,74 [0,28; 2,00] p = 0,5549
Unmutiert	22/210 (10,5 %)	NA [NA; NA]	23/71 (32,4 %)	NA [30,88; NA]	0,23 [0,13; 0,42] p < 0,0001
Progressionsfreies Überleben, Subgruppe: High Risk: TP 53 mutiert oder Deletion 11q oder IGHV unmutiert					
Ja	24/230 (10,4 %)	NA [49,38; NA]	26/83 (31,3 %)	NA [31,90; NA]	0,23 [0,13; 0,40] p < 0,0001
Nein	17/124 (13,7 %)	NA [NA; NA]	18/92 (19,6 %)	47,15 [47,15; NA]	0,57 [0,29; 1,11] p = 0,0961
<p>a: 1. Datenschnitt b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen. Ein HR < 1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Rituximab an. p-Wert berechnet mittels Wald-Test.</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; IGHV: <i>Immunoglobulin heavy-chain variable region</i>; KI: Konfidenzintervall; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; PFS: Progressionsfreies Überleben (<i>Progression-free Survival</i>).</p>					

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

Morbidität – Progressionsfreies Überleben, 2. Datenschnitt – RCT

Anhang 4-I Tabelle 4-116: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *PFS*, 2. *Datenschnitt* – ECOG-E1912-Studie – Studienpopulation

Subgruppe ^a	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c
Progressionsfreies Überleben, Subgruppe: Beta-2 Mikroglobulin					
≤ 3,5 mg/L	28/171 (16,4 %)	NA [NA; NA]	17/91 (18,7 %)	NA [NA; NA]	0,65 [0,35; 1,18] p = 0,1572
> 3,5 mg/L	29/180 (16,1 %)	NA [NA; NA]	36/84 (42,9 %)	45,47 [34,92; NA]	0,26 [0,16; 0,42] p < 0,0001
<p>a: 2. Datenschnitt b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. b: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen. Ein HR < 1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Rituximab an. p-Wert berechnet mittels Wald-Test. Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; PFS: Progressionsfreies Überleben (<i>Progression-free Survival</i>).</p>					

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

Morbidität – Gesamtansprechen – RCT

Anhang 4-I Tabelle 4-117: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; Endpunkt *Gesamtansprechen* – ECOG-E1912-Studie – Studienpopulation

Subgruppe	Ibrutinib + Rituximab	FCR	Ibrutinib + Rituximab vs. FCR		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95%-KI] p-Wert ^a	RR [95%-KI] p-Wert ^a	RD [95%-KI] p-Wert ^a
<i>Gesamtansprechen, Subgruppe: Alter (Cut-Off 60 Jahre)</i>					
< 60	207/209 (99,0 %)	88/105 (83,8 %)	19,99 [4,52; 88,38] p < 0,0001	1,18 [1,08; 1,29] p = 0,0001	15,20 % [8,10 %; 22,40 %] p < 0,0001
≥ 60	136/145 (93,8 %)	62/70 (88,6 %)	1,95 [0,72; 5,29] p = 0,1847	1,06 [0,96; 1,16] p = 0,2323	5,20 % [-3,20 %; 13,60 %] p = 0,2244
<p>a: <i>Odds Ratio</i> (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI und p-Wert) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. Ein OR/RR > 1 bzw. eine RD > 0 zeigen einen Vorteil für Ibrutinib + Rituximab an.</p> <p>Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; OR: <i>Odds Ratio</i>; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko.</p>					

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität – FACT-Leu – RCTAnhang 4-I Tabelle 4-118: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *FACT-Leu TOI* – Veränderung zur Baseline nach 12 Monaten – ECOG-E1912-Studie – Studienpopulation

Subgruppe	Kategorie	Ibrutinib + Rituximab				FCR				Ibrutinib + Rituximab vs. FCR		
		Baseline MW (SD)	LS MW (SE)	N ^a	Veränderung zu Baseline (SE)	Baseline MW (SD)	LS MW (SE)	N ^a	Veränderung zu Baseline (SE)	Differenz LS MW [95 %-KI] p-Wert ^b	Hedges'g [95 %-KI]	p-Wert Interaktion ^c
Alter (Cut-Off 65 Jahre)	< 65	93,15 (19,68)	100,73 (0,72)	276	7,02 (0,78)	91,69 (17,84)	102,84 (1,14)	105	9,16 (1,23)	-2,14 [-4,99; 0,71] p = 0,1407	-0,17 [-0,39; 0,06]	0,0097
	≥ 65	95,06 (17,83)	104,53 (1,69)	39	7,25 (1,82)	99,81 (14,82)	93,96 (3,06)	11	-2,81 (3,31)	10,06 [2,54; 17,57] p = 0,0092	0,88 [0,18; 1,57]	
RAI Stadium	0/I/II	92,13 (20,32)	97,63 (0,91)	177	4,82 (0,99)	91,07 (17,72)	103,05 (1,39)	72	9,80 (1,51)	-4,97 [-8,51; -1,44] p = 0,0059	-0,38 [-0,66; -0,10]	0,0120
	III/IV	94,94 (18,25)	105,72 (0,96)	138	9,80 (1,01)	94,77 (17,52)	100,29 (1,65)	44	5,38 (1,74)	4,43 [0,47; 8,38] p = 0,0283	0,37 [0,03; 0,71]	
Thrombozyten Status	≤ 100 x 10 ⁹ /L	94,22 (18,21)	105,67 (1,29)	65	10,63 (1,34)	95,95 (16,32)	98,65 (1,84)	32	4,26 (1,93)	6,36 [1,74; 10,99] p = 0,0072	0,58 [0,15; 1,01]	0,0086
	> 100 x 10 ⁹ /L	93,15 (19,80)	99,93 (0,77)	250	6,09 (0,84)	91,50 (18,02)	103,42 (1,28)	84	9,39 (1,38)	-3,30 [-6,47; -0,14] p = 0,0410	-0,25 [-0,50; -0,00]	

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

Subgruppe	Kategorie	Ibrutinib + Rituximab				FCR				Ibrutinib + Rituximab vs. FCR		
		Baseline MW (SD)	LS MW (SE)	N ^a	Veränderung zu Baseline (SE)	Baseline MW (SD)	LS MW (SE)	N ^a	Veränderung zu Baseline (SE)	Differenz LS MW [95 %-KI] p-Wert ^b	Hedges'g [95 %-KI]	p-Wert Interaktion ^c
Deletion 11q	Ja	92,78 (19,78)	101,25 (1,43)	73	7,63 (1,53)	92,11 (18,10)	95,56 (2,36)	25	2,03 (2,52)	5,61 [-0,20; 11,41] p = 0,0584	0,43 [-0,03; 0,89]	0,0532
	Nein	93,47 (19,43)	101,23 (0,76)	240	7,05 (0,82)	92,72 (17,63)	103,75 (1,20)	91	9,61 (1,29)	-2,56 [-5,56; 0,44] p = 0,0948	-0,20 [-0,45; 0,04]	
Beta-2 Mikroglobulin	≤ 3,5 mg/L	93,14 (19,65)	97,97 (1,01)	149	4,73 (1,09)	90,70 (18,88)	100,62 (1,58)	58	7,44 (1,69)	-2,71 [-6,66; 1,25] p = 0,1793	-0,20 [-0,51; 0,10]	0,0991
	> 3,5 mg/L	93,39 (19,39)	104,12 (0,88)	163	9,37 (0,95)	94,65 (16,13)	103,36 (1,45)	58	8,63 (1,55)	0,73 [-2,85; 4,31] p = 0,6879	0,06 [-0,24; 0,36]	

a: Probanden mit einem Basiswert und einem Wert zu Monat 12 einbezogen.

b: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgte anhand der Mixed-Effect Model Repeated Measure-Methode (MMRM). Als Korrelationsstruktur wurde eine compound symmetry-Matrix zugrunde gelegt.

c: Unstratifizierte MMRM-Methode mit Basiswert, Behandlungsarm und Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppe.

Abkürzungen: FACT: *Functional Assessment of Cancer Therapy*; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; FWB: *Functional Well-being*; LS MW: Differenzen der Kleinsten-Quadrat-Mittelwerte (*Least Square Mean Differences*); MW: Mittelwert; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (*Standard Deviation*); SE: Standardfehler (*Standard Error*); TOI: *Total Outcome Index*; vs.: *versus*.

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

Anhang 4-I Tabelle 4-119: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *FACT-Leu TOI* – Veränderung zur Baseline über gesamte Studiendauer – ECOG-E1912-Studie – Studienpopulation

Subgruppe	Kategorie	Ibrutinib + Rituximab				FCR				Ibrutinib + Rituximab vs. FCR		
		Baseline MW (SD)	N ^a	LS MW (SE)	Veränderung zu Baseline (SE)	N ^a	Baseline MW (SD)	LS MW (SE)	Veränderung zu Baseline (SE)	Differenz LS MW [95 %-KI] p-Wert ^b	Hedges'g [95%-KI]	p-Wert Interaktion ^c
Alter (Cut-Off 65 Jahre)	< 65	93,15 (19,68)	308	99,84 (0,52)	7,04 (0,64)	145	91,69 (17,84)	100,93 (0,79)	8,50 (0,98)	-1,47 [-3,76; 0,82] p = 0,2087	-0,13 [-0,33; 0,07]	0,0077
	≥ 65	95,06 (17,83)	43	103,29 (1,23)	7,17 (1,53)	18	99,81 (14,82)	97,76 (2,01)	-0,51 (2,67)	7,68 [1,52; 13,83] p = 0,0154	0,73 [0,16; 1,29]	
RAI Stadium	0/I/II	92,13 (20,32)	195	97,78 (0,65)	5,68 (0,80)	96	91,07 (17,72)	100,39 (0,96)	8,66 (1,21)	NA [NA; NA] p = 0,0398	-0,26 [-0,51; - 0,01]	0,0125
	III/IV	94,94 (18,25)	156	103,42 (0,68)	8,70 (0,83)	67	94,77 (17,52)	100,96 (1,09)	6,18 (1,38)	NA [NA; NA] p = 0,1185	0,23 [-0,05; 0,52]	
Thrombozyten Status	≤ 100 x 10 ⁹ /L	94,22 (18,21)	76	103,46 (0,82)	9,63 (0,98)	40	95,95 (16,32)	99,56 (1,18)	5,23 (1,45)	4,39 [0,95; 7,84] p = 0,0130	0,50 [0,11; 0,89]	0,0109
	> 100 x 10 ⁹ /L	93,15 (19,80)	275	99,34 (0,56)	6,37 (0,70)	123	91,50 (18,02)	101,01 (0,88)	8,35 (1,12)	-1,98 [-4,56; 0,60] p = 0,1322	-0,17 [-0,38; 0,05]	

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

Subgruppe	Kategorie	Ibrutinib + Rituximab				FCR				Ibrutinib + Rituximab vs. FCR		
		Baseline MW (SD)	N ^a	LS MW (SE)	Veränderung zu Baseline (SE)	N ^a	Baseline MW (SD)	LS MW (SE)	Veränderung zu Baseline (SE)	Differenz LS MW [95 %-KI] p-Wert ^b	Hedges'g [95%-KI]	p-Wert Interaktion ^c
<p>a: Probanden mit einem Basiswert und mindestens einem Post-Basislinienwert einbezogen.</p> <p>b: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgte anhand der Mixed-Effect Model Repeated Measure-Methode (MMRM). Als Korrelationsstruktur wurde eine compound symmetry-Matrix zugrunde gelegt.</p> <p>c: Unstratifizierte MMRM-Methode mit Basiswert, Behandlungsarm und Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppe.</p> <p>Abkürzungen: FACT: <i>Functional Assessment of Cancer Therapy</i>; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; FWB: <i>Functional Well-being</i>; LS MW: Differenzen der Kleinsten-Quadrat-Mittelwerte (<i>Least Square Mean Differences</i>); MW: Mittelwert; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (<i>Standard Deviation</i>); SE: Standardfehler (<i>Standard Error</i>); TOI: <i>Total Outcome Index</i>; vs.: <i>versus</i>.</p>												

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

Anhang 4-I Tabelle 4-120: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *FACT-LeuS* – Veränderung zur Baseline nach 12 Monaten – ECOG-E1912-Studie – Studienpopulation

Subgruppe	Kategorie	Ibrutinib + Rituximab				FCR				Ibrutinib + Rituximab vs. FCR		
		Baseline MW (SD)	LS MW (SE)	N ^a	Veränderung zu Baseline (SE)	Baseline MW (SD)	LS MW (SE)	N ^a	Veränderung zu Baseline (SE)	Differenz LS MW [95 %-KI] p-Wert ^b	Hedges'g [95%-KI]	p-Wert Interaktion ^c
Alter (Cut-Off 65 Jahre)	< 65	49,48 (10,60)	54,95 (0,40)	278	5,26 (0,42)	48,80 (9,98)	56,23 (0,63)	105	6,59 (0,67)	-1,33 [-2,88; 0,21] p = 0,0906	-0,19 [-0,42; 0,03]	0,0224
	≥ 65	49,70 (10,12)	56,85 (1,00)	39	5,87 (1,06)	52,50 (8,27)	51,04 (1,76)	12	0,51 (1,90)	5,36 [1,03; 9,68] p = 0,0155	0,80 [0,13; 1,47]	
RAI Stadium	0/II	48,89 (10,80)	53,11 (0,50)	177	3,87 (0,53)	48,51 (9,78)	56,24 (0,77)	73	6,82 (0,82)	-2,95 [-4,86; -1,03] p = 0,0026	-0,42 [-0,69; - 0,14]	0,0301
	III/IV	50,28 (10,17)	57,81 (0,53)	140	7,15 (0,56)	50,19 (9,95)	54,80 (0,93)	44	4,72 (0,96)	2,43 [0,24; 4,61] p = 0,0294	0,37 [0,03; 0,71]	
Thrombozyten Status	≤ 100 x 10 ⁹ /L	49,73 (9,86)	57,91 (0,72)	67	7,86 (0,75)	50,44 (9,66)	54,02 (1,04)	32	4,26 (1,08)	3,60 [1,01; 6,20] p = 0,0065	0,58 [0,15; 1,01]	0,0157
	> 100 x 10 ⁹ /L	49,45 (10,72)	54,43 (0,42)	250	4,65 (0,45)	48,80 (9,92)	56,38 (0,71)	85	6,62 (0,75)	-1,96 [-3,68; -0,24] p = 0,0253	-0,28 [-0,52; - 0,03]	
Deletion 11q	Ja	48,91 (10,05)	54,77 (0,79)	74	5,58 (0,85)	48,39 (10,37)	52,23 (1,30)	25	3,01 (1,39)	2,58 [-0,62; 5,77] p = 0,1138	0,35 [-0,10; 0,81]	0,0375
	Nein	49,65 (10,71)	55,33 (0,42)	241	5,33 (0,44)	49,44 (9,73)	56,66 (0,67)	92	6,78 (0,70)	-1,45 [-3,08; 0,18] p = 0,0819	-0,21 [-0,45; 0,03]	

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

Subgruppe	Kategorie	Ibrutinib + Rituximab				FCR				Ibrutinib + Rituximab vs. FCR		
		Baseline MW (SD)	LS MW (SE)	N ^a	Veränderung zu Baseline (SE)	Baseline MW (SD)	LS MW (SE)	N ^a	Veränderung zu Baseline (SE)	Differenz LS MW [95 %-KI] p-Wert ^b	Hedges'g [95%-KI]	p-Wert Interaktion ^c
Beta-2 Mikroglobulin	≤ 3,5 mg/L	49,59 (10,51)	53,56 (0,55)	150	4,12 (0,59)	47,83 (10,58)	55,33 (0,86)	59	5,93 (0,91)	-1,81 [-3,93; 0,32] p = 0,0952	-0,25 [-0,56; 0,05]	0,0493
	> 3,5 mg/L	49,30 (10,61)	56,71 (0,50)	164	6,60 (0,53)	50,73 (8,80)	56,06 (0,82)	58	6,06 (0,86)	0,54 [-1,45; 2,52] p = 0,5963	0,08 [-0,22; 0,38]	

a: Probanden mit einem Basiswert und einem Wert zu Monat 12 einbezogen.

b: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgte anhand der Mixed-Effect Model Repeated Measure-Methode (MMRM). Als Korrelationsstruktur wurde eine compound symmetry-Matrix zugrunde gelegt.

c: Unstratifizierte MMRM-Methode mit Basiswert, Behandlungsarm und Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppe.

Abkürzungen: FACT-LeuS: *Functional Assessment of Cancer Therapy – Leukemia-specific Subscale*; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; FWB: *Functional Well-being*; LS MW: Differenzen der Kleinsten-Quadrat-Mittelwerte (*Least Square Mean Differences*); MW: Mittelwert; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (*Standard Deviation*); SE: Standardfehler (*Standard Error*); TOI: *Total Outcome Index*; vs.: *versus*.

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

Anhang 4-I Tabelle 4-121: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *FACT-LeuS* – Veränderung zur Baseline über gesamte Studiendauer – ECOG-E1912-Studie – Studienpopulation

Subgruppe	Kategorie	Ibrutinib + Rituximab				FCR				Ibrutinib + Rituximab vs. FCR		
		Baseline MW (SD)	N ^a	LS MW (SE)	Veränderung zu Baseline (SE)	N ^a	Baseline MW (SD)	LS MW (SE)	Veränderung zu Baseline (SE)	Differenz LS MW [95 %-KI] p-Wert ^b	Hedges'g [95%-KI]	p-Wert Interaktion ^c
Alter (Cut-Off 65 Jahre)	< 65	49,48 (10,60)	308	54,27 (0,28)	5,21 (0,34)	146	48,80 (9,98)	54,86 (0,42)	6,05 (0,52)	-0,84 [-2,04; 0,37] p = 0,1732	-0,14 [-0,34; 0,06]	0,0203
	≥ 65	49,70 (10,12)	43	55,76 (0,70)	5,59 (0,87)	18	52,50 (8,27)	53,30 (1,16)	2,28 (1,52)	3,30 [-0,19; 6,80] p = 0,0635	0,55 [-0,01; 1,11]	
RAI Stadium	0/II	48,89 (10,80)	195	53,17 (0,35)	4,46 (0,42)	96	48,51 (9,78)	54,48 (0,51)	5,99 (0,63)	-1,53 [-3,02; -0,04] p = 0,0442	-0,26 [-0,50; - 0,01]	0,0312
	III/IV	50,28 (10,17)	156	56,09 (0,37)	6,22 (0,45)	68	50,19 (9,95)	55,03 (0,59)	5,27 (0,74)	0,95 [-0,75; 2,65] p = 0,2731	0,16 [-0,12; 0,45]	
Thrombozyten Status	≤ 100 x 10 ⁹ /L	49,73 (9,86)	76	56,04 (0,46)	6,78 (0,55)	41	50,44 (9,66)	54,24 (0,65)	4,74 (0,81)	2,04 [0,12; 3,97] p = 0,0374	0,41 [0,03; 0,79]	0,0174
	> 100 x 10 ⁹ /L	49,45 (10,72)	275	54,00 (0,30)	4,84 (0,37)	123	48,80 (9,92)	54,86 (0,47)	5,95 (0,59)	-1,11 [-2,47; 0,24] p = 0,1067	-0,18 [-0,39; 0,03]	
Deletion 11q	Ja	48,91 (10,05)	78	54,35 (0,58)	5,86 (0,71)	36	48,39 (10,37)	53,01 (0,91)	3,98 (1,12)	1,88 [-0,74; 4,51] p = 0,1571	0,29 [-0,10; 0,69]	0,0396
	Nein	49,65 (10,71)	271	54,47 (0,29)	5,12 (0,35)	128	49,44 (9,73)	55,16 (0,43)	6,13 (0,54)	-1,01 [-2,27; 0,25] p = 0,1160	-0,17 [-0,38; 0,04]	

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

Subgruppe	Kategorie	Ibrutinib + Rituximab				FCR				Ibrutinib + Rituximab vs. FCR		
		Baseline MW (SD)	N ^a	LS MW (SE)	Veränderung zu Baseline (SE)	N ^a	Baseline MW (SD)	LS MW (SE)	Veränderung zu Baseline (SE)	Differenz LS MW [95 %-KI] p-Wert ^b	Hedges'g [95%-KI]	p-Wert Interaktion ^c
Beta-2 Mikroglobulin	≤ 3,5 mg/L	49,59 (10,51)	169	53,51 (0,37)	4,53 (0,46)	86	47,83 (10,58)	54,58 (0,55)	6,05 (0,68)	-1,52 [-3,13; 0,08] p = 0,0630	-0,25 [-0,51; 0,01]	0,0479
	> 3,5 mg/L	49,30 (10,61)	179	55,37 (0,35)	6,11 (0,43)	78	50,73 (8,80)	54,78 (0,56)	5,30 (0,69)	0,81 [-0,79; 2,41] p = 0,3219	0,14 [-0,13; 0,40]	

a: Probanden mit einem Basiswert und mindestens einem Post-Basislinienwert einbezogen.
 b: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgte anhand der Mixed-Effect Model Repeated Measure-Methode (MMRM). Als Korrelationsstruktur wurde eine compound symmetry-Matrix zugrunde gelegt.
 c: Unstratifizierte MMRM-Methode mit Basiswert, Behandlungsarm und Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppe.
 Abkürzungen: FACT-LeuS: *Functional Assessment of Cancer Therapy – Leukemia-specific Subscale*; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; FWB: *Functional Well-being*; LS MW: Differenzen der Kleinsten-Quadrat-Mittelwerte (*Least Square Mean Differences*); MW: Mittelwert; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (*Standard Deviation*); SE: Standardfehler (*Standard Error*); TOI: *Total Outcome Index*; vs.: *versus*.

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

Anhang 4-I Tabelle 4-122: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *FACT-FWB* – Veränderung zur Baseline nach 12 Monaten – ECOG-E1912-Studie – Studienpopulation

Subgruppe	Kategorie	Ibrutinib + Rituximab				FCR				Ibrutinib + Rituximab vs. FCR		
		Baseline MW (SD)	LS MW (SE)	N ^a	Veränderung zu Baseline (SE)	Baseline MW (SD)	LS MW (SE)	N ^a	Veränderung zu Baseline (SE)	Differenz LS MW [95 %-KI] p-Wert ^b	Hedges'g [95 %-KI]	p-Wert Interaktion ^c
Alter (Cut-Off 65 Jahre)	< 65	20,62 (5,76)	21,94 (0,23)	281	1,26 (0,25)	20,04 (5,16)	22,49 (0,36)	107	1,79 (0,39)	-0,54 [-1,45; 0,38] p = 0,2506	-0,13 [-0,35; 0,09]	0,0221
	≥ 65	20,90 (5,20)	22,84 (0,55)	39	1,45 (0,60)	22,15 (4,75)	20,14 (0,97)	12	-1,18 (1,05)	2,63 [0,23; 5,04] p = 0,0318	0,69 [0,03; 1,36]	
RAI Stadium	0/I/II	20,45 (5,85)	21,22 (0,28)	178	0,72 (0,30)	19,89 (5,20)	22,67 (0,42)	74	2,05 (0,46)	1,33 [-2,42; -0,24] p = 0,0171	-0,33 [-0,60; - 0,06]	0,0089
	III/IV	20,91 (5,49)	23,08 (0,32)	142	1,95 (0,34)	20,85 (5,05)	21,65 (0,56)	45	0,73 (0,59)	1,21 [-0,14; 2,56] p = 0,0777	0,30 [-0,04; 0,63]	
Thrombozyten Status	≤ 100 x 10 ⁹ /L	20,69 (5,61)	22,75 (0,47)	67	1,91 (0,50)	21,02 (4,77)	21,05 (0,67)	33	0,33 (0,71)	1,58 [-0,13; 3,28] p = 0,0698	0,39 [-0,04; 0,81]	0,0109
	>100 x 10 ⁹ /L	20,64 (5,73)	21,84 (0,24)	253	1,10 (0,26)	20,04 (5,26)	22,75 (0,39)	86	1,93 (0,43)	-0,83 [-1,81; 0,15] p = 0,0976	-0,20 [-0,45; 0,04]	
Deletion 11q	Ja	20,95 (6,17)	22,60 (0,41)	75	1,53 (0,44)	20,36 (4,97)	20,46 (0,69)	25	-0,60 (0,74)	2,13 [0,44; 3,83] p = 0,0140	0,56 [0,10; 1,01]	0,0405
	Nein	20,54 (5,57)	21,92 (0,25)	243	1,27 (0,27)	20,26 (5,21)	22,73 (0,39)	94	2,06 (0,42)	-0,79 [-1,77; 0,20] p = 0,1163	-0,19 [-0,43; 0,05]	

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

Subgruppe	Kategorie	Ibrutinib + Rituximab				FCR				Ibrutinib + Rituximab vs. FCR		
		Baseline MW (SD)	LS MW (SE)	N ^a	Veränderung zu Baseline (SE)	Baseline MW (SD)	LS MW (SE)	N ^a	Veränderung zu Baseline (SE)	Differenz LS MW [95 %-KI] p-Wert ^b	Hedges'g [95%-KI]	p-Wert Interaktion ^c
IGHV Status	Mutiert	20,20 (5,90)	22,56 (0,48)	59	1,78 (0,52)	20,88 (5,17)	20,75 (0,62)	35	0,09 (0,67)	1,69 [0,02; 3,37] p = 0,0471	0,42 [-0,00; 0,84]	0,0329
	Unmutiert	20,56 (5,82)	22,00 (0,27)	191	1,51 (0,30)	19,86 (5,32)	22,73 (0,52)	50	2,13 (0,56)	-0,62 [-1,87; 0,63] p = 0,3276	-0,15 [-0,46; 0,16]	

a: Probanden mit einem Basiswert und einem Wert zu Monat 12 einbezogen.

b: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgte anhand der Mixed-Effect Model Repeated Measure-Methode (MMRM). Als Korrelationsstruktur wurde eine compound symmetry-Matrix zugrunde gelegt.

c: Unstratifizierte MMRM-Methode mit Basiswert, Behandlungsarm und Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppe.

Abkürzungen: FACT: *Functional Assessment of Cancer Therapy*; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; FWB: *Functional Well-being*; IGHV: *Immunoglobulin heavy-chain variable region*; LS MW: Differenzen der Kleinsten-Quadrat-Mittelwerte (*Least Square Mean Differences*); MW: Mittelwert; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (*Standard Deviation*); SE: Standardfehler (*Standard Error*); vs.: *versus*.

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

Anhang 4-I Tabelle 4-123: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *FACT-FWB* – Veränderung zur Baseline über gesamte Studiendauer – ECOG-E1912-Studie – Studienpopulation

Subgruppe	Kategorie	Ibrutinib + Rituximab				FCR				Ibrutinib + Rituximab vs. FCR		
		Baseline MW (SD)	N ^a	LS MW (SE)	Veränderung zu Baseline (SE)	N ^a	Baseline MW (SD)	LS MW (SE)	Veränderung zu Baseline (SE)	Differenz LS MW [95 %-KI] p-Wert ^b	Hedges'g [95%-KI]	p-Wert Interaktion ^c
Alter (Cut-Off 65 Jahre)	< 65	20,62 (5,76)	309	21,72 (0,16)	1,18 (0,20)	145	20,04 (5,16)	22,08 (0,24)	1,65 (0,30)	-0,47 [-1,17; 0,24] p = 0,1967	-0,13 [-0,33; 0,07]	0,0192
	≥ 65	20,90 (5,20)	43	22,55 (0,40)	1,43 (0,49)	19	22,15 (4,75)	21,06 (0,63)	-0,60 (0,82)	2,03 [0,14; 3,92] p = 0,0357	0,61 [0,06; 1,16]	
RAI Stadium	0/I/II	20,45 (5,85)	196	21,25 (0,20)	0,88 (0,24)	97	19,89 (5,20)	22,12 (0,29)	1,89 (0,36)	-1,01 [-1,87; -0,15] p = 0,0212	-0,29 [-0,54; -0,05]	0,0090
	III/IV	20,91 (5,49)	156	22,53 (0,21)	1,61 (0,26)	67	20,85 (5,05)	21,79 (0,35)	0,81 (0,44)	0,79 [-0,20; 1,79] p = 0,1184	0,23 [-0,05; 0,52]	
Thrombozyten Status	≤ 100 x 10 ⁹ /L	20,69 (5,61)	76	22,45 (0,30)	1,82 (0,35)	40	21,02 (4,77)	21,35 (0,43)	0,55 (0,52)	1,27 [0,03; 2,50] p = 0,0442	0,40 [0,01; 0,79]	0,0133
	> 100 x 10 ⁹ /L	20,64 (5,73)	276	21,64 (0,17)	1,05 (0,21)	124	20,04 (5,26)	22,19 (0,26)	1,70 (0,34)	-0,65 [-1,43; 0,12] p = 0,0978	-0,18 [-0,40; 0,03]	
Deletion 11q	Ja	20,95 (6,17)	78	22,44 (0,30)	1,59 (0,37)	35	20,36 (4,97)	21,56 (0,47)	0,40 (0,60)	1,18 [-0,20; 2,57] p = 0,0939	0,35 [-0,05; 0,75]	0,0416
	Nein	20,54 (5,57)	272	21,66 (0,17)	1,17 (0,21)	129	20,26 (5,21)	22,07 (0,26)	1,69 (0,32)	-0,53 [-1,28; 0,23] p = 0,1701	-0,15 [-0,36; 0,06]	

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

Subgruppe	Kategorie	Ibrutinib + Rituximab				FCR				Ibrutinib + Rituximab vs. FCR		
		Baseline MW (SD)	N ^a	LS MW (SE)	Veränderung zu Baseline (SE)	N ^a	Baseline MW (SD)	LS MW (SE)	Veränderung zu Baseline (SE)	Differenz LS MW [95 %-KI] p-Wert ^b	Hedges'g [95%-KI]	p-Wert Interaktion ^c
IGHV Status	Mutiert	20,20 (5,90)	69	22,11 (0,32)	1,60 (0,39)	43	20,88 (5,17)	21,05 (0,41)	0,30 (0,51)	1,29 [0,03; 2,56] p = 0,0453	0,39 [0,01; 0,78]	0,0284
	Unmutiert	20,56 (5,82)	208	21,81 (0,19)	1,51 (0,23)	67	19,86 (5,32)	22,25 (0,35)	2,02 (0,43)	-0,51 [-1,47; 0,47] p = 0,3063	-0,15 [-0,42; 0,13]	

a: Probanden mit einem Basiswert und mindestens einem Post-Basislinienwert einbezogen.

b: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgte anhand der Mixed-Effect Model Repeated Measure-Methode (MMRM). Als Korrelationsstruktur wurde eine compound symmetry-Matrix zugrunde gelegt.

c: Unstratifizierte MMRM-Methode mit Basiswert, Behandlungsarm und Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppe.

Abkürzungen: FACT: *Functional Assessment of Cancer Therapy*; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; FWB: *Functional Well-being*; IGHV: *Immunoglobulin heavy-chain variable region*; LS MW: Differenzen der Kleinsten-Quadrat-Mittelwerte (*Least Square Mean Differences*); MW: Mittelwert; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (*Standard Deviation*); SE: Standardfehler (*Standard Error*); vs.: *versus*.

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

Anhang 4-I Tabelle 4-124: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *FACT-PWB* – Veränderung zur Baseline nach 12 Monaten – ECOG-E1912-Studie – Studienpopulation

Subgruppe	Kategorie	Ibrutinib + Rituximab				FCR				Ibrutinib + Rituximab vs. FCR		
		Baseline MW (SD)	LS MW (SE)	N ^a	Veränderung zu Baseline (SE)	Baseline MW (SD)	LS MW (SE)	N ^a	Veränderung zu Baseline (SE)	Differenz LS MW [95 %-KI] p-Wert ^b	Hedges'g [95%-KI]	p-Wert Interaktion ^c
RAI Stadium	0/I/II	22,68 (5,46)	23,25 (0,28)	178	0,29 (0,30)	22,73 (4,80)	24,16 (0,42)	75	1,12 (0,45)	-0,82 [-1,88; 0,23] p = 0,1265	-0,21 [-0,48; 0,06]	0,0361
	III/IV	23,75 (4,49)	24,84 (0,26)	142	0,78 (0,28)	23,67 (3,77)	24,11 (0,44)	45	0,15 (0,47)	0,62 [-0,45; 1,70] p = 0,2547	0,19 [-0,14; 0,53]	

a: Probanden mit einem Basiswert und einem Wert zu Monat 12 einbezogen.

b: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgte anhand der Mixed-Effect Model Repeated Measure-Methode (MMRM). Als Korrelationsstruktur wurde eine compound symmetry-Matrix zugrunde gelegt.

c: Unstratifizierte MMRM-Methode mit Basiswert, Behandlungsarm und Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppe.

Abkürzungen: FACT: *Functional Assessment of Cancer Therapy*; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; LS MW: Differenzen der Kleinsten-Quadrat-Mittelwerte (*Least Square Mean Differences*); MW: Mittelwert; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; PWB: *Physical Well-being*; SD: Standardabweichung (*Standard Deviation*); SE: Standardfehler (*Standard Error*); vs.: *versus*.

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

Anhang 4-I Tabelle 4-125: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *FACT-PWB* – Veränderung zur Baseline über gesamte Studiendauer – ECOG-E1912-Studie – Studienpopulation

Subgruppe	Kategorie	Ibrutinib + Rituximab				FCR				Ibrutinib + Rituximab vs. FCR		
		Baseline MW (SD)	N ^a	LS MW (SE)	Veränderung zu Baseline (SD)	N ^a	Baseline MW (SD)	LS MW (SE)	Veränderung zu Baseline (SD)	Differenz LS MW [95 %-KI] p-Wert ^b	Hedges'g [95%-KI]	p-Wert Interaktion ^c
RAI Stadium	0/I/II	22,68 (5,46)	196	23,27 (0,19)	0,39 (0,24)	97	22,73 (4,80)	23,80 (0,28)	0,96 (0,35)	-0,58 [-1,42; 0,26] p = 0,1739	-0,17 [-0,41; 0,07]	0,0365
	III/IV	23,75 (4,49)	156	24,81 (0,18)	0,89 (0,22)	67	23,67 (3,77)	24,17 (0,29)	0,14 (0,37)	0,75 [-0,09; 1,60] p = 0,0804	0,26 [-0,03; 0,55]	

a: Probanden mit einem Basiswert und mindestens einem Post-Basislinienwert einbezogen.

b: Die Berechnung der mittleren Veränderungen erfolgte anhand der Mixed-Effect Model Repeated Measure-Methode (MMRM). Als Korrelationsstruktur wurde eine compound symmetry-Matrix zugrunde gelegt.

c: Unstratifizierte MMRM-Methode mit Basiswert, Behandlungsarm und Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppe.

Abkürzungen: FACT: *Functional Assessment of Cancer Therapy*; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; LS MW: Differenzen der Kleinsten-Quadrat-Mittelwerte (*Least Square Mean Differences*); MW: Mittelwert; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; PWB: *Physical Well-being*; SD: Standardabweichung (*Standard Deviation*); SE: Standardfehler (*Standard Error*); vs.: *versus*.

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

Subgruppenanalysen – Sicherheit und Verträglichkeit – Studienpopulation

Interaktionstests Sicherheit und Verträglichkeit – RCT

Anhang 4-I Tabelle 4-126: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für unerwünschte Ereignisse und Effektmodifikatoren – ECOG-E1912-Studie – Studienpopulation

Endpunkt Studie ^a	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (< 60 Jahre vs. ≥ 60 Jahre)	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Ethnie (weiß vs. nicht weiß)	ECOG Status (0 vs. 1-2)	Rai Stadium (0-II vs. III-IV)	Hämoglobin (≤ 110 g/l vs. > 110 g/l)	Thrombozytenzahl (≤ 100 x 10 ⁹ vs. > 100 x 10 ⁹)	Deletion 11q (ja vs. nein)	Kreatinin Clearance (< 60 ml/min vs. ≥ 60 ml/min)	Bulky Disease (Lymphknotendurchmesser < 5 cm vs. ≥ 5cm)	IGHV Status (unmutiert vs. mutiert)	Hohes Risiko: TP53 mutiert oder Deletion 11q oder IGHV unmutiert (ja vs. nein)	Beta2-Mikroglobulin (≤ 3,5 mg/l vs. > 3,5 mg/l)	TP 53 Status (mutiert vs. unmutiert vs. unbekannt)
Jegliche unerwünschten Ereignisse															
ECOG-E1912	0,7668	0,6445	0,9244	0,7695	0,5405	0,9702	0,6703	0,8333	0,936	0,8957	0,8294	0,9306	0,9888	0,6531	0,9983
Schwere unerwünschten Ereignisse (CTCAE ≥ 3)															
ECOG-E1912	0,3749	0,5333	0,3272	0,7842	0,5612	0,96	0,6341	0,7885	0,8165	0,5199	0,8056	0,9127	0,4432	0,7635	0,532
Unerwünschten Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (jegliche Komponente)															
ECOG-E1912	0,7506	0,7201	0,3668	0,5831	0,5000	0,6060	0,0281	0,7458	0,4070	0,4324	0,2774	0,3686	0,1363	0,1994	0,8677

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

Endpunkt Studie ^a	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Alter (< 60 Jahre vs. ≥ 60 Jahre)	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Ethnie (weiß vs. nicht weiß)	ECOG Status (0 vs. 1-2)	Rai Stadium (0-II vs. III-IV)	Hämoglobin (≤ 110 g/l vs. > 110 g/l)	Thrombozytenzahl (≤ 100 x 10 ⁹ vs. > 100 x 10 ⁹)	Deletion 11q (ja vs. nein)	Kreatinin Clearance (< 60 ml/min vs. ≥ 60 ml/min)	Bulky Disease (Lymphknotendurchmesser < 5 cm vs. ≥ 5 cm)	IGHV Status (unmutiert vs. mutiert)	Hohes Risiko: TP53 mutiert oder Deletion 11q oder IGHV unmutiert (ja vs. nein)	Beta2-Mikroglobulin (≤ 3,5 mg/l vs. > 3,5 mg/l)	TP 53 Status (mutiert vs. unmutiert vs. unbekannt)
Unerwünschten Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)															
ECOG-E1912	0,8806	0,8327	0,8813	0,9907	0,5592	0,6672	0,3172	0,8408	0,5984	0,3291	0,9873	0,7845	0,4626	0,4227	0,9930
Jegliche unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (schwere Blutungen)															
ECOG-E1912	0,992	0,9923	0,9917	0,9934	0,9901	0,9938	0,9929	0,9925	0,9929	0,9928	0,5884	0,9999	0,5832	0,993	0,7416
Schwere unerwünschten Ereignisse (CTCAE ≥ 3) von besonderem Interesse (schwere Blutungen)															
ECOG-E1912	0,9924	0,9926	0,9925	0,9932	0,9936	0,9942	0,9933	0,992	0,9927	0,9932	0,825	0,9999	0,7344	0,9934	0,8909
<p>a: Unstratifiziertes Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlungsarm, Subgruppenvariable und Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppe. Es wird der p-Wert des Typ III Sum of Square-Tests des Interaktionsterms dargestellt.</p> <p>Abkürzungen: cm: Zentimeter; CTCAE: <i>Common Terminology Criteria of Adverse Events</i>; ECOG: <i>Eastern Cooperative Oncology Group Performance</i>; g: Gramm; IGHV: <i>Immunoglobulin heavy-chain variable region</i>; l: Liter; mg: Milligramm; UE: unerwünschte Ereignisse; vs.: <i>versus</i>.</p>															

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

Anhang 4-I Tabelle 4-127: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Unerwünschten Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (jegliche Komponente)* – ECOG-E1912-Studie – Studienpopulation

Subgruppe ^a	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c
Unerwünschten Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (jegliche Komponente), Subgruppe: Hämoglobin					
≤ 110 g/L	9/113 (8,0 %)	NA [NA; NA]	14/47 (29,8 %)	NA [NA; NA]	0,08 [0,025; 0,254] p < 0,0001
> 110 g/L	26/234 (11,1 %)	NA [NA; NA]	16/109 (14,7 %)	NA [NA; NA]	0,218 [0,095; 0,499] p = 0,0003
<p>a: 2. Datenschnitt b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. b: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen. Ein HR < 1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Rituximab an. p-Wert berechnet mittels Wald-Test. Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population;</p>					

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

Unerwünschte Ereignisse auf SOC und PT Ebene – Studienpopulation

Anhang 4-I Tabelle 4-128: Detaildarstellung der statistisch signifikant verschiedenen *jedlichen unerwünschten Ereignisse* mit einer Häufigkeit von $\geq 10\%$ oder bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm nach der Klassifikation SOC und PT – ECOG-E1912-Studie – Studienpopulation

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	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	334/352 (94,9 %)	0,953 [NA; NA]	150/158 (94,9 %)	0,953 [NA; NA]	0,990 [0,421; 2,327] p = 0,9809	0,999 [0,957; 1,044] p = 0,9809	-0,1 % [-4,2 %; 4,1 %] p = 0,9809	0,815 [0,671; 0,991] p = 0,0408
Lymphozytenzahl erhöht	264/352 (75,0 %)	1,873 [NA; NA]	63/158 (39,9 %)	NA [NA; NA]	4,524 [3,034; 6,745] p < 0,0001	1,881 [1,539; 2,299] p < 0,0001	35,1 % [26,3 %; 44,0 %] p < 0,0001	1,956 [1,484; 2,578] p < 0,0001
Thrombozytenzahl vermindert	215/352 (61,1 %)	3,713 [2,793; 6,472]	122/158 (77,2 %)	1,873 [0,953; 1,873]	0,463 [0,302; 0,711] p = 0,0004	0,791 [0,702; 0,891] p = 0,0001	-16,1 % [-24,4 %; -7,8 %] p = 0,0001	0,578 [0,460; 0,726] p < 0,0001
Neutrophilenzahl erniedrigt	188/352 (53,4 %)	15,671 [10,152; 43,269]	105/158 (66,5 %)	2,793 [1,873; 3,713]	0,579 [0,391; 0,856] p = 0,0059	0,804 [0,693; 0,932] p = 0,0037	-13,0 % [-22,1 %; -4,0 %] p = 0,0046	0,435 [0,337; 0,561] p < 0,0001
Aspartataminotransferase erhöht	103/352 (29,3 %)	NA [NA; NA]	46/158 (29,1 %)	NA [NA; NA]	1,007 [0,666; 1,522] p = 0,9730	1,005 [0,750; 1,347] p = 0,9730	0,1 % [-8,4 %; 8,7 %] p = 0,9730	0,524 [0,357; 0,768] p = 0,0009

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
Leukozytenzahl erniedrigt	98/352 (27,8 %)	NA [NA; NA]	121/158 (76,6 %)	1,873 [1,873; 2,793]	0,118 [0,076; 0,182] p < 0,0001	0,364 [0,301; 0,439] p < 0,0001	-48,7 % [-56,8 %; - 40,6 %] p < 0,0001	0,082 [0,058; 0,117] p < 0,0001
Lymphozytenzahl erniedrigt	96/352 (27,3 %)	NA [NA; NA]	125/158 (79,1 %)	1,873 [1,873; 2,793]	0,099 [0,063; 0,155] p < 0,0001	0,345 [0,286; 0,416] p < 0,0001	-51,8 % [-59,7 %; - 44,0 %] p < 0,0001	0,087 [0,061; 0,122] p < 0,0001
Alaninaminotransferase erhöht	64/352 (18,2 %)	NA [NA; NA]	30/158 (19,0 %)	NA [NA; NA]	0,948 [0,586; 1,534] p = 0,8284	0,958 [0,648; 1,416] p = 0,8279	-0,8 % [-8,1 %; 6,5 %] p = 0,8293	0,525 [0,327; 0,842] p = 0,0076
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	54/352 (15,3 %)	NA [NA; NA]	30/158 (19,0 %)	NA [NA; NA]	0,773 [0,473; 1,265] p = 0,3051	0,808 [0,539; 1,211] p = 0,3020	-3,6 % [-10,8 %; 3,5 %] p = 0,3196	0,398 [0,239; 0,662] p = 0,0004
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort								
Gesamte SOC	308/352 (87,5 %)	1,873 [NA; NA]	138/158 (87,3 %)	0,953 [NA; NA]	1,014 [0,576; 1,786] p = 0,9603	1,002 [0,933; 1,076] p = 0,9603	0,2 % [-6,1 %; 6,4 %] p = 0,9603	0,702 [0,570; 0,863] p = 0,0008
Ermüdung	281/352 (79,8 %)	1,873 [1,873; 2,793]	123/158 (77,8 %)	1,873 [0,953; 1,873]	1,126 [0,713; 1,778] p = 0,6104	1,025 [0,929; 1,131] p = 0,6165	2,0 % [-5,7 %; 9,7 %] p = 0,6146	0,728 [0,585; 0,905] p = 0,0043
Fieber	96/352 (27,3 %)	NA [NA; NA]	43/158 (27,2 %)	NA [NA; NA]	1,003 [0,658; 1,529] p = 0,9892	1,002 [0,737; 1,362] p = 0,9892	0,1 % [-8,3 %; 8,4 %] p = 0,9892	0,436 [0,289; 0,657] p < 0,0001

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
Schüttelfrost	38/352 (10,8 %)	NA [NA; NA]	27/158 (17,1 %)	NA [NA; NA]	0,587 [0,344; 1,001] p = 0,0490	0,632 [0,400; 0,997] p = 0,0485	-6,3 % [-13,0 %; 0,4 %] p = 0,0658	0,414 [0,244; 0,705] p = 0,0012
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts								
Diarrhoe	187/352 (53,1 %)	18,431 [10,152; 46,029]	42/158 (26,6 %)	NA [NA; NA]	3,130 [2,077; 4,718] p < 0,0001	1,999 [1,515; 2,637] p < 0,0001	26,5 % [17,9 %; 35,2 %] p < 0,0001	1,612 [1,144; 2,272] p = 0,0063
Übelkeit	141/352 (40,1 %)	NA [NA; NA]	101/158 (63,9 %)	1,873 [0,953; 2,793]	0,377 [0,256; 0,556] p < 0,0001	0,627 [0,527; 0,745] p < 0,0001	-23,9 % [-32,9 %; -14,8 %] p < 0,0001	0,364 [0,276; 0,480] p < 0,0001
Erbrechen	62/352 (17,6 %)	NA [NA; NA]	44/158 (27,8 %)	NA [NA; NA]	0,554 [0,356; 0,863] p = 0,0085	0,632 [0,451; 0,887] p = 0,0078	-10,2 % [-18,3 %; -2,2 %] p = 0,0126	0,319 [0,206; 0,493] p < 0,0001
Obstipation	61/352 (17,3 %)	NA [NA; NA]	50/158 (31,6 %)	NA [NA; NA]	0,453 [0,293; 0,699] p = 0,0003	0,548 [0,396; 0,757] p = 0,0003	-14,3 % [-22,6 %; -6,1 %] p = 0,0007	0,314 [0,208; 0,475] p < 0,0001
Dyspepsie	50/352 (14,2 %)	NA [NA; NA]	5/158 (3,2 %)	NA [NA; NA]	5,066 [1,980; 12,965] p = 0,0002	4,489 [1,825; 11,040] p = 0,0011	11,0 % [6,5 %; 15,6 %] p < 0,0001	3,481 [1,372; 8,832] p = 0,0086

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	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	268/352 (76,1 %)	1,873 [NA; NA]	129/158 (81,6 %)	0,953 [0,953; 1,873]	0,717 [0,448; 1,149] p = 0,1664	0,933 [0,849; 1,025] p = 0,1463	-5,5 % [-13,0 %; 2,0 %] p = 0,1500	0,773 [0,625; 0,956] p = 0,0176
Anämie	251/352 (71,3 %)	1,873 [NA; NA]	127/158 (80,4 %)	0,953 [0,953; 1,873]	0,607 [0,385; 0,957] p = 0,0307	0,887 [0,801; 0,982] p = 0,0209	-9,1 % [-16,9 %; - 1,3 %] p = 0,0224	0,701 [0,564; 0,871] p = 0,0013
Leukozytose	58/352 (16,5 %)	NA [NA; NA]	7/158 (4,4 %)	NA [NA; NA]	4,256 [1,896; 9,551] p = 0,0002	3,719 [1,737; 7,964] p = 0,0007	12,0 % [7,0 %; 17,1 %] p < 0,0001	3,457 [1,572; 7,603] p = 0,0020
Febrile Neutropenie	8/352 (2,3 %)	NA [NA; NA]	25/158 (15,8 %)	NA [NA; NA]	0,124 [0,054; 0,281] p < 0,0001	0,144 [0,066; 0,311] p < 0,0001	-13,6 % [-19,4 %; - 7,7 %] p < 0,0001	0,082 [0,033; 0,205] p < 0,0001
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen								
Gesamte SOC	264/352 (75,0 %)	3,713 [2,793; 4,632]	66/158 (41,8 %)	NA [4,632; NA]	4,182 [2,810; 6,224] p < 0,0001	1,795 [1,479; 2,179] p < 0,0001	33,2 % [24,3 %; 42,1 %] p < 0,0001	1,515 [1,149; 1,997] p = 0,0032
Arthralgie	144/352 (40,9 %)	NA [34,990; NA]	15/158 (9,5 %)	NA [NA; NA]	6,600 [3,722; 11,703] p < 0,0001	4,309 [2,620; 7,087] p < 0,0001	31,4 % [24,5 %; 38,3 %] p < 0,0001	2,831 [1,640; 4,885] p = 0,0002

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	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	82/352 (23,3 %)	NA [NA; NA]	10/158 (6,3 %)	NA [NA; NA]	4,495 [2,263; 8,929] p < 0,0001	3,681 [1,962; 6,905] p < 0,0001	17,0 % [11,1 %; 22,8 %] p < 0,0001	2,056 [1,041; 4,062] p = 0,0380
Muskelspasmen	42/352 (11,9 %)	NA [NA; NA]	2/158 (1,3 %)	NA [NA; NA]	10,568 [2,525; 44,226] p < 0,0001	9,426 [2,310; 38,457] p = 0,0018	10,7 % [6,9 %; 14,5 %] p < 0,0001	5,437 [1,291; 22,895] p = 0,0210
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen								
Hyperglykämie	103/352 (29,3 %)	NA [NA; NA]	37/158 (23,4 %)	NA [NA; NA]	1,353 [0,877; 2,088] p = 0,1719	1,250 [0,902; 1,730] p = 0,1797	5,8 % [-2,3 %; 14,0 %] p = 0,1592	0,654 [0,434; 0,986] p = 0,0427
Hyperurikämie	65/352 (18,5 %)	NA [NA; NA]	7/158 (4,4 %)	NA [NA; NA]	4,886 [2,186; 10,918] p < 0,0001	4,168 [1,956; 8,883] p = 0,0002	14,0 % [8,9 %; 19,2 %] p < 0,0001	2,790 [1,259; 6,182] p = 0,0115
Appetit vermindert	53/352 (15,1 %)	NA [NA; NA]	31/158 (19,6 %)	NA [NA; NA]	0,726 [0,445; 1,185] p = 0,1993	0,767 [0,514; 1,147] p = 0,1962	-4,6 % [-11,8 %; 2,7 %] p = 0,2162	0,510 [0,318; 0,818] p = 0,0052
Hypokaliämie	44/352 (12,5 %)	NA [NA; NA]	17/158 (10,8 %)	NA [NA; NA]	1,185 [0,654; 2,146] p = 0,5758	1,162 [0,686; 1,968] p = 0,5773	1,7 % [-4,2 %; 7,7 %] p = 0,5657	0,506 [0,267; 0,956] p = 0,0357

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	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								
Infektion der oberen Atemwege	102/352 (29,0 %)	NA [NA; NA]	30/158 (19,0 %)	NA [NA; NA]	1,741 [1,100; 2,756] p = 0,0173	1,526 [1,063; 2,190] p = 0,0218	10,0 % [2,3 %; 17,7 %] p = 0,0114	0,409 [0,249; 0,673] p = 0,0004
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums								
Gesamte SOC	203/352 (57,7 %)	15,671 [10,152; 23,951]	73/158 (46,2 %)	5,684 [4,632; NE]	1,586 [1,088; 2,314] p = 0,0164	1,248 [1,032; 1,510] p = 0,0226	11,5 % [2,1 %; 20,8 %] p = 0,0160	0,746 [0,561; 0,991] p = 0,0432
Husten	111/352 (31,5 %)	NA [NA; NA]	39/158 (24,7 %)	NA [NA; NA]	1,405 [0,918; 2,151] p = 0,1168	1,278 [0,934; 1,747] p = 0,1249	6,9 % [-1,4 %; 15,1 %] p = 0,1054	0,542 [0,359; 0,816] p = 0,0034
Dyspnoe	76/352 (21,6 %)	NA [NA; NA]	33/158 (20,9 %)	NA [NA; NA]	1,043 [0,658; 1,652] p = 0,8576	1,034 [0,719; 1,486] p = 0,8578	0,7 % [-7,0 %; 8,4 %] p = 0,8568	0,589 [0,377; 0,919] p = 0,0197
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen								
Kontusion	115/352 (32,7 %)	NA [NA; NA]	6/158 (3,8 %)	NA [NA; NA]	12,293 [5,277; 28,635] p < 0,0001	8,603 [3,869; 19,128] p < 0,0001	28,9 % [23,1 %; 34,6 %] p < 0,0001	5,894 [2,568; 13,529] p < 0,0001
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	33/352 (9,4 %)	NA [NA; NA]	40/158 (25,3 %)	NA [NA; NA]	0,305 [0,184; 0,507] p < 0,0001	0,370 [0,243; 0,564] p < 0,0001	-15,9 % [-23,4 %; -8,5 %] p < 0,0001	0,314 [0,197; 0,501] p < 0,0001

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
Psychiatrische Erkrankungen								
Gesamte SOC	111/352 (31,5 %)	NA [NA; NA]	45/158 (28,5 %)	NA [NA; NA]	1,157 [0,766; 1,747] p = 0,4894	1,107 [0,828; 1,481] p = 0,4930	3,1 % [-5,5 %; 11,6 %] p = 0,4839	0,690 [0,478; 0,997] p = 0,0482
Schlaflosigkeit	55/352 (15,6 %)	NA [NA; NA]	30/158 (19,0 %)	NA [NA; NA]	0,790 [0,484; 1,291] p = 0,3466	0,823 [0,550; 1,232] p = 0,3436	-3,4 % [-10,6 %; 3,8 %] p = 0,3598	0,552 [0,345; 0,885] p = 0,0136
Erkrankungen der Nieren und Harnwege								
Gesamte SOC	95/352 (27,0 %)	NA [NA; NA]	31/158 (19,6 %)	NA [NA; NA]	1,514 [0,958; 2,394] p = 0,0747	1,376 [0,960; 1,970] p = 0,0820	7,4 % [-0,4 %; 15,1 %] p = 0,0619	0,603 [0,383; 0,949] p = 0,0288
<p>a: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>b: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, unstratifiziert.</p> <p>c: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen, unstratifiziert. Ein HR < 1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Rituximab an. p-Wert berechnet mittels Wald-Test.</p> <p>Abkürzungen: FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class.</p>								

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

Anhang 4-I Tabelle 4-129: Detaildarstellung der statistisch signifikant verschiedenen *schweren unerwünschten Ereignisse* (CTCAE ≥ 3) mit einer Häufigkeit von $\geq 10\%$ oder bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm nach der Klassifikation SOC und PT – ECOG-E1912-Studie – Studienpopulation

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI] ^a	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	261/352 (74,1 %)	1,873 [NA; NA]	135/158 (85,4 %)	0,953 [0,953; 1,873]	0,489 [0,296; 0,808] p = 0,0047	0,868 [0,794; 0,949] p = 0,0018	-11,3 % [-18,4 %; -4,1 %] p = 0,0020	0,699 [0,566; 0,864] 0,0009
Lymphozytenzahl erhöht	204/352 (58,0 %)	1,873 [NA; NA]	49/158 (31,0 %)	NA [NA; NA]	3,066 [2,059; 4,565] p < 0,0001	1,869 [1,457; 2,397] p < 0,0001	26,9 % [18,1 %; 35,8 %] p < 0,0001	1,897 [1,389; 2,592] < 0,0001
Neutrophilenzahl erniedrigt	114/352 (32,4 %)	NA [NA; NA]	71/158 (44,9 %)	NA [4,632; NA]	0,587 [0,399; 0,862] p = 0,0065	0,721 [0,573; 0,906] p = 0,0051	-12,6 % [-21,7 %; -3,4 %] p = 0,0073	0,397 [0,288; 0,548] < 0,0001
Lymphozytenzahl erniedrigt	34/352 (9,7 %)	NA [NA; NA]	106/158 (67,1 %)	3,713 [2,793; 3,713]	0,052 [0,032; 0,085] p < 0,0001	0,144 [0,103; 0,202] p < 0,0001	-57,4 % [-65,4 %; -49,5 %] p < 0,0001	0,054 [0,033; 0,086] < 0,0001
Leukozytenzahl erniedrigt	21/352 (6,0 %)	NA [NA; NA]	64/158 (40,5 %)	NA [5,552; NA]	0,093 [0,054; 0,160] p < 0,0001	0,147 [0,093; 0,232] p < 0,0001	-34,5 % [-42,6 %; -26,5 %] p < 0,0001	0,043 [0,021; 0,089] < 0,0001
Thrombozytenzahl vermindert	17/352 (4,8 %)	NA [NA; NA]	28/158 (17,7 %)	NA [NA; NA]	0,236 [0,125; 0,445] p < 0,0001	0,273 [0,154; 0,483] p < 0,0001	-12,9 % [-19,3 %; -6,5 %] p < 0,0001	0,197 [0,103; 0,378] < 0,0001

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI] ^a	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	82/352 (23,3 %)	NA [NA; NA]	51/158 (32,3 %)	NA [NA; NA]	0,637 [0,421; 0,965] p = 0,0328	0,722 [0,537; 0,969] p = 0,0302	-9,0 % [-17,5 %; -0,5 %] p = 0,0389	0,638 [0,447; 0,911] 0,0133
Leukozytose	58/352 (16,5 %)	NA [NA; NA]	7/158 (4,4 %)	NA [NA; NA]	4,256 [1,896; 9,551] p = 0,0002	3,719 [1,737; 7,964] p = 0,0007	12,0 % [7,0 %; 17,1 %] p < 0,0001	3,457 [1,572; 7,603] 0,0020
Anämie	24/352 (6,8 %)	NA [NA; NA]	28/158 (17,7 %)	NA [NA; NA]	0,340 [0,190; 0,608] p = 0,0002	0,385 [0,231; 0,642] p = 0,0003	-10,9 % [-17,4 %; -4,4 %] p = 0,0010	0,322 [0,183; 0,567] < 0,0001
Febrile Neutropenie	7/352 (2,0 %)	NA [NA; NA]	25/158 (15,8 %)	NA [NA; NA]	0,108 [0,046; 0,256] p < 0,0001	0,126 [0,056; 0,284] p < 0,0001	-13,8 % [-19,7 %; -8,0 %] p < 0,0001	0,082 [0,033; 0,205] < 0,0001
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen								
Gesamte SOC	42/352 (11,9 %)	NA [NA; NA]	18/158 (11,4 %)	NA [NA; NA]	1,054 [0,586; 1,896] p = 0,8613	1,047 [0,623; 1,760] p = 0,8614	0,5 % [-5,5 %; 6,5 %] p = 0,8602	0,513 [0,276; 0,952] 0,0343
Infektionen und parasitäre Erkrankungen								
Gesamte SOC	38/352 (10,8 %)	NA [NA; NA]	14/158 (8,9 %)	NA [NA; NA]	1,245 [0,654; 2,370] p = 0,5048	1,218 [0,680; 2,183] p = 0,5069	1,9 % [-3,6 %; 7,4 %] p = 0,4898	0,402 [0,192; 0,842] 0,0157

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI] ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c
<p>a: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>b: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, unstratifiziert.</p> <p>c: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen, unstratifiziert. Ein HR < 1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Rituximab an. p-Wert berechnet mittels Wald-Test.</p> <p>Abkürzungen: CTCAE: <i>Common Terminology Criteria of Adverse Events</i>; FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: <i>Odds Ratio</i>; PT: <i>Preferred Term</i>; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: <i>System Organ Class</i>.</p>								

Bei jeglichen unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse sowie schweren unerwünschten Ereignisse (CTCAE ≥ 3) von besonderem Interesse und bei unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten bzw. irgendeine Komponente) nach der Klassifikation SOC und PT wurden keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede beobachtet.

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

Anhang 4-I Tabelle 4-130: Detaildarstellung der *unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (alle Komponenten)* nach der Klassifikation SOC und PT – ECOG-E1912-Studie – Studienpopulation

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
Herzerkrankungen								
Gesamte SOC	3/352 (0,9 %)	NA [NA; NA]	0/158 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,90 % [-0,10 %; 1,80 %] p = 0,0819	NA [NA; NA] NA
Akutes Koronarsyndrom	1/352 (0,3 %)	NA [NA; NA]	0/158 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p = 0,3166	NA [NA; NA] NA
Palpitationen	1/352 (0,3 %)	NA [NA; NA]	0/158 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p = 0,3166	NA [NA; NA] NA
Tachykardie ventrikulär	1/352 (0,3 %)	NA [NA; NA]	0/158 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p = 0,3166	NA [NA; NA] NA

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	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	1/352 (0,3 %)	NA [NA; NA]	6/158 (3,8 %)	NA [NA; NA]	0,07 [0,01; 0,60] p = 0,0016	0,07 [0,01; 0,62] p = 0,0160	-3,50 % [-6,50 %; - 0,50 %] p = 0,0231	0,07 [0,01; 0,59] p = 0,0146
Anämie	1/352 (0,3 %)	NA [NA; NA]	4/158 (2,5 %)	NA [NA; NA]	0,11 [0,01; 0,99] p = 0,0173	0,11 [0,01; 1,00] p = 0,0496	-2,20 % [-4,80 %; 0,30 %] p = 0,0794	0,11 [0,01; 0,95] p = 0,0445
Febrile Neutropenie	0/352 (0,0 %)	NA [NA; NA]	1/158 (0,6 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,60 % [-1,90 %; 0,60 %] p = 0,3158	NA [NA; NA] p = 0,9977
Hämolyse	0/352 (0,0 %)	NA [NA; NA]	2/158 (1,3 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,30 % [-3,00 %; 0,50 %] p = 0,1547	NA [NA; NA] p = 0,9968
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts								
Gesamte SOC	1/352 (0,3 %)	NA [NA; NA]	0/158 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p = 0,3166	NA [NA; NA] NA
Kolitis	1/352 (0,3 %)	NA [NA; NA]	0/158 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p = 0,3166	NA [NA; NA] NA

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	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	1/352 (0,3 %)	NA [NA; NA]	17/158 (10,8 %)	NA [NA; NA]	0,02 [0,00; 0,18] p<0,0001	0,03 [0,00; 0,20] p = 0,0004	-10,50 % [-15,30 %; - 5,60 %] p<0,0001	0,02 [0,00; 0,17] p = 0,0003
Lymphozytenzahl erhöht	1/352 (0,3 %)	NA [NA; NA]	0/158 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30 % [-0,30 %; - 0,80 %] p = 0,3166	NA [NA; NA] NA
Neutrophilenzahl erniedrigt	1/352 (0,3 %)	NA [NA; NA]	10/158 (6,3 %)	NA [NA; NA]	0,04 [0,01; 0,33] p<0,0001	0,04 [0,01; 0,35] p = 0,0030	-6,00 % [-9,90 %; - 2,20 %] p = 0,0020	0,04 [0,01; 0,31] p = 0,0020
Thrombozytenzahl vermindert	1/352 (0,3 %)	NA [NA; NA]	13/158 (8,2 %)	NA [NA; NA]	0,03 [0,00; 0,24] p<0,0001	0,04 [0,01; 0,26] p = 0,0011	-7,90 % [-12,30 %; - 3,60 %] p = 0,0003	0,03 [0,00; 0,24] p = 0,0008
Lymphozytenzahl erniedrigt	0/352 (0,0 %)	NA [NA; NA]	3/158 (1,9 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,90 % [-4,00 %; - 0,20 %] p = 0,0803	NA [NA; NA] p = 0,9963
Leukozytenzahl erniedrigt	0/352 (0,0 %)	NA [NA; NA]	4/158 (2,5 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-2,50 % [-5,00 %; - 0,10 %] p = 0,0428	NA [NA; NA] p = 0,9957

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	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	1/352 (0,3 %)	NA [NA; NA]	0/158 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p = 0,3166	NA [NA; NA] NA
Schluckauf	1/352 (0,3 %)	NA [NA; NA]	0/158 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p = 0,3166	NA [NA; NA] NA
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort								
Gesamte SOC	0/352 (0,0 %)	NA [NA; NA]	3/158 (1,9 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,90 % [-4,00 %; 0,20 %] p = 0,0803	NA [NA; NA] p = 0,9964
Ermüdung	0/352 (0,0 %)	NA [NA; NA]	2/158 (1,3 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,30 % [-3,00 %; 0,50 %] p = 0,1547	NA [NA; NA] p = 0,9971
Fieber	0/352 (0,0 %)	NA [NA; NA]	1/158 (0,6 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,60 % [-1,90 %; 0,60 %] p = 0,3158	NA [NA; NA] p = 0,9979

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	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	0/352 (0,0 %)	NA [NA; NA]	2/158 (1,3 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,30 % [-3,00 %; 0,50 %] p = 0,1547	NA [NA; NA] p = 0,9969
Sepsis	0/352 (0,0 %)	NA [NA; NA]	2/158 (1,3 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,30 % [-3,00 %; 0,50 %] p = 0,1547	NA [NA; NA] p = 0,9969
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen								
Gesamte SOC	0/352 (0,0 %)	NA [NA; NA]	1/158 (0,6 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,60 % [-1,90 %; 0,60 %] p = 0,3158	NA [NA; NA] p = 0,9978
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	0/352 (0,0 %)	NA [NA; NA]	1/158 (0,6 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,60 % [-1,90 %; 0,60 %] p = 0,3158	NA [NA; NA] p = 0,9978

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	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 Haut und des Unterhautgewebes								
Gesamte SOC	0/352 (0,0 %)	NA [NA; NA]	2/158 (1,3 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,30 % [-3,00 %; 0,50 %] p = 0,1547	NA [NA; NA] p = 0,9968
Pruritus	0/352 (0,0 %)	NA [NA; NA]	1/158 (0,6 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,60 % [-1,90 %; 0,60 %] p = 0,3158	NA [NA; NA] p = 0,9977
Ausschlag makulo-papulös	0/352 (0,0 %)	NA [NA; NA]	2/158 (1,3 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,30 % [-3,00 %; 0,50 %] p = 0,1547	NA [NA; NA] p = 0,9968
<p>a: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. b: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, unstratifiziert. c: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen, unstratifiziert. Ein HR < 1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Rituximab an. p-Wert berechnet mittels Wald-Test.</p> <p>Abkürzungen: FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: <i>Odds Ratio</i>; PT: <i>Preferred Term</i>; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: <i>System Organ Class</i>; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: <i>versus</i>.</p>								

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

Anhang 4-I Tabelle 4-131: Detaildarstellung der *unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (irgendeine Komponente)* nach der Klassifikation SOC und PT – ECOG-E1912-Studie – Studienpopulation

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI] a	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	11/352 (3,1 %)	NA [NA; NA]	0/158 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	3,10 % [1,30 %; 4,90 %] p = 0,0008	NA [NA; NA] NA
Vorhofflimmern	3/352 (0,9 %)	NA [NA; NA]	0/158 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,90 % [-0,10 %; 1,80 %] p = 0,0819	NA [NA; NA] NA
Palpitationen	2/352 (0,6 %)	NA [NA; NA]	0/158 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,60 % [-0,20 %; 1,40 %] p = 0,1561	NA [NA; NA] NA
Akutes Koronarsyndrom	1/352 (0,3 %)	NA [NA; NA]	0/158 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p = 0,3166	NA [NA; NA] NA
Angina pectoris	1/352 (0,3 %)	NA [NA; NA]	0/158 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p = 0,3166	NA [NA; NA] NA
Herzstillstand	1/352 (0,3 %)	NA [NA; NA]	0/158 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p = 0,3166	NA [NA; NA] NA

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
Herzinsuffizienz	1/352 (0,3 %)	NA [NA; NA]	0/158 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p = 0,3166	NA [NA; NA] NA
Kardiomegalie	1/352 (0,3 %)	NA [NA; NA]	0/158 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p = 0,3166	NA [NA; NA] NA
Tachykardie supraventrikulär	1/352 (0,3 %)	NA [NA; NA]	0/158 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p = 0,3166	NA [NA; NA] NA
Tachykardie ventrikulär	1/352 (0,3 %)	NA [NA; NA]	0/158 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p = 0,3166	NA [NA; NA] NA
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen								
Gesamte SOC	10/352 (2,8 %)	NA [NA; NA]	0/158 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,80 % [1,10 %; 4,60 %] p = 0,0013	NA [NA; NA] NA
Arthralgie	7/352 (2,0 %)	NA [NA; NA]	0/158 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,00 % [0,50 %; 3,40 %] p = 0,0075	NA [NA; NA] NA
Myalgie	2/352 (0,6 %)	NA [NA; NA]	0/158 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,60 % [-0,20 %; 1,40 %] p = 0,1561	NA [NA; NA] NA

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
Muskelspasmen	1/352 (0,3 %)	NA [NA; NA]	0/158 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p = 0,3166	NA [NA; NA] NA
Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend	1/352 (0,3 %)	NA [NA; NA]	0/158 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p = 0,3166	NA [NA; NA] NA
Untersuchungen								
Gesamte SOC	7/352 (2,0 %)	NA [NA; NA]	23/158 (14,6 %)	NA [NA; NA]	0,12 [0,05; 0,28] p<0,0001	0,14 [0,06; 0,31] p<0,0001	-12,60 % [-18,30 %; -6,90 %] p<0,0001	0,09 [0,03; 0,23] p<0,0001
Thrombozytenzahl vermindert	3/352 (0,9 %)	NA [NA; NA]	19/158 (12,0 %)	NA [NA; NA]	0,06 [0,02; 0,22] p<0,0001	0,07 [0,02; 0,24] p<0,0001	-11,20 % [-16,30 %; -6,00 %] p<0,0001	0,06 [0,02; 0,22] p<0,0001
Alaninaminotransferase erhöht	2/352 (0,6 %)	NA [NA; NA]	0/158 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,60 % [-0,20 %; 1,40 %] p = 0,1561	NA [NA; NA] NA
Aspartataminotransferase erhöht	2/352 (0,6 %)	NA [NA; NA]	0/158 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,60 % [-0,20 %; 1,40 %] p = 0,1561	NA [NA; NA] NA

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
Neutrophilenzahl erniedrigt	2/352 (0,6 %)	NA [NA; NA]	10/158 (6,3 %)	NA [NA; NA]	0,09 [0,02; 0,39] p<0,0001	0,09 [0,02; 0,41] p = 0,0017	-5,80 % [-9,60 %; -1,90 %] p = 0,0036	0,08 [0,02; 0,36] p = 0,0010
Bilirubin im Blut erhöht	1/352 (0,3 %)	NA [NA; NA]	0/158 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p = 0,3166	NA [NA; NA] NA
Kreatinin im Blut erhöht	1/352 (0,3 %)	NA [NA; NA]	0/158 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p = 0,3166	NA [NA; NA] NA
Lymphozytenzahl erhöht	1/352 (0,3 %)	NA [NA; NA]	0/158 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p = 0,3166	NA [NA; NA] NA
Lymphozytenzahl erniedrigt	0/352 (0,0 %)	NA [NA; NA]	3/158 (1,9 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,90 % [-4,00 %; 0,20 %] p = 0,0803	NA [NA; NA] p = 0,9963
Leukozytenzahl erniedrigt	0/352 (0,0 %)	NA [NA; NA]	5/158 (3,2 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-3,20 % [-5,90 %; -0,40 %] p = 0,0231	NA [NA; NA] p = 0,9952

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	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	5/352 (1,4 %)	NA [NA; NA]	6/158 (3,8 %)	NA [NA; NA]	0,36 [0,11; 1,21] p = 0,0878	0,37 [0,12; 1,21] p = 0,1000	-2,40 % [-5,60 %; 0,80 %] p = 0,1488	0,14 [0,03; 0,69] p = 0,0157
Anämie	4/352 (1,1 %)	NA [NA; NA]	4/158 (2,5 %)	NA [NA; NA]	0,44 [0,11; 1,79] p = 0,2414	0,45 [0,11; 1,77] p = 0,2529	-1,40 % [-4,10 %; 1,30 %] p = 0,3090	0,20 [0,04; 1,11] p = 0,0665
Hämolyse	1/352 (0,3 %)	NA [NA; NA]	2/158 (1,3 %)	NA [NA; NA]	0,22 [0,02; 2,47] p = 0,1805	0,22 [0,02; 2,46] p = 0,2210	-1,00 % [-2,80 %; 0,80 %] p = 0,2930	NA [NA; NA] p = 0,9950
Febrile Neutropenie	0/352 (0,0 %)	NA [NA; NA]	1/158 (0,6 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,60 % [-1,90 %; 0,60 %] p = 0,3158	NA [NA; NA] p = 0,9977
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort								
Gesamte SOC	5/352 (1,4 %)	NA [NA; NA]	3/158 (1,9 %)	NA [NA; NA]	0,74 [0,18; 3,15] p = 0,6880	0,75 [0,18; 3,09] p = 0,6885	-0,50 % [-2,90 %; 2,00 %] p = 0,7033	0,06 [0,01; 0,76] p = 0,0296
Ermüdung	3/352 (0,9 %)	NA [NA; NA]	2/158 (1,3 %)	NA [NA; NA]	0,67 [0,11; 4,05] p = 0,6615	0,67 [0,11; 3,99] p = 0,6630	-0,40 % [-2,40 %; 1,60 %] p = 0,6838	0,08 [0,01; 1,22] p = 0,0691

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
Ödem peripher	2/352 (0,6 %)	NA [NA; NA]	0/158 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,60 % [-0,20 %; 1,40 %] p = 0,1561	NA [NA; NA] NA
Asthenie	1/352 (0,3 %)	NA [NA; NA]	0/158 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p = 0,3166	NA [NA; NA] NA
Schmerz	1/352 (0,3 %)	NA [NA; NA]	0/158 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p = 0,3166	NA [NA; NA] NA
Fieber	0/352 (0,0 %)	NA [NA; NA]	1/158 (0,6 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,60 % [-1,90 %; 0,60 %] p = 0,3158	NA [NA; NA] p = 0,9979
Infektionen und parasitäre Erkrankungen								
Gesamte SOC	5/352 (1,4 %)	NA [NA; NA]	2/158 (1,3 %)	NA [NA; NA]	1,12 [0,22; 5,86] p = 0,8897	1,12 [0,22; 5,72] p = 0,8897	0,20 % [-2,00 %; 2,30 %] p = 0,8872	0,08 [0,01; 1,32] p = 0,0776
Lungeninfektion	2/352 (0,6 %)	NA [NA; NA]	1/158 (0,6 %)	NA [NA; NA]	0,90 [0,08; 9,97] p = 0,9296	0,90 [0,08; 9,83] p = 0,9296	-0,10 % [-1,50 %; 1,40 %] p = 0,9310	0,13 [0,01; 3,08] p = 0,2042

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
Hautinfektion	2/352 (0,6 %)	NA [NA; NA]	0/158 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,60 % [-0,20 %; 1,40 %] p = 0,1561	NA [NA; NA] NA
Pneumonie	1/352 (0,3 %)	NA [NA; NA]	0/158 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p = 0,3166	NA [NA; NA] NA
Sepsis	0/352 (0,0 %)	NA [NA; NA]	2/158 (1,3 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,30 % [-3,00 %; 0,50 %] p = 0,1547	NA [NA; NA] p = 0,9969
Erkrankungen des Nervensystems								
Gesamte SOC	5/352 (1,4 %)	NA [NA; NA]	0/158 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,40 % [0,20 %; 2,70 %] p = 0,0243	NA [NA; NA] NA
Kopfschmerz	3/352 (0,9 %)	NA [NA; NA]	0/158 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,90 % [-0,10 %; 1,80 %] p = 0,0819	NA [NA; NA] NA
Periphere sensorische Neuropathie	2/352 (0,6 %)	NA [NA; NA]	0/158 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,60 % [-0,20 %; 1,40 %] p = 0,1561	NA [NA; NA] NA
Schwindelgefühl	1/352 (0,3 %)	NA [NA; NA]	0/158 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p = 0,3166	NA [NA; NA] NA

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts								
Gesamte SOC	3/352 (0,9 %)	NA [NA; NA]	0/158 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,90 % [-0,10 %; 1,80 %] p = 0,0819	NA [NA; NA] NA
Kolitis	1/352 (0,3 %)	NA [NA; NA]	0/158 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p = 0,3166	NA [NA; NA] NA
Dysphagie	1/352 (0,3 %)	NA [NA; NA]	0/158 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p = 0,3166	NA [NA; NA] NA
Magenblutung	1/352 (0,3 %)	NA [NA; NA]	0/158 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p = 0,3166	NA [NA; NA] NA
Gastroösophageale Refluxerkrankung	1/352 (0,3 %)	NA [NA; NA]	0/158 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p = 0,3166	NA [NA; NA] NA
Übelkeit	1/352 (0,3 %)	NA [NA; NA]	0/158 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p = 0,3166	NA [NA; NA] NA

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	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	2/352 (0,6 %)	NA [NA; NA]	0/158 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,60 % [-0,20 %; 1,40 %] p = 0,1561	NA [NA; NA] NA
Husten	1/352 (0,3 %)	NA [NA; NA]	0/158 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p = 0,3166	NA [NA; NA] NA
Schluckauf	1/352 (0,3 %)	NA [NA; NA]	0/158 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p = 0,3166	NA [NA; NA] NA
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes								
Gesamte SOC	2/352 (0,6 %)	NA [NA; NA]	2/158 (1,3 %)	NA [NA; NA]	0,45 [0,06; 3,19] p = 0,4093	0,45 [0,06; 3,16] p = 0,4210	-0,70 % [-2,60 %; 1,20 %] p = 0,4745	NA [NA; NA] p = 0,9950
Ausschlag makulo-papulös	2/352 (0,6 %)	NA [NA; NA]	2/158 (1,3 %)	NA [NA; NA]	0,45 [0,06; 3,19] p = 0,4093	0,45 [0,06; 3,16] p = 0,4210	-0,70 % [-2,60 %; 1,20 %] p = 0,4745	NA [NA; NA] p = 0,9950
Erythema nodosum	1/352 (0,3 %)	NA [NA; NA]	0/158 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p = 0,3166	NA [NA; NA] NA

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
Psoriasis	1/352 (0,3 %)	NA [NA; NA]	0/158 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p = 0,3166	NA [NA; NA] NA
Pruritus	0/352 (0,0 %)	NA [NA; NA]	1/158 (0,6 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,60 % [-1,90 %; 0,60 %] p = 0,3158	NA [NA; NA] p = 0,9977
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen								
Gesamte SOC	1/352 (0,3 %)	NA [NA; NA]	1/158 (0,6 %)	NA [NA; NA]	0,45 [0,03; 7,20] p = 0,5604	0,45 [0,03; 7,13] p = 0,5702	-0,30 % [-1,70 %; 1,00 %] p = 0,6141	NA [NA; NA] p = 0,9965
Kontusion	1/352 (0,3 %)	NA [NA; NA]	0/158 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p = 0,3166	NA [NA; NA] NA
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	0/352 (0,0 %)	NA [NA; NA]	1/158 (0,6 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,60 % [-1,90 %; 0,60 %] p = 0,3158	NA [NA; NA] p = 0,9978

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

	Ibrutinib + Rituximab		FCR		Ibrutinib + Rituximab vs. FCR			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	RD [95 %-KI] p-Wert ^b	HR [95 %-KI] p-Wert ^c
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen								
Gesamte SOC	1/352 (0,3 %)	NA [NA; NA]	0/158 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p = 0,3166	NA [NA; NA] NA
Schlechtes Gedeihen	1/352 (0,3 %)	NA [NA; NA]	0/158 (0,0 %)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30 % [-0,30 %; 0,80 %] p = 0,3166	NA [NA; NA] NA
<p>a: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. b: Odds Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95 %-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, unstratifiziert. c: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen, unstratifiziert. Ein HR < 1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Rituximab an. p-Wert berechnet mittels Wald-Test.</p> <p>Abkürzungen: FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: <i>Odds Ratio</i>; PT: <i>Preferred Term</i>; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: <i>System Organ Class</i>; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: <i>versus</i>.</p>								

Anhang 4-J: SMQ Blutung (mit ausgeschlossenen Laborbegriffen) jeglichen CTCAE Grades für Teilpopulation 1 (FCR geeignet)

In diesem Anhang sind die Blutungen als SMQ (mit ausgeschlossenen Laborbegriffen) auf Basis von CTCAE jeglichen Grades berichtet für die Teilpopulation der FCR-geeigneten Patienten der ECOG-E1912 Studie für den 1. Datenschnitt dargestellt.

Anhang 4-J Tabelle 4-132: Blutungen als SMQ (mit ausgeschlossenen Laborbegriffen) CTCAE jeglichen Grades für die Teilpopulation der FCR-geeigneten Patienten

1. Datenschnitt

Blutungen als SMQ (mit ausgeschlossenen Laborbegriffen) auf Basis von CTCAE jeglichen Grades der ECOG-E1912 Studie		Ibrutinib + Rituximab	FCR
		Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Patienten mit <i>jeglichen unterwünschten Ereignissen</i>		66 / 141 (46,8 %)	6 / 65 (9,2 %)
SOC	PT		
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		43 / 141 (30,5 %)	3 / 65 (4,6 %)
	Kontusion	41 / 141 (29,1 %)	3 / 65 (4,6 %)
	Blutung nach einem Eingriff	2 / 141 (1,4 %)	0 / 65 (0,0 %)
	Traumatisches Hämatom	1 / 141 (0,7 %)	0 / 65 (0,0 %)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		18 / 141 (12,8 %)	3 / 65 (4,6 %)
	Hämaturie	18 / 141 (12,8 %)	3 / 65 (4,6 %)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		11 / 141 (7,8 %)	0 / 65 (0,0 %)
	Blutung im unteren Gastrointestinaltrakt	5 / 141 (3,5 %)	0 / 65 (0,0 %)
	Blutung Mund	4 / 141 (2,8 %)	0 / 65 (0,0 %)
	Rektalblutung	2 / 141 (1,4 %)	0 / 65 (0,0 %)
	Analblutung	1 / 141 (0,7 %)	0 / 65 (0,0 %)
	Zahnfleischbluten	1 / 141 (0,7 %)	0 / 65 (0,0 %)
	Hämatochezie	1 / 141 (0,7 %)	0 / 65 (0,0 %)
	Maleana	1 / 141 (0,7 %)	0 / 65 (0,0 %)
	Blutung im oberen Gastrointestinaltrakt	1 / 141 (0,7 %)	0 / 65 (0,0 %)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		11 / 141 (7,8 %)	0 / 65 (0,0 %)
	Epistaxis	11 / 141 (7,8 %)	0 / 65 (0,0 %)
	Lungenblutung	1 / 141 (0,7 %)	0 / 65 (0,0 %)

Blutungen als SMQ (mit ausgeschlossenen Laborbegriffen) auf Basis von CTCAE jeglichen Grades der ECOG-E1912 Studie		Ibrutinib + Rituximab	FCR
		Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		6 / 141 (4,3 %)	1 / 65 (1,5 %)
	Purpura	4 / 141 (2,8 %)	1 / 65 (1,5 %)
	Blutblase	1 / 141 (0,7 %)	0 / 65 (0,0 %)
	Petechien	1 / 141 (0,7 %)	0 / 65 (0,0 %)
Gefäß Erkrankungen		5 / 141 (3,5 %)	0 / 65 (0,0 %)
	Hämatom	5 / 141 (3,5 %)	0 / 65 (0,0 %)
Erkrankung des Auges		3 / 141 (2,1 %)	1 / 65 (1,5 %)
	Bindehautblutung	2 / 141 (1,4 %)	1 / 65 (1,5 %)
	Augenblutung	1 / 141 (0,7 %)	0 / 65 (0,0 %)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		2 / 141 (1,4 %)	1 / 65 (1,5 %)
	Menorrhagie	1 / 141 (0,7 %)	1 / 65 (1,5 %)
	Vaginale Blutung	1 / 141 (0,7 %)	0 / 65 (0,0 %)
Erkrankungen des Nervensystems		1 / 141 (0,7 %)	0 / 65 (0,0 %)
	Intrakranielle Blutung	1 / 141 (0,7 %)	0 / 65 (0,0 %)