

**Dossier zur Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Ibrutinib (IMBRUVICA®)

Janssen-Cilag GmbH

Modul 4 A

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

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	5
Abbildungsverzeichnis	13
Abkürzungsverzeichnis	19
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	23
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	23
4.1.1 Fragestellung	23
4.1.2 Datenquellen.....	24
4.1.3 Ein-/Ausschlusskriterien für Studien.....	24
4.1.4 Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen	25
4.1.5 Informationssynthese und -analyse	25
4.1.6 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen	26
4.1.7 Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen.....	27
4.2 Methodik.....	36
4.2.1 Fragestellung	36
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	39
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	45
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	45
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	45
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	46
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	48
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	49
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	50
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	53
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	53
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	54
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika	54
4.2.5.2.2 Patientenrelevanz der erhobenen Endpunkte und deren Operationalisierung	56
4.2.5.2.3 Analysepopulation.....	68
4.2.5.2.4 Erläuterungen zur verwendeten statistischen Methodik	75
4.2.5.2.4.1 Erläuterungen zur Anhebungsregel	77
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	79
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	80
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	81
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	86
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	88
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	88
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	88

4.3.1.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	88
4.3.1.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	90
4.3.1.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	93
4.3.1.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	94
4.3.1.1.5	Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	95
4.3.1.2	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	96
4.3.1.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen.....	96
4.3.1.2.1.1	Studiendesign.....	104
4.3.1.2.1.2	Patientenpopulation	105
4.3.1.2.1.3	Intervention.....	105
4.3.1.2.1.4	Vergleichstherapie	105
4.3.1.2.1.5	Dauer der Therapie	106
4.3.1.2.1.6	Analysezeitraum	106
4.3.1.2.1.7	Datenschnitte	106
4.3.1.2.1.8	Endpunkte	107
4.3.1.2.1.9	Patientencharakteristika.....	108
4.3.1.2.1.10	Protokollanpassungen.....	109
4.3.1.2.1.11	Auswirkungen der globalen Covid-Pandemie.....	109
4.3.1.2.1.12	Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.....	110
4.3.1.2.1.13	Einzelbetrachtung der Todesfälle im Interventionsarm.....	111
4.3.1.2.1.14	Inhaltliche Voraussetzung zur Übertragbarkeit im Kontext der Anhebungsregel	114
4.3.1.2.1.15	Klinische Übertragbarkeit im Kontext der Anhebungsregel	115
4.3.1.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	119
4.3.1.3	Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	121
4.3.1.3.1	Endpunkt – RCT	122
4.3.1.3.1.1	Mortalität – Gesamtüberleben	126
4.3.1.3.1.1.1	Mortalität – Gesamtüberleben (Anhebungsregel)	131
4.3.1.3.1.2	Morbidität – PFS	134
4.3.1.3.1.2.1	Morbidität – PFS (Anhebungsregel).....	140
4.3.1.3.1.3	Morbidität – Zeit bis zur nachfolgenden CLL-Therapie	142
4.3.1.3.1.3.1	Morbidität – Zeit bis zur nachfolgenden CLL-Therapie (Anhebungsregel).....	145
4.3.1.3.1.4	Morbidität – EQ-5D VAS.....	147
4.3.1.3.1.4.1	Morbidität – EQ-5D VAS – Verlaufswerte.....	150
4.3.1.3.1.4.2	Morbidität – EQ-5D VAS – Responderanalysen	152
4.3.1.3.1.4.2.1	Morbidität – EQ-5D VAS (Anhebungsregel).....	156
4.3.1.3.1.5	Morbidität – FACIT-Fatigue	159
4.3.1.3.1.5.1	Morbidität – FACIT-Fatigue – Verlaufswerte.....	163
4.3.1.3.1.5.2	Morbidität – FACIT-Fatigue – Responderanalysen	165
4.3.1.3.1.5.2.1	Morbidität – FACIT-Fatigue (Anhebungsregel)	170
4.3.1.3.1.6	Morbidität – EORTC QLQ-C30 Symptomskalen.....	172

4.3.1.3.1.6.1	Morbidität – EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Verlaufswerte	177
4.3.1.3.1.6.2	Morbidität – EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Responderanalysen	195
4.3.1.3.1.6.2.1	Morbidität – EORTC QLQ-C30 Symptomskalen (Anhebungsregel)	216
4.3.1.3.1.7	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen	223
4.3.1.3.1.7.1	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Verlaufswerte	228
4.3.1.3.1.7.2	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Responderanalysen	240
4.3.1.3.1.7.2.1	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand (Anhebungsregel)	254
4.3.1.3.1.8	Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse	260
4.3.1.3.1.8.1	Unerwünschte Ereignisse – Gesamtrate – RCT	263
4.3.1.3.1.8.2	Unerwünschte Ereignisse – Detaildarstellung der primären SOC und den jeweiligen PT – RTC	277
4.3.1.3.1.8.2.1	Unerwünschte Ereignisse (Anhebungsregel)	312
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT	328
4.3.1.3.2.1	Subgruppenanalysen – Gesundheitsbezogene Lebensqualität	354
4.3.1.3.2.2	Subgruppenanalysen – Unerwünschte Ereignisse	378
4.3.1.3.2.3	Zusammenfassung der Subgruppenanalysen	387
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – RCT	388
4.3.2	Weitere Unterlagen	389
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	389
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	389
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche	389
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	390
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	390
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	392
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT	393
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	393
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	393
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien	393
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	394
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	394
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	396
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	396
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen	396
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	396
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	397

4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	397
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	397
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	398
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	398
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	399
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	399
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	401
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	415
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	415
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	415
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	415
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	416
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	416
4.6	Referenzliste.....	417
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		423
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		429
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		431
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		432
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		540
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		559
Anhang 4-G : Weitere UE von Interesse		575
Anhang 4-H : Kaplan-Meier-Kurven SOC und PT für FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status		583
Anhang 4-I : Darstellung der Ergebnisse auf Gesamt-Ebene für die Gesamtpopulation.....		670
Anhang 4-J : Tabellarische Darstellung aller Subgruppenanalysen (signifikant und nicht-signifikant) für die Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten mit mutiertem IGHV-Status.....		763
Anhang 4-K : Charakterisierung der Studienpopulation zu Baseline –Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten mit mutiertem IGHV-Status mit IGHV- Bestimmung nach ClonoSEQ Verfahren.....		849

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Übersicht der Studienergebnisse GLOW.....	29
Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel)	42
Tabelle 4-3: Endpunkte der Nutzendimension <i>Sicherheit und Verträglichkeit</i>	66
Tabelle 4-4: Darstellung der Kriterien und deren Definition für den Zuschnitt der FCR-ungeeigneten Patienten mit mutiertem IGHV-Status	70
Tabelle 4-5: Klinische Stadieneinteilung der CLL nach Binet (1981).....	74
Tabelle 4-6: Klinische Stadieneinteilung der CLL nach Rai (1975).....	75
Tabelle 4-7: IGHV-Status innerhalb der Primäranalyse und nach IGHV-Bestimmung durch das ClonoSEQ Verfahren in der Studie GLOW	81
Tabelle 4-8: Präspezifizierte Subgruppenanalysen der Studie GLOW	82
Tabelle 4-9: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	89
Tabelle 4-10: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	90
Tabelle 4-11: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	93
Tabelle 4-12: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	94
Tabelle 4-13: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	95
Tabelle 4-14: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	97
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	100
Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulation zu Baseline Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	101
Tabelle 4-17: Datenschnitte der Studie GLOW	106
Tabelle 4-18: Einzelfallbetrachtung der Todesfälle im Ibrutinib+Venetoclax Arm in der Gesamtpopulation.....	111
Tabelle 4-19: Charakterisierung der Studienpopulation zu Baseline – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	116
Tabelle 4-20: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	120
Tabelle 4-21: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	121

Tabelle 4-22: Übersicht zur Darstellung der in Modul 4.3.1.3 gezeigten Ergebnisse	122
Tabelle 4-23: Operationalisierung von <i>Gesamtüberleben (OS)</i>	126
Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>Gesamtüberleben (OS)</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	126
Tabelle 4-25: Ergebnisse für <i>Gesamtüberleben (OS)</i> für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt	127
Tabelle 4-26: Ergebnisse für <i>Gesamtüberleben (OS)</i> für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt, Sensitivitätsanalyse	129
Tabelle 4-27: Ergebnisse mit Anwendung der Anhebungsregel für <i>Gesamtüberleben (OS)</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt	131
Tabelle 4-28: Operationalisierung von <i>progressionsfreiem Überleben (PFS)</i>	134
Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>progressionsfreies Überleben (PFS)</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	134
Tabelle 4-30: Ergebnisse für <i>progressionsfreies Überleben (INV)</i> für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt	136
Tabelle 4-31: Ergebnisse für <i>progressionsfreies Überleben (IRC)</i> für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt	138
Tabelle 4-32: Ergebnisse mit Anwendung der Anhebungsregel für <i>progressionsfreies Überleben</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt	140
Tabelle 4-33: Operationalisierung von <i>Zeit bis zur nachfolgenden CLL-Therapie</i>	142
Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>Zeit bis zur nachfolgenden CLL-Therapie</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	142
Tabelle 4-35: Ergebnisse für <i>Zeit bis zur nachfolgenden CLL-Therapie</i> für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt	143
Tabelle 4-36: Ergebnisse mit Anwendung der Anhebungsregel für <i>Zeit bis zur nachfolgenden CLL-Therapie</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt.....	145
Tabelle 4-37: Operationalisierung der <i>EQ-5D VAS</i>	147
Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>EQ-5D VAS</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	148
Tabelle 4-39: Rücklaufquoten für <i>EQ-5D VAS</i> für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt.....	149
Tabelle 4-40: Verlaufswerte für <i>EQ-5D VAS</i> für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt.....	150

Tabelle 4-41: Ergebnisse für <i>EQ-5D VAS – Verbesserung</i> für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt	152
Tabelle 4-42: Ergebnisse für <i>EQ-5D VAS – Verschlechterung</i> für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt	154
Tabelle 4-43: Ergebnisse mit Anwendung der Anhebungsregel für <i>EQ-5D VAS</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt	156
Tabelle 4-44: Operationalisierung der <i>FACIT-Fatigue</i>	159
Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>FACIT-Fatigue</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	160
Tabelle 4-46: Rücklaufquoten für <i>FACIT-Fatigue</i> für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt	161
Tabelle 4-47: Verlaufswerte für <i>FACIT-Fatigue</i> für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt	163
Tabelle 4-48: Ergebnisse für <i>FACIT-Fatigue – Verbesserung</i> für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt	165
Tabelle 4-49: Ergebnisse für <i>FACIT-Fatigue – Verschlechterung</i> für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt	168
Tabelle 4-50: Ergebnisse mit Anwendung der Anhebungsregel für <i>FACIT-Fatigue</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt	170
Tabelle 4-51: Operationalisierung von <i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen</i>	172
Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	173
Tabelle 4-53: Rücklaufquoten für <i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen</i> für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt	175
Tabelle 4-54: Verlaufswerte für <i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Schmerz</i> für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt	177
Tabelle 4-55: Verlaufswerte für <i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Fatigue</i> für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt	179
Tabelle 4-56: Verlaufswerte für <i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Übelkeit und Erbrechen</i> für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt	181

Tabelle 4-57: Verlaufswerte für <i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Dyspnoe</i> für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt	183
Tabelle 4-58: Verlaufswerte für <i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Insomnie</i> für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt	185
Tabelle 4-59: Verlaufswerte für <i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Appetitlosigkeit</i> für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt	187
Tabelle 4-60: Verlaufswerte für <i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Obstipation</i> für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt	189
Tabelle 4-61: Verlaufswerte für <i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Diarrhoe</i> für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt	191
Tabelle 4-62: Verlaufswerte für <i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Finanzielle Schwierigkeiten</i> für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt.....	193
Tabelle 4-63: Ergebnisse für <i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Verbesserung</i> für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt	195
Tabelle 4-64: Ergebnisse für <i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Verschlechterung</i> für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt	205
Tabelle 4-65: Ergebnisse mit Anwendung der Anhebungsregel für <i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt	216
Tabelle 4-66: Operationalisierung von <i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen</i>	223
Tabelle 4-67: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ...	224
Tabelle 4-68: Rücklaufquoten für <i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen</i> für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt	226
Tabelle 4-69: Verlaufswerte für <i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Allgemeiner Gesundheitszustand</i> für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt	228
Tabelle 4-70: Verlaufswerte für <i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Physische Funktion</i> für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt.....	230

Tabelle 4-71: Verlaufswerte für <i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Rollenfunktion</i> für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt .	232
Tabelle 4-72: Verlaufswerte für <i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Emotionale Funktion</i> für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt.....	234
Tabelle 4-73: Verlaufswerte für <i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Kognitive Funktion</i> für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt.....	236
Tabelle 4-74: Verlaufswerte für <i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Soziale Funktion</i> für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt.....	238
Tabelle 4-75: Ergebnisse für <i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Verbesserung</i> für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt .	240
Tabelle 4-76: Ergebnisse für <i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Verschlechterung</i> für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt.....	247
Tabelle 4-77: Ergebnisse mit Anwendung der Anhebungsregel für <i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt.....	254
Tabelle 4-78: Operationalisierung der <i>unerwünschten Ereignisse</i>	260
Tabelle 4-79: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>unerwünschte Ereignisse</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	261
Tabelle 4-80: Ergebnisse für <i>unerwünschte Ereignisse</i> für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt	263
Tabelle 4-81: Ergebnisse für <i>unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Blutungen</i> für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt	270
Tabelle 4-82: Detaildarstellung <i>jeglicher unerwünschten Ereignisse</i> mit einer Häufigkeit $\geq 10\%$ 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) für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt.....	277
Tabelle 4-83: Detaildarstellung <i>schwerwiegender unerwünschter Ereignisse</i> mit einer Häufigkeit $\geq 5\%$ 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) für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt	290

Tabelle 4-84: Detaildarstellung <i>schwerer unerwünschter Ereignisse</i> \geq CTCAE Grad 3 mit einer Häufigkeit \geq 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) für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt .	293
Tabelle 4-85: Detaildarstellung <i>unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen</i> nach der Klassifikation System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT) für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt	299
Tabelle 4-86: Detaildarstellung <i>jeglicher unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Blutungen</i> nach der Klassifikation System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT) für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt	303
Tabelle 4-87: Detaildarstellung <i>schwerwiegende UE von besonderem Interesse: Schwere Blutungen</i> nach der Klassifikation System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT) für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt	306
Tabelle 4-88: Detaildarstellung <i>schwere UE \geq CTCAE Grad 3 von besonderem Interesse: Schwere Blutungen</i> nach der Klassifikation System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT) für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt	309
Tabelle 4-89: Ergebnisse mit Anwendung der Anhebungsregel für <i>Unerwünschte Ereignisse</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt	312
Tabelle 4-90: Matrix der Subgruppenanalyse	330
Tabelle 4-91: Interaktions-p-Werte der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	333
Tabelle 4-92: Interaktions-p-Werte der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Endpunktkategorie <i>Verträglichkeit</i> für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	350
Tabelle 4-93: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Allgemeiner Gesundheitszustand – Erste Verbesserung</i> für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus der Studie GLOW für die FCR-ungeeigneten Patienten mit mutiertem IGHV-Status	354
Tabelle 4-94: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Allgemeiner Gesundheitszustand – Erste Verschlechterung</i> für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus der Studie GLOW für die FCR-ungeeigneten Patienten mit mutiertem IGHV-Status	361
Tabelle 4-95: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Rollenfunktion – Erste Verbesserung</i> für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten	

mit mutiertem IGHV-Status) aus der Studie GLOW für die FCR-ungeeigneten Patienten mit mutiertem IGHV-Status	368
Tabelle 4-96: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Rollenfunktion – Erste Verschlechterung</i> für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus der Studie GLOW für die FCR-ungeeigneten Patienten mit mutiertem IGHV-Status	371
Tabelle 4-97: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt <i>schwerer UE \geq CTCAE Grad 3 – Signifikante SOC</i> für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt	378
Tabelle 4-98: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt <i>Jegliche unerwünschte – Signifikante PT</i> für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt	382
Tabelle 4-99: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt <i>schwerer UE \geq CTCAE Grad 3 – Signifikante PT</i> für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt	385
Tabelle 4-100: Liste der für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und der dazugehörigen Quellen.....	388
Tabelle 4-101: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	390
Tabelle 4-102: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	390
Tabelle 4-103: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	391
Tabelle 4-104: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	391
Tabelle 4-105: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	392
Tabelle 4-106: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	394
Tabelle 4-107: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	394
Tabelle 4-108: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	395
Tabelle 4-109: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	395
Tabelle 4-110: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ..	397
Tabelle 4-111: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	397
Tabelle 4-112: Übersicht der Studienergebnisse GLOW.....	402
Tabelle 4-113: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	415

Tabelle 4-114 (Anhang): Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zum zu bewertenden Arzneimittel	432
Tabelle 4-115 (Anhang): In Studienregistersuche(n) identifizierte, aber ausgeschlossene Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	433
Tabelle 4-116 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Gesamtpopulation der Studie GLOW	541
Tabelle 4-117 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie GLOW	560

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Formale Voraussetzungen zur Anwendung von Testprozeduren zur Übertragbarkeit von Studienergebnissen auf Teilpopulationen	78
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	91
Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	92
Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamtüberleben (OS)</i> für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt	128
Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Gesamtüberleben (OS)</i> für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt, Sensitivitätsanalyse	130
Abbildung 4-6: Ergebnisse für <i>Gesamtüberleben (OS)</i> für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt	132
Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurven für <i>progressionsfreies Überleben (INV)</i> für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt	137
Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurven für <i>progressionsfreies Überleben (IRC)</i> für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt	139
Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurven für <i>Zeit bis zur nachfolgenden CLL-Therapie</i> für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt	144
Abbildung 4-10: Verlaufswerte für <i>EQ-5D VAS</i> für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt.....	151
Abbildung 4-11: Verlaufswerte für <i>FACIT-Fatigue</i> für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt	164
Abbildung 4-12: Verlaufswerte für <i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Schmerz</i> für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt	178
Abbildung 4-13: Verlaufswerte für <i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Fatigue</i> für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt	180
Abbildung 4-14: Verlaufswerte für <i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Übelkeit und Erbrechen</i> für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt.....	182

Abbildung 4-15: Verlaufswerte für <i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Dyspnoe</i> für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt	184
Abbildung 4-16: Verlaufswerte für <i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Insomnie</i> für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt	186
Abbildung 4-17: Verlaufswerte für <i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Appetitlosigkeit</i> für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt	188
Abbildung 4-18: Verlaufswerte für <i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Obstipation</i> für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt	190
Abbildung 4-19: Verlaufswerte für <i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Diarrhoe</i> für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt	192
Abbildung 4-20: Verlaufswerte für <i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Finanzielle Schwierigkeiten</i> für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt	194
Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Diarrhoe – erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 10</i> für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt.....	215
Abbildung 4-22: Verlaufswerte für <i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Allgemeiner Gesundheitszustand</i> für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt	229
Abbildung 4-23: Verlaufswerte für <i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Physische Funktion</i> für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt.....	231
Abbildung 4-24: Verlaufswerte für <i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Rollenfunktion</i> für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt.....	233
Abbildung 4-25: Verlaufswerte für <i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Emotionale Funktion</i> für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt.....	235
Abbildung 4-26: Verlaufswerte für <i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Kognitive Funktion</i> für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt.....	237
Abbildung 4-27: Verlaufswerte für <i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Soziale Funktion</i> für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete	

Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt.....	239
Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Kurven für <i>jegliche unerwünschten Ereignisse</i> für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt	266
Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Kurven für <i>schwerwiegende UE</i> für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt	267
Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Kurven für <i>schwere UE \geq CTCAE Grad 3</i> für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt	268
Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Kurven für <i>UE, die zum Therapieabbruch führen</i> für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt	269
Abbildung 4-32: Kaplan-Meier-Kurven für <i>jegliche unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Blutungen</i> für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt.....	273
Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Kurven für <i>schwerwiegende UE von besonderem Interesse: Schwere Blutungen</i> für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt .	274
Abbildung 4-34: Kaplan-Meier-Kurven für <i>schwere UE \geq CTCAE Grad 3 von besonderem Interesse: Schwere Blutungen</i> für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt.....	275
Abbildung 4-35: Kaplan-Meier-Kurven für <i>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, die zum Therapieabbruch führen: Schwere Blutungen</i> für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt	276
Abbildung 4-36: Kaplan-Meier Kurve für <i>jegliche unerwünschten Ereignisse</i> für die PT: <i>Diarrhö</i> in der SOC <i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i> für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt	286
Abbildung 4-37: Kaplan-Meier Kurve für <i>jegliche unerwünschten Ereignisse</i> für die SOC <i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</i> für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt	287
Abbildung 4-38: Kaplan-Meier Kurve für <i>jegliche unerwünschten Ereignisse</i> für die SOC <i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i> für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt.....	288
Abbildung 4-39: Kaplan-Meier Kurve für <i>jegliche unerwünschten Ereignisse</i> für die PT: <i>Neutropenie</i> in der SOC <i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i> für die	

Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt	289
Abbildung 4-40: Kaplan-Meier Kurve für <i>schwere unerwünschte Ereignisse</i> \geq CTCAE Grad 3 für die SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt	297
Abbildung 4-41: Kaplan-Meier Kurve für <i>schwere unerwünschte Ereignisse</i> \geq CTCAE Grad 3 für die PT: <i>Neutropenie</i> in der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt.....	298
Abbildung 4-42: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Allgemeiner Gesundheitszustand – Erste Verbesserung \geq Schwellenwert 10, Subgruppe: Zytopenie, Kategorie Ja</i> , für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt.....	357
Abbildung 4-43: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Allgemeiner Gesundheitszustand – Erste Verbesserung \geq Schwellenwert 10, Subgruppe: Zytopenie, Kategorie Nein</i> , für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt.....	358
Abbildung 4-44: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Allgemeiner Gesundheitszustand – Erste Verbesserung \geq Schwellenwert 10, Subgruppe: Beta2-Microglobulin, Kategorie \leq 3,5 mg/L</i> , für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt.....	359
Abbildung 4-45: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Allgemeiner Gesundheitszustand – Erste Verbesserung \geq Schwellenwert 10, Subgruppe: Beta2-Microglobulin, Kategorie $>$ 3,5 mg/L</i> , für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt.....	360
Abbildung 4-46: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Allgemeiner Gesundheitszustand – Erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 10, Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Kategorie Status 0</i> , für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt.....	364
Abbildung 4-47: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Allgemeiner Gesundheitszustand – Erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 10, Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Kategorie Status 1-2</i> , für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt.....	365
Abbildung 4-48: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Allgemeiner Gesundheitszustand – Erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 10, Subgruppe: Zytopenie, Kategorie Ja</i> , für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt .	366
Abbildung 4-49: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Allgemeiner Gesundheitszustand – Erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 10, Subgruppe:</i>	

<i>Zytopenie</i> , Kategorie <i>Nein</i> , für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt .	367
Abbildung 4-50: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Rollenfunktion – Erste Verbesserung</i> \geq <i>Schwellenwert 10</i> , <i>Subgruppe: Beta2-Microglobulin</i> , Kategorie $\leq 3,5$ mg/L, für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt	369
Abbildung 4-51: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Rollenfunktion – Erste Verbesserung</i> \geq <i>Schwellenwert 10</i> , <i>Subgruppe: Beta2-Microglobulin</i> , Kategorie $> 3,5$ mg/L, für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt	370
Abbildung 4-52: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Rollenfunktion – Erste Verschlechterung</i> \geq <i>Schwellenwert 10</i> , <i>Subgruppe: Geschlecht</i> , Kategorie <i>Männlich</i> , für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt	374
Abbildung 4-53: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Rollenfunktion – Erste Verschlechterung</i> \geq <i>Schwellenwert 10</i> , <i>Subgruppe: Geschlecht</i> , Kategorie <i>Weiblich</i> , für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt	375
Abbildung 4-54: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Rollenfunktion – Erste Verschlechterung</i> \geq <i>Schwellenwert 10</i> , <i>Subgruppe: CIRS</i> , Kategorie ≤ 6 , für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt	376
Abbildung 4-55: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Rollenfunktion – Erste Verschlechterung</i> \geq <i>Schwellenwert 10</i> , <i>Subgruppe: CIRS</i> , Kategorie > 6 , für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt	377
Abbildung 4-56: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3))</i> , <i>Subgruppe: Kreatinin-Clearance zur Baseline</i> , Kategorie < 60 , für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt.....	380
Abbildung 4-57: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3))</i> , <i>Subgruppe: Kreatinin-Clearance zur Baseline</i> , Kategorie ≥ 60 , für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt.....	381
Abbildung 4-58: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Neutropenie (Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene)</i> , <i>Subgruppe: Kreatinin-Clearance zur Baseline</i> , Kategorie < 60 , für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt .	383
Abbildung 4-59: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Neutropenie (Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene)</i> , <i>Subgruppe: Kreatinin-Clearance zur Baseline</i> , Kategorie ≥ 60 , für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt .	384

Abbildung 4-60: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Neutropenie (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3): SOC und PT Ebene)*, Subgruppe: *Kreatinin-Clearance zur Baseline, Kategorie <60* , für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt..... 386

Abbildung 4-61: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Neutropenie (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3): SOC und PT Ebene)*, Subgruppe: *Kreatinin-Clearance zur Baseline, Kategorie ≥ 60* , für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt..... 387

Abbildung 4-62: Patientenfluss der Studie GLOW..... 558

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
aPTT	Aktivierte PTT
AM-NutzenV	Arzneimittelnutzenverordnung
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
βhCG	β human chorionic gonadotropin
CIRS	Cumulative Illness Rating Scale
CLL	Chronisch lymphatische Leukämie
cm	Zentimeter
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
COVID	Coronavirus-Erkrankung (Corona Virus Disease)
CR	Vollständiges Ansprechen (Complete Response)
CrCl	Kreatinin-Clearance
CRi	Vollständiges Ansprechen mit unvollständiger Knochenmarksregeneration
CT	Computertomografie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CYP	Cytochrom P
CYP3A	Cytochrom P450, Familie 3, Unterfamilie A
Del11q	Deletion of the long arm of chromosome 11
Del17	Deletion of the short arm of chromosome 17
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
dL	Deziliter
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
eCRF	Electronic case report form
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency

Abkürzung	Bedeutung
EORTC QLQ	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire
EQ-5D VAS	EuroQol 5 Dimension Visual Analog Scale
EQ-5D-5L	EuroQol 5 Dimension 5 Level questionnaire
ERIC	European Research Initiative on CLL
EU-RMP	European Union Risk Management Plan
F	Weiblich (Female)
FACIT	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy
FCR	Fludarabine in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab
FDA	Food and Drug Administration
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G-Cbl	Obinutuzumab plus Chlorambucil
GCP	Good Clinical Practice
HBsAg	Hepatitis-B-Virus s-Antigen
HR	Hazard Ratio
i.v.	Intravenös
IB	Investigator's Brochure
ICH	International Conference on Harmonisation
IGHV	Immunoglobulin heavy-chain variable region
INR	International Normalized Ratio
INV	Investigator
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRC	Unabhängiges Bewertungsgremium (Independent Review Committee)
ITT	Intention to treat
IWCLL	International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia
IWRS	Interactive Web Response System
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
l	Liter

Abkürzung	Bedeutung
LDH	Laktat-Dehydrogenase
LDT	Lymphozyten-Verdopplungszeit
M	Männlich
MCID	Minimaler klinisch bedeutsamer Unterschied (Minimal Clinically Important Difference)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mg	Milligramm
mIGHV	Immunoglobulin heavy-chain variable region mutiert
min	Minute
ml	Milliliter
mmHg	Millimeter-Quecksilbersäule
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MRD	Minimal Residual Disease
MTC	Mixed Treatment Comparison
n	Anzahl gültiger Beobachtungen
N	Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events
NCI-ODWG	National cancer institute organ dysfunction working group
NGS	Next Generation Sequencing
nPR	Nodulares partielles Ansprechen
OR	Odds Ratio
ORR	Gesamtansprechen (Overall Response Rate)
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
p.o.	Oral verabreicht (per os)
PCR	Polymerasekettenreaktion
PD	Progressive disease
PFS	Progressionsfreies Überleben
PR	Partielles Ansprechen (Partial Response)
PT	Bevorzugter Begriff (Preferred Term)
PTT	Partielle Thromboplastinzeit

Abkürzung	Bedeutung
RCT	Randomized Controlled Trial
RD	Risk Difference
RR	Risk Ratio
RT PCR	Reverse Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion
SAE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SD	Standardabweichung
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SGB	Sozialgesetzbuch
SLL	Kleinzelliges lymphozytisches Lymphom (small lymphocytic lymphoma)
SLR	Systematische Literaturrecherche
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class nach MedDRA
Std.	Stunde
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes UE
TEAE	Treatment-Emergent Adverse Event
TP53	Tumor-Suppressor Protein 53
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis/ unerwünschte Ereignisse
uFCR	Fludarabin Cyclophosphamid Rituximab ungeeignet
ULN	Obere Grenze des Normalbereichs (Upper Limit of Normal)
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie
°C	Grad Celsius
°F	Grad Fahrenheit

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.

Zur besseren Lesbarkeit wird im vorliegenden Dossier für personenbezogene Bezeichnungen das generische Maskulinum für Personen jeglichen Geschlechtes verwendet. Entsprechende Begriffe gelten im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich für alle Geschlechter.

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

4.1.1 Fragestellung

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

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat unterschiedliche Vergleichstherapien als zweckmäßig definiert:

- Ibrutinib

oder

- Ibrutinib in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab

oder

- Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab [FCR] (nur für Patientinnen und Patienten ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren und < 65 Jahren, die anhand ihres Allgemeinzustandes und ihrer Komorbiditäten für eine Therapie mit FCR geeignet sind)

oder

- Bendamustin in Kombination mit Rituximab (nur für Patientinnen und Patienten ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren und die entsprechend den obigen Kriterien nicht für eine Therapie mit FCR geeignet sind)

oder

- Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab (nur für Patientinnen und Patienten ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren und die entsprechend den obigen Kriterien nicht für eine Therapie mit FCR geeignet sind)

Als genetische Risikofaktoren wurden vom G-BA im Beratungsgespräch am 26. August 2021 folgende Faktoren angesehen: 17p-Deletion/ Tumor-Suppressor Protein 53 (TP53)-Mutation oder eine unmutierte Immunoglobulin-Heavy-Chain-Variable-Region (IGHV).

Die Janssen-Cilag GmbH folgt der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) und präsentiert im vorliegenden Nutzendossier Daten zu Ibrutinib im Vergleich zu der zVT Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab (nur für Patientinnen und Patienten ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren und die entsprechend den obigen Kriterien nicht für eine Therapie mit FCR geeignet sind).

4.1.2 Datenquellen

Verschiedene Datenquellen werden zur Informationsbeschaffung herangezogen. Es wird eine systematische Literaturrecherche (SLR) 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 Medicines Agency (EMA) ergänzt wird. Ebenfalls wird die Internetseite des G-BA durchsucht.

4.1.3 Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Für die Ableitung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens von Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax werden prospektive, randomisierte, kontrollierte Studien eingeschlossen, die Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax im zu bewertenden Anwendungsgebiet untersuchen. Es werden erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter CLL berücksichtigt, die gemäß der Zulassung für die Behandlung mit Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax 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.

Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Ibrutinib im Sinne des § 35a SGB V wird auf Basis der Zulassungsstudie GLOW (Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax, NCT03462719) bewertet. Die Studie GLOW ist eine multizentrische, offene, randomisierte und kontrollierte Phase III-Studie (1).

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

Die Aussagekraft der zugrunde gelegten Studie GLOW wird gemäß den in der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA vorgegebenen Kriterien zur Einschätzung des Verzerrungspotentials bewertet (2). Die Bewertungsgrundlage bilden das Studienprotokoll, der statistische Analyseplan, der Studienbericht, die Studienpublikation und die Angaben in Studienregistern zur Studie GLOW.

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.

4.1.5 Informationssynthese und -analyse

Die Studie GLOW wird anhand Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statement 2010 (Items 2b bis 14) beschrieben und in einem Flussdiagramm dargestellt (Anhang 4-E). 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.

Die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte werden den Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit zugeordnet und zusammenfassend beschrieben.

4.1.6 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Der medizinische Nutzen und Zusatznutzen für den Wirkstoff Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax im zu bewertenden Anwendungsgebiet werden für die Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten mit mutiertem IGHV-Status im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Chlorambucil + Obinutuzumab bewertet.

Folgende Endpunkte werden in der Studie GLOW erhoben, ausgewertet und in diesem Dossier dargestellt:

Mortalität

- *Gesamtüberleben (OS)*

Morbidität

- *Progressionsfreies Überleben (PFS)*
- *Zeit bis zur nachfolgenden CLL-Therapie*
- *EQ-5D VAS*
- *FACIT-Fatigue*
- *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen*

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen*

Verträglichkeit

- *Jegliches unerwünschte Ereignis (UE)*
- *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAE)*
- *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 unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT mit einer Häufigkeit $\geq 10\%$ und zusätzlich mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm*
 - *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Häufigkeit $\geq 5\%$ 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*
- *Weitere Unerwünschte Ereignisse von Interesse (SMQ Blutungen, SMQ Tumorlysesyndrom), differenziert nach den genannten Schweregraden*

Für die Studie GLOW werden in der vorliegenden Nutzenbewertung die Ergebnisse der Auswertung zum 1. Datenschnitt (26. Februar 2021) und zum 4. Datenschnitt (25. August 2022) berichtet. Der 1. Datenschnitt stellt die im Studienprotokoll präspezifizierte eventgetriebene erste Interimsanalyse dar. Der vierte Datenschnitt beinhaltet aktualisierte Daten zu den Endpunkten *Gesamtüberleben*, *progressionsfreies Überleben* und *Zeit bis zur nachfolgenden CLL-Therapie* sowie *unerwünschte Ereignisse*. Die Darstellung der Ergebnisse für den 1. Datenschnitt erfolgt über die patientenberichteten Endpunkte *EQ-5D VAS*, *FACIT-Fatigue* und *EORTC QLQ-C30* inkl. Subgruppenanalysen für die Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten mit mutiertem IGHV-Status. Die Erhebung dieser Endpunkte reicht über den 1. Datenschnitt nicht hinaus. Für den 4. Datenschnitt werden alle Ergebnisse für die *Mortalitäts-*, *gesundheitsbezogenen* und *Verträglichkeitsendpunkte* sowie der *Morbiditätendpunkte* *Progressionsfreies Überleben (PFS)* und *Zeit bis zur nachfolgenden CLL-Therapie* inkl. Subgruppenanalyse für die Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten mit mutiertem IGHV-Status berichtet. Die Auswertung der Ergebnisse der vorangegangenen Datenschnitte werden nicht berichtet, da der 4. Datenschnitt die aktuelleren Ergebnisse beinhaltet.

4.1.7 Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Zur Ableitung des Zusatznutzens werden die Endpunkte der Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit herangezogen. Der G-BA hat Chlorambucil + Obinutuzumab als zweckmäßige Vergleichstherapie für FCR-ungeeignete Patienten ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren festgelegt. Für diese Patienten wird ein Zuschnitt der Studie GLOW vorgenommen. Ein Zuschnitt der Studienpopulation geht häufig mit einer Verringerung der Power einher. Das

IQWiG stellt in seinem Arbeitspapier Nr. 638 Testprozeduren (Anhebungsregeln) dar, um trotz des Powerverlusts für eine Teilpopulation der Studie tatsächlich existierende Wirksamkeitseffekte auch adäquat nachzuweisen und belegen zu können (3).

22,3% der Patienten der GLOW Gesamtpopulation gehören zur Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten mit mutiertem IGHV-Status, 77,7% gehören zu der nicht-bewertungsrelevanten Teilpopulation. Für die bewertungsrelevante Teilpopulation (uFCR+mIGHV) liegt somit eine relevante Reduktion der Power vor, welche die Anwendung der Anhebungsregel aus technischer Sicht rechtfertigen kann. Der statistisch signifikante Vorteil im Gesamtüberleben in der Gesamtpopulation ist nicht allein durch einen Vorteil in der nicht-bewertungsrelevanten (größeren) Teilpopulation getrieben. Die inhaltliche Voraussetzung für die Anwendung der Anhebungsregel ist daher auf Ebene der Gesamtstudie in der GLOW gegeben (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.14).

Ein Vergleich der Baseline-Charakteristika der bewertungsrelevanten mit der nicht-bewertungsrelevanten Teilpopulation zeigt, dass die Patientenpopulationen in Hinsicht auf ihre demographische Struktur und Komorbiditäten vergleichbar sind. Die Populationen unterscheiden sich – erwartbar – nur anhand der erforderlichen Zuschnittskriterien für die bewertungsrelevante Teilpopulation. Alle Patienten der Gesamtpopulation in der Studie GLOW wurden zulassungskonform behandelt und im Rahmen der europäischen Zulassung berücksichtigt. Aufgrund der Einschlusskriterien (65 Jahre oder älter; jüngere Patienten (18 bis 64 Jahre) müssen mindestens eines der nachfolgenden Kriterien erfüllen: CIRS > 6 oder geschätzte CrCl < 70 mL/min (Cockcroft-Gault-Formel)) sind in der Studie GLOW grundsätzlich ältere und/oder komorbide Patienten, für die Chlorambucil + Obinutuzumab eine geeignete Therapieoption darstellen kann (4, 5). Auch die klinische Übertragbarkeit der bewertungsrelevanten auf die nicht-bewertungsrelevante Teilpopulation bzw. die Gesamtpopulation ist daher als Voraussetzung für die Anwendung der Anhebungsregel erfüllt (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.15).

Die formalen Voraussetzungen für die Anwendbarkeit der Anhebungsregel wurde für alle Endpunkte geprüft. Für die Endpunkte, bei denen die formalen Voraussetzungen (Abschnitt 4.2.5.2.4.1) hierfür erfüllt sind und deren Ergebnisse inhaltlich interpretierbar sind, erfolgt die Ableitung des Zusatznutzens entsprechend der Anhebungsregel basierend auf dem 15% Signifikanzniveau. Für diese Endpunkte liegen homogene Effektschätzungen für die bewertungsrelevante und nicht-bewertungsrelevante Teilpopulation, sowie ein statistisch signifikanter Effekt in der Gesamtpopulation vor.

Tabelle 4-1: Übersicht der Studienergebnisse GLOW

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten GLOW – Teilpopulation FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status (Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab)		
Effektschätzer, 95%-KI, p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens / Schadens	
Mortalität		
Gesamtüberleben 4. Datenschnitt	Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen	
4,3% vs. 20,8% (1/23 vs. 5/24) Median: NA vs. NA HR=0,21 [0,02; 1,77], p=0,1499 AHR: Voraussetzungen für die Anwendung der AHR formal erfüllt, Anhebung des Signifikanzniveaus auf 15%		
Morbidität		
Progressionsfreies Überleben (IRC) 4. Datenschnitt (ergänzend dargestellt)		Kein Beleg für einen Zusatznutzen
8,7% vs. 54,2% (2/23 vs. 13/24) Median: N.A. vs. 36,764 Monate HR=0,13 [0,03; 0,56], p=0,0065		
Progressionsfreies Überleben (INV) 4. Datenschnitt (ergänzend dargestellt)		
8,7% vs. 54,2% (2/23 vs. 13/24) Median: N.A. vs. 40,35 Monate HR=0,13 [0,03; 0,59], p < 0,0077		
EQ-5D VAS 1. Datenschnitt		
<u>EQ 5D VAS - Erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15:</u> 30,4% vs. 16,7% (7/23 vs. 4/24) Median: N.A. vs. NA HR=2,56 [0,74; 8,76], p=0,1357 AHR: Voraussetzungen für die Anwendung der AHR formal erfüllt, Anhebung des Signifikanzniveaus auf 15%		

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten GLOW – Teilpopulation FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status (Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab)	
Effektschätzer, 95%-KI, p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens / Schadens
EORTC QLQ Symptomskalen – Verbesserung/Verschlechterung, Schwellenwert ≥ 10 1. Datenschnitt	
<u>Erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 10: Diarrhoe</u> 47,8% vs. 20,8% (11/23 vs. 5/24) Median: 8,51 Monate vs. NA HR=3,11 [1,07; 9,00], p=0,0366	
<u>Erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 10: Appetitlosigkeit</u> 43,5% vs. 20,8% (10/23 vs. 5/24) Median: 10,97 Monate vs. NA HR=2,87 [0,98; 8,40], p=0,0548 <i>AHR</i> : Voraussetzungen für die Anwendung der AHR formal erfüllt, Anhebung des Signifikanzniveaus auf 15%	
<u>Erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 10: Übelkeit und Erbrechen</u> 39,1% vs. 25,0% (9/23 vs. 6/24) Median: 13,83 Monate vs. NA HR=2,17 [0,77; 6,12], p=0,1443 <i>AHR</i> : Voraussetzungen für die Anwendung der AHR formal erfüllt, Anhebung des Signifikanzniveaus auf 15%	
FACIT-Fatigue 1. Datenschnitt	
Es liegen keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede für den FACIT-Fatigue vor.	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität 1. Datenschnitt	
EORTC QLQ Allgemeiner Gesundheitszustand – Verbesserung / Verschlechterung Schwellenwert ≥ 10	
Es liegen keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede für den EORTC QLQ Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen vor.	Kein Beleg für einen Zusatznutzen

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten GLOW – Teilpopulation FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status (Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab)	
Effektschätzer, 95%-KI, p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens / Schadens
Sicherheit und Verträglichkeit 4. Datenschnitt	
Jegliche UE (ergänzend dargestellt)	Kein Beleg für einen Zusatznutzen oder Schaden
HR=0,36 [0,19; 0,68]; p=0,0017	
Schwerwiegende UE (SUE)	
HR=1,40 [0,53; 3,69]; p=0,4955	
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	
HR=0,67 [0,35; 1,32]; p=0,2465	
UE, die zum Therapieabbruch führen	
HR=0,55 [0,05; 6,07]; p=0,6260	
UE von besonderem Interesse (schwere Blutungen)	
Jegliche UE: 8,7% vs. 0,0% (2/23 vs. 0/24) HR=NA [NA; NA]	
Schwerwiegende UE (SUE): 8,7% vs. 0,0% (2/23 vs. 0/24) HR=NA [NA; NA]	
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3): 8,7% vs. 0,0% (2/23 vs. 0/24) HR=NA [NA; NA]	
UE, die zum Therapieabbruch führen: 0,0% vs. 0,0% (0/23 vs. 0/24) HR=NA [NA; NA]	
Weitere UE von Interesse: Blutungen	
Jegliche UE: 39,1% vs. 12,5% (9/23 vs. 3/24) HR=3,42 [0,91; 12,88]; p=0,0698	
Schwerwiegende UE (SUE): 8,7% vs. 0,0% (2/23 vs. 0/24) HR=NA [NA; NA]	
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3): 8,7% vs. 0,0% (2/23 vs. 0/24) HR=NA [NA; NA]	
UE, die zum Therapieabbruch führen: 0,0% vs. 0,0% (0/23 vs. 0/24) HR=NA [NA; NA]	

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten GLOW – Teilpopulation FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status (Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab)	
Effektschätzer, 95%-KI, p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens / Schadens
Weitere UE von Interesse: Tumorlysesyndrom	
<p>Jegliche UE: 0,0% vs. 4,2% (0/23 vs. 1/24) HR=0,00 [0,00; NA]; p=0,9984</p> <p>Schwerwiegende UE: 0,0% vs. 4,2% (0/23 vs. 1/24) HR=0,00 [0,00; NA]; p=0,9984</p> <p>Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3): 0,0% vs. 4,2% (0/23 vs. 1/24) HR=0,00 [0,00; NA]; p=0,9984</p> <p>UE, die zum Therapieabbruch führen: 0,0% vs. 0,0% (0/23 vs. 0/24) HR=NA [NA; NA]</p>	
Sonstige statistisch signifikante unerwünschte Ereignisse	
<p>SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes <i>Jegliche UE</i> HR=5,67 [1,88; 17,12] p=0,0021</p>	
<p>SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems <i>Jegliche UE</i> HR=0,44 [0,21; 0,91] p=0,0268 <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> HR=0,25 [0,10; 0,61] p=0,0025</p> <p style="padding-left: 40px;">PT Neutropenie <i>Jegliche UE</i> HR=0,31 [0,13; 0,74] p=0,0086 <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> HR=0,22 [0,08; 0,59] p=0,0026</p> <p style="padding-left: 40px;">PT Thrombozytopenie <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> 0/23 (0,0%) vs. 5/24 (20,8%) HR=NA [NA; NA] p=0,9964</p>	
<p>PT Diarrhö <i>Jegliche UE</i> HR=17,80 [2,30; 137,72]; p=0,0058</p>	
<p>Abkürzungen: CLL: chronische lymphatische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; 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:</p>	

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten GLOW – Teilpopulation FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status (Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab)	
Effektschätzer, 95%-KI, p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens / Schadens
Odds Ratio; PFS: <i>progressionsfreies Überleben (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: versus.	

Gesamtüberleben

Da für das Gesamtüberleben zum 4. Datenschnitt sowohl die formalen als auch die inhaltlichen Voraussetzungen für die Anwendung der Anhebungsregel erfüllt sind und die klinische Übertragbarkeit als sachgerecht angesehen werden kann, kann das Signifikanzniveau für die relevante Teilpopulation auf 15% angehoben werden. Für das Gesamtüberleben zeigt sich zum 4. Datenschnitt für die relevante Teilpopulation somit ein statistisch signifikanter Vorteil von Ibrutinib + Venetoclax gegenüber Chlorambucil + Obinutuzumab (HR=0,21 [0,02; 1,77], p=0,1499). Es zeigt sich eine bedeutsame und statistisch signifikante Reduktion des Sterberisikos um 79% gegenüber der zVT Chlorambucil + Obinutuzumab.

Da das Verzerrungspotenzial der Studie und des Endpunkts Gesamtüberleben insgesamt niedrig ist, kann in der Nutzenkategorie **Mortalität** ein Hinweis auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden. Aufgrund der bisher nicht erreichten deutlichen Verlängerung der Lebensdauer ergibt sich in der Kategorie Mortalität für die relevante Teilpopulation für Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax ein **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber Chlorambucil + Obinutuzumab.

Morbidität

In der Nutzenkategorie **Morbidität** ergibt sich für die relevante Teilpopulation für Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax **kein Beleg für einen Zusatznutzen** gegenüber Chlorambucil + Obinutuzumab. Die Ergebnisse des ergänzend dargestellten Endpunktes PFS unterstützen den in der Mortalität gezeigten Vorteil von Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax. Signifikant weniger Patienten im Ibrutinib + Venetoclax-Arm erleiden einen Progress, und bis zum 4. Datenschnitt hat noch kein Patient in der relevanten Teilpopulation eine Folgetherapie gestartet. Durch die zeitliche Begrenzung der Ibrutinib + Venetoclax Therapie erfahren die Patienten eine therapiefreie Zeit ohne Nebenwirkungen. Zudem wird durch die zeitliche Begrenzung der Therapie das Risiko einer Bildung von Resistenzmutationen reduziert. Die bisherige Datenlage deutet darauf hin, dass die Bildung von Resistenzen in der befristeten Therapiezeit nicht auftritt (Modul 3). Die Vermeidung von Resistenzmutationen eröffnet die Möglichkeit eine erneute Behandlung mit Ibrutinib oder Venetoclax in einer späteren Therapielinie in Erwägung zu ziehen.

Für die Symptomskala Diarrhoe zeigt sich für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung zum 1. Datenschnitt ein Nachteil für die relevante Teilpopulation. Unter Berücksichtigung der Anhebungsregel zeigen sich formal für den EQ-5D VAS sowie die Symptomskalen Appetitlosigkeit sowie Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 ebenfalls signifikante Nachteile in der Zeit bis zur ersten Verschlechterung. Diese Unterschiede zeigen sich nicht bei der Betrachtung der anhaltenden oder bestätigt anhaltenden Verschlechterung. Da die patientenberichteten Endpunkte nur bis zum 1. Datenschnitt erhoben wurden, liegt eine verkürzte Beobachtungsdauer vor. Aufgrund der nach Zyklus 15 in Teil- und Gesamtpopulation abnehmenden und in der Gesamtpopulation sehr unterschiedlichen Rücklaufquoten ist die Interpretierbarkeit der patientenberichteten Endpunkte insgesamt deutlich eingeschränkt und die Anwendbarkeit der Anhebungsregel inhaltlich fraglich. Die vorliegenden Unterschiede zum Nachteil der Kombination aus Ibrutinib + Venetoclax rechtfertigen daher keine Herabstufung des Zusatznutzens.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Es liegen keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen vor.

In der Nutzenkategorie **gesundheitsbezogene Lebensqualität** ergibt sich für die Teilpopulation für Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax weder ein Vor- noch ein Nachteil und daher **kein Beleg für einen Zusatznutzen** gegenüber Chlorambucil + Obinutuzumab.

Sicherheit und Verträglichkeit

Im Vergleich von Ibrutinib + Venetoclax und Chlorambucil + Obinutuzumab zeigt sich in der zeitadjustierten Analyse ein Vorteil von Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax gegenüber der Chemo-Immuntherapie Chlorambucil + Obinutuzumab bei den schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE Grad ≥ 3) für die SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems und den PT Neutropenie. Für die SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes sowie die PT Diarrhö zeigt sich in der zeitadjustierten Analyse ein Nachteil von Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax gegenüber der Chemo-Immuntherapie Chlorambucil + Obinutuzumab bei jeglichen unerwünschten Ereignissen.

Das Sicherheitsprofil von Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax bei der Erstlinienbehandlung von CLL entspricht den bekannten Sicherheitsprofilen von Ibrutinib und Venetoclax (1). In der relevanten Teilpopulation sind keine schweren (CTCAE-Grad ≥ 3) oder schwerwiegenden unerwünschten kardialen Ereignisse aufgetreten. Es sind keine neuen Sicherheitssignale aufgetreten (1).

Zusammenfassend lässt sich für Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax in der Nutzenkategorie **Sicherheit und Verträglichkeit kein Beleg für einen höheren oder geringeren Schaden** ableiten.

Gesamtschau

Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax zeigt in der Teilpopulation der FCR-geeigneten Patienten mit mutiertem IGHV-Status eine bedeutsame und statistisch signifikante Reduktion des Sterberisikos um 79% gegenüber der zVT Chlorambucil + Obinutuzumab. Aufgrund der bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens in der Nutzenkategorie **Mortalität** ergibt sich ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Dem stehen **keine Nachteile aus den Nutzenkategorien der Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie der Sicherheit und Verträglichkeit** entgegen, die eine Herabstufung des Zusatznutzens rechtfertigen würden. Durch die zeitliche Begrenzung der Therapie mit Ibrutinib und Venetoclax erfahren die Patienten eine therapiefreie Zeit ohne Nebenwirkungen. Zudem wird durch die zeitliche Begrenzung der Therapie das Risiko einer Bildung von Resistenzmutationen, durch die ein erneuter erfolgreicher Einsatz von Ibrutinib oder Venetoclax im Fall eines Rezidivs in Frage gestellt wird, verringert. Die Möglichkeit, Patienten mit Ibrutinib oder Venetoclax als hochwirksamen und leitlinienkonformen Therapien in späteren Linien erneut zu therapieren, könnte somit durch den zeitlich begrenzten Einsatz der Kombination aus Ibrutinib und Venetoclax in der ersten Therapielinie verbessert werden.

Zusammenfassend ergibt sich für die Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten mit mutiertem IGHV-Status aufgrund einer bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens und der hohen Aussagekraft der Studie GLOW in der **Gesamtschau** ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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 Venetoclax im Vergleich zu Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter CLL.

Patientenpopulation

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

Intervention

Bei der zur Bewertung stehenden Intervention handelt es sich um den Tyrosinkinase-Inhibitor Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax. Die Dosierungen der einzelnen Substanzen der Kombinationstherapie entsprechen den zugelassenen und in der Fachinformation von Ibrutinib beschriebenen Dosierungen (6).

Ibrutinib wird gemäß Fachinformation für 15 Zyklen in einer Dosis von 420 mg täglich (Beginn an Tag 1 von Woche 1) appliziert. Zusätzlich wird ab Zyklus 4 bis einschließlich Zyklus 15 Venetoclax verabreicht.

Vergleichstherapie

Für den Wirkstoff Ibrutinib in dem hier beschriebenen Anwendungsgebiet nahm die Janssen-Cilag GmbH am 26. August 2021 nach § 8 Arzneimittelnutzenverordnung (AM-NutzenV) ein Beratungsgespräch beim G-BA in Anspruch (Vorgangsnummer 2021-B-181) (7). Vom G-BA wurde die zVT für Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax für erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie, folgendermaßen benannt.

Erwachsene Patientinnen und Patienten mit zuvor unbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)

- Ibrutinib

oder

- Ibrutinib in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab

oder

- Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab [FCR] (nur für Patientinnen und Patienten ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren und < 65 Jahren, die anhand ihres Allgemeinzustandes und ihrer Komorbiditäten für eine Therapie mit FCR geeignet sind)

oder

- Bendamustin in Kombination mit Rituximab (nur für Patientinnen und Patienten ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren und die entsprechend den obigen Kriterien nicht für eine Therapie mit FCR geeignet sind)

oder

- Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab (nur für Patientinnen und Patienten ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren und die entsprechend den obigen Kriterien nicht für eine Therapie mit FCR geeignet sind)

Als genetische Risikofaktoren wurden vom G-BA im Beratungsgespräch am 26. August 2021 folgende Faktoren angesehen: 17p-Deletion/ Tumor-Suppressor Protein 53 (TP53)-Mutation oder eine unmutierte Immunoglobulin-Heavy-Chain-Variable-Region (IGHV).

Die Janssen-Cilag GmbH folgt den Festlegungen des G-BA zur zVT. Für die Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren werden die Ergebnisse der Studie GLOW zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.

Endpunkte

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

Mortalität

- *Gesamtüberleben (OS)*

Morbidität

- *Progressionsfreies Überleben (PFS)*
- *Zeit bis zur nachfolgenden CLL-Therapie*
- *EQ-5D VAS*
- *FACIT-Fatigue*
- *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen*

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen*

Verträglichkeit

- *Jegliches unerwünschte Ereignis (UE)*
- *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAE)*
- *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 unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT mit einer Häufigkeit $\geq 10\%$ und zusätzlich mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm*
 - *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT mit einer Häufigkeit $\geq 5\%$ 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*
- *Weitere Unerwünschte Ereignisse von Interesse (SMQ Blutungen, SMQ Tumorlysesyndrom), differenziert nach den genannten Schweregraden*

Studientypen

Die Darstellung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax wird anhand einer kontrollierten randomisierten Studie (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.

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 zuvor unbehandelter CLL berücksichtigt, die gemäß der Zulassung für die Behandlung mit Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax infrage kommen.

Intervention

Die zu bewertende Intervention ist Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax.

Dosierung

Gemäß der Fachinformation von Ibrutinib wird Ibrutinib in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet in Kombination mit Venetoclax wie folgt angewandt (6):

Ibrutinib

- Tägliche, orale Einnahme von 420 mg Ibrutinib für 15 Zyklen (Jeder Zyklus umfasst 28 Tage)

Venetoclax

Die Therapie mit Venetoclax beginnt mit Zyklus 4. Jeder Zyklus umfasst 28 Tage.

- Zyklus 4, Tag 1-7: 20 mg/Tag
- Zyklus 4, Woche 2: 50 mg/Tag
- Zyklus 4, Woche 3: 100 mg/Tag
- Zyklus 4, Woche 4: 200 mg/Tag
- Zyklus 5-15: 400 mg/Tag

Vergleichstherapie

Für den Wirkstoff Ibrutinib in dem hier beschriebenen Anwendungsgebiet nahm die Janssen-Cilag GmbH am 26. August 2021 nach § 8 AM-NutzenV ein Beratungsgespräch beim G-BA in Anspruch (Vorgangsnummer 2021-B-181) (7). Vom G-BA wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax für erwachsene Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie folgendermaßen benannt (7):

- *Ibrutinib*

oder

- *Ibrutinib in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab*

oder

- *Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab [FCR] (nur für Patientinnen und Patienten ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren und < 65 Jahren, die anhand ihres Allgemeinzustandes und ihrer Komorbiditäten für eine Therapie mit FCR geeignet sind)*

oder

- *Bendamustin in Kombination mit Rituximab (nur für Patientinnen und Patienten ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren und die entsprechend den obigen Kriterien nicht für eine Therapie mit FCR geeignet sind)*

oder

- *Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab (nur für Patientinnen und Patienten ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren und die entsprechend den obigen Kriterien nicht für eine Therapie mit FCR geeignet sind)*

Endpunkte

Laut § 35b Abs. 1 SGB V und 5. Kapitel, 3. Abschnitt § 11 Abs. 7 Verfo des G-BA (2) sind zur Bewertung des Zusatznutzens insbesondere patientenrelevante Endpunkte zu Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen (Sicherheit und Verträglichkeit) zu berücksichtigen (2). 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 Reviews.

Studienstatus

Es werden abgeschlossene oder laufende Studien mit vorliegenden Ergebnissen berücksichtigt.

Sprache

Es werden nur deutsch- oder englischsprachige Publikationen berücksichtigt.

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

Kriterium		Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
1	Patientenpopulation	Patienten mit nicht vorbehandelter CLL	Patientenpopulation nicht dem Label entsprechend	Konsistenz mit der Fachinformation von Ibrutinib (6)
2	Intervention	Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax, Dosierung jeweils gemäß Fachinformation	Intervention abweichend	Zieltechnologie der Nutzenbewertung in Konsistenz mit der Fachinformation von Ibrutinib (6)

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung	
3	Vergleichs- therapie	zVT gemäß G-BA Beratungsgespräch: <ul style="list-style-type: none"> • Ibrutinib oder <ul style="list-style-type: none"> • Ibrutinib in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab oder <ul style="list-style-type: none"> • Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab für Patienten < 65 Jahren ohne genetische Risikofaktoren¹, für die eine Therapie mit FCR in Frage kommt² oder <ul style="list-style-type: none"> • Bendamustin in Kombination mit Rituximab für Patienten ohne genetische Risikofaktoren, für die eine Therapie mit FCR nicht in Frage kommt oder <ul style="list-style-type: none"> • Chlorambucil in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab für Patienten ohne genetische Risikofaktoren, für die eine Therapie mit FCR nicht in Frage kommt 	Vergleichstherapie abweichend	zVT gemäß G-BA-Beratungsgespräch am 26.08.2021 (7)
4	Endpunkt(e)	Patientenrelevante Endpunkte zur Bewertung von <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Sicherheit und Verträglichkeit 	Keine Endpunkte, die zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder Sicherheit und Verträglichkeit verwendet werden können	Auswahl der Nutzendimensionen gem. 5. Kapitel, § 5 Abs. 2 VerfO (2)

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
5 Studientyp	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) (2)
6 Studiendauer	Nicht eingeschränkt, da ereignisgesteuert	Nicht anwendbar	Es handelt sich bei klinischen Studien in der Onkologie um ereignisgesteuerte Studien, sodass eine Mindeststudiendauer häufig nicht vorgesehen ist
7 Publikationstyp^a	Vollpublikation oder Bericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht	Keine Primärpublikation, Review, Abstract, Poster, Duplikate	Siehe Anforderungen der VerFO Abschnitt 4.2.2 (2)
8 Studienstatus	Abgeschlossene oder laufende Studien mit vorliegenden Ergebnissen	Abgeschlossene oder laufende Studien ohne vorliegende Ergebnisse	Notwendige Voraussetzung zur Beantwortung der Fragestellung
9 Publikationssprache	Publikation in deutscher oder englischer Sprache	Publikation in anderer Sprache als Deutsch oder Englisch	Notwendige Voraussetzung zur Bewertung der Eignung der Studie

a: Studienregistereinträge, die im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche auftreten, werden über den Publikationstyp ausgeschlossen, da diese im Rahmen der Studienregistersuche berücksichtigt und selektiert werden.

¹unter genetischen Risikofaktoren werden verstanden: Vorliegen einer 17p-Deletion/TP53-Mutation oder einer unmutierten IGHV-Region

²FCR-geeignet sind Patienten <65 Jahre, die anhand ihres Allgemeinzustandes und ihrer Komorbiditäten für eine Therapie mit FCR geeignet sind

Abkürzungen: CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials, G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss, RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (*Randomized Controlled Trials*), VerFO: Verfahrensordnung, zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie.

Quellen: (2, 6, 7)

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.

Zur Identifizierung von relevanten Primärpublikationen wird eine systematische bibliographische Literaturrecherche durchgeführt (05.12.2022). 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 gemäß dem PICO-Schema 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 (8, 9). Die im *Cochrane Central Register of Controlled Trials* gefundenen Treffer werden bezüglich des Studientyps nicht eingegrenzt. Die relevanten Publikationen werden anschließend wie im Abschnitt 4.2.3.5 beschrieben selektiert.

Die Ergebnisse der einzelnen Literaturrecherchen sind in Abschnitt 4.3.1.1 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](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), [EU Clinical Trials Register \(EU-CTR\)](http://www.clinicaltrialsregister.eu), www.clinicaltrialsregister.eu), [International Clinical Trials Registry Platform Search Portal \(ICTRP Search Portal\)](http://www.clinicaltrialsregister.eu), Suchportal der WHO, [Clinical Data Suchportal der European](http://www.clinicaltrialsregister.eu)

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>) und das *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal* (ICTRP; <http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx>) nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien mit der Intervention Ibrutinib und deren Synonymen durchsucht (Suchzeitpunkt: 05.12.2022). Auf die Verwendung der relevanten Zweifachkombination Ibrutinib mit Venetoclax als Suchbegriff wird in dem ersten Schritt der Studienregistersuche verzichtet, um möglichst sensitiv zu suchen. Die Einschränkung der Suchergebnisse auf Studien mit der Intervention Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax erfolgt wie in Abschnitt 4.2.3.5 dargestellt im anschließenden Schritt der Selektion relevanter Studien.

Ergänzend wird im Arzneimittelinformationssystem *AMIce* sowie im Suchportal der europäischen Zulassungsbehörde *European Medical Agency* (EMA, <https://clinicaldata.ema.europa.eu>) gesucht.

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 –ergebnissen¹. 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.

¹ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staeck 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 05.12.2022). 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 Venetoclax.

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 4-13) 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 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 4-13) eingeschlossen.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

Die Bewertung der eingeschlossenen randomisierten Studie GLOW 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 Verzerrungspotenzial 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)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND³ bzw. STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Für die bei der Informationssynthese resultierende und für die Ableitung des Zusatznutzens in diesem Dossier herangezogene Studie GLOW erfolgt die Darstellung des Designs und der Methodik entsprechend den Anforderungen des CONSORT-Statements 2010 (10).

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

Die Methodik der eingeschlossenen 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.

² Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

³ 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.

⁴ 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 GLOW mit dem zu bewertenden Arzneimittel, werden folgende Baseline-Charakteristika dargestellt:

Demografische Charakteristika

- Alter
- Altersgruppe
- Gewicht
- Größe
- Geschlecht

- Ethnizität
- Herkunft

Krankheitsspezifische Charakteristika

- Systolischer Blutdruck
- Diastolischer Blutdruck
- Zeit seit der ersten Diagnose bis zur Randomisierung
- Diagnose
- Rai-Stadium
- Binet-Stadium
- Bulky Disease
- Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-Status
- Beta2-Microglobulin
- Hochrisiko-Population
- Chromosomenanomalie del11q
- IGHV-Status
- Cumulative Illness Rating Scale (CIRS)
- Erhöhte LDH
- Thrombozytopenie
- Anämie
- Neutropenie
- Ann-Arbor-Klassifikation
- Zytopenie
- TP53-Mutation

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 (2).

Für die eingeschlossene Studie GLOW werden folgende Endpunkte in diesem Dossier dargestellt:

- **Mortalität**
 - *Gesamtüberleben (OS)*
- **Morbidität**
 - *Progressionsfreies Überleben (PFS)*
 - *Zeit bis zur nachfolgenden CLL-Therapie*
 - *EQ-5D VAS*
 - *FACIT-Fatigue*
 - *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen*
- **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**
 - *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen*
- **Sicherheit und Verträglichkeit**

Im Folgenden werden die im Dossier dargestellten Endpunkte hinsichtlich Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung beschrieben.

Mortalität

Gesamtüberleben

Operationalisierung

Daten zum Gesamtüberleben wurden in der Studie GLOW 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, d. h. die Verzögerung des Ereignisses Tod, gilt entsprechend des § 2 Satz 3 AM-NutzenV als harter und patientenrelevanter Endpunkt (11). 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 GLOW durch die *a priori* definierten Endpunkte *progressionsfreies Überleben (PFS)*, *Zeit bis zur nachfolgenden CLL-Therapie (TTNT)*, *EQ-5D VAS*, *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* und *FACIT-Fatigue* operationalisiert.

Trotz der Entwicklung zielgerichteter Therapien und der Verfügbarkeit von Chemo-Immuntherapien bleibt die CLL grundsätzlich unheilbar, so dass das therapeutische Ziel eine Langzeitkontrolle der Erkrankung (tiefes und anhaltendes Ansprechen, Vermeidung und Verlängerung der Dauer bis zur Krankheitsprogression, Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität) und Überlebenszeitverlängerung ist.

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Operationalisierung

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 (Gesamtüberleben) und Morbidität (Eintreten der Krankheitsprogression). In der Studie GLOW wurde hierfür die Zeitspanne von Randomisierung bis Krankheitsprogression oder dem Eintritt des Todes jeglicher Ursache definiert. Eine Krankheitsprogression wurde für Teilnehmer der Studie GLOW anhand der IWCLL 2008-Kriterien beurteilt (12). Die Kriterien wurden in der Studie GLOW modifiziert, sodass das Auftreten einer isolierten behandlungsabhängigen Lymphozytose allein nicht als Krankheitsprogression berücksichtigt wurde (13).

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 (14, 15). 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, da er den Zeitpunkt des erneuten Fortschreitens der Erkrankung angibt und somit im Studienverlauf früher interpretierbar ist als das Gesamtüberleben (16). In der CLL kann die Wirksamkeit der Therapie dadurch zu einem früheren Zeitpunkt bewertet werden.

Patientenrelevanz

Die eigenständige Patientenrelevanz des Endpunktes progressionsfreies Überleben in Nutzenbewertungsverfahren ist Gegenstand national und international geführter, kontroverser Diskussionen (17). Auch im Plenum des G-BA bestehen unterschiedliche Auffassungen hinsichtlich der eigenständigen Patientenrelevanz des Endpunktes progressionsfreies Überleben (18). 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. Das PFS ist zudem insbesondere klinisch relevant, da es auch bei Studien mit kleinen Fallzahlen oder einer kurzen Studiendauer robuste Aussagen über die Effektivität einer Therapie ermöglicht (19). 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 (14, 15, 20). Das progressionsfreie Überleben ist der primäre klinische Endpunkt der Studie GLOW. Aufgrund der unterschiedlichen Auffassungen bezüglich der eigenständigen Patientenrelevanz und der eindeutigen klinischen Relevanz wird das progressionsfreie Überleben zur Unterstützung dargestellt, aber nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Zeit bis zur nachfolgenden CLL-Therapie

Operationalisierung

Für die Zeit bis zur nachfolgenden CLL-Therapie wurde in der Studie GLOW die Zeitspanne von Randomisierung bis zur Initiierung von einer nachfolgenden antileukämischen Behandlung dokumentiert. Im electronic case report form (eCRF) wird zu Beginn der nachfolgenden Therapie erfragt, welche IWCLL2008-Kriterien erfüllt sind, aufgrund derer eine erneute Therapie initiiert wird. Dabei ist die Erfüllung eines der Kriterien als Behandlungsindikation ausreichend.

Validität

Der Endpunkt unterliegt keiner subjektiven Interpretation und wird als valide erachtet. Die Kriterien des IWCLL stellen für die CLL klare objektive Kriterien zur Einleitung der ersten Therapie sowie der Folgetherapien dar.

Patientenrelevanz

Die Entscheidung zum Beginn der nächsten Therapie erfolgt auf Basis der patienten- und krankheitsspezifischen Aspekte unter einer Risiko-Nutzen-Abwägung. Der Beginn der nächsten Therapie erfolgt ausschließlich, wenn eine aktive Erkrankung nach Kriterien des IWCLL vorliegt. Deshalb ist die Verlängerung der Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie als klinisch relevant zu betrachten. Die zeitliche Begrenzung der Therapie ermöglicht eine therapiefreie Zeit ohne Nebenwirkungen bis zur nachfolgenden CLL-Therapie. Eine zeitlich begrenzte Therapie reduziert zudem das Risiko der Entwicklung kumulativer Toxizität. Durch die Begrenzung der Therapiedauer und der dadurch ermöglichten Therapiepause wird das Risiko einer Resistenzbildung reduziert. Der dauerhafte Selektionsdruck auf CLL-Klone mit Resistenzmechanismen (in BTK, PLCW2 bzw. BCL-2), die eine Wiederholung der entsprechenden Therapie wenig sinnvoll erscheinen lässt, wird minimiert (21). Die Vermeidung von Resistenzmutationen eröffnet die Möglichkeit eine erneute Behandlung mit Ibrutinib oder Venetoclax in einer späteren Therapielinie in Erwägung zu ziehen (22).

Die längere Zeit bis zur nachfolgenden CLL-Therapie ist somit für den Patienten vor allem im Kontext einer unheilbaren Erkrankung von großer Bedeutung. Der Endpunkt Zeit bis zur nachfolgenden CLL-Therapie wird berichtet, aber nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

EQ-5D VAS

Operationalisierung

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

Die erste Komponente, ein deskriptiver Teil, setzt sich aus fünf Dimensionen mit je fünf Antwortmöglichkeiten (EQ-5D-5L) zu verschiedenen Aspekten zur Beurteilung der Lebensqualität zusammen (Mobilität, die Fähigkeit, für sich selbst zu sorgen, alltägliche Tätigkeiten, Schmerzen und Angst/Niedergeschlagenheit). Die Antworten werden anhand standardisierter Berechnungsvorgaben in einen Indexwert umgerechnet.

Die zweite Komponente bildet eine visuelle Analogskala, die wie ein Thermometer gestaltet ist und deren Werte senkrecht angeordnet sind. Auf dieser 20 Zentimeter (cm) langen Skala haben die Befragten die Möglichkeit, ihren Gesundheitszustand zwischen 100 (bester vorstellbarer Gesundheitszustand) und 0 (schlechtester vorstellbarer Gesundheitszustand) selbst einzuschätzen (23).

In diesem Dossier werden für die Auswertung Responderanalysen dargestellt. Dabei werden nur Studienteilnehmer ausgewertet, von denen der Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert vorhanden sind. Studienteilnehmer ohne Baseline-Wert bzw. ohne Verlaufswert werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Responderanalysen weisen für eine klinische Bewertung von Effekten Vorteile gegenüber einer Analyse von standardisierten Mittelwertdifferenzen auf (24). Dieses ist in Einklang mit dem Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)-Methodenpapier 6.1, das bei Vorliegen von sowohl Responderanalysen als auch stetiger Daten, die Responderanalysen heranzieht (25). Es werden Responderanalysen mit dem im IQWiG-Methodenpapier 6.1 beschriebenen Schwellenwert zur Beurteilung der klinischen Relevanz von 15% der Skalenspannweite des Instruments berichtet (25).

Erhebungszeitpunkte:

Alle Erhebungen mittels patientenberichteter Fragebögen sollten vor den für diese Visite geplante Tests und Untersuchungen durchgeführt werden.

- Zu Beginn von Zyklus 1, 3 und 5 (à 28 Tage) jeweils an Tag 1
- 30 Tage (+ 7 Tage) nach Verabreichung der letzten Studienmedikation
- Bei nicht fortschreitender Erkrankung: Woche 24 bis 72 alle 12 Wochen (+/- 7 Tage), Woche 88 bis 152 alle 16 Wochen und ab Woche 176 alle 24 Wochen
- Nach Krankheitsprogression zweimalig im Abstand von 24 Wochen (+/- 7 Tage)

Validität

Das Erhebungsinstrument EQ-5D ist ein verlässliches Messinstrument und ist als valides generisches Instrument zur patientenberichteten Erhebung des Gesundheitszustands weitverbreitet (26). Der G-BA hat das Instrument auch mit beiden Komponenten bereits anerkannt (27). Es liegen für den EQ-5D-5L in zahlreichen Indikationen und Bevölkerungsgruppen (nach Geschlecht, Alter und Nationalität) Normwerte vor, die eine objektive Interpretation der Ergebnisse gewährleisten (23, 28).

Durch die Validierungsstudie von König et al. kann das Erhebungsinstrument EQ-5D VAS als validiert angesehen werden (29). Dieses wird durch Validierungsstudien auch in anderen Indikationen bestätigt (Rheumatoide Arthritis, Ösophaguskarzinom) (30). Eine Validierungsstudie nur mit Patienten mit CLL ist zum Zeitpunkt der Dossiererstellung nicht bekannt (23, 30).

Die EQ-5D VAS ist einfach in der Handhabung, validiert und sensitiv für Änderungen und ausreichend verlässlich zur Unterscheidung von verschiedenen Patientenpopulationen (23).

Patientenrelevanz

Mit der EQ-5D VAS gibt der Patient selbst Auskunft über seinen Gesundheitszustand. Der Gesundheitszustand der Patienten wird anhand der EQ-5D VAS adäquat operationalisiert und ist entsprechend § 2 Satz 3 AMNutz-V als patientenrelevant zu betrachten.

EORTC QLQ-C30

Das Instrument EORTC QLQ-C30 ist ein mehrdimensionales, spezifisch für Krebserkrankungen entwickeltes Instrument zur Messung der Lebensqualität und der krankheitsbezogenen Symptome. Das Instrument EORTC QLQ-C30 umfasst 30 Einzelfragen, aus denen 15 Skalen abgeleitet werden.

Symptomskalen:

- Multi-Item-Symptomskalen
 - Fatigue (3 Fragen)
 - Schmerz (2 Fragen)
 - Übelkeit/Erbrechen (2 Fragen)
- Single-Item Symptomskalen
 - Dyspnoe
 - Appetitlosigkeit
 - Insomnie
 - Obstipation
 - Diarrhoe
 - finanzielle Schwierigkeiten

Die Symptomskalen werden den krankheitsbezogenen Symptomen in der Endpunktkategorie Morbidität zugeordnet.

Funktionsskalen:

- Physische Funktion (5 Fragen)
- Kognitive Funktion (2 Fragen)
- Emotionale Funktion (4 Fragen)
- Soziale Funktion (2 Fragen)
- Rollenfunktion (2 Fragen)

Zusätzlich bilden zwei Fragen die Skala zum Allgemeinen Gesundheitszustand. Diese und die Funktionsskalen werden der Endpunktkategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugeordnet.

Der Erinnerungszeitraum beträgt 1 Woche (vergangene Woche). Das Instrument enthält 28 Elemente mit einer Likert-Skala mit 4 Antwortoptionen: „Überhaupt nicht“, „Wenig“, „Mäßig“ und „Sehr“ (1 bis 4 Punkte). Zwei zusätzliche Elemente verwenden 7 Antwortoptionen: 1=Sehr schlecht, bis 7=Ausgezeichnet (1 bis 7 Punkte).

Die Ergebnisse der Skalen und Items werden linear anhand des EORTC QLQ-C30 Scoring Manuals in Punkte von 0 bis 100 transformiert (31). Eine höhere Bewertung bedeutet eine höhere (bessere) gesundheitsbezogene Lebensqualität, ein höheres (besseres) Funktionsniveau oder ein höheres (schlechteres) Symptommiveau.

Validität

Eine der ersten Veröffentlichungen zum EORTC QLQ-C30 in Hinblick auf die Validität des Erhebungsinstruments EORTC QLQ-C30 stammt aus dem Jahr 1993 (32). In der der Publikation zugrunde liegenden Studie wurden 305 Patienten mit Lungenkrebs gebeten, das Erhebungsinstrument vor und ein weiteres Mal während der Behandlung auszufüllen. Ziel war es, die Reliabilität und die Validität des Instruments zu überprüfen. Zusätzlich wurde die Multitrait-Skalierungsanalyse angewendet, mit der untersucht wird, ob die einzelnen Elemente, aus denen der EORTC QLQ-C30 besteht, zu einem begrenzten Satz von summierten Skalen zusammengefasst werden können, ob also die Konstruktvalidität gegeben ist (33). Konvergenzvalidität und diskriminante Validität sind zwei fundamentale Aspekte der Konstruktvalidität (33). Durch die Validierungsstudie von Aaronson et al. kann das Erhebungsinstrument EORTC QLQ-C30 als validiert angesehen werden (32). Für die Validität des Fragebogens ist es wichtig, ob die Fragen und Antwortkategorien der Fragebögen zur Selbsteinschätzung für die Patienten und für diejenigen, die die Daten berichten und interpretieren, dieselbe Bedeutung haben. Dieser Frage geht die Studie von Groenvold et al. nach. Die Ergebnisse dieser Studie bestätigen ebenfalls die Validität des Erhebungsinstruments EORTC QLQ-C30 (34). Neben den genannten Validierungsuntersuchungen ist für das Erhebungsinstrument EORTC QLQ-C30 auch die Test / Retest-Reliabilität untersucht worden (35). Die Ergebnisse der Studie zeigen, dass die Test / Retest-Reliabilität ebenfalls gegeben ist.

EORTC QLQ-C30 Symptomskalen

Eine Verringerung der Punktzahl ist als Verbesserung der krankheitsbezogenen Symptome zu interpretieren. Alle Erhebungen mittels patientenberichteter Fragebögen sollten vor den für diese Visite geplante Tests und Untersuchungen durchgeführt werden. Die Zeitpunkte für das Ausfüllen des Instruments EORTC QLQ-C30 durch den Studienteilnehmer sind:

- Zu Beginn von Zyklus 1, 3 und 5 (à 28 Tage) jeweils an Tag 1
- 30 Tage (+ 7 Tage) nach Verabreichung der letzten Studienmedikation
- Bei nicht fortschreitender Erkrankung: Woche 24 bis 72 alle 12 Wochen (+/- 7 Tage), Woche 88 bis 152 alle 16 Wochen und ab Woche 176 alle 24 Wochen
- Nach Krankheitsprogress im Abstand von 24 Wochen (+/- 7 Tage)

In diesem Dossier werden für die Auswertung Responderanalysen dargestellt. Dabei werden nur Studienteilnehmer ausgewertet, von denen der Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert vorhanden sind. Studienteilnehmer ohne Baseline-Wert bzw. ohne Verlaufswert werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Responderanalysen weisen für eine klinische Bewertung von Effekten Vorteile gegenüber einer Analyse von standardisierten Mittelwertdifferenzen auf (24). Dieses ist in Einklang mit dem IQWiG-Methodenpapier 6.1, das bei Vorliegen von sowohl Responderanalysen als auch stetiger Daten, die Responderanalysen heranzieht (25). Nach den Hinweisen auf der Website des G-BA (46) sind für den EORTC QLQ-C30 und die EORTC QLQ Einzelitems lediglich die Auswertungen mit dem bisher akzeptierten Schwellenwert von 10 Punkten darzustellen. In Einklang mit diesen Hinweisen wird der Zusatznutzen für die Endpunkte des EORTC QLQ-C30 und der EORTC QLQ Einzelitems von den Responderanalysen mit dem validierten Schwellenwert von ≥ 10 Punkten abgeleitet

Patientenrelevanz

Die mittels des onkologiespezifischen Instruments EORTC QLQ-C30 erhobene Symptomatik wird vom G-BA in zahlreichen Nutzenbewertungsverfahren, z.B. in der Hämatologie (Venetoclax) als patientenrelevanter Endpunkt anerkannt worden (24).

FACIT-Fatigue

Operationalisierung

Der FACIT-Fatigue-Fragebogen ist ein Instrument zur Messung der Fatigue-bezogenen Lebensqualität bei Patienten mit Krebs- oder chronischen Erkrankungen. Er umfasst 13 Items anhand derer das Ausmaß einer Fatigue und der Einfluss auf Aktivitäten abgeschätzt werden können. Fragen zu Müdigkeit, Schwäche und Schwierigkeiten beim Nachgehen alltäglicher Aktivitäten werden auf einer 5-Punkte-Likert-Skala beurteilt (0=überhaupt nicht, 1=ein bisschen, 2=etwas, 3=ziemlich viel, 4=sehr stark). Es ergeben sich Scores zwischen 0 und 52, wobei höhere Werte einer weniger ausgeprägteren Fatigue entsprechen (36).

In diesem Dossier werden für die Auswertung Responderanalysen dargestellt. Dabei werden nur Studienteilnehmer ausgewertet, von denen der Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert vorhanden sind. Studienteilnehmer ohne Baseline-Wert bzw. ohne Verlaufswert werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Responderanalysen weisen für eine klinische Bewertung von Effekten Vorteile gegenüber einer Analyse von standardisierten Mittelwertdifferenzen auf (24). Dieses ist in Einklang mit dem IQWiG-Methodenpapier 6.1, das bei Vorliegen von sowohl Responderanalysen als auch stetiger Daten, die Responderanalysen heranzieht (25). Es werden Responderanalysen mit dem im IQWiG Methodenpapier 6.1 beschriebenen Schwellenwert zur Beurteilung der klinischen Relevanz von 15%, entspricht 7,8 Punkten, der Skalenspannweite des Instruments berichtet (25).

Alle Erhebungen mittels patientenberichteter Fragebögen sollten vor den für diese Visite geplante Tests und Untersuchungen durchgeführt werden. Die Zeitpunkte für das Ausfüllen des Instruments FACIT-Fatigue durch den Studienteilnehmer sind:

- Zu Beginn von Zyklus 1, 3 und 5 (à 28 Tage) jeweils an Tag 1
- 30 Tage (+ 7 Tage) nach Verabreichung der letzten Studienmedikation
- Bei nicht fortschreitender Erkrankung: Woche 24 bis 72 alle 12 Wochen (+/- 7 Tage), Woche 88 bis 152 alle 16 Wochen und ab Woche 176 alle 24 Wochen
- Nach Krankheitsprogress im Abstand von 24 Wochen (+/- 7 Tage)

Validität

Der FACIT-Fatigue-Fragebogen ist ein standardisiertes und gebräuchliches Instrument zur Beurteilung der Fatigue-bezogenen Lebensqualität. Er ist validiert und sensitiv für die Veränderung der Fatigue bei Krebspatienten (36).

Patientenrelevanz

Fatigue stellt ein grundlegendes Symptom der CLL dar und ist mit ca. 75% eines der am häufigsten auftretenden Symptome bei Krebspatienten (37). Patienten mit Fatigue fühlen sich eingeschränkt, ihr Leben zu bestreiten, ihren täglichen Tätigkeiten oder auch sozialen Aktivitäten nachzugehen (37). Durch den starken Einfluss der Fatigue auf das Leben der Patienten, empfiehlt auch das National Comprehensive Cancer Network (NCCN), die krebsbezogene Fatigue in Form einer systematischen Bewertung zu berücksichtigen (38). Mithilfe der FACIT-Fatigue können Patienten eine Selbsteinschätzung ihrer durch die Fatigue beeinflussten Funktionalität vornehmen.

Fatigue-Symptome der Patienten werden anhand des FACIT-Fatigue-Fragebogen adäquat operationalisiert und sind entsprechend § 2 Satz 3 AMNutzen-V als patientenrelevant zu betrachten.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen

Die Validität und die Operationalisierung für das Erhebungsinstrument EORTC QLQ-C30 sind unter der Nutzenkategorie Morbidität für die Symptomskalen dargestellt und gelten ebenso für den Allgemeinen Gesundheitszustand und die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30. Eine höhere Bewertung bedeutet eine höhere (bessere) gesundheitsbezogene Lebensqualität, ein höheres (besseres) Funktionsniveau oder ein höheres (schlechteres) Symptomniveau.

Patientenrelevanz

Gesundheitsbezogene Lebensqualität ist gemäß § 2 Satz 3 der AM-Nutzen-V patientenrelevant (11). Für die Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden der Allgemeine Gesundheitszustand und die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 herangezogen. Diese sind in diesem Kontext vom G-BA in zahlreichen Nutzenbewertungsverfahren, z.B. in der Hämatologie (Venetoclax) als patientenrelevanter Endpunkt anerkannt worden (24).

Sicherheit und Verträglichkeit

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

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

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

*Operationalisierung*Tabelle 4-3: Endpunkte der Nutzendimension *Sicherheit und Verträglichkeit*

Endpunkte	GLOW
Übersicht über UE	<ul style="list-style-type: none"> • jegliche UE • jegliche SUE • jegliche UE \geq CTCAE-Grad 3 • UE, die zum Therapieabbruch führten
Detaildarstellung UE nach SOC und PT	<ul style="list-style-type: none"> • jegliche UE mit Häufigkeit \geq 10% • SUE mit Häufigkeit \geq 5% • Schwere UE CTCAE \geq Grad 3 mit Häufigkeit \geq 5% • UE, die zum Therapieabbruch führten ohne Schwellenwert
UE von besonderem Interesse (schwere Blutungen ^a)	<ul style="list-style-type: none"> • jegliche UE • jegliche SUE • jegliche UE \geq CTCAE-Grad 3 • UE, die zum Therapieabbruch führten
Weitere UE von Interesse (SMQ Blutungen, SMQ Tumorlysesyndrom)	<ul style="list-style-type: none"> • jegliche UE • jegliche SUE • jegliche UE \geq CTCAE-Grad 3 • UE, die zum Therapieabbruch führten
<p>Quelle: (39)</p> <p>a: schwere Blutungen beinhalten alle hämorrhagischen Ereignisse \geq CTCAE-Grad 3, alle schwerwiegenden hämorrhagischen Ereignisse und alle Blutungen oder Hämatome, die das zentrale Nervensystem betreffen jeglicher Grade</p> <p>Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria of Adverse Events; PT: Bevorzugter Begriff (<i>Preferred Term</i>); SMQ: Standardised MedDRA Query; SOC: System Organ Class; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis.</p>	

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

Alle UE werden in der dargestellten Studie GLOW hinsichtlich Terminologie und Graduierung gemäß den National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) und für die hämatologischen unerwünschten Ereignisse nach den IWCLL 2008 Kriterien erfasst. Die Kodierung der UE erfolgt basierend auf den Freitextfeldern des elektronischen Erhebungsbogens (electronic Case Report Form, eCRF) gemäß dem Medizinischen Wörterbuch für regulatorische Aktivitäten (Medical Dictionary for Regulatory

Activities, MedDRA) nach SOC und PT. Die Erfassung der UE erfolgt demnach gemäß den Leitlinien für Gute Klinische Praxis (Good Clinical Practice, GCP), die aus der Internationalen Konferenz zur Harmonisierung technischer Anforderungen für die Zulassung von Humanarzneimitteln (International Conference on Harmonisation, ICH) resultiert. Die Dokumentation und die Kodierung der UE entsprechen somit den internationalen Standards und sind validiert.

Die UE werden differenziert nach den Schweregraden *Jegliche UE*, *Schwerwiegende UE*, *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* und *UE, die zum Therapieabbruch führen* berichtet. In der Detaildarstellung nach SOC und PT werden die UE wie folgt berichtet:

- Jegliche UE, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
- Schwerwiegende UE, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
- Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
- UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten) ohne Schwellenwert

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

Im EPAR werden zusätzlich zu Schweren Blutungen SMQ Blutungen (unter Ausschluss von Laborbegriffen) und SMQ Tumorlysesyndrom auf Basis von CTCAE jeglichen Grades berichtet. Diese werden aufgrund fehlender statistischer Signifikanz, bzw. aufgrund von Nullereignissen in Anhang 4-G ergänzend präsentiert (40).

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

Nahezu alle Arzneimittel üben neben erwünschten auch unerwünschte Wirkungen auf den menschlichen Körper aus. Die Bedeutung unerwünschter Ereignisse ist abhängig von ihrem Schweregrad, 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.

Die unerwünschten Ereignisse (UE) können dabei aufgrund ihrer Symptomatik unmittelbar die gesundheitsbezogene Lebensqualität beeinflussen. Zusätzlich können UE zu einer Veränderung oder zum Absetzen der ursprünglich gewählten Therapie führen, was mit der Reduktion der Effektivität der Behandlung einhergehen kann.

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

4.2.5.2.3 Analysepopulation

Für die Studie GLOW 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.

Da der G-BA innerhalb der zVT-Optionen Einschränkungen nach genetischen Risikofaktoren und FCR-Eignung vornimmt, wird aufgrund des Studienkomparators der Studie GLOW (Chlorambucil + Obinutuzumab) ein Zuschnitt vorgenommen. Mit den Daten der Studie GLOW ist es möglich, durch einen entsprechenden Zuschnitt die Population der FCR-ungeeigneten Patienten ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren darzustellen.

Die genaue Beschreibung dieser Teilpopulation wird im Folgenden dargestellt.

Teilpopulation FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status

Die Definition der Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten mit mutiertem IGHV-Status leitet sich aus früheren Nutzenbewertungsverfahren und Beratungsgesprächen mit dem G-BA nach § 8 AM-NutzenV ab, wobei hauptsächlich auf das Verfahren zur iLLUMINATE-Studie Bezug genommen wird (41).

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

Die Janssen-Cilag GmbH hat sämtliche vom G-BA vorgeschlagenen Kriterien bei der Abgrenzung der Teilpopulation berücksichtigt. Nach Prüfung des allgemeinen Stands der medizinischen Erkenntnis ließ sich feststellen, dass die Kriterien jedoch nicht gleichermaßen bedeutsam für eine FCR-Eignung sind. Daher wurde für den Zuschnitt der Gesamtpopulation eine Gewichtung der Kriterien vorgenommen, die ihre unterschiedliche Relevanz berücksichtigt. Als FCR-ungeeignet zählt ein Patient bei Erfüllung von mindestens einem hinreichenden Kriterium oder bei Erfüllung von mindestens zwei der Kombinationskriterien.

Hinreichende Kriterien (hinreichende Ausschlussgründe für eine FCR-Therapie)

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

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

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

Patienten, bei denen eine Nierenfunktionsstörung oder eine Autoimmun-Zytopenie vorliegt, sollten zwar keine Fludarabin-haltige Therapie bekommen, sind jedoch prinzipiell für eine Chemo-Immuntherapie geeignet und wurden daher eingeschlossen. Patienten mit genetischen Risikofaktoren wie 17p-Deletion/TP53-Mutation sind weder für eine FCR-Therapie noch für eine andere Chemo-Immuntherapie geeignet und wurden daher ausgeschlossen. Aufgrund der oben genannten Anpassung der zVT wird als zusätzliches Pflichtkriterium für den Zuschnitt der IGHV-Status mit der Ausprägung „mutiert“ mit aufgenommen.

Tabelle 4-4: Darstellung der Kriterien und deren Definition für den Zuschnitt der FCR-ungeeigneten Patienten mit mutiertem IGHV-Status

Kriterien	Definition
<i>Pflichtkriterium</i>	
IGHV-Status	mutiert
<i>Hinreichende Kriterien für Ausschluss FCR-Eignung</i>	
17p- und TP53 Mutationsstatus	nicht vorhanden
Kreatinin-Clearance ^a	< 70 ml/min
Autoimmun-Zytopenie	vorhanden
<i>Kombinationskriterien - Hinweise auf eine Nicht-Eignung für FCR-Therapie^b</i>	
Alter	> 65 Jahre
ECOG PS	≥ 2
CIRS	> 6
Thrombozytenzahl <u>und/oder</u> Hämoglobin	< 100,000/ μ l oder < 10 g/dl
<p>a: geschätzt mittels Cockcroft-Gault-Formel. b: Kombination aus mind. 2 der genannten Kriterien. In den Tragenden Gründen aus dem Verfahren IMBRUVICA[®] als Einzelsubstanz zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter CLL (Vorgangsnummer 2016-07-01-D-249) (42) sollten die Kriterien Alter, ECOG, CIRS oder Anzahl der Thrombozyten/Hämoglobin jeweils nicht als alleiniges Kriterium zur Ableitung, ob ein Patient FCR geeignet ist oder nicht, herangezogen werden. Abkürzungen: Del: Deletion; CIRS: Cumulative Illness Rating Scale, dl: Deziliter; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performace Status, FCR: Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Rituximab; g: Gramm, IGHV: Immunglobulin heavy variable, ml: Milliliter, min: Minute; TP53: Tumor Protein p53; μl: Mikroliter.</p>	

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

Die genannten Kriterien für die Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten mit mutiertem IGHV-Status werden im Folgenden beschrieben.

Kriterium IGHV-Status

Neben den Kriterien zur FCR-Eignung, bzw. Nicht-Eignung wird der IGHV-Status für diese Population als Pflichtkriterium angewendet.

Ein unmutierter IGHV-Status wird als genetischer Risikofaktor betrachtet und laut DGHO-Leitlinie wird der Mutationsstatus als therapieentscheidender Prognosefaktor herangezogen (5).

Der IGHV-Status wird gemäß den ERIC (European Research Initiative on CLL) Empfehlungen definiert (43). Ein unmutierter IGHV-Status liegt vor, wenn eine Homologie von über 98% in IGHV zur entsprechenden Keimbahn-Wildtyp-Sequenz auftritt. Einen mutierten IGHV-Status haben Patienten, bei denen weniger als 98% Homologie vorliegt. Der Status hängt von dem Anteil der Zellen mit unmutierten IGHV ab. Werden die zuvor genannten Grenzen nicht erreicht, kann der Status nicht bestimmt werden.

Die Bestimmung des IGHV-Status erfolgte in der Studie GLOW präspezifiziert zur Baseline per RT PCR-Testung (Reverse Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion) durch ein zentrales Labor. Hierbei wurde die RNA der Patienten isoliert und anhand 2 unabhängiger Multiplex Polymerase Reaktionen die Testung durchgeführt. Dieses Verfahren wird von der ERIC empfohlen und gilt als gängige und etablierte Methode zur Testung des IGHV-Status. Der IGHV-Status von 48 Patienten (22,7%) konnte nicht eindeutig bestimmt werden. Bei diesen Patienten wurde der IGHV-Status in einem unabhängigen akademischen Labor mittels Next Generation Sequencing (NGS)-Testung erneut untersucht. Diese Untersuchung bestätigte, dass der IGHV-Status auf Basis der entnommenen Proben nicht bestimmt werden konnte.

In einer retrospektiven post-hoc Analyse wurde der IGHV-Status mittels ClonoSEQ Verfahren, welches seit 2021 neben der Minimal Residual Disease (MRD)-Messung um die IGHV-Testung erweitert ist, als Teil einer weiteren klonalen Analyse für alle Patienten erneut bestimmt (44). Diese Verfahren ist bisher nicht durch die FDA für die IGHV-Bestimmung zugelassen (45). Durch dieses Verfahren konnte der IGHV-Status für einen Teil der Patienten bestimmt werden, für die zuvor der IGHV-Status Nicht auswertbar war (siehe Abschnitt 4.2.5.4).

17p-Deletion/TP53-Mutation

Alle Patienten mit einer 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation wurden aus dieser Population ausgeschlossen, da Patienten mit 17p-Deletion/TP53-Mutation aufgrund des schlechten Ansprechens nicht für eine Chemo-Immuntherapie geeignet sind. Zudem gelten eine 17p-Deletion/TP53-Mutation als genetische Risikofaktoren (7).

Kreatinin-Clearance < 70 ml/min

Alle Patienten aus der Studie GLOW mit einer Kreatinin-Clearance von < 70 ml/min wurden in die Population eingeschlossen. Laut der Fachinformation von Fludarabin sollte bei Vorliegen einer Kreatinin-Clearance von < 70 ml/min keine volle Dosis von Fludarabin verabreicht werden. Eine Kreatinin-Clearance < 70 ml/min bis 30 ml/min bedeutet eine mittelgradige Nierenfunktionsstörung, bei der die Nieren der Ausscheidungsfunktion nicht mehr in vollem Umfang nachkommen können. Die Ausscheidung bzw. Elimination von Hauptmetaboliten bei der Zufuhr von z. B. Chemotherapeutika wie FCR kann bei eingeschränkter Nierenfunktion nicht im vollen Umfang erfolgen und die Substanzen oder Abbauprodukte bleiben länger als bei nicht eingeschränkter oder nur leicht eingeschränkter Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance > 70ml/min) im Blut/Körper und können mehr Schäden verursachen. Dieser Schwellenwert von < 70 ml/min wird ebenfalls in der aktuellen S3-Leitlinie zur Behandlung der CLL als Voraussetzung für eine Therapie mit FCR angeführt (4).

Autoimmun-Zytopenie

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

Alter > 65 Jahre

Die Abgrenzung des Alters > 65 Jahre wird entsprechend der Angaben aus der S3-Leitlinie entnommen (4). Die S3-Leitlinie empfiehlt, dass körperlich fitten Patienten mit wenig Begleiterkrankungen ohne 17p-Deletion/TP53-Mutation bis maximal 65 Jahren in der Erstlinientherapie FCR angeboten wird. Die gleiche Empfehlung wird ebenfalls in der Onkopedia-Leitlinie zur Behandlung der CLL gegeben (5). Die Evidenz für diesen *Cut-off* Wert stammt aus der CLL 10-Studie, in der sich zeigte, dass unter FCR im Vergleich zu BR insbesondere bei Patienten über 65 Jahren häufiger Nebenwirkungen auftraten und FCR damit bei diesen Patienten weniger gut verträglich war (46).

ECOG PS ≥ 2

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

CIRS > 6

Die CIRS hat sich in Studien als nützliches Instrument zur Quantifizierung und Bewertung des Schweregrades der Begleiterkrankungen etabliert. Ein Gesamtscore von über 6 hat sich als geeignet erwiesen, um Patienten zu identifizieren, die aufgrund ihrer Komorbiditätslast keine volle Dosis mit Fludarabin erhalten sollten (4, 5). Für die Erhebung der Begleiterkrankungen werden 14 Organsysteme des Patienten hinsichtlich ihrer Schädigung, Funktionsstörung und Aktivitätsbeeinträchtigung bewertet. Der Grad der Organsystemstörung wird auf einer Skala von 0 (keine Schädigung/Erkrankung des Organs/System) bis 4 (sehr schwere: die Schädigung/Erkrankung ist lebensbedrohlich, eine Behandlung ist dringend notwendig oder aussichtslos, die Prognose ist ernst) eingeschätzt (47). Der Gesamtscore wird über alle 14 Organsysteme gebildet, indem der Grad der Organsystemstörung (0-4) über die Organsysteme addiert wird. Wenn es zwei oder mehr Erkrankungen/Beschwerden eines Organsystems gibt, sollte die Krankheit mit dem höchsten Schweregrad bewertet werden.

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) sowie am 26.08.2021 (Vorgangsnummer 2021-B-181) 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 (48). 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 den Hämoglobinwert werden diese Kriterien für den Zuschnitt der FCR-ungeeigneten Patienten mitberücksichtigt. Als Schwellenwerte für den Zuschnitt der FCR-ungeeigneten Patienten wird für die Anzahl Thrombozyten ein Wert von $< 100,000/\mu\text{l}$ und für das Hämoglobin ein Wert von $< 10 \text{ g/dl}$ 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 nach der Rai-Klassifikation, um das individuelle Krankheitsstadium eines Betroffenen festzulegen (4). Beide Klassifikationssysteme berücksichtigen die Lymphozytenanzahl im Blut, die Anzahl betroffener Lymphknotenregionen, eine etwaige Milz- oder Lebervergrößerung sowie eine eventuell vorliegende Anämie oder Verminderung der Thrombozyten (Thrombopenie). Wenn keine Anämie oder Thrombopenie besteht und nur die Lymphknoten, Milz oder Leber vergrößert sind, spricht man von einem Binet-Stadium A oder B bzw. Rai-Stadium I oder II. Ein Binet-Stadium C bzw. Rai-Stadium III oder IV liegt immer dann vor, wenn eine Anämie (Hämoglobinkonzentration erniedrigt) oder eine Thrombopenie (Anzahl der Thrombozyten erniedrigt) besteht.

Tabelle 4-5: Klinische Stadieneinteilung der CLL nach Binet (1981)

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

a: definierte Lymphknotenregionen sind hier zervikale Lymphknoten (hierunter werden occipi-tale/nuchale, submandibuläre, zervikale, supraklavikuläre, infraklavikuläre, präauriculäre, retroauriculäre und/oder oropharyngeale Lymphknoten als eine Region betrachtet) Lymphknoten, axilläre Lymphknoten, inguinale Lymphknoten, sowie Leber, Milz.
Abkürzungen: CLL: chronische lymphatische Leukämie; dl: Deziliter; g: Gramm; L: Liter
Quelle: (4)

Tabelle 4-6: Klinische Stadieneinteilung der CLL nach Rai (1975)

Stadium	Lymphadenopathie	Hepato- oder Splenomegalie	Hämoglobin [g/dl]	Thrombozyten [g/L]
0	keine	keine	$\geq 11,0$	$\geq 100,0$
I	≥ 1	keine	$\geq 11,0$	$\geq 100,0$
II	irrelevant	≥ 1	$\geq 11,0$	$\geq 100,0$
III	irrelevant	irrelevant	$< 11,0$	$\geq 100,0$
IV	irrelevant	irrelevant	irrelevant	$< 100,0$

Abkürzungen: CLL: chronische lymphatische Leukämie, dl: Deziliter; g: Gramm; L: Liter
Quelle: (4)

Entsprechend den oben dargestellten Kriterien und deren Schwellenwerten (Tabelle 4-5 und Tabelle 4-6) erfolgte der Zuschnitt für die Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten mit mutiertem IGHV-Status für die vorliegende Bewertung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens.

4.2.5.2.4 Erläuterungen zur verwendeten statistischen Methodik

Wenn nicht anders angegeben, gelten die folgenden Erläuterungen zu den verwendeten statistischen Methoden für alle in Abschnitt 4.3.1.3 dargestellten Analysen zu allen berichteten Datenschnitten der Studie GLOW. Detaillierte Angaben zur Operationalisierung der Endpunkte finden sich in Abschnitt 4.2.5.2.2 sowie den entsprechenden Kapiteln des Abschnitts 4.3.1.3. Die zugrunde gelegten Analysepopulationen sind in Abschnitt 4.2.5.2.3 detailliert beschrieben und bei dem jeweiligen Endpunkt aufgeführt.

Die zur Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren in der Studie GLOW sind der IGHV-Status (Mutiert vs. Unmutiert vs. Nicht auswertbar) und das Vorliegen von del11q (Ja vs. Nein). Die Berechnung der Effektschätzer für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) für das vorliegende Dossier wird unstratifiziert durchgeführt, da die im globalen SAP vorgesehene Stratifizierung durch den Zuschnitt nicht umsetzbar war. Die Berechnung der Effektschätzer für die Gesamtpopulation wird anhand der präspezifizierten Stratifizierung durchgeführt. Die Ergebnisse der Gesamtpopulation werden in Anhang 4-I berichtet.

Bei sich schneidenden Kaplan-Meier-Kurven der signifikanten und patientenrelevanten Endpunkte erfolgt die Überprüfung der Proportional-Hazard-Annahme, welche ein konstantes Hazard Ratio über die Zeit besagt, mithilfe der Schoenfeld-Residuen (49).

Für den Endpunkt *progressionsfreies Überleben* wird das mediane progressionsfreie Überleben zu definierten Zeitpunkten mit der Kaplan-Meier-Methode bestimmt. 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 Venetoclax auf das progressionsfreie Überleben wird das Hazard Ratio (HR) mit zugehörigem 95%-KI und p-Wert mittels eines stratifizierten Cox Proportional Hazard-Modells mit dem Behandlungsarm als einziger erklärender Variablen berechnet. Für den Vergleich der Therapiearme wird der p-Wert zusätzlich mittels Log-Rank-Test berechnet.

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

Die klinisch bedeutsamen Veränderungen der *patientenberichteten Endpunkte* werden durch Responderanalysen dargestellt. Dabei werden nur Studienteilnehmer ausgewertet, von denen der Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert vorhanden sind. Studienteilnehmer ohne Baseline-Wert bzw. ohne Verlaufswert werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Es wird die Veränderung in Form einer Verbesserung oder Verschlechterung um einen Schwellenwert von 15% der Skalenspannweite berichtet. (Bestätigte) anhaltende Verbesserung, bzw. Verschlechterung ist definiert als eine Verbesserung bzw. Verschlechterung um mindestens den Schwellenwert im Vergleich zur Baseline, bei welcher das Responsekriterium in allen folgenden Beobachtungen bis zum Ende der Beobachtung als erfüllt gilt. Es werden sowohl Analysen dargestellt, in denen Patienten, bei denen zum letzten Erhebungszeitpunkt eine (dann einmalige) Verbesserung bzw. Verschlechterung festgestellt wurde, als non-Responder gewertet wurden („bestätigt anhaltend“), als auch solche Analysen, in denen diese Patienten als Responder mit einbezogen wurden („anhaltend“).

Für die Responderanalysen der *patientenberichteten Endpunkte* wird das Hazard Ratio inkl. 95%-KI und p-Wert mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard Modell mit der Behandlung als einziger erklärender Variable berechnet. Zudem wird die mediane Zeit bis zum ersten Ereignis inklusive 95%-KI mittels Kaplan-Meier-Methode je Studienarm bestimmt. Die Darstellung der Ereigniszeitanalysen erfolgt mittels Kaplan-Meier-Kurven unter Angabe der Studienteilnehmer unter Risiko. Ergänzend werden das Odds Ratio (OR), Risk Ratio (RR) und Risk Difference (RD) berichtet, welche mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode berechnet werden. Wegen der unterschiedlich langen Beobachtungsdauern für den Kontroll- und Interventionsarm wird das HR für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

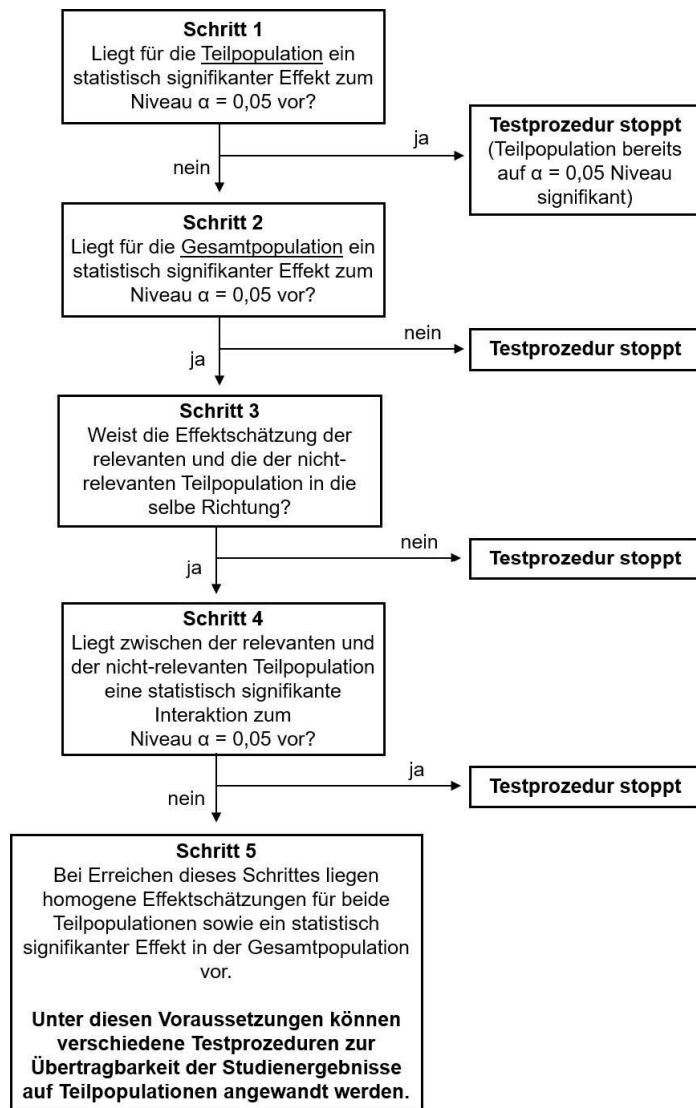
Für die Auswertung der *Verträglichkeitsendpunkte* wird das Hazard Ratio inkl. 95%-KI und p-Wert mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard Modell mit der Behandlung als einziger erklärender Variable berechnet. Zudem wird die mediane Zeit bis zum ersten Ereignis inklusive 95%-KI mittels Kaplan-Meier-Methode je Studienarm bestimmt. Die Darstellung der Ereigniszeitanalysen erfolgt mittels Kaplan-Meier-Kurven unter Angabe der Studienteilnehmer unter Risiko. Ergänzend werden das OR, RR und RD berichtet, welche mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode berechnet werden. Wegen der unterschiedlich langen Beobachtungsdauern für den Kontroll- und Interventionsarm wird das HR für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

4.2.5.2.4.1 Erläuterungen zur Anhebungsregel

Ein Zuschnitt der Studienpopulation geht häufig mit einer Verringerung der Power einher. So ist die Wahrscheinlichkeit, auf Basis der Stichprobengröße in der relevanten Teilpopulation einen Effekt zu entdecken, der tatsächlich vorhanden ist, geringer, als würde man die komplette Studienpopulation heranziehen. Das IQWiG stellt in seinem Arbeitspapier Nr. 638 verschiedene Testprozeduren dar, um dem Powerverlust entgegenzuwirken und trotz der Notwendigkeit der Betrachtung einer Teilpopulation, die Möglichkeit aufrechtzuerhalten, tatsächlich existierende Wirksamkeitseffekte auch adäquat nachzuweisen und belegen zu können (3).

Die Simulationsstudie des IQWiG bezieht sich auf eine Situation, in der vier Voraussetzungen gegeben sind. Die Anhebungsregel (Testprozedur AHR15) erweist sich laut dem IQWiG als Verfahren der Wahl. Sind die Voraussetzungen gegeben, wird gemäß der Anhebungsregel das Signifikanzniveau des Signifikanztests auf 15% angehoben.

Die Anwendung der Anhebungsregel bezieht sich auf Situationen, in denen es eine Studienpopulation gibt, die in eine Teilpopulation sowie eine Nicht-Teilpopulation aufgeteilt wird und die in Abbildung 4-1 aufgezählten Voraussetzungen gelten.



Quelle: (3)

Abbildung 4-1: Formale Voraussetzungen zur Anwendung von Testprozeduren zur Übertragbarkeit von Studienergebnissen auf Teilpopulationen

In der vorliegenden Nutzenbewertung wird die Gesamtpopulation auf Patienten zugeschnitten, die FCR ungeeignet sind und einen mutierten IGHV-Status haben. Diese Teilpopulation muss für die Beantwortung der Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung herangezogen werden. Somit gibt es eine Gesamtpopulation, die in eine relevante Teilpopulation sowie eine nicht-relevante Teilpopulation aufgeteilt wird. Damit liegt eine Situation vor, in der eine Prüfung auf Anwendbarkeit der Anhebungsregel vorgenommen werden kann.

Als Voraussetzung für die Anwendung der Anhebungsregel muss geprüft werden, inwieweit die bewertungsrelevante Teilpopulation aus inhaltlicher und klinischer Sicht auf die nicht-bewertungsrelevante Teilpopulation bzw. die Gesamtpopulation übertragen werden kann. Dies wird in Abschnitt 4.3.1.2.1.14 und Abschnitt 4.3.1.2.1.15 diskutiert.

Anschließend wird die Erfüllung der formalen Kriterien der Anhebungsregel nach Abbildung 4-1 jeweils für alle Endpunkte geprüft. Wegen der unterschiedlich langen Beobachtungsdauern für den Kontroll- und Interventionsarm wird das HR für die Ableitung des Zusatznutzens und die Prüfung der Voraussetzungen für die Anhebungsregel herangezogen. Diese Prüfung wird im Abschnitt 4.3.1.3 in den einzelnen Unterabschnitten der Endpunkte vorgenommen. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt abhängig von der Interpretierbarkeit der Ergebnisse im Einzelfall.

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 Heterogenitätsschätzung⁵ 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 verwendet⁶ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen

⁵ 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.

⁶ 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.

Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{7,5} 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 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.

Seit 2021 ermöglicht das ClonoSEQ Verfahren auch eine IGHV-Status Bestimmung. Die in Abschnitt 4.2.5.2.3 beschriebenen post-hoc Bestimmung ergab 124 Patienten mit unmutierten, 67 mit mutiertem und 20 mit nicht auswertbarem IGHV-Status in der Studie GLOW (Tabelle 4-7).

⁷ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

Die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) umfasst durch die IGHV-Bestimmung durch das ClonoSEQ Verfahren im Interventionsarm insgesamt 24 und im Kontrollarm 32 Patienten. Wie in Anhang 4-K dargestellt sind die Baseline-Charakteristika der Teilpopulation nach IGHV-Bestimmung nach ClonoSEQ Verfahren weiterhin innerhalb der Studienarme vergleichbar.

Tabelle 4-7: IGHV-Status innerhalb der Primäranalyse und nach IGHV-Bestimmung durch das ClonoSEQ Verfahren in der Studie GLOW

Analyse	Studienarm	IGHV-Status		
		Unmutiert	Mutiert	Nicht auswertbar
Primäranalyse	Ibrutinib + Venetoclax	55/106 (51,9%)	27/106 (25,5%)	24/106 (22,6%)
	Chlorambucil + Obinutuzumab	54/105 (51,4%)	27/105 (25,7%)	24/105 (22,9%)
	Gesamt	109/211 (51,7%)	54/211 (25,6%)	48/211 (22,7%)
IGHV-Bestimmung nach ClonoSEQ Verfahren	Ibrutinib + Venetoclax	67/106 (63,2%)	32/106 (30,2%)	7/106 (6,6%)
	Chlorambucil + Obinutuzumab	57/105 (54,3%)	35/105 (33,3%)	13/105 (12,4%)
	Gesamt	124/211 (58,8%)	67/211 (31,8%)	20/211 (9,5%)
Abkürzungen: IGHV: Immunoglobulin heavy-chain variable region				
Quelle: (44, 50)				

In Abschnitt 4.3.1.3.1 werden zur Überprüfung der Robustheit die Ergebnisse des Endpunkts *Gesamtüberleben (OS)* für die Teilpopulation mit der IGHV-Bestimmung durch das ClonoSEQ Verfahren als Sensitivitätsanalyse ergänzend berichtet.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter

Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.1).

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 GLOW 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 GLOW

Subgruppe	Subgruppenmerkmal (kategoriale Operationalisierung)	Wirksamkeitsendpunkte	Verträglichkeitsendpunkte
Alter	< 65 Jahre	x	x
	≥ 65 Jahre		
Geschlecht	Männlich	x	x
	Weiblich		
Ethnizität	Weiß	x	x
	Nicht-Weiß		

Subgruppe	Subgruppenmerkmal (kategoriale Operationalisierung)	Wirksamkeitsendpunkte	Verträglichkeitsendpunkte
Rai-Stadium	0 – II	x	b)
	III – IV		
Binet-Stadium	A	x	b)
	B		
	C		
ECOG-Status zur Baseline	0	x	b)
	1 – 2		
CIRS-Score	≤ 6	x	b)
	> 6		
Bulky Disease	< 5cm	x	b)
	≥ 5cm		
Chromosomenanomalie del11q	Nein	x	b)
	Ja		
IGHV-Status	Mutiert	x	b)
	Unmutiert		
Erhöhte LDH	Nein	x	b)
	Ja		
Zytopenie	Nein	x	b)
	Ja		
Beta2-Microglobulin	≤ 3,5 mg/L	x	b)
	> 3,5 mg/L		
Moderate/starke CYP3A-Inhibitoren	Nicht-verabreicht	b)	x
	Verabreicht		
Starke CYP3A-Inhibitoren	Nicht-verabreicht	b)	x
	Verabreicht		
Hochrisiko-Population ^a	Nein	x	b)
	Ja		

Subgruppe	Subgruppenmerkmal (kategoriale Operationalisierung)	Wirksamkeitsendpunkte	Verträglichkeitsendpunkte
NCI-ODWG Leberfunktion	Normal	b)	x
	Abnormal		
Kreatinin-Clearance zur Baseline	< 60	b)	x
	≥ 60		

a: Zur Hochrisiko-Population zählen Patienten mit TP53-Mutation, einer Chromosomenanomalie del11q, oder unmutiertem IGHV-Status.
b: Diese Subgruppen sind präspezifiziert, jedoch nicht für diesen Endpunkt. Die Subgruppenanalysen sind dennoch durchgeführt und in den Janssen Zusatzanalysen aufgeführt (50-60).
Abkürzungen: CLL: Chronische lymphatische Leukämie, SLL: small lymphocytic lymphoma, ECOG-Status: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, CIRS-Status: Cumulative Illness Rating Scale, del: Deletion, IGHV: Immunoglobulin Heavy Chain Variable Region, LDH: Laktat-Dehydrogenase, mg: Milligramm, L: Liter, TP53: Tumor Protein p53, NCI-ODWG: NCI organ dysfunction working group

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, gesundheitsbezogene Lebensqualität und die Verträglichkeitsendpunkte wird ein 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.

Wenn ein signifikanter Interaktionstest (p-Wert < 0,05) vorliegt, werden die Ergebnisse separat für die Subgruppenkategorien präsentiert und diskutiert. Andernfalls 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.

Die Subgruppe IGHV-Status (Mutiert vs. Unmutiert) weist aufgrund der Zuschnittskriterien nur in der Kategorie unmutiert Patienten auf. Daher wird diese Subgruppe in Abschnitt 4.3.1.3.2 nicht berichtet.

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 darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. Anstelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ 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)¹⁰ und Rücker (2012)¹¹ 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 ist¹².

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^{13, 14, 15}

⁸ 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.

⁹ 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.

¹⁰ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹¹ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

¹² Schöttker B, Lüthmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹³ 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.

¹⁴ 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

¹⁵ 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.

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.*

Nicht zutreffend.

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
GLOW (NCT03462719)	ja	ja	laufend	ereignisgesteuert	Arm A: Ibrutinib + Venetoclax Arm B: Chlorambucil + Obinutuzumab

Neben der RCT GLOW läuft derzeit die Studie Captivate, welche ebenfalls eine Zulassungsstudie ist und die Kombination aus Ibrutinib + Venetoclax untersucht. Es handelt sich um eine multizentrische Phase-II-Studie mit zwei Kohorten, in der sowohl eine MRD-gesteuerte als auch eine zeitlich begrenzte Therapie mit der Kombination aus Ibrutinib und Venetoclax bei Patienten mit therapienaiver CLL oder SLL untersucht wird. Da in der Studie Captivate lediglich die Kohorte mit zeitlich begrenzter Therapie zulassungskonform behandelt wurde, ist eine Kontrolle mit einer zVT nicht möglich. Daher wird die Studie in voranstehender Tabelle nicht aufgeführt (s. Anhang 4-D). Der Studienbericht inklusive Appendices ist in Modul 5 zu finden.

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: 05.12.2022

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
keine	keine

Neben der RCT GLOW läuft derzeit die Phase II Studie Captivate, welche ebenfalls eine Zulassungsstudie ist und die Kombination aus Ibrutinib + Venetoclax untersucht. Da die Captivate zwar eine randomisierte, jedoch keine zVT-kontrollierte Studie mit nur einer zulassungskonformen therapierten Kohorte ist, wird sie in voranstehender Tabelle nicht aufgeführt (s. Anhang 4-D). Der Studienbericht inklusive Appendices ist in Modul 5 zu finden.

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.

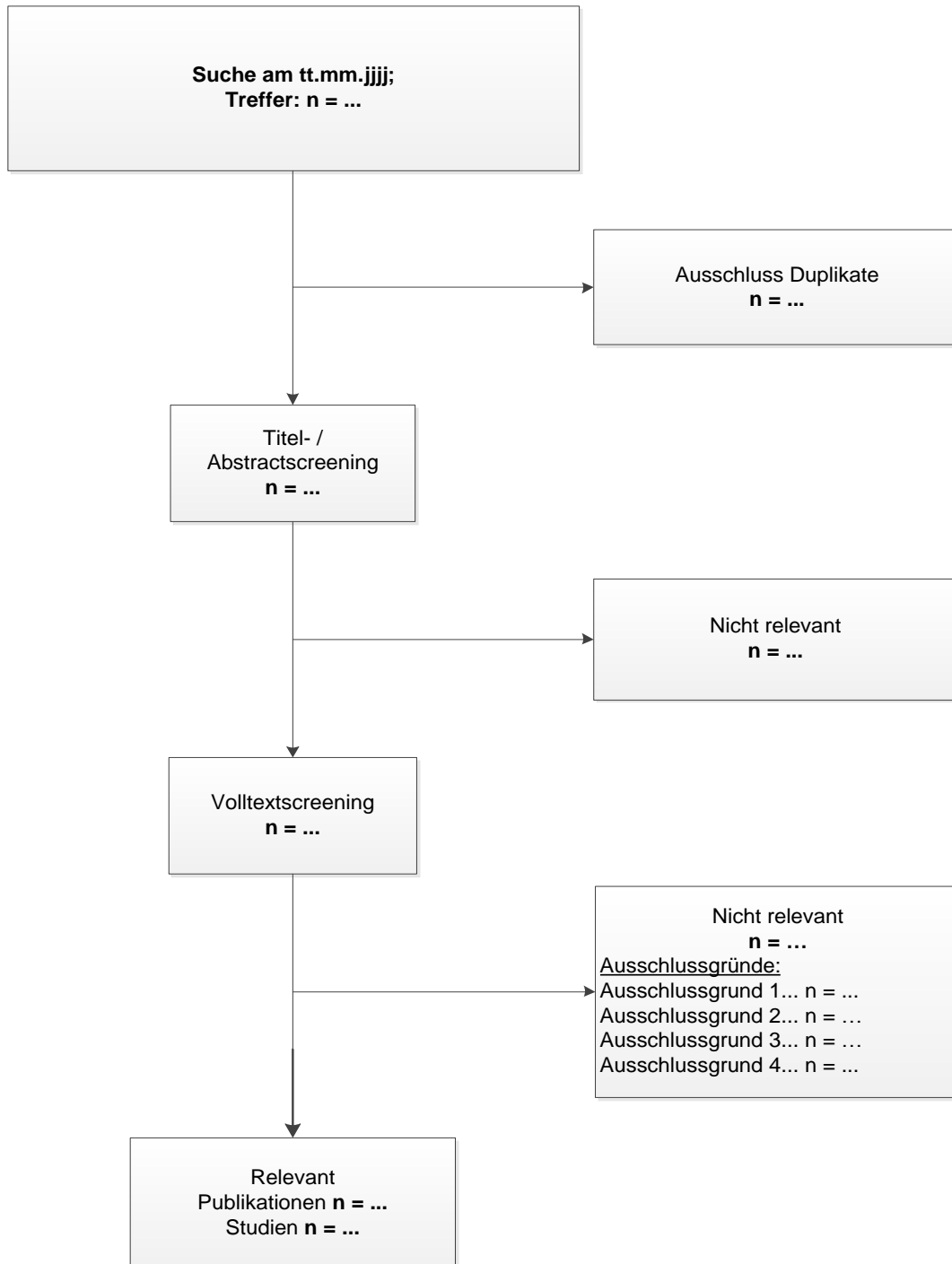


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

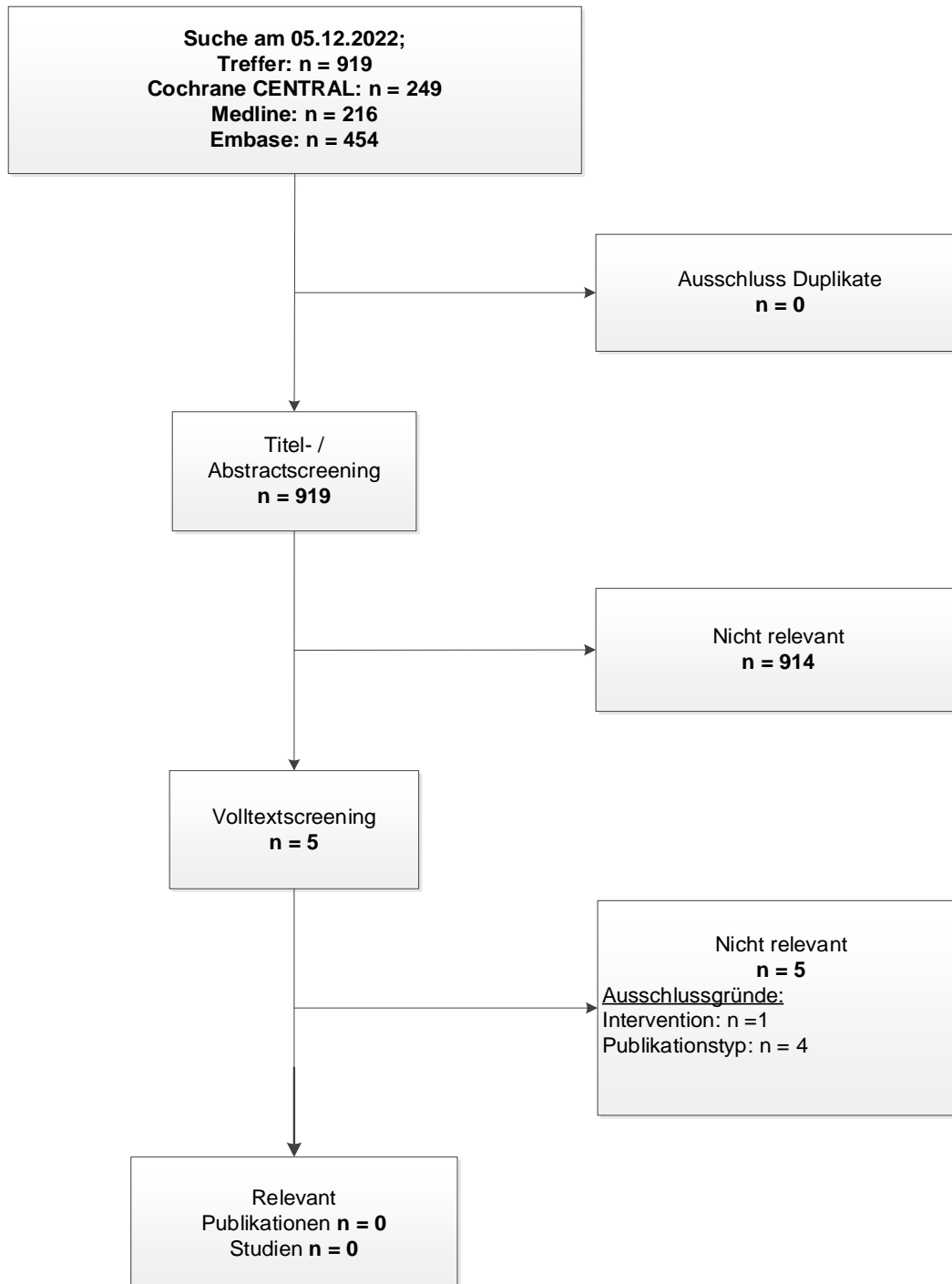


Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliografische Literaturrecherche am 05.12.2022 erzielt insgesamt 919 Treffer. Titel und Abstract der Publikationen werden unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien (Abschnitt 4.2.2) gesichtet.

Durch die bibliographische SLR werden identifiziert. Das Abstract von Munir et al. 2022 (61), das Endpunkte für die Studie GLOW berichtet, wird aufgrund des Publikationstyps ausgeschlossen. Die Vollpublikation zur pivotalen Studie GLOW (1) wurde nicht in der bibliographischen Literaturrecherche identifiziert, weil das erst seit diesem Jahr publizierende Journal *NEJM Evidence* bisher nicht in den für die Recherche vorgegebenen Datenbanken indiziert wird.

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)
GLOW	NCT03462719 (62) EudraCT 2017-004699-77 (63) WHO ICTRP NCT03462719 (64) 2017-004699-77-BE (65) 2017-004699-77-GB (66)	ja	ja	laufend
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.				

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

Stand der Information: 05.12.2022

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)
GLOW	Keine relevanten Quellen identifiziert	Ja	Ja	Ja
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

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.

Stand der Information: 05.12.2022

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, 0, 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						
Aktiv-kontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
GLOW	ja	ja	nein	ja (39, 67)	ja (62-66)	ja (1) ^e
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 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>e: Die Vollpublikation zur pivotalen Studie GLOW wurde nicht in der bibliographischen SLR identifiziert, weil das erst seit diesem Jahr publizierende Journal <i>NEJM Evidence</i> bisher nicht in den für die Recherche vorgegebenen Datenbanken indiziert wird.</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-E 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
GLOW	RCT, Phase III, nicht verblindet, zweiarmig, parallel	Patienten mit aktiver CLL oder SLL Erkrankung, Diagnose und Behandlungs- bedürftigkeit nach modifizierten IWCLL-Kriterien und Alter ≥ 65 Jahre, Patienten < 65 Jahre müssen zusätzlich einen CIRS > 6 oder geschätzte Kreatinin Clearance < 70 ml/min aufweisen	<p><u>Gruppe A (n=106):</u> Ibrutinib Zyklus 1-15: Tägliche orale Einnahme von 420 mg beginnend mit Zyklus 1, Tag 1</p> <p>Venetoclax Tägliche oral Einnahme beginnend mit Zyklus 4: Zyklus 4, Tag 1-7: 20 mg/Tag Zyklus 4, Woche 2: 50 mg/Tag Zyklus 4, Woche 3: 100 mg/Tag Zyklus 4, Woche 4: 200 mg /Tag Zyklus 5 und darüber hinaus: 400 mg/Tag</p>	<p><u>Screening-Phase:</u> Innerhalb von 30 Tagen vor Randomisierung.</p> <p><u>Behandlungszyklus:</u> Jeder Behandlungszyklus umfasst 28 Tage Behandlung mit Ibrutinib (3 Zyklen) gefolgt von 12 Zyklen Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax. Geeignete Probanden, die an der anschließenden Therapiephase teilnehmen, erhalten Ibrutinib als Einzelwirkstoff</p> <p><u>Primärer Datenschnitt:</u> 02/2021</p>	Belgien, Kanada, Tschechien, Dänemark, Frankreich, Israel, Niederlande, Polen, Russland, Spanien, Schweden, Türkei, Großbritannien, USA 04/2018 – laufend	<p><u>Primärer Endpunkt:</u> Progressionsfreies Überleben (PFS)</p> <p><u>Weitere Endpunkte:</u> MRD-Negativität, Gesamtüberleben (OS), Gesamtansprechen (ORR), vollständiges Ansprechen (CR), Dauer des Ansprechens, Zeit bis zur nachfolgenden CLL-Therapie, Gesundheitszustand und Fatigue, Sicherheitsprofil, hämatologische Verbesserung, Bewertung des Plasma-Talspiegels von Ibrutinib</p>

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=105):</u> Obinutuzumab Zyklus 1: 100 mg an Tag 1 über 4 Std. je 25 mg 900 mg an Tag 2 je 50 mg bis max. 400 mg je Std. 1.000 mg an Tag 8 und 15 je 100 mg bis max. 400 mg je Stunde Zyklus 2-6: 1.000 mg an Tag 1 je 100 mg bis maximal 400 mg je Stunde</p> <p>Chlorambucil Zyklus 1-6: orale Einnahme von 0,5 mg/kg an Tag 1 und Tag 15 auf leeren Magen</p>	<p><u>Follow-Up Phase:</u> Beginn mit Abbruch einer Therapie, andauernd bis zum Tod, Rücknahme der Einwilligung, Lost-to- Follow-Up oder Beendigung der Studie Nach dem Fortschreiten der Krankheit wird alle 6 Monate (24 Wochen ± 7 Tage) bis zum Ende der Studie Kontakt aufgenommen</p> <p><u>Nachfolgende Therapiephase:</u> Patienten aus beiden Behandlungsarmen, welche eine progressive Erkrankung aufweisen können in die nachfolgende Therapiephase (Ibrutinib Monotherapie) eingeschlossen werden</p>		

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>Abkürzungen: CIRS: Cumulative Illness Rating Scale; CLL: chronische lymphatische Leukämie; CR: Vollständiges Ansprechen (Complete Response); IWCLL: International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia; KG: Körpergewicht; mg: Milligramm; min: Minute; ml: Milliliter; MRD: Minimal Residual Disease; ORR: Gesamtansprechen (<i>Overall Response Rate</i>); n: Anzahl gültiger Beobachtungen; OS: Gesamtüberleben (<i>Overall Survival</i>); PFS: Progression-free Survival; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>); SLL: kleinzelliges lymphozytisches Lymphom (<i>Small Lymphocytic Lymphoma</i>); Std.: Stunde; USA: Vereinigte Staaten von Amerika (<i>United States of America</i>)</p>						

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

Studie	Gruppe A	Gruppe B
GLOW	<p>Lead-In-Behandlung mit Ibrutinib (3 Zyklen); gefolgt von 12 Zyklen Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax. Jeder Zyklus umfasst 28 Tage.</p> <p>Ibrutinib (p.o) Ibrutinib 420 mg (3 x 140 mg Kapseln) wird einmal täglich oral verabreicht, beginnend mit Zyklus 1, Tag 1 Der Wirkstoff sollte jeweils zur selben Tageszeit mit einem Glas Wasser im Ganzen eingenommen werden Bei Zyklen mit Venetoclax-Kombinationsbehandlung sollten Ibrutinib und Venetoclax gleichzeitig eingenommen werden mit einem Glas Wasser und einer Mahlzeit</p> <p>Venetoclax (p.o.) Venetoclax wird einmal täglich oral verabreicht, beginnend mit Zyklus 4. Die Dosis wird schrittweise über 5 Wochen erhöht: Zyklus 4, Tag 1-7: 20 mg/Tag Zyklus 4, Woche 2: 50 mg/Tag Zyklus 4, Woche 3: 100 mg/Tag Zyklus 4, Woche 4: 200 mg /Tag Zyklus 5 und darüber hinaus: 400 mg/Tag Venetoclax sollte mit einem Glas Wasser und einer Mahlzeit eingenommen werden</p>	<p>Behandlung mit Chlorambucil + Obinutuzumab für 6 Zyklen. Jeder Zyklus umfasst 28 Tage.</p> <p>Obinutuzumab (i.v.) Zyklus 1: 100 mg an Tag 1 über 4 Std. je 25 mg 900 mg an Tag 2 je 50 mg bis max. 400 mg je Std. 1.000 mg an Tag 8 und 15 je 100 mg bis max. 400 mg je Stunde Zyklus 2-6: 1.000 mg an Tag 1 je 100 mg bis maximal 400 mg je Stunde</p> <p>Chlorambucil (p.o) Zyklus 1-6: orale Einnahme von 0,5 mg/kg an Tag 1 und Tag 15 auf leeren Magen An den Tagen, an denen die Einnahme von Chlorambucil und Obinutuzumab zusammenfällt, wird Chlorambucil im Studienzentrum verabreicht. An allen anderen Tagen kann Chlorambucil den Patienten zur Selbstverabreichung zur Verfügung gestellt werden</p>
Abkürzungen: i. v.: intravenös; KG: Körpergewicht; mg: Milligramm; p. o.: oral verabreicht (per os); RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>); Std: Stunde		

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulation zu Baseline Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Analysepopulation/ Merkmal	uFCR+mIGHV		
	Ibrutinib + Venetoclax	Chlorambucil + Obinutuzumab	Gesamt
N	23	24	47
Alter (Jahre)			
Mittelwert (SD)	74,48 (6,452)	71 (5,357)	72,7 (6,111)
Median	74,0	71,0	71,0
Spanne	(67; 93)	(61; 82)	(61; 93)
Altersgruppen [n (%)]			
< 65 Jahre	0	2 (8,3%)	2 (4,3%)
≥ 65 Jahre	23 (100%)	22 (91,7%)	45 (95,7%)
Gewicht (kg)			
Mittelwert (SD)	75,31 (16,06)	73,79 (12,845)	74,54 (14,368)
Median	77,0	74,5	75,0
Spanne	(49; 106,7)	(50; 95)	(49; 106,7)
Größe (cm)			
Mittelwert (SD)	168,94 (10,477)	165,94 (11,057)	167,41 (10,767)
Median	171,0	161,5	167,0
Spanne	(143; 183)	(154; 188,5)	(143; 188,5)
Geschlecht [n (%)]			
Männlich	15 (65,2%)	10 (41,7%)	25 (53,2%)
Weiblich	8 (34,8%)	14 (58,3%)	22 (46,8%)
Ethnizität [n (%)]			
Kaukasisch	21 (91,3%)	22 (91,7%)	43 (91,5%)
Asiatisch	0	1 (4,2%)	1 (2,1%)
Mehrere	0	0	0
Nicht berichtet/ unbekannt	2 (8,7%)	1 (4,2%)	3 (6,4%)
Herkunft [n (%)]			
Lateinamerikanisch oder hispanisch	0	1 (4,2%)	1 (2,1%)
Nicht lateinamerikanisch oder hispanisch	21 (91,3%)	22 (91,7%)	43 (91,5%)
Nicht angegeben	2 (8,7%)	1 (4,2%)	3 (6,4%)

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

Analysepopulation/ Merkmal	uFCR+mIGHV		
	Ibrutinib + Venetoclax	Chlorambucil + Obinutuzumab	Gesamt
Systolischer Blutdruck (mmHg)			
Mittelwert (SD)	126,7 (17,148)	136,13 (25,782)	131,51 (22,264)
Median	125,0	129,0	128,0
Spanne	(97; 165)	(106; 220)	(97; 220)
Diastolischer Blutdruck (mmHg)			
Mittelwert (SD)	70,39 (10,701)	69 (11,651)	69,68 (11,097)
Median	71,0	69,0	70,0
Spanne	(48; 87)	(54; 110)	(48; 110)
Zeit seit erster Diagnose Diagnosestellung bis zur Randomisierung (Monate)			
Mittelwert (SD)	70,78 (46,95)	54,38 (43,774)	62,4 (45,618)
Median	53,2	54,3	53,2
Spanne	(13,8; 184,5)	(0,9; 133,6)	(0,9; 184,5)
Diagnose [n (%)]			
CLL	22 (95,7%)	24 (100%)	46 (97,9%)
SLL	1 (4,3%)	0	1 (2,1%)
RAI-Stadium [n (%)]			
0/I/II	5 (21,7%)	10 (41,7%)	15 (31,9%)
III/IV	17 (73,9%)	14 (58,3%)	31 (66%)
Unbekannt	1 (4,3%)	0	1 (2,1%)
Binet-Stadium [n (%)]			
A	2 (8,7%)	5 (20,8%)	7 (14,9%)
B	6 (26,1%)	9 (37,5%)	15 (31,9%)
C	14 (60,9%)	10 (41,7%)	24 (51,1%)
Unbekannt	1 (4,3%)	0	1 (2,1%)
Bulky Disease [n (%)]			
< 5 cm	14 (60,9%)	16 (66,7%)	30 (63,8%)
≥ 5 cm	8 (34,8%)	8 (33,3%)	16 (34%)
Unbekannt	1 (4,3%)	0	1 (2,1%)
ECOG-Status [n (%)]			
0	10 (43,5%)	8 (33,3%)	18 (38,3%)
1-2	13 (56,5%)	16 (66,7%)	29 (61,7%)

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

Analysepopulation/ Merkmal	uFCR+mIGHV		
	Ibrutinib + Venetoclax	Chlorambucil + Obinutuzumab	Gesamt
Beta2-Microglobulin (mg/L)			
≤ 3,5	5 (21,7%)	7 (29,2%)	12 (25,5%)
> 3,5	18 (78,3%)	17 (70,8%)	35 (74,5%)
Unbekannt	0	0	0
Hochrisiko-Population [n (%)]^a			
Ja	3 (13%)	4 (16,7%)	7 (14,9%)
Nein	20 (87%)	20 (83,3%)	40 (85,1%)
Chromosomenanomalie del11q [n (%)]			
Ja	3 (13%)	4 (16,7%)	7 (14,9%)
Nein	20 (87%)	20 (83,3%)	40 (85,1%)
IGHV-Status [n (%)]			
Unmutiert	0	0	0
Mutiert	23 (100%)	24 (100%)	47 (100%)
Nicht auswertbar	0	0	0
CIRS [n (%)]			
≤6	10 (43,5%)	10 (41,7%)	20 (42,6%)
>6	13 (56,5%)	14 (58,3%)	27 (57,4%)
Erhöhte LDH [n (%)]			
Ja	19 (82,6%)	12 (50%)	31 (66%)
Nein	4 (17,4%)	12 (50%)	16 (34%)
Thrombozytopenie [n (%)]			
Ja	11 (47,8%)	6 (25%)	17 (36,2%)
Nein	12 (52,2%)	18 (75%)	30 (63,8%)
Anämie [n (%)]			
Ja	11 (47,8%)	13 (54,2%)	24 (51,1%)
Nein	12 (52,2%)	11 (45,8%)	23 (48,9%)
Neutropenie [n (%)]			
Ja	1 (4,3%)	4 (16,7%)	5 (10,6%)
Nein	22 (95,7%)	20 (83,3%)	42 (89,4%)
Ann-Arbor-Klassifikation [n (%)]			
Ja	1 (4,3%)	0	1 (2,1%)
Nein	22 (95,7%)	24 (100%)	46 (97,9%)

Analysepopulation/ Merkmal	uFCR+mIGHV		
	Ibrutinib + Venetoclax	Chlorambucil + Obinutuzumab	Gesamt
Zytopenie [n (%)]			
Ja	16 (69,6%)	16 (66,7%)	32 (68,1%)
Nein	7 (30,4%)	8 (33,3%)	15 (31,9%)
TP53-Mutation [n (%)]			
Mutiert	0	0	0
Unmutiert	23 (100%)	24 (100%)	47 (100%)
a: Zur Hochrisiko-Population zählen Patienten mit TP53-Mutation, einer Chromosomenanomalie del11q, oder unmutiertem IGHV-Status. Abkürzungen: CIRS: Cumulative Illness Rating Scale; cm: Zentimeter; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; IGHV: Immunoglobulin heavy-chain variable region; kg: Kilogramm; L: Liter; LDH: Laktat-Dehydrogenase; mg: Milligramm; mmHg: Millimeter-Quecksilbersäule; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (<i>Standard Deviation</i>); TP53: Tumor-Suppressor Protein 53 Quelle: (50)			

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

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

4.3.1.2.1.2 Patientenpopulation

Es wurden erwachsene Patienten mit aktiver CLL oder SLL in die Studie eingeschlossen, deren Erkrankung in Übereinstimmung mit den IWCLL-Kriterien diagnostiziert wurde (12). Generell lag das Einschlussalter bei ≥ 65 Jahren. Jüngere Patienten <65 Jahren mussten mindestens eines der nachfolgenden Kriterien erfüllen (a) CIRS > 6 , (b) geschätzte Kreatinin-Clearance < 70 ml/min (Cockcroft-Gault-Formel).

Von den insgesamt N=211 randomisierten Studienteilnehmern erhielten n=106 Patienten mindestens eine Dosis des Studienmedikaments (Gesamtpopulation: Interventionsarm n=106 vs. Kontrollarm n=105; Teilpopulation uFCR+mIGHV: Interventionsarm n=23 vs. Kontrollarm n=24).

4.3.1.2.1.3 Intervention

Jeder Behandlungszyklus umfasst 28 Tage, die Behandlung erfolgt für 15 Zyklen insgesamt. Ibrutinib 420 mg (3 x 140 mg Kapseln) wird einmal täglich oral verabreicht, beginnend mit Zyklus 1, Tag 1. Der Wirkstoff sollte jeweils zur selben Tageszeit mit einem Glas Wasser im Ganzen eingenommen werden. Bei Zyklen mit Venetoclax-Kombinationsbehandlung sollten Ibrutinib und Venetoclax gleichzeitig mit einem Glas Wasser und einer Mahlzeit eingenommen werden.

Die zusätzliche Behandlung mit Venetoclax beginnt (nach dem Ibrutinib Lead-in, 3 Zyklen) mit dem ersten Tag von Zyklus 4, bis schließlich Zyklus 15. Venetoclax wird einmal täglich oral verabreicht. Die Dosis wird schrittweise über 5 Wochen erhöht:

- Zyklus 4, Tag 1-7: 20 mg/Tag
- Zyklus 4, Woche 2: 50 mg/Tag
- Zyklus 4, Woche 3: 100 mg/Tag
- Zyklus 4, Woche 4: 200 mg/Tag
- Zyklus 5 und darüber hinaus: 400 mg/Tag

4.3.1.2.1.4 Vergleichstherapie

Jeder Behandlungszyklus umfasst 28 Tage, für 6 Zyklen insgesamt. Es werden 0,5 mg Chlorambucil/kg Körpergewicht an Tag 1 und Tag 15 jedes Zyklus (Zyklus 1-6) oral gegeben. Zusätzlich wird Obinutuzumab intravenös über 6 Zyklen gegeben. In Zyklus 1 werden 100 mg an Tag 1 über 4 Stunden je 25 mg, 900 mg an Tag 2 je 50 mg bis max. 400 mg je Stunde und 1.000 mg an Tag 8 und 15 je 100 mg bis max. 400 mg je Stunde gegeben. Von Zyklus 2 bis Zyklus 6 werden jeweils 1.000 mg an Tag 1 je 100 mg bis maximal 400 mg je Stunde gegeben. An den Tagen, an denen die Einnahme von Chlorambucil und Obinutuzumab zusammenfällt, wird Chlorambucil im Studienzentrum verabreicht. An allen anderen Tagen kann Chlorambucil den Patienten zur Selbstverabreichung zur Verfügung gestellt werden.

4.3.1.2.1.5 Dauer der Therapie

Die Studienteilnehmer im Interventionsarm erhielten für insgesamt maximal 15 Zyklen à 28 Tage Ibrutinib und zusätzlich ab Zyklus 4 für 12 Zyklen Venetoclax. Die Studienteilnehmer im Kontrollarm erhielten für insgesamt maximal 6 Zyklen à 28 Tage Obinutuzumab und Chlorambucil. Patienten beider Studienarme, die die Behandlungsphase komplett abgeschlossen haben und anschließend eine durch das IRC bestätigte Krankheitsprogression erfahren und eine aktive Krankheit haben, die eine Behandlung erfordert, kann eine nachfolgende Ibrutinib Monotherapie angeboten werden. Ein Follow-Up findet statt bis zum Tod des Patienten, Rückzug der Einverständniserklärung, Lost-to-follow-up oder Studienende. Nach dem Fortschreiten der Krankheit wird alle 6 Monate (24 Wochen \pm 7 Tage) bis zum Ende der Studie Kontakt aufgenommen. Derzeit ist die Studie laufend.

4.3.1.2.1.6 Analysezeitraum

Die Studie GLOW wurde am 19. April 2018 initiiert. Die für die Nutzenbewertung vorliegenden Ergebnisse beziehen sich auf den primären Datenschnitt (26.2.2021) sowie den vierten Datenschnitt vom 25.08.2022.

4.3.1.2.1.7 Datenschnitte

Für die Studie GLOW werden in der vorliegenden Nutzenbewertung die Ergebnisse des ersten und vierten Datenschnitts berichtet.

Gemäß dem statistischen Analyseplan (SAP) wurde die primäre Analyse für die GLOW ereignisgesteuert nach dem Eintritt von 71 PFS-Ereignissen geplant. Tatsächlich wurde diese Analyse nach 89 PFS-Ereignissen am 26.02.2021 durchgeführt. Der 2. Datenschnitt für das erweiterte Follow-Up erfolgte zum 19.08.2021. Der 3. Datenschnitt erfolgte am 17.01.2022 im Rahmen des europäischen Zulassungsprozesses. Der 4. Datenschnitt erfolgte am 25.08.2022 mit dem Ziel einer wissenschaftlichen Publikation (44).

Tabelle 4-17: Datenschnitte der Studie GLOW

Datenschnitt	Grund
26.02.2021	primäre Analyse
19.08.2021	erweitertes Follow-Up
17.01.2022	europäischer Zulassungsprozess
25.08.2022	Publikation

Es wird nachfolgend der 4. Datenschnitt dargestellt, da die Endpunkte, die zu diesem Zeitpunkt Daten vorliegen, die reifsten und belastbarsten Daten zeigen. Für die patientenberichteten Endpunkte liegen lediglich Daten zur primären Analyse aus dem 1. Datenschnitt vor.

Zum 4. Datenschnitt beträgt die mediane Behandlungsdauer der Studie GLOW im Ibrutinib + Venetoclax-Arm 13,8 Monate und im Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm 5,1 Monate. Die mediane Nachbeobachtungsdauer für das Gesamtüberleben beträgt insgesamt 46,0 Monate, für den Ibrutinib + Venetoclax-Arm 46,0 Monate und für den Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm 46,0 Monate.

Für die Sicherheitsendpunkte beträgt die mediane Nachbeobachtungsdauer insgesamt 6,5 Monate, für den Ibrutinib + Venetoclax-Arm 14,8 Monate und für den Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm 6,1 Monate.

Für die patientenberichteten Endpunkte liegen Daten zum 1. Datenschnitt vor. Die mediane Nachbeobachtungsdauer beträgt für den EQ-5D-5L insgesamt 25,7 Monate, für den Ibrutinib + Venetoclax-Arm 27,3 Monate und für den Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm 24,6 Monate. Für den EORTC QLQ-C30 sind es insgesamt 24,0 Monate, für den Ibrutinib + Venetoclax-Arm 27,3 Monate und für den Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm 22,3 Monate. Für den FACIT-Fatigue sind es insgesamt 24,0 Monate, für den Ibrutinib + Venetoclax-Arm 27,3 Monate und für den Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm 22,3 Monate.

Teilpopulation FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status (uFCR+mIGHV)

Für die Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten mit mutiertem IGHV-Status beträgt die mediane Behandlungsdauer zum 4. Datenschnitt im Ibrutinib + Venetoclax-Arm 13,8 Monate und im Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm 5,1 Monate. Die mediane Nachbeobachtungsdauer für das Gesamtüberleben beträgt insgesamt 46,0 Monate, für den Ibrutinib + Venetoclax-Arm 46,0 Monate und für den Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm 46,0 Monate.

Für die Sicherheitsendpunkte beträgt die mediane Nachbeobachtungsdauer gesamt 6,5 Monate, für den Ibrutinib + Venetoclax-Arm 14,8 Monate und für den Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm 6,1 Monate.

Für die patientenberichteten Endpunkte liegen Daten zum 1. Datenschnitt vor. Für die patientenberichteten Endpunkte beträgt die mediane Nachbeobachtungsdauer für den EQ-5D-5L insgesamt 25,5 Monate, für den Ibrutinib + Venetoclax-Arm 24,0 Monate und für den Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm 25,7 Monate. Für den EORTC QLQ-C30 sind es insgesamt 24,0 Monate, für den Ibrutinib + Venetoclax-Arm 27,4 Monate und für den Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm 24,0 Monate. Für den FACIT-Fatigue sind es insgesamt 24,0 Monate, für den Ibrutinib + Venetoclax-Arm 27,3 Monate und für den Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm 22,3 Monate.

4.3.1.2.1.8 Endpunkte

Der primäre Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben. Als weitere Endpunkte wurden unter anderem das Gesamtüberleben, die Zeit bis zur nachfolgenden CLL-Therapie sowie der Gesundheitszustand anhand EORTC QLQ-C30, EQ-5D-5L und FACIT-Fatigue 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.

Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status):

Aufgrund des geringen Stichprobenumfangs wird im Weiteren nur auf die Charakteristika eingegangen, die einen Unterschied von mindestens 10% aufweisen.

Die Verteilung des Geschlechts liegt bei 65,2% (n=15) Männer und 34,8% (n=8) Frauen im Interventionsarm und 41,7% (n=10) Männer und 58,3% (n=14) Frauen im Kontrollarm. Eine Aussage auf eine potenzielle Verzerrung lässt sich hier nicht ableiten.

Die Verteilung der Krankheitsstadium-Klassifikationen Rai-Stadium und Binet-Stadium zeigen in den höheren Ausprägungen eine Verteilung zu Ungunsten des Interventionsarms (Rai-Stadium III-IV: 73,9% im Interventionsarm vs. 58,3% im Kontrollarm; Binet-Stadium C: 60,9% im Interventionsarm vs. 41,7% im Kontrollarm). Der ECOG-Status zeigt jedoch eine Verteilung zu Ungunsten des Kontrollarms (ECOG-Status I-II: 56,5% im Interventionsarm vs. 66,7% im Kontrollarm). Eine eindeutige Aussage auf eine mögliche Verzerrung kann hier nicht getroffen werden.

Bezüglich der Thrombozytopenie zeigt sich ein Unterschied zu Ungunsten von Ibrutinib + Venetoclax (47,8% im Interventionsarm und 25% im Kontrollarm). Die Ergebnisse für die Thrombozytopenie, als Bestandteil zur Klassifikation nach Binet, stimmen mit dem Gesamtbild des Binet-Stadiums überein.

Im Ibrutinib + Venetoclax-Arm (56,5%) zeigen mehr Patienten eine Kreatinin-Clearance von <60 (mL/min) als im Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm (33,3%). Da Ibrutinib und Venetoclax hauptsächlich über die Leber verstoffwechselt werden, muss hier nicht von einer Verzerrung zum Nachteil des Interventionsarms ausgegangen werden.

Für eine erhöhte LDH-Konzentration, ein Anzeichen einer erhöhten Tumorlast, liegt eine Verteilung zu Ungunsten des Interventionsarms mit 82,6% im Vergleich zu 50,0% im Kontrollarm vor. Aufgrund des vielschichtigen Ursprungs einer erhöhten LDH-Konzentration können hier keine Aussagen zur Verzerrung und Einfluss auf den Verlauf einer CLL getroffen werden.

In der Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten mit mutiertem IGHV-Status sind die Ungleichgewichte zwischen den Behandlungsarmen primär zu Ungunsten des Interventionsarms verteilt. Über das Ausmaß der präsentierten Unterschiede lassen sich jedoch aufgrund des geringen Stichprobenumfangs keine Aussagen treffen.

4.3.1.2.1.10 Protokollanpassungen

Im Studienverlauf gab es insgesamt vier Amendments zum ursprünglichen Studienprotokoll (12.01.2018). Im Folgenden werden die relevantesten Anpassungen dargestellt und eingeordnet.

Amendment 1 (06.06.2018): Es wurde eine Klarstellung ergänzt, ab welcher Schwelle das Vorhandensein einer TP53-Mutation als Ausschlusskriterium gilt.

Amendment 2 (22.01.2019): Die Änderung wurde vorgenommen, um basierend auf Erkenntnissen aus der laufenden Phase-II-Studie mit der Kombination Ibrutinib+Venetoclax, die Dauer der Behandlung mit Ibrutinib+Venetoclax anzupassen. Ursprünglich waren 18 Behandlungszyklen im Interventionsarm vorgesehen. Mit diesem Amendment wurde die Behandlungszeit um 3 Zyklen auf 15 Zyklen gekürzt. Da die Studie GLOW im April 2018 gestartet ist, war bei Inkrafttreten des Amendment 2 noch kein Patient des Interventionsarm in Behandlungszyklus 16-18.

Amendment 3 (12.08.2019): Es wurde die anschließende Therapiephase (Ibrutinib Monotherapie) in das Studienprotokoll aufgenommen, um geeigneten Patienten, die nach Abschluss der Behandlung mit Ibrutinib+Venetoclax oder Chlorambucil + Obinutuzumab einen Krankheitsprogresses erfahren, eine kontinuierliche Behandlung mit Ibrutinib als Monotherapie im Rahmen der Studie zu ermöglichen.

Amendment 4 (19.12.2019): Es fand eine Aktualisierung der Sicherheitsinformationen zur Angleichung an die Ibrutinib Investigator's Brochure (IB) statt. Zudem wurde klargestellt, dass Probanden im Kontrollarm weiterhin für eine anschließende Therapie mit Ibrutinib berechtigt sind, auch wenn sie die offene Therapiephase mit Chlorambucil + Obinutuzumab nicht abschließen, da nicht erwartet wird, dass dies einen Einfluss auf das Ansprechen und die Verträglichkeit von Ibrutinib hat.

4.3.1.2.1.11 Auswirkungen der globalen Covid-Pandemie

Zum Zeitpunkt der primären Analyse hatte die COVID-19-Pandemie nur begrenzte Auswirkungen auf die Integrität der Studie und den primären Wirksamkeitsendpunkt (PFS):

Sechs (2,8%) Probanden befanden sich zum Zeitpunkt der Erklärung des COVID-19-Ausbruchs zur Pandemie durch die WHO im März 2020 noch in der zeitlich begrenzten Behandlungsphase.

21 (19,8%) Probanden im Interventions-Arm und 13 (12,4%) Probanden im Kontroll-Arm haben mindestens eine Visite aufgrund von COVID-19 versäumt. Bei keinem Probanden kam es zu einem „Lost-to-Follow-Up“ Ereignis, und kein Proband verpasste aufgrund der COVID-19-Pandemie zwei oder mehr aufeinanderfolgende Visiten. Bei vier Probanden, die eine Visite nicht wahrnehmen konnten, wurde dies als schwerwiegende Protokollabweichung eingeordnet, da sie möglicherweise die Erkennung einer Progression verzögerten. Bei 16 (15,1%) bzw. 23 (21,9%) Probanden im Interventions- bzw. Kontroll-Arm verzögerte sich mindestens eine Visite aufgrund von COVID-19.

Bis zur Zulassung von Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax wurden fünf Todesfälle im Zusammenhang mit COVID-19 gemeldet (1 im Interventions-Arm und 4 im Kontroll-Arm). Alle 5 als COVID-19-bezogen gemeldeten Todesfälle traten nach der Behandlungsphase auf; nur einer dieser Todesfälle trat vor einem Progress auf. Die Auswirkungen dieses Todesfalls auf die Analyse des primären Endpunkts wurden von der EMA als vernachlässigbar angesehen.

Eine geplante ergänzende PFS-Analyse, bei der Probanden zensiert werden, die im Zusammenhang mit COVID-19 vor Progress versterben, wurde nicht durchgeführt, da der im statistischen Analyseplan festgelegte Schwellenwert nicht erreicht wurde. Eine ergänzende Analyse des Gesamtüberlebens zum 2. Datenschnitt, bei der Probanden, die aufgrund von COVID-19 starben, zensiert wurden, wurde durchgeführt und zeigte Ergebnisse (HR 0,893 [0,386, 2,070]; p 0,7920), die mit den Ergebnissen des 2. Datenschnitts für das Gesamtüberlebens übereinstimmen 0,760 [0,352, 1,642]) (40).

Die Auswirkungen der Coronavirus-Erkrankung (COVID)-19-Pandemie auf die Integrität der Studie und den primären Wirksamkeitsendpunkt (PFS) blieben auch nach der primären Analyse begrenzt. Bei einem weiteren Probanden aus dem Kontroll-Arm wurde mindestens eine Visite aufgrund von COVID-19 versäumt. Bei vier weiteren Probanden aus dem Interventions-Arm wurde mindestens eine Visite aufgrund von COVID-19 verschoben.

4.3.1.2.1.12 Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie wurde in n=67 Studienzentren in Belgien (4), Kanada (5), Tschechien (5), Dänemark (5), Frankreich (5), Israel (5), Niederlande (4), Polen (5), Russland (6), Spanien (8), Schweden (2), Türkei (5), Großbritannien (7) und USA (1) durchgeführt.

Die überwiegende Mehrheit der Patienten stammt aus Europa (90% davon n=97 Ibrutinib + Venetoclax und n=93 Chlorambucil + Obinutuzumab). Den demografischen Charakteristika ist zu entnehmen, dass ca. 96% (n=101 Ibrutinib + Venetoclax und n=101 Chlorambucil + Obinutuzumab) der Studienteilnehmer weißer Hautfarbe sind.

Es liegen keine Hinweise auf biodynamische oder kinetische Unterschiede zwischen den einzelnen Bevölkerungsgruppen und in Bezug auf die Versorgung in Deutschland in dem Maße vor, dass sie sich deutlich auf die Studienergebnisse auswirken würden (siehe auch Subgruppenanalysen Abschnitt 4.3.1.3.1.6). Daher kann davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse unter Berücksichtigung der Unsicherheit, die mit der Übertragbarkeit klinischer Daten assoziiert sind, grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

Bei dem in der Studie GLOW im Kontrollarm zur Anwendung gekommenen Behandlungsregime (Chlorambucil + Obinutuzumab) handelt es sich um ein in der klinischen Praxis in Deutschland zugelassenes und angewendetes Therapieschema.

4.3.1.2.1.13 Einzelbetrachtung der Todesfälle im Interventionsarm

In der Studie GLOW sind im Interventionsarm bis einschließlich des 4. Datenschnitts (46 Monate medianes Follow-Up) 15 Todesfälle aufgetreten, im Kontrollarm 30 Todesfälle. In der Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten mit mutiertem IGHV-Status sind bis zum 4. Datenschnitt im Interventionsarm ein Todesfall und im Kontrollarm fünf Todesfälle aufgetreten (s. Tabelle 4-18).

Tabelle 4-18: Einzelfallbetrachtung der Todesfälle im Ibrutinib+Venetoclax Arm in der Gesamtpopulation

Alter	Geschlecht	Baseline ECOG	Rai/ Binet	Baseline CIRS	Studientag des Todes	Todesursache	Ergänzende Information	In Verbindung mit Ibrutinib
76	F	0	Nicht berichtet	8	1311	Anderes	Ärztlich assistierte Euthanasie	-
80	M	1	Nicht berichtet	12	74*	Unerwünschtes Ereignis	Herzinsuffizienz, Pneumonie, Dysfunktion des Sinusknotens	Wahrscheinlich
74	F	0	II B	>6	899	Anderes	Wahrscheinliche Embolie im Zusammenhang mit Covid-19 (ohne dies bestätigen zu können)	-
93	M	1	III C	12	53*	Unerwünschtes Ereignis	Pneumonie	nein
72	F	1	II B	10	78*	Unerwünschtes Ereignis	Bösartige Neubildung	nein
63	M	1	II B	10	89*	Unerwünschtes Ereignis	Herzstillstand	nein
72	F	1	I B	>6	1290	Anderes	Schlaganfall (keine weiteren Informationen)	-
74	F	1	III C	13	332	Anderes	Septischer Schock	-
78	F	1	II A	13	1178	Anderes	Unbekannt	-
79	M	2	IV C	5	239	Unerwünschtes Ereignis	Plötzlicher Tod	nein
59	F	1	I B	8	220	Unerwünschtes Ereignis	Ischämischer Schlaganfall	nein
62	M	1	II B	12	472	Anderes	Plötzlicher Tod	-

Alter	Geschlecht	Baseline ECOG	Rai/ Binet	Baseline CIRS	Studientag des Todes	Todesursache	Ergänzende Information	In Verbindung mit Ibrutinib
73	M	2	III C	13	230	Unerwünschtes Ereignis	Plötzlicher Tod	nein
79	M	1	II B	9	244	Krankheitsprogress	-	-
58	F	1	II B	>6	1190	Anderes	COVID-19	-

*diese Patienten sind während des Ibrutinib Lead-In (erste 3 Zyklen) verstorben
 Abkürzungen: COVID: Coronavirus-Erkrankung (Corona Virus Disease); F: weiblich (*female*), M: männlich (*male*)
 Quelle: (39)

Von den 15 Todesfällen im Interventionsarm sind vier während der Ibrutinib Lead-In-Phase eingetreten. Diese werden im Folgenden dargestellt.

Ibrutinib Lead-In:

Der Patient war ein 93-jähriger Mann, bei dem 2012 erstmals eine CLL diagnostiziert wurde. Zu Baseline wies die Erkrankung ein Rai-Stadium III bzw. ein Binet-Stadium C auf. Der Patient hatte einen CIRS-Score von 12 und einen ECOG-Status 1. Komorbiditäten wie Vorhofflimmern und Hypertonie lagen zu Studienbeginn bereits vor. Eine Behandlungsindikation ergab sich aufgrund eines fortschreitenden Knochenmarkversagens und einer Fatigue Grad 2. Bereits vor der ersten Gabe von Ibrutinib lagen ein nicht schwerwiegendes Lungenödem Grad 3 und ein Pleuraerguss Grad 2 vor. An Tag 34 wurde bei dem Patienten eine fortschreitende Dyspnoe festgestellt. Daraufhin wurde er hospitalisiert (SUE Pneumonie Grad 3). Ab Tag 41 wurde die Ibrutinib-Gabe ausgesetzt. Am 45. Studientag wurde ein Lungenabszess (UE Grad 3) gemeldet. Am Studientag 53 verstarb der Patient aufgrund einer Lungenentzündung (SAE Grad 5). Der Prüfarzt kategorisiert die Ereignisse Lungenentzündung und Lungenabszess als „not related to Ibrutinib“.

Der Patient war ein 80-jähriger Mann, bei dem 2014 erstmals eine SLL diagnostiziert wurde. Der Patient hatte einen CIRS-Score von 12 und einen ECOG-Status 1. In der Anamnese des Patienten fanden sich Myokardischämie, Vorhofflimmern, Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) und Epilepsie, sowie ein früherer Myokardinfarkt und eine transitorische ischämische Attacke. Am 15. Studientag wurde der Proband wegen einer Hirnblutung Grad 3 ins Krankenhaus eingeliefert. Am 51. Studientag wurden eine Sinusknotenfunktionsstörung und eine Infektion des Grades 3 gemeldet, die mit Antibiotika behandelt wurden, und es wurde ein Herzschrittmacher eingesetzt. Ibrutinib wurde am Studientag 54 dauerhaft abgesetzt. Am 61. Studientag wurden die Funktionsstörung des Sinusknotens und die Infektion als behoben gemeldet und der Proband wurde entlassen. Am 70. Studientag wurde der Proband wegen

kardialer Dekompensation eingewiesen, und es wurden Herzversagen des Grades 4, Lungenentzündung und Sinusknoten-Dysfunktion festgestellt. Am 74. Studientag verstarb der Proband aufgrund dieser Ereignisse.

Die Patientin war eine 72-jährige Frau, bei der 2016 erstmals eine CLL diagnostiziert wurde. Der Patient hatte einen CIRS-Score von 10 und einen ECOG-Status 1. Am 41. Studientag wurde die Patientin wegen einer bösartigen Neubildung des Grades 3 und einer Arthralgie des Grades 3 ins Krankenhaus eingeliefert. Eine Computertomographie (CT) zeigte neue kleine Pleuraknoten oder Herde. Am 65. Studientag bestätigte eine Pleurabiopsie das Vorhandensein eines Plattenepithelkarzinoms unbekannter primärer Herkunft. Am 78. Studientag verstarb die Probandin an den Folgen der bösartigen Neubildung.

Der Patient war ein 63-jähriger Mann, bei dem 2018 erstmal eine CLL diagnostiziert wurde. Der Patient hatte einen CIRS-Score von 10 und einen ECOG-Status 1. In der Anamnese des Patienten fand sich eine kardiovaskuläre Vorgeschichte, die Bluthochdruck umfasst. Am 85. Studientag wurde der Proband ins Krankenhaus eingeliefert, um mit der Behandlung mit Venetoclax zu beginnen. Bevor die erste Dosis Venetoclax verabreicht wurde, erlitt der Proband einen Herzstillstand. Während der Wiederbelebung wurde Kammerflimmern festgestellt. Die Koronarangiographie, das CT-Pulmonalangiogramm und die CT-Bildgebung des Kopfes waren unauffällig. Am Studientag 89 starb der Proband an den Folgen des Herzstillstands.

Während der zeitlich begrenzten Ibrutinib + Venetoclax Therapie:

Die Patientin war eine 59-jährige Frau, bei der 2018 erstmal eine CLL diagnostiziert wurde. Die Patientin hatte einen CIRS-Score von 8 und einen ECOG-Status 1. In der Anamnese der Patientin fand sich eine kardiovaskuläre Vorgeschichte, die Diabetes mellitus, Bluthochdruck und koronare Herzkrankheit umfasst. Am 84. Studientag trat bei der Probandin Vorhofflimmern des Grades 2 auf, welches am Studientag 113 abklang. Am 220. Studientag verstarb die Probandin an den Folgen eines ischämischen Schlaganfalls, der eine schwerwiegende Nebenwirkung darstellte. Die Autopsie ergab eine obliterierende atherosklerotische Läsion im Gehirn. Der Prüfarzt bestätigte, dass kein embolisches Ereignis festgestellt wurde.

Der Patient war ein 73-jähriger Mann, bei dem 2018 erstmal eine CLL diagnostiziert wurde. Der Patient hatte einen CIRS-Score von 13 und einen ECOG-Status 2. In der Anamnese wurden Bluthochdruck, Diabetes mellitus und chronisches Nierenversagen angegeben. Am 224. Studientag verschlechterte sich die bereits bestehende chronische Niereninsuffizienz des Probanden auf Grad 3. Die Behandlung mit Venetoclax wurde unterbrochen. Am 226. Studientag wurde die Behandlung mit Ibrutinib unterbrochen, um eine elektive Nierenbiopsie vorzubereiten. Am 230. Studientag (bevor die Biopsie durchgeführt werden konnte) wurde ein plötzlicher Tod gemeldet.

Der Patient war ein 79-jähriger Mann, bei dem 2012 erstmals eine CLL diagnostiziert wurde. Der Patient hatte einen CIRS-Score von 5 und einen ECOG-Status 2. Die Anamnese des Probanden umfasste Vorhofflimmern. Am 239. Studientag wurde berichtet, dass der Proband an einem plötzlichen Tod gestorben sei. Der Proband lebte allein, und die Angehörigen berichteten, dass der Proband einige Tage vor seinem Tod über Müdigkeit geklagt hatte. Es wurden keine weiteren Informationen zur Verfügung gestellt, und eine Autopsie wurde nicht durchgeführt.

Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten mit mutiertem IGHV-Status

Im Interventionsarm trat in der Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten mit mutiertem IGHV-Status ein Todesfall auf. Dies war der 93-jährige Mann, der während des Ibrutinib Lead-In verstorben ist und bereits zuvor beschrieben wurde.

4.3.1.2.1.14 Inhaltliche Voraussetzung zur Übertragbarkeit im Kontext der Anhebungsregel

Für die Anwendung der Anhebungsregel ist neben der Erfüllung der methodischen Voraussetzungen die inhaltliche Voraussetzung für die Anwendung der Anhebungsregel zu prüfen. Die methodischen Voraussetzungen werden in Abschnitt 4.2.5.2.4.1 beschrieben, die Erfüllung dieser für jeden Endpunkt in Abschnitt 4.3.1.3. Die Erfüllung der inhaltlichen Voraussetzungen wird im Folgenden dargestellt.

Da der G-BA innerhalb der zVT-Optionen Einschränkungen nach genetischen Risikofaktoren und FCR-Eignung vornimmt, wird aufgrund des Studienkomparators der Studie GLOW (Chlorambucil + Obinutuzumab) für die vorliegende Nutzenbewertung ein Zuschnitt auf die relevante Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten mit mutiertem IGHV-Status vorgenommen. 22,3% der Patienten der GLOW-Gesamtpopulation gehören zur Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten mit mutiertem IGHV-Status, 77,7% gehören zu der nicht-bewertungsrelevanten Teilpopulation. Für die relevante Teilpopulation (uFCR+mIGHV) liegt somit eine relevante Reduktion der Power vor, welche die Anwendung der Anhebungsregel aus technischer Sicht rechtfertigen kann.

Im Endpunkt Gesamtüberleben liegt zum 4. Datenschnitt für die Gesamtpopulation ein statistisch signifikanter Effekt (HR=0,487 (0,262, 0,907) p=0.0233) vor. Zur primären Analyse (28 Monate medianes Follow-Up) lag das HR bei 1,048 (95%-KI: 0,454, 2,419), mit einem medianen Follow-Up von 34 Monaten zum 2. Datenschnitt bei HR= 0,760 (95%-KI: 0,352, 1,642), und mit einem medianen Follow-Up von 39 Monaten zum 3. Datenschnitt bei HR= 0,582 (95%-KI: 0,286, 1,187; p=0,1319) (40). Bei Betrachtung der vier Datenschnitte zeigt sich im zeitlichen Verlauf eine stetige Zunahme der Effektgröße, mit einem signifikanten OS-Vorteil im aktuellen Datenschnitt. Für die relevante Teilpopulation (uFCR+mIGHV) zeigt sich im aktuellen (4.) Datenschnitt ein numerischer Vorteil für das Gesamtüberleben (HR= 0,206 (0,024; 1,769); p= 0,1499), der möglicherweise aufgrund reduzierter Power nicht signifikant ist. Das Hazard Ratio für das Gesamtüberleben zeigt in der relevanten Teilpopulation zum aktuellen Datenschnitt somit einen größeren Vorteil als für die Gesamtpopulation und die nicht bewertungsrelevante Teilpopulation (HR=0,537 (0,279; 1,033) p= 0,0623). Der statistisch signifikante Vorteil im Gesamtüberleben in der Gesamtpopulation ist somit nicht allein durch einen Vorteil in der nicht-bewertungsrelevanten (größeren) Teilpopulation getrieben.

Zudem zeigen sich sowohl für die Endpunkte, auf die die Anhebungsregel Anwendung findet (OS, EQ-5D VAS Erste Verschlechterung und einzelne EORTC QLQ-C30 Symptomskalen), als auch den Großteil der weiteren Endpunkte (PFS IRC, PFS INV, Zeit bis zur nachfolgenden CLL-Therapie, Jegliche UE, Schwerwiegende UE, Schwere UE \geq CTCAE-Grad 3, EQ-5D VAS Erste Verbesserung, FACIT-Fatigue Erste Verschlechterung), dass die Effektschätzer der Gesamtpopulation, der relevanten und der nicht-bewertungsrelevanten Teilpopulation in die gleiche Richtung zeigen und keine Subgruppen-Interaktionen zwischen der relevanten und der nicht-bewertungsrelevanten Teilpopulation vorliegen. Dieses konsistente Bild bestätigt die Annahme, dass die Effekte der Gesamtpopulation nicht allein durch einen Vorteil in der nicht-bewertungsrelevanten (größeren) Teilpopulation getrieben sind.

Somit sind hier die inhaltlichen Voraussetzungen für die Übertragbarkeit im Rahmen der Anhebungsregel gegeben und die Anwendung der Anhebungsregel sachgerecht.

4.3.1.2.1.15 Klinische Übertragbarkeit im Kontext der Anhebungsregel

Für die Anwendung der Anhebungsregel ist neben der Erfüllung der methodischen und inhaltlichen Voraussetzungen die klinische Übertragbarkeit für die Anwendung der Anhebungsregel zu prüfen, d.h. inwieweit die Ergebnisse der nicht bewertungsrelevanten Teilpopulation aus klinischer Sicht auf die bewertungsrelevante Teilpopulation hinreichend übertragbar sind. Die methodischen Voraussetzungen werden in Abschnitt 4.2.5.2.4.1 beschrieben, die Erfüllung dieser für jeden Endpunkt in Abschnitt 4.3.1.3. Die Erfüllung der inhaltlichen Voraussetzungen wird in Abschnitt 4.3.1.2.1.14 betrachtet. Die klinische Übertragbarkeit wird im Folgenden dargestellt.

Ein Vergleich der Baseline-Charakteristika der relevanten (Tabelle 4-19) mit der nicht-bewertungsrelevanten Teilpopulation zeigt, dass die Patientenpopulationen in Hinsicht auf ihre demographische Struktur und Komorbiditäten vergleichbar sind. Die Populationen unterscheiden sich – erwartbar – nur anhand der erforderlichen Zuschnittskriterien für die

relevante Teilpopulation. Dazu gehören die Unterschiede hinsichtlich genetischer Risikofaktoren (TP53-Mutation, IGHV-Status, Hochrisiko-Population), Stadieneinteilung (Rai- und Binet-Stadium), und Zytopenien (Anämie, Thromozytopenie, Neutropenien). Aufgrund der langsameren fortschreitenden Erkrankung bei Patienten mit mutiertem IGHV-Status ist die Zeit seit der Diagnosestellung bis zur Randomisierung in der relevanten Teilpopulation länger als in der nicht bewertungsrelevante Teilpopulation.

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

Analysepopulation/ Merkmal	bewertungsrelevante Teilpopulation	nicht bewertungsrelevante Teilpopulation	Gesamtpopulation
N	47	164	211
Alter (Jahre)			
Mittelwert (SD)	72,7 (6,111)	71,14 (7,406)	71,49 (7,154)
Median	71,0	71,0	71,0
Spanne	(61; 93)	(47; 88)	(47; 93)
Altersgruppen [n (%)]			
< 65 Jahre	2 (4,3%)	25 (15,2%)	27 (12,8%)
≥ 65 Jahre	45 (95,7%)	139 (84,8%)	184 (87,2%)
Gewicht (kg)			
Mittelwert (SD)	74,54 (14,368)	77,67 (16,968)	76,97 (16,444)
Median	75,0	74,3	74,8
Spanne	(49; 106,7)	(47,4; 156)	(47,4; 156)
Größe (cm)			
Mittelwert (SD)	167,41 (10,767)	167,64 (9,437)	167,59 (9,723)
Median	167,0	168,0	168,0
Spanne	(143; 188,5)	(147; 190)	(143; 190)
Geschlecht [n (%)]			
Männlich	25 (53,2%)	97 (59,1%)	122 (57,8%)
Weiblich	22 (46,8%)	67 (40,9%)	89 (42,2%)
Ethnizität [n (%)]			
Kaukasisch	43 (91,5%)	159 (97%)	202 (95,7%)
Asiatisch	1 (2,1%)	0	1 (0,5%)
Mehrere	0	1 (0,6%)	1 (0,5%)
Nicht berichtet/ unbekannt	3 (6,4%)	4 (2,4%)	7 (3,3%)

Analysepopulation/ Merkmal	bewertungsrelevante Teilpopulation	nicht bewertungsrelevante Teilpopulation	Gesamtpopulation
Herkunft [n (%)]			
Lateinamerikanisch oder hispanisch	1 (2,1%)	3 (1,8%)	4 (1,9%)
Nicht lateinamerikanisch oder hispanisch	43 (91,5%)	157 (95,7%)	200 (94,8%)
Nicht angegeben	3 (6,4%)	4 (2,4%)	7 (3,3%)
Systolischer Blutdruck (mmHg)			
Mittelwert (SD)	131,51 (22,264)	133,21 (17,053)	132,83 (18,298)
Median	128,0	133,0	130,0
Spanne	(97; 220)	(97; 194)	(97; 220)
Diastolischer Blutdruck (mmHg)			
Mittelwert (SD)	69,68 (11,097)	74,61 (10,129)	73,51 (10,528)
Median	70,0	76,0	75,0
Spanne	(48; 110)	(47; 106)	(47; 110)
Zeit seit Diagnosestellung bis zur Randomisierung (Monate)			
Mittelwert (SD)	62,4 (45,618)	40,57 (40,247)	45,43 (42,38)
Median	53,2	33,4	35,5
Spanne	(0,9; 184,5)	(0,5; 227,8)	(0,5; 227,8)
Diagnose [n (%)]			
CLL	46 (97,9%)	151 (92,1%)	197 (93,4%)
SLL	1 (2,1%)	13 (7,9%)	14 (6,6%)
RAI-Stadium [n (%)]			
0/I/II	15 (31,9%)	74 (45,1%)	89 (42,2%)
III/IV	31 (66%)	77 (47%)	108 (51,2%)
Unbekannt	1 (2,1%)	13 (7,9%)	14 (6,6%)
Binet-Stadium [n (%)]			
A	7 (14,9%)	8 (4,9%)	15 (7,1%)
B	15 (31,9%)	84 (51,2%)	99 (46,9%)
C	24 (51,1%)	59 (36%)	83 (39,3%)
Unbekannt	1 (2,1%)	13 (7,9%)	14 (6,6%)

Analysepopulation/ Merkmal	bewertungsrelevante Teilpopulation	nicht bewertungsrelevante Teilpopulation	Gesamtpopulation
Bulky Disease [n (%)]			
< 5 cm	30 (63,8%)	101 (61,6%)	131 (62,1%)
≥ 5 cm	16 (34%)	63 (38,4%)	79 (37,4%)
Unbekannt	1 (2,1%)	0	1 (0,5%)
ECOG-Status [n (%)]			
0	18 (38,3%)	56 (34,1%)	74 (35,1%)
1-2	29 (61,7%)	108 (65,9%)	137 (64,9%)
Beta2-Microglobulin (mg/L)			
≤ 3,5	12 (25,5%)	47 (28,7%)	59 (28%)
> 3,5	35 (74,5%)	116 (70,7%)	151 (71,6%)
Unbekannt	0	1 (0,6%)	1 (0,5%)
Hochrisiko-Population [n (%)]^a			
Ja	7 (14,9%)	116 (70,7%)	123 (58,3%)
Nein	40 (85,1%)	48 (29,3%)	88 (41,7%)
Chromosomenanomalie del11q [n (%)]			
Ja	7 (14,9%)	32 (19,5%)	39 (18,5%)
Nein	40 (85,1%)	132 (80,5%)	172 (81,5%)
IGHV-Status [n (%)]			
Unmutiert	0	109 (66,5%)	109 (51,7%)
Mutiert	47 (100%)	7 (4,3%)	54 (25,6%)
Nicht auswertbar	0	48 (29,3%)	48 (22,7%)
CIRS [n (%)]			
≤6	20 (42,6%)	56 (34,1%)	76 (36%)
>6	27 (57,4%)	108 (65,9%)	135 (64%)
Erhöhte LDH [n (%)]			
Ja	31 (66%)	94 (57,3%)	125 (59,2%)
Nein	16 (34%)	70 (42,7%)	86 (40,8%)
Thrombozytopenie [n (%)]			
Ja	17 (36,2%)	41 (25%)	58 (27,5%)
Nein	30 (63,8%)	123 (75%)	153 (72,5%)
Anämie [n (%)]			
Ja	24 (51,1%)	73 (44,5%)	97 (46%)
Nein	23 (48,9%)	91 (55,5%)	114 (54%)
Neutropenie [n (%)]			
Ja	5 (10,6%)	9 (5,5%)	14 (6,6%)

Analysepopulation/ Merkmal	bewertungsrelevante Teilpopulation	nicht bewertungsrelevante Teilpopulation	Gesamtpopulation
Nein	42 (89,4%)	155 (94,5%)	197 (93,4%)
Ann-Arbor-Klassifikation [n (%)]			
Ja	1 (2,1%)	13 (7,9%)	14 (6,6%)
Nein	46 (97,9%)	151 (92,1%)	197 (93,4%)
Zytopenie [n (%)]			
Ja	32 (68,1%)	91 (55,5%)	123 (58,3%)
Nein	15 (31,9%)	73 (44,5%)	88 (41,7%)
TP53-Mutation [n (%)]			
Mutiert	0	9 (5,5%)	9 (4,3%)
Unmutiert	47 (100%)	155 (94,5%)	202 (95,7%)
a: Zur Hochrisiko-Population zählen Patienten mit TP53-Mutation, einer Chromosomenanomalie del11q, oder unmutiertem IGHV-Status. Abkürzungen: CIRS: Cumulative Illness Rating Scale; cm: Zentimeter; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; IGHV: Immunoglobulin heavy-chain variable region; kg: Kilogramm; L: Liter; LDH: Laktat-Dehydrogenase; mg: Milligramm; mmHg: Millimeter-Quecksilbersäule; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (<i>Standard Deviation</i>); TP53: Tumor-Suppressor Protein 53 Quelle: (50)			

Alle Patienten der Gesamtpopulation in der Studie GLOW wurden zulassungskonform behandelt und im Rahmen der europäischen Zulassung berücksichtigt. Aufgrund der Einschlusskriterien (65 Jahre oder älter; jüngere Patienten (18 bis 64 Jahre) müssen mindestens eines der nachfolgenden Kriterien erfüllen: CIRS > 6 oder geschätzte Kreatinin-Clearance (CrCl) < 70 mL/min (Cockcroft-Gault-Formel)) sind in der Studie GLOW grundsätzlich ältere und/oder komorbide Patienten, für die Chlorambucil + Obinutuzumab eine geeignete Therapieoption darstellen kann (4, 5).

Nach Prüfung der inhaltlichen und klinischen Kriterien erscheint die Übertragbarkeit sachgerecht. Die Prüfung der methodischen Kriterien für jeden Endpunkt befindet sich in Abschnitt 4.3.1.3.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-20: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
GLOW	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

Abkürzungen: RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (*Randomized Controlled Trial*)

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

GLOW

Bei der Studie GLOW handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign.

Die Randomisierung der eingeschlossenen Teilnehmer erfolgte mit Hilfe eines IWRS, wodurch eine adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz gegeben war. Stratifiziert wurde nach IGHV-Mutationsstatus (Mutiert, Unmutiert, Nicht auswertbar) sowie Zytogenetik (Vorliegen dell1q: Ja oder Nein, Nicht angegeben). Die Patienten wurden mit einem Zuteilungsverhältnis von 1:1 in den Studienarm Ibrutinib + Venetoclax (Arm A) oder Chlorambucil + Obinutuzumab (Arm B) randomisiert.

Sowohl Studienteilnehmer als auch die behandelnden Personen sind nicht verblindet. Für den Endpunkt progressionsfreies Überleben erfolgte jedoch zusätzlich eine verblindete Bewertung durch das unabhängige Bewertungsgremium (IRC). Da sich der Einfluss des offenen Studiendesigns zwischen den Endpunkten unterscheidet, wird 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. Das Verzerrungspotenzial der Studie GLOW ist auf Studienebene somit als niedrig anzusehen.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-21: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität	Morbidität ^a	Gesundheits- bezogene Lebensqualität ^b	Sicherheit und Verträglichkeit ^c
GLOW	ja	ja	ja	ja
<p>a: Dies beinhaltet folgende Endpunkte: Progressionsfreies Überleben, EQ-5D VAS, Zeit bis zur nachfolgenden CLL-Therapie, EORTC QLQ-C30 Symptomskalen, FACIT-Fatigue</p> <p>b: Dies beinhaltet folgenden Endpunkt: EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen</p> <p>c: Dies beinhaltet folgende Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jegliche unerwünschten Ereignisse • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse • Schwere unerwünschte Ereignisse \geq CTCAE-Grad 3 • Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten • Detaildarstellung unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT: <ul style="list-style-type: none"> • Jegliche unerwünschten Ereignisse mit einer Häufigkeit \geq 10% • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit einer Häufigkeit \geq 5% • Schwere unerwünschte Ereignisse \geq CTCAE-Grad 3 mit einer Häufigkeit \geq 5% • Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen • unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Blutungen <p>Abkürzungen: <i>EQ-5D VAS</i>: visuelle Analogskala des Euro QoL 5 Dimension 5 Levels Questionnaire; <i>RCT</i>: randomisierte kontrollierte klinische Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>); <i>EORTC QLQ-C30</i>: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; <i>FACIT</i>: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy</p>				

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 FCR-ungeeigneten Patienten mit mutiertem IGHV-Status. Der Zuschnitt für die FCR-ungeeigneten Patienten mit mutiertem IGHV-Status wurde in Abschnitt 4.2.5.2.3 definiert.

Um ferner die Anhebungsregel anzuwenden und im Rahmen dieser die Konsistenz der Ergebnisse der Teilpopulation bezogen auf die Gesamtpopulation der Studie GLOW aufzuzeigen, werden zusätzlich alle Ergebnisse zu den Wirksamkeits- und Verträglichkeitsendpunkten für die Gesamtpopulation in Anhang 4-I präsentiert. Die korrespondierenden Subgruppenanalysen sind im Zusatzanalysendokument in Modul 5

dargestellt. Die Ergebnisse der nicht bewertungsrelevanten Teilpopulation sind ebenfalls im Rahmen der Subgruppenanalyse der Gesamtpopulation im Zusatzanalysendokument zu finden. Es wird für jeden Endpunkt geprüft, ob die Kriterien der Anhebungsregel erfüllt werden. Die dafür notwendigen Variablen sowie die Ergebnisse der Prüfung finden sich jeweils in einer Tabelle in den Endpunktkapiteln.

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

Endpunkte	Population	Teilpopulation FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status ^a
Wirksamkeitsendpunkte		x
Wirksamkeitsendpunkte für Subgruppen		x ^b
Verträglichkeitsendpunkte + AESI		x
Verträglichkeitsendpunkte + AESI für Subgruppen		x ^b
Verträglichkeitsendpunkte + AESI auf SOC/PT – Ebene		x
Verträglichkeitsendpunkte + AESI auf SOC/PT – Ebene für Subgruppen		x ^b

a: Darstellung der Ergebnisse in Abschnitt 4.3.
b: Alle Subgruppenanalysen ohne signifikante Interaktion sind zusätzlich in Anhang 4-A dargestellt.
Abkürzungen: AESI: 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]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.

2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

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 nachfolgenden 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 4-23: Operationalisierung von *Gesamtüberleben* (OS)

Studie	Operationalisierung
GLOW	<p><u>Gesamtüberleben</u>: 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>Die Ergebnisse für das <i>Gesamtüberleben</i> werden für den 4. Datenschnitt (25.08.2022) dargestellt.</p> <p>Ergänzend wird das Gesamtüberleben für die Teilpopulation mit IGHV-Bestimmung durch das ClonoSEQ Verfahren als Sensitivitätsanalyse präsentiert (Siehe Abschnitt 4.2.5.4). Die Anzahl der Patienten innerhalb der Teilpopulation steigen im Interventionsarm von 23 auf 24 und im Kontrollarm von 24 auf 32 Patienten.</p>
Abkürzungen: OS: <i>Gesamtüberleben</i> (Overall Survival).	
Quelle: (39, 68)	

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

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

Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Gesamtüberleben* (OS) 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
GLOW	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Abkürzungen: ITT: Intention to treat; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>).						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie GLOW handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Die Daten zum *Gesamtüberleben* werden unverblindet erhoben. Da bei dem Endpunkt *Gesamtüberleben* von einem objektivierbaren Endpunkt ausgegangen werden kann, spielt die Nicht-Verblindung der Endpunkterheber nur eine untergeordnete Rolle. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem

ITT-Prinzip. Im relevanten Zuschnitt werden alle randomisierten Patienten gemäß ihrer Zuteilung analysiert, folglich gilt das ITT-Prinzip als 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 4-25: Ergebnisse für *Gesamtüberleben (OS)* für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel,

4. Datenschnitt

Studie	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Gesamtüberleben (OS)						
GLOW	1/23 (4,3%)	NA [NA; NA]	5/24 (20,8%)	NA [44,52; NA]	0,21 [0,02; 1,77] p=0,1499	0,1112
<p>a: Analyse-Population: Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status). 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 + Venetoclax an. d: p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Log-rank-Test. Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; OS: <i>Gesamtüberleben</i> (Overall Survival). Quelle: (50)</p>						

Zum vierten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Gesamtüberleben (OS)* im Behandlungsarm 1 Ereignis (4,3%) und im Kontrollarm 5 Ereignisse (20,8%). 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=0,21 [0,02; 1,77]; p=0,1499).

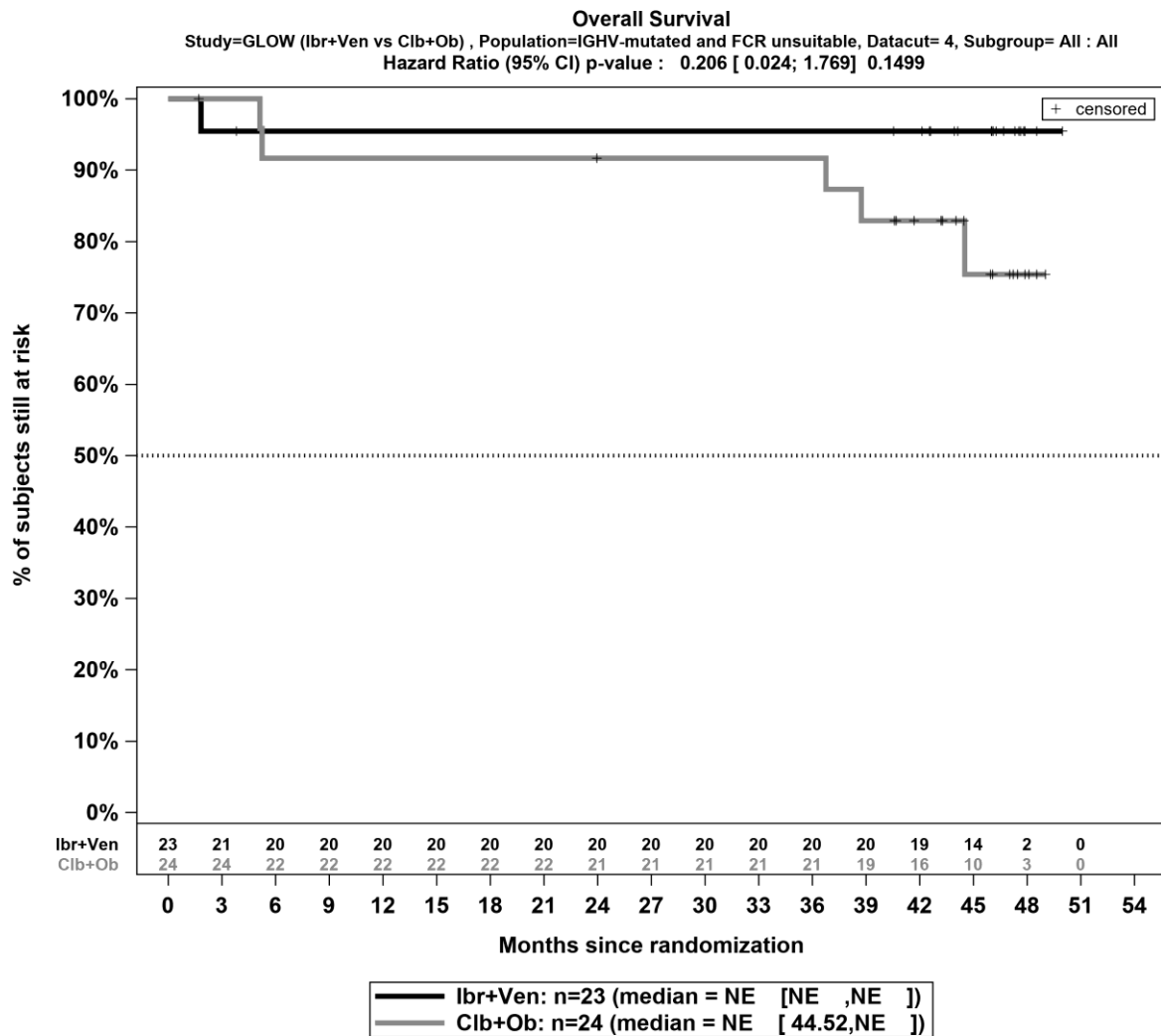


Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamtüberleben (OS)* für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt

Sensitivitätsanalyse

Tabelle 4-26: Ergebnisse für *Gesamtüberleben (OS)* für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt, Sensitivitätsanalyse

Studie	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Gesamtüberleben (OS)						
GLOW	2/24 (8,3%)	NA [NA; NA]	9/32 (28,1%)	NA [45,83; NA]	0,28 [0,06; 1,30] p=0,1036	0,0814
<p>a: Analyse-Population: Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) mit IGHV-Bestimmung nach ClonoSEQ Verfahren. 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 + Venetoclax an. d: p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Log-rank-Test.</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; OS: <i>Gesamtüberleben</i> (Overall Survival).</p> <p>Quelle: (50)</p>						

Zum vierten Datenschnitt zeigen sich bei der Sensitivitätsanalyse des Endpunktes *Gesamtüberleben (OS)* im Behandlungsarm 2 Ereignisse (8,3%) und im Kontrollarm 9 Ereignisse (28,1%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein zur Hauptanalyse konsistentes Ergebnis (HR=0,28 [0,06; 1,30]; p=0,1036).

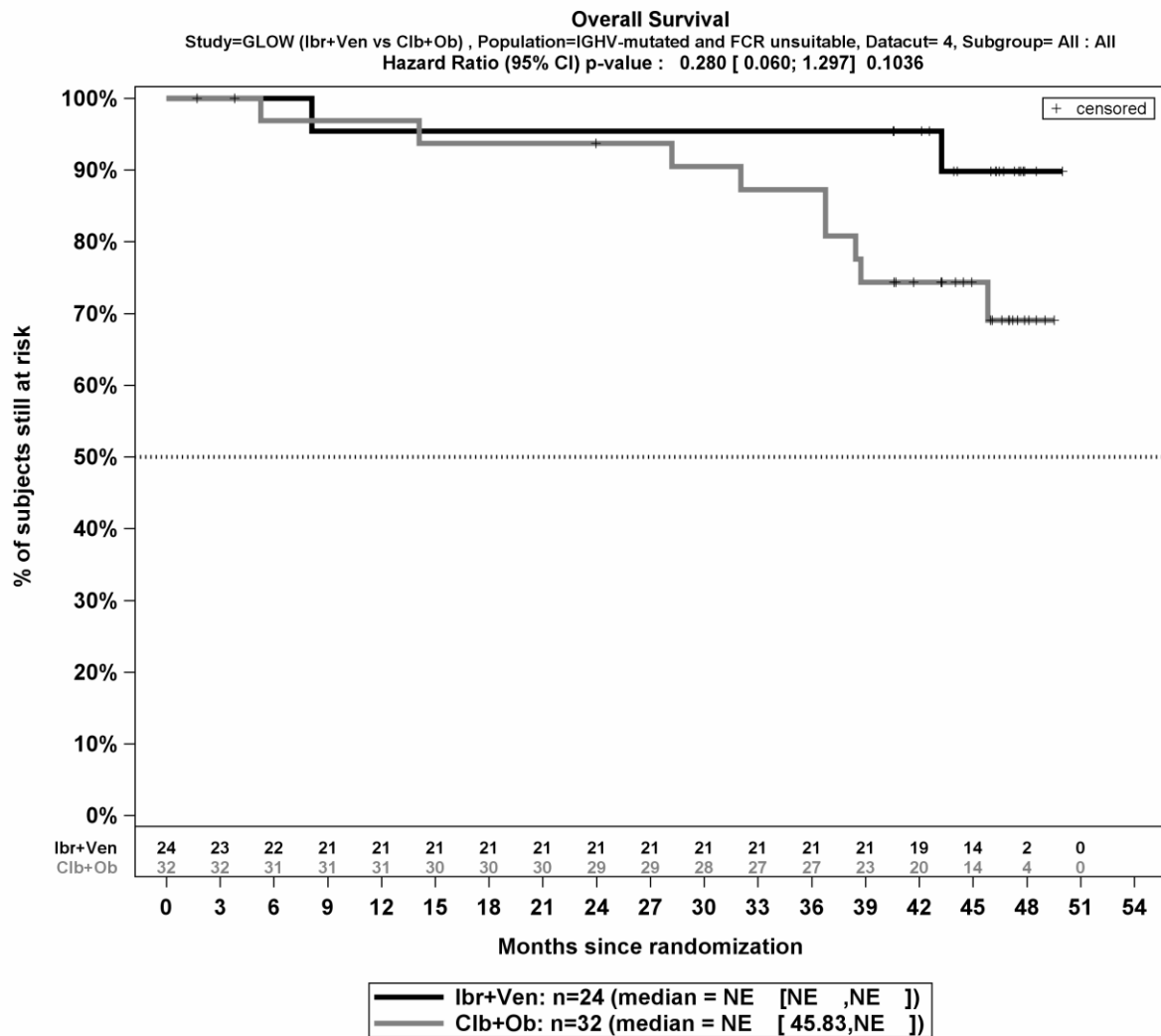


Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamtüberleben (OS)* für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt, Sensitivitätsanalyse

4.3.1.3.1.1 Mortalität – Gesamtüberleben (Anhebungsregel)

Tabelle 4-27: Ergebnisse mit Anwendung der Anhebungsregel für *Gesamtüberleben (OS)* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt

Studie	Schritt 1 Effektschätzer Teilpopulation ^a $\alpha \geq 0,05?$		Schritt 2 Effektschätzer Gesamtpopulation ^b $\alpha < 0,05?$		Schritt 3 Gleichheit der Effektrichtung der Effektschätzer?			Schritt 4 Interaktions- p-Wert $\alpha > 0,05?$		Schritt 5 Effektschätzer Teilpopulation $\alpha < 0,15?$		Abschluss- bewertung
	p-Wert	Erfüllt	p-Wert	Erfüllt	Relevante Teilpopulation ^a	Nicht-Relevante Teilpopulation ^c	Erfüllt	p-Wert	Erfüllt	p-Wert	Erfüllt	Signifikanter Unterschied?
Gesamtüberleben (OS)												
GLOW	0,1499 ^d 0,1112 ^e	ja	0,0233 ^d 0,0205 ^e	ja	0,21	0,54	ja	0,3954	ja	0,1499 ^d 0,1112 ^e	ja	ja
<p>a: Analyse-Population: Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status). b: Analyse-Population: Gesamtpopulation. Umfasst alle in die Studie GLOW eingeschlossenen Patienten. Alle Ergebnisse der Gesamtpopulation können Anhang 4-I entnommen werden. c: Analyse-Population: Nicht relevante Teilpopulation. Umfasst alle Patienten der Gesamtpopulation, die nicht Teil der Teilpopulation (FCR-ungeeigneten Patienten mit mutiertem IGHV-Status) sind. Alle Ergebnisse der nicht relevanten Teilpopulation können (50) entnommen werden. d: p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen. e: p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Log-rank-Test.</p> <p>Abkürzungen: OS: <i>Gesamtüberleben</i> (Overall Survival). Quelle: (50)</p>												

Die Voraussetzungen zur Anwendung der Anhebungsregel werden für den Endpunkt *Gesamtüberleben (OS)* formal erfüllt. Der Effekt in der Gesamtpopulation ist signifikant, die Effekte der relevanten und nicht-relevanten Teilpopulation sind gleichgerichtet, der p-Interaktionswert beträgt $\alpha > 0,05$ und der p-Wert des Effektschätzers der relevanten Teilpopulation beträgt bei der Berechnung mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard Modell und Log-rank-Test jeweils $< 0,15$ (HR=0,21 [0,02; 1,77]; p=0,1499 [berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard Modell]; p=0,112 [berechnet mittels unstratifiziertem Log-rank-Test]).

Die Kaplan-Meier-Kurven für die Gesamtpopulation sind in der Abbildung 4-6 dargestellt. Aufgrund der sich bei ca. 26 Monaten kreuzenden Kaplan-Meier-Kurven wurde die Proportional-Hazard-Annahme überprüft.

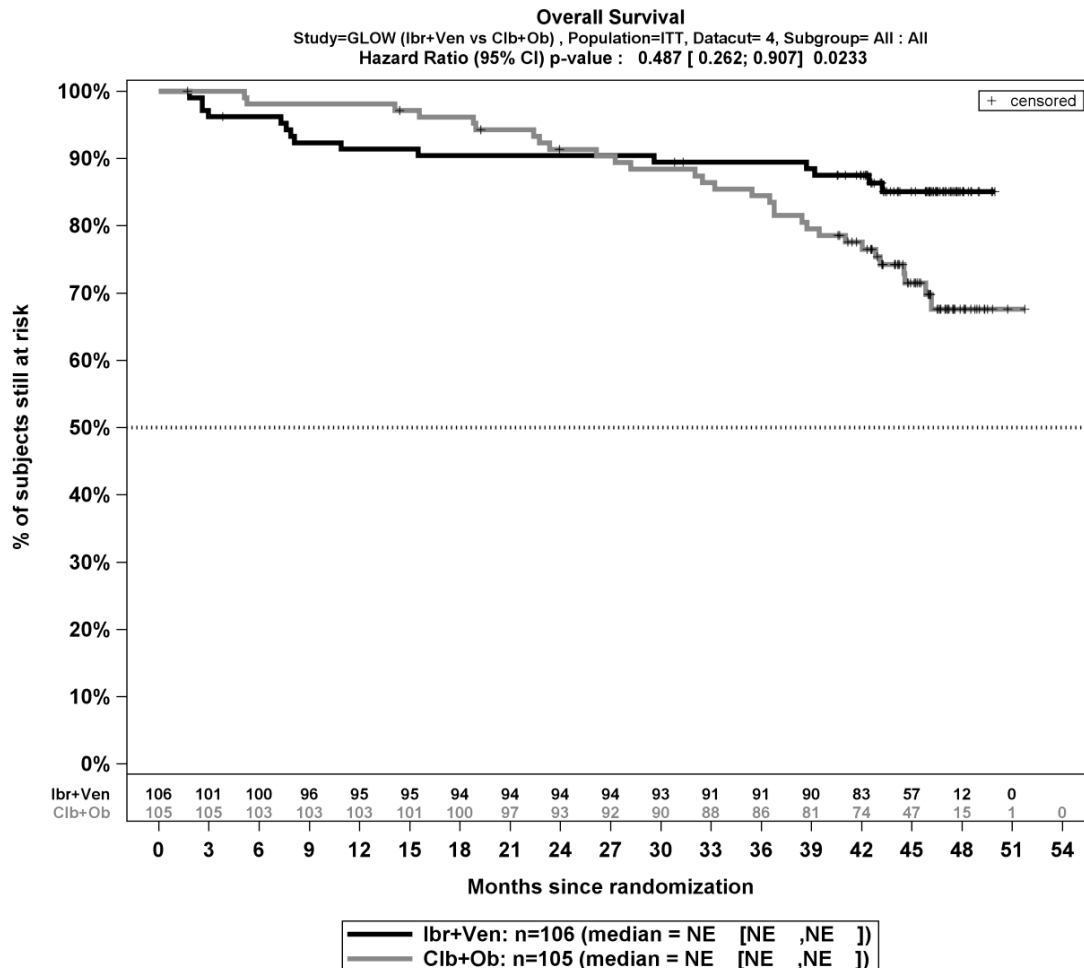


Abbildung 4-6: Ergebnisse für *Gesamtüberleben (OS)* für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt

Für die Gesamtpopulation ergeben sich Hinweise auf die Verletzung der Annahme (Test unter Verwendung von skalierten Schoenfeld Residuen: $p=0,0039$). Für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) ergibt der Test keinen Hinweis auf eine solche Verletzung. (49).

Die Berechnung von zeitadjustierten Hazard Ratios zur Berücksichtigung der sich kreuzenden Kaplan-Meier-Kurven in der Gesamtpopulation zeigen einen nicht-signifikanten Unterschied für das Zeitintervall bis 26 Monate (HR: 1,16 [0,47; 2,83]; $p=0,7489$). Für das Zeitintervall ab 26 Monate kann ein signifikanter Vorteil im Gesamtarm zugunsten des Behandlungsarms (Ibrutinib + Venetoclax) nachgewiesen werden (HR: 0,22 [0,08; 0,58]; $p=0,0023$). Dieses Bild ergibt sich auch bei Verwendung verschiedener anderer Zeitpunkte (50).

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

Der Bewertung liegt nur eine 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 – PFSTabelle 4-28: Operationalisierung von *progressionsfreiem Überleben (PFS)*

Studie	Operationalisierung
GLOW	<p><i>Progressionsfreies Überleben:</i> Zeitspanne von Randomisierung bis Krankheitsprogression beurteilt durch ein Independent Review Committee (IRC), bzw. durch einen „Investigator“ (INV) oder Tod jeglicher Ursache, unabhängig davon, ob vor Krankheitsprogression oder Tod eine nachfolgende Therapie gestartet wurde.</p> <p>Patienten, die keinen Krankheitsprogress erleiden und nicht verstorben sind, werden zum Zeitpunkt des letzten disease assessments zensiert. Patienten, die kein Baselineassessment oder kein post-Baselineassessment haben, werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert.</p> <p>Definition der Krankheitsprogression gemäß der IWCLL 2008-Kriterien (12).</p> <p>Die Ergebnisse für <i>PFS (INV)</i> werden für den 4. Datenschnitt (25.08.2022) dargestellt.</p> <p>Zusätzlich werden die Ergebnisse für <i>PFS (IRC)</i> für den 4. Datenschnitt (25.08.2022) dargestellt.</p>
<p>Abkürzungen: INV: Investigator; IRC: Independent Review Committee; IWCLL: International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia; PFS: <i>Progressionsfreies Überleben</i>.</p> <p>Quelle: (12, 39, 68)</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 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *progressionsfreies Überleben (PFS)* 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
GLOW	PFS (INV)	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
	PFS (IRC)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
<p>Abkürzungen: INV: Investigator; IRC: Independent Review Committee; ITT: Intention to treat; PFS: <i>Progressionsfreies Überleben</i>; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>).</p>							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie GLOW handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Die Daten zum Endpunkt *progressionsfreies Überleben* werden unverblindet erhoben. Dennoch wurden die erhobenen Daten zum *progressionsfreien Überleben* zusätzlich durch ein IRC beurteilt. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Im relevanten Zuschnitt werden alle randomisierten Patienten gemäß ihrer Zuteilung analysiert, folglich gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt. Ein Abgleich des Studienprotokolls, Studienberichts und Angaben auf clinicaltrials.gov ergab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt, so dass ein möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert, so dass das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *progressionsfreies Überleben* nach Beurteilung durch ein IRC als niedrig anzusehen ist. Es kann bei der INV-Analyse nicht ausgeschlossen werden, dass eine ergebnisgesteuerte Bewertung des Endpunktes durch das offene Studiendesign vorliegt. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial für die INV-Analyse als hoch verzerrt angesehen.

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

Tabelle 4-30: Ergebnisse für *progressionsfreies Überleben (INV)* für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt

Studie	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Progressionsfreies Überleben (INV)						
GLOW	2/23 (8,7%)	NA [NA; NA]	13/24 (54,2%)	40,35 [31,08; NA]	0,13 [0,03; 0,59] p=0,0077	0,0017
<p>a: Analyse-Population: Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status). 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 + Venetoclax an. d: p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Log-rank-Test.</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; INV: Investigator; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population.</p> <p>Quelle: (50)</p>						

Zum vierten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *progressionsfreies Überleben (INV)* im Behandlungsarm 2 Ereignisse (8,7%) und im Kontrollarm 13 Ereignisse (54,2%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 40,35 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,13 [0,03; 0,59]; p=0,0077).

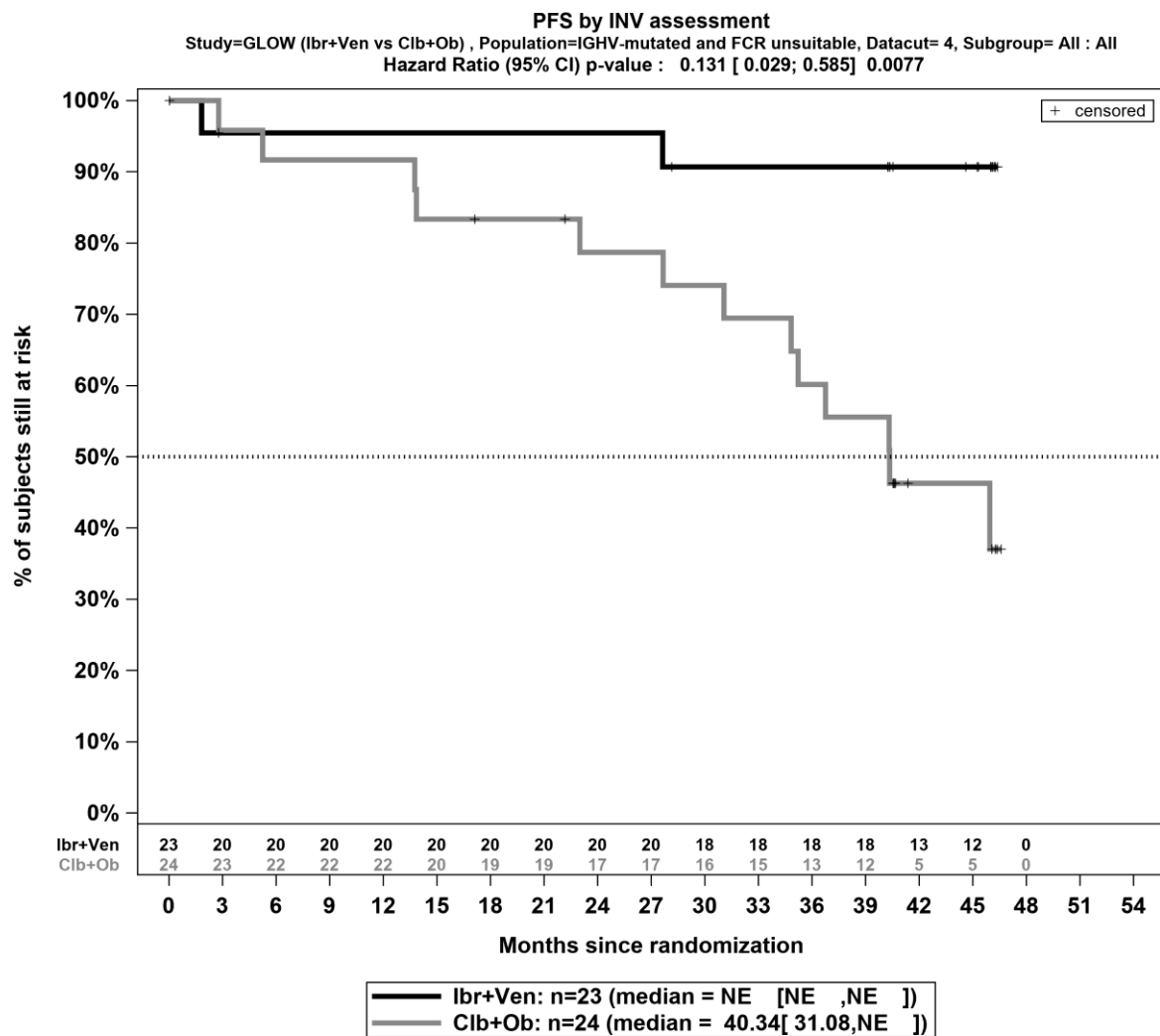


Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurven für *progressionsfreies Überleben (INV)* für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt

Tabelle 4-31: Ergebnisse für *progressionsfreies Überleben (IRC)* für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt

Studie	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Progressionsfreies Überleben (IRC)						
GLOW	2/23 (8,7%)	NA [NA; NA]	13/24 (54,2%)	36,76 [23,95; NA]	0,13 [0,03; 0,56] 0,0065	0,0013
<p>a: Analyse-Population: Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status). 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 erklärender Variable. Ein HR < 1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Venetoclax an. d: p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Log-rank-Test. Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; IRC: Independent Review Committee; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population. Quelle: (50)</p>						

Zum vierten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *progressionsfreies Überleben (IRC)* im Behandlungsarm 2 Ereignisse (8,7%) und im Kontrollarm 13 Ereignisse (54,2%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 36,76 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,13 [0,03; 0,56]; p=0,0065).

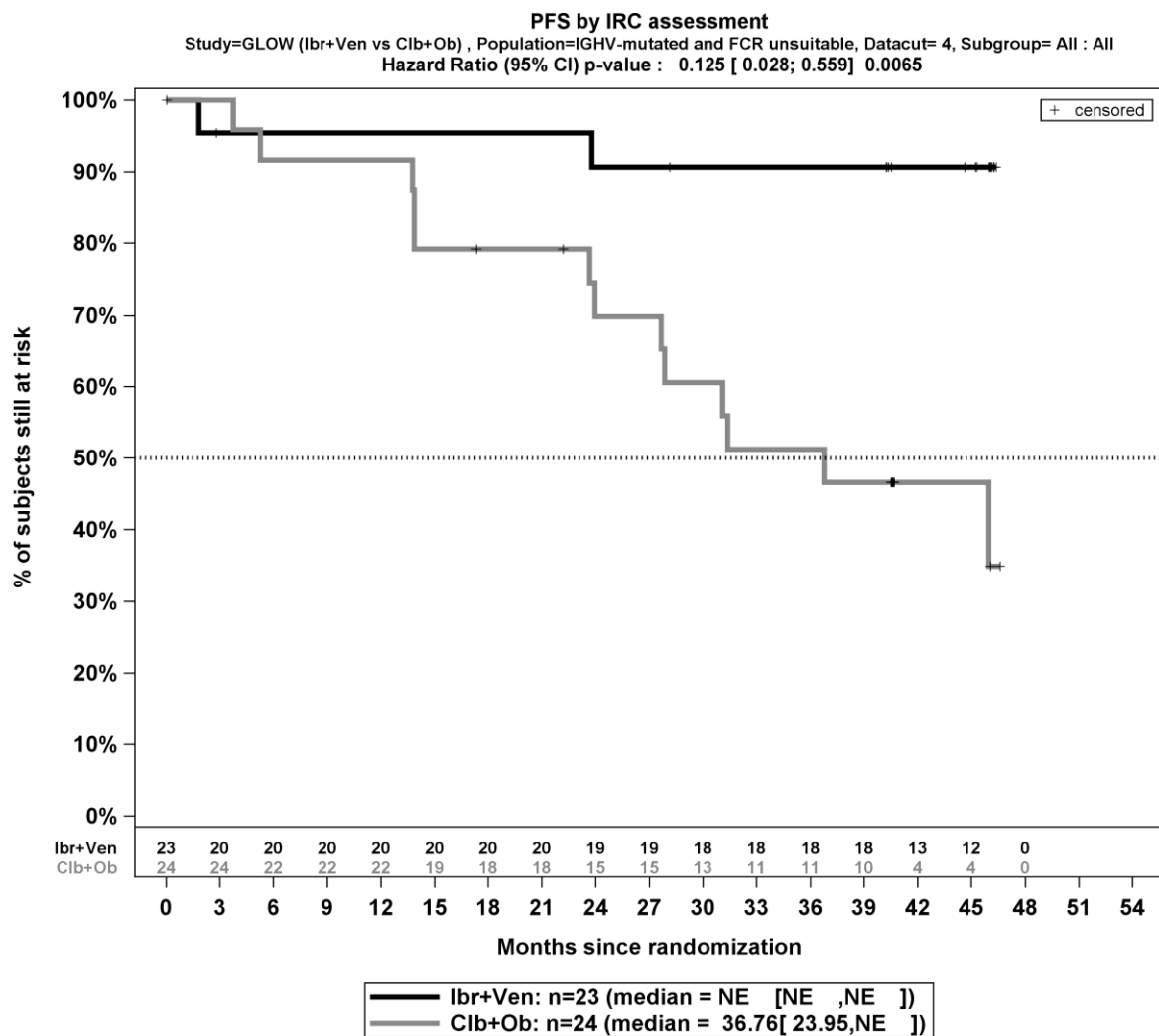


Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurven für *progressionsfreies Überleben (IRC)* für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt

4.3.1.3.1.2.1 Morbidität – PFS (Anhebungsregel)

Tabelle 4-32: Ergebnisse mit Anwendung der Anhebungsregel für *progressionsfreies Überleben* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt

Studie	Schritt 1 Effektschätzer Teilpopulation ^a $\alpha \geq 0,05?$		Schritt 2 Effektschätzer Gesamtpopulation ^b $\alpha < 0,05?$		Schritt 3 Gleichheit der Effektrichtung der Effektschätzer?			Schritt 4 Interaktions- p-Wert $\alpha > 0,05?$		Schritt 5 Effektschätzer Teilpopulation $\alpha < 0,15?$		Abschluss- bewertung
	p-Wert	Erfüllt	p-Wert	Erfüllt	Relevante Teilpopulation ^a	Nicht-Relevante Teilpopulation ^c	Erfüllt	p-Wert	Erfüllt	p-Wert	Erfüllt	Signifikanter Unterschied?
Progressionsfreies Überleben (INV)												
GLOW	0,0077 ^d 0,0017 ^e	nein	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Progressionsfreies Überleben (IRC)												
GLOW	0,0065 ^d 0,0013 ^e	nein	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<p>a: Analyse-Population: Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status). b: Analyse-Population: Gesamtpopulation. Umfasst alle in die Studie GLOW eingeschlossenen Patienten. Alle Ergebnisse der Gesamtpopulation können Anhang 4-I entnommen werden. c: Analyse-Population: Nicht relevante Teilpopulation. Umfasst alle Patienten der Gesamtpopulation, die nicht Teil der Teilpopulation (FCR-ungeeigneten Patienten mit mutiertem IGHV-Status) sind. Alle Ergebnisse der nicht relevanten Teilpopulation können (50) entnommen werden. d: p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen. E: p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Log-rank-Test. Abkürzungen: INV: Investigator; IRC: Independent Review Committee; PFS: <i>Progressionsfreies Überleben</i>. Quelle: (50)</p>												

Die Voraussetzungen zur Anwendung der Anhebungsregel werden für den Endpunkt *progressionsfreies Überleben* nicht erfüllt.

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 – Zeit bis zur nachfolgenden CLL-TherapieTabelle 4-33: Operationalisierung von *Zeit bis zur nachfolgenden CLL-Therapie*

Studie	Operationalisierung
GLOW	<p>Zeit bis zur nachfolgenden CLL-Therapie wird definiert als Zeitspanne von Randomisierung bis zur Initiierung einer nachfolgenden anti-leukämischen Behandlung, inklusive einer Ibrutinib-Monotherapie gemäß Protokoll.</p> <p>Im eCRF wird erfragt welche IWCLL2008-Kriterien erfüllt sind, die eine erneute Therapie initiieren. Dabei ist die Erfüllung eines der Kriterien als Behandlungsindikation bereits ausreichend.</p> <p>Zensurierung von Studienteilnehmern, die zum Zeitpunkt der Analyse keine nachfolgende Therapie begonnen haben, wurden zum letzten bekannten Zeitpunkt durchgeführt, an dem ein Überleben dokumentiert war.</p> <p>Die Ergebnisse werden für den 4. Datenschnitt (25.08.2022) dargestellt.</p>
<p>Abkürzungen: CLL: Chronisch lymphatische Leukämie; eCRF: Electronic case report form; IWCLL: International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia.</p> <p>Quelle: (68, 69)</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 *Zeit bis zur nachfolgenden CLL-Therapie* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie GLOW handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Im relevanten Zuschnitt werden alle randomisierten Patienten gemäß ihrer Zuteilung analysiert, folglich gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt. Ein Abgleich des Studienprotokolls, Studienberichts und Angaben auf clinicaltrials.gov ergab keine

Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt, so dass ein möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Der Endpunkt ist eindeutig bestimmt und unabhängig von subjektiven Einschätzungen erhebbar, das Ereignis in Form der Initiierung einer neuen Therapie wird auf Basis von präspezifizierten und in Form eines eCRF-Formblatts dokumentierten Kriterien entschieden. Es ist davon auszugehen, dass aufgrund der objektiven Kriterien und der Dokumentation dieser die Initiierung einer nachfolgenden Therapie eine angemessene medizinische Rationale zugrunde liegt. Das Verzerrungspotenzial wird folglich als niedrig eingeschätzt.

Aufgrund des offenen Studiendesigns wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden CLL-Therapie* als hoch angesehen.

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

Tabelle 4-35: Ergebnisse für *Zeit bis zur nachfolgenden CLL-Therapie* für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt

Studie	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Zeit bis zur nachfolgenden CLL-Therapie						
GLOW	0/23 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/24 (8,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] p=0,9977	0,1765
<p>a: Analyse-Population: Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status). 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 + Venetoclax an. d: p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Log-rank-Test.</p> <p>Abkürzungen: CLL: Chronisch lymphatische Leukämie; HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population.</p> <p>Quelle: (50)</p>						

Zum vierten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Zeit bis zur nachfolgenden CLL-Therapie* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0%) und im Kontrollarm 2 Ereignisse (8,3%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Da im Behandlungsarm keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das Hazard Ratio nicht berechnet werden.

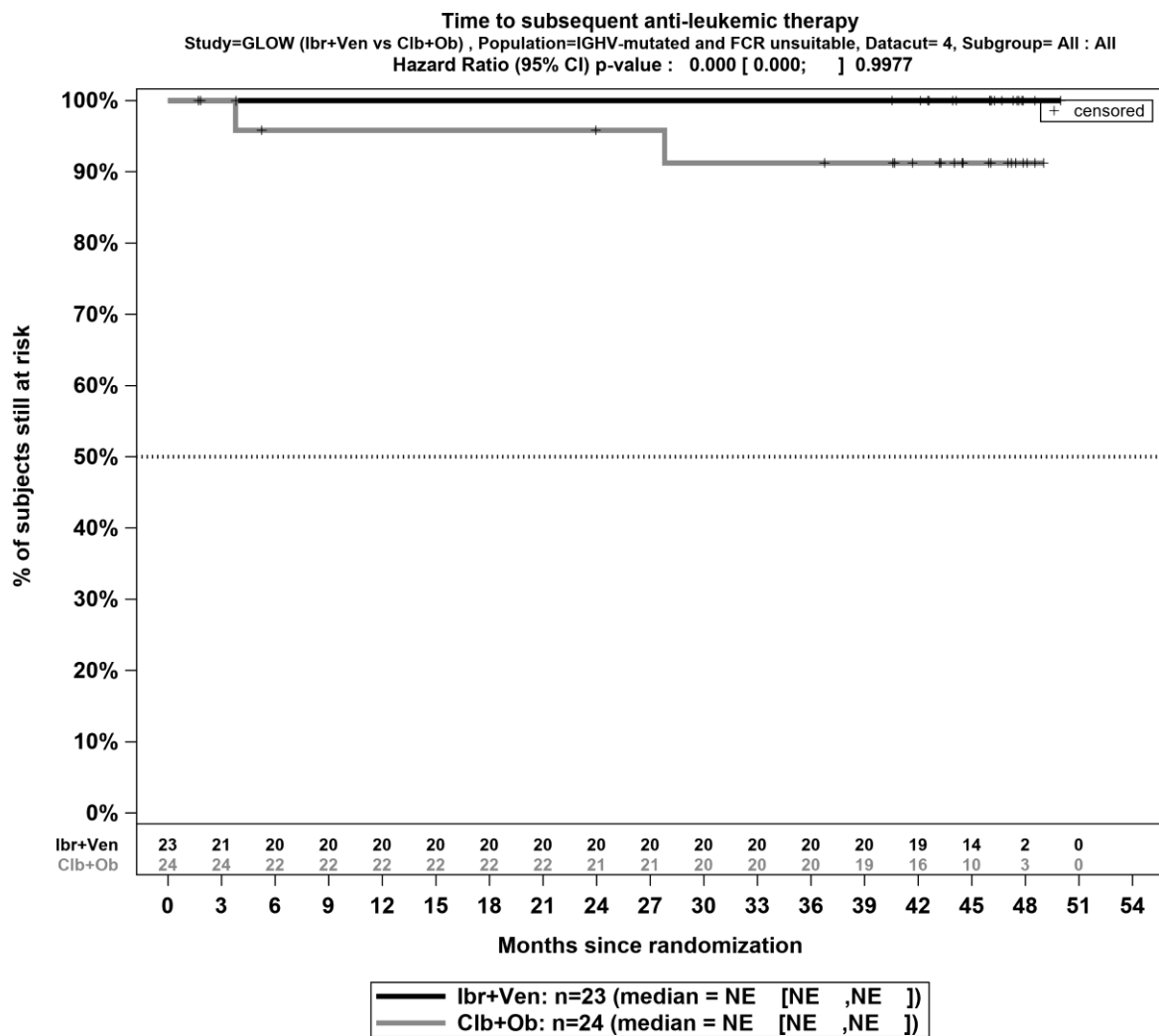


Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurven für *Zeit bis zur nachfolgenden CLL-Therapie* für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt

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

4.3.1.3.1.3.1 Morbidität – Zeit bis zur nachfolgenden CLL-Therapie (Anhebungsregel)

Tabelle 4-36: Ergebnisse mit Anwendung der Anhebungsregel für *Zeit bis zur nachfolgenden CLL-Therapie* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt

Studie	Schritt 1 Effektschätzer Teilpopulation ^a $\alpha \geq 0,05?$		Schritt 2 Effektschätzer Gesamtpopulation ^b $\alpha < 0,05?$		Schritt 3 Gleichheit der Effektrichtung der Effektschätzer?			Schritt 4 Interaktions- p-Wert $\alpha > 0,05?$		Schritt 5 Effektschätzer Teilpopulation $\alpha < 0,15?$		Abschluss- bewertung
	p-Wert	Erfüllt	p-Wert	Erfüllt	Relevante Teilpopulation ^a	Nicht-Relevante Teilpopulation ^c	Erfüllt	p-Wert	Erfüllt	p-Wert	Erfüllt	Signifikanter Unterschied?
Zeit bis zur nachfolgenden CLL-Therapie												
GLOW	0,9977 ^d 0,1765 ^e	ja	<0,0001 ^d <0,0001 ^e	ja	NA	0,15	ja	0,9897	ja	0,9977 ^d 0,1765 ^e	nein	-
<p>a: Analyse-Population: Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status). b: Analyse-Population: Gesamtpopulation. Umfasst alle in die Studie GLOW eingeschlossenen Patienten. Alle Ergebnisse der Gesamtpopulation können Anhang 4-I entnommen werden. c: Analyse-Population: Nicht relevante Teilpopulation. Umfasst alle Patienten der Gesamtpopulation, die nicht Teil der Teilpopulation (Teilpopulation FCR-ungeeigneten Patienten mit mutiertem IGHV-Status) sind. Alle Ergebnisse der nicht relevanten Teilpopulation können (50) entnommen werden. d: p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen. e: p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Log-rank-Test. Abkürzungen: CLL: Chronisch lymphatische Leukämie. Quelle: (50)</p>												

Die Voraussetzungen zur Anwendung der Anhebungsregel werden für den Endpunkt *Zeit bis zur nachfolgenden CLL-Therapie* nicht erfüllt.

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 Morbidität – EQ-5D VAS

Tabelle 4-37: Operationalisierung der EQ-5D VAS

Studie	Operationalisierung
GLOW	<p>Das Instrument EQ-5D-5L ist ein generisches Messinstrument zur Messung des Gesundheitszustandes. Es ist aus zwei Komponenten zusammengesetzt, einem deskriptiven Teil bestehend aus 5 Dimensionen mit je 5 Antwortmöglichkeiten und einer visuellen Analogskala. Die Ergebnisse des deskriptiven Teils werden in diesem Dossier nicht präsentiert, da er nur populationsbezogen interpretierbar ist.</p> <p>Domäne EQ-5D VAS:</p> <p>Die EQ-5D VAS ist eine visuelle Analogskala im Standardlayout einer vertikalen Skala mit einem Wertebereich von 100 (bester vorstellbarer Gesundheitszustand) bis 0 (schlechtester vorstellbarer Gesundheitszustand). Dabei werden die Befragten gebeten, ihren eigenen aktuellen Gesundheitszustand auf der Skala einzuschätzen.</p> <p>Die Änderung der Lebensqualität unter der Therapie wird operationalisiert als Änderung zu definierten Zeitpunkten jeweils im Vergleich zu Baseline. Die Zeitpunkte für das Ausfüllen des Instruments EQ-5D-5L durch den Patienten sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zu Beginn von Zyklus 1, 3 und 5 (à 28 Tage) jeweils an Tag 1 • 30 Tage (+ 7 Tage) nach Verabreichung der letzten Studienmedikation • Bei nicht fortschreitender Erkrankung: Woche 24 bis 72 alle 12 Wochen (+/- 7 Tage), Woche 88 bis 152 alle 16 Wochen und ab Woche 176 alle 24 Wochen • Nach Krankheitsprogression zweimalig im Abstand von 24 Wochen (+ 7 Tage) <p>Die klinisch bedeutsamen Veränderungen werden durch Responderanalysen dargestellt. Dabei werden nur Studienteilnehmer ausgewertet, von denen der Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert vorhanden sind. Studienteilnehmer ohne Baseline-Wert bzw. ohne Verlaufswert werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Es wird die Veränderung in Form einer Verbesserung oder Verschlechterung um einen Schwellenwert von 15% der Skalenspannweite (hier: \geq Schwellenwert 15 Punkte) berichtet.</p> <p>(Bestätigte) anhaltende Verbesserung, bzw. Verschlechterung ist definiert als eine Verbesserung, bzw. Verschlechterung um mindestens den Schwellenwert (hier: \geq Schwellenwert 15 Punkte) im Vergleich zur Baseline, bei welcher das Responsekriterium (Veränderung \geq Schwellenwert im Vergleich zu Baseline) in allen folgenden Beobachtungen bis zum Ende der Beobachtung als erfüllt gilt.</p> <p>Es werden sowohl Analysen dargestellt, in denen Patienten, bei denen zum letzten Erhebungszeitpunkt eine (dann einmalige) Verbesserung bzw. Verschlechterung festgestellt wurde, als non-Responder gewertet wurden („bestätigt anhaltend“), als auch solche Analysen, in denen diese Patienten als Responder mit einbezogen wurden („anhaltend“).</p> <p>Die patientenberichteten Fragbögen sollten bei den Visiten vor allen anderen Untersuchungen durchgeführt werden.</p> <p>Die Ergebnisse werden für den 1. Datenschnitt (26.2.2021) dargestellt, da die patientenberichteten Endpunkte in der Studie GLOW nach der primären Analyse nicht weiter erhoben werden.</p>
Abkürzungen: EQ-5D-5L: EuroQol 5 Dimension 5 Level questionnaire; EQ-5D VAS: EuroQol 5 Dimension Visual Analog Scale.	
Quelle: (39, 68)	

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

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

Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ-5D VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
GLOW	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch
Abkürzungen: EQ-5D VAS: EuroQol 5 Dimension Visual Analog Scale; ITT: Intention to treat; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>).						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie GLOW handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Im relevanten Zuschnitt werden alle randomisierten Patienten gemäß ihrer Zuteilung analysiert, folglich gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt. Ein Abgleich des Studienprotokolls, Studienberichts und Angaben auf clinicaltrials.gov ergab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt, so dass ein möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Sonstige verzerrende Aspekte können bei patientenberichteten Endpunkten in Form einer potenziell informativen Zensierung vorliegen, die ihrerseits einen Einfluss auf die Verzerrung des Endpunktes haben kann. Aufgrund des offenen Studiendesigns wird das Verzerrungspotenzial für den selbstberichteten Endpunkt EQ-5D VAS als hoch angesehen.

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

Tabelle 4-39: Rücklaufquoten für *EQ-5D VAS* für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

Visite	<i>Compliance</i> uFCR+mIGHV Population unter Behandlung ^a n (%)				<i>Compliance</i> uFCR+mIGHV Population ^b n (%)			
	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab	
	Erwartet n	<i>Compliance</i> - Rate	Erwartet n	<i>Compliance</i> - Rate	Erwartet n	<i>Compliance</i> - Rate	Erwartet n	<i>Compliance</i> - Rate
Zyklus 1	23	18 (78,3%)	24	21 (87,5%)	23	18 (78,3%)	24	21 (87,5%)
Zyklus 3	21	19 (90,5%)	24	20 (83,3%)	23	19 (82,6%)	24	20 (83,3%)
Zyklus 5	21	19 (90,5%)	23	20 (87,0%)	22	19 (86,4%)	24	20 (83,3%)
Zyklus 6	20	18 (90,0%)	22	19 (86,4%)	22	18 (81,8%)	22	19 (86,4%)
Zyklus 9	20	19 (95,0%)	22	21 (95,5%)	22	19 (86,4%)	22	21 (95,5%)
Zyklus 12	20	19 (95,0%)	22	21 (95,5%)	22	19 (86,4%)	22	21 (95,5%)
Zyklus 15	20	19 (95,0%)	22	20 (90,9%)	22	19 (86,4%)	22	20 (90,9%)
Zyklus 18	20	18 (90,0%)	20	14 (70,0%)	22	18 (81,8%)	22	14 (63,6%)
Zyklus 22	20	14 (70,0%)	20	15 (75,0%)	22	14 (63,6%)	22	15 (68,2%)
Zyklus 26	20	14 (70,0%)	16	14 (87,5%)	22	14 (63,6%)	22	14 (63,6%)
Zyklus 30	14	10 (71,4%)	11	10 (90,9%)	22	10 (45,5%)	22	10 (45,5%)
Zyklus 34	6	6 (100,0%)	3	3 (100,0%)	22	6 (27,3%)	22	3 (13,6%)

a: Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) unter Behandlung: Alle Patienten zum jeweiligen Zeitpunkt ohne Ereignis (Krankheitsprogression, Tod oder Studienabbruch).

b: Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) unter Behandlung abzüglich der zum jeweiligen Zeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer. Annahme Studienteilnehmer beantworten Fragebogen solange sie am Leben sind.

Abkürzungen: *EQ-5D VAS*: EuroQol 5 Dimension Visual Analog Scale; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; uFCR+mIGHV: Fludarabine Cyclophosphamid Rituximab ungeeignet + Immunglobulin heavy-chain variable region mutiert.

Quelle: (56)

Die Rücklaufquoten für die uFCR+mIGHV Population unter Behandlung für den Endpunkt *EQ-5D VAS* liegen zu Zyklus 1 im Ibrutinib + Venetoclax-Arm bei 78,3% und im Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm bei 87,5%. In beiden Studienarmen liegen die Rücklaufquoten bis zum Ende der Beobachtung bei über 70%, wenn zum jeweiligen Zeitpunkt Patienten ohne Ereignis (Krankheitsprogression, Tod oder Studienabbruch) gezählt werden.

Für die Beurteilung der Rücklaufquoten in der uFCR+mIGHV Population wird die erwartete Anzahl an Fragebögen ermittelt, indem die Anzahl der zum jeweiligen Zeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer von der Anzahl der Studienteilnehmer in der uFCR+mIGHV Population abgezogen wird. In der uFCR+mIGHV Population beträgt die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes *EQ-5D VAS* zu Zyklus 1 im Ibrutinib + Venetoclax Arm, 78,3% und im Chlorambucil + Obinutuzumab Arm 87,5%. Im Ibrutinib + Venetoclax Arm liegt die Rücklaufquote bis Zyklus 18 oberhalb von 70%, um danach ab Zyklus 22 auf unterhalb von 70% zu fallen. Im Chlorambucil + Obinutuzumab Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Zyklus 15 oberhalb von 70%, um danach ab Zyklus 18 unterhalb von 70% zu fallen.

Der Anteil von Studienteilnehmern, für die ein Ausgangs- und mindestens ein Verlaufswert vorliegen, liegt bei 69,6% (Ibrutinib + Venetoclax) vs. 83,3% (Chlorambucil + Obinutuzumab). Die medianen Nachbeobachtungsdauern unterscheiden sich in den beiden Studienarmen für das Instrument *EQ-5D VAS* (Ibrutinib + Venetoclax: 23,98 Monate vs. Chlorambucil + Obinutuzumab: 25,74 Monate). Eine potenziell informative Zensierung kann nicht ausgeschlossen werden.

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

4.3.1.3.1.4.1 Morbidität – EQ-5D VAS – Verlaufswerte

Tabelle 4-40: Verlaufswerte für EQ-5D VAS für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

GLOW	Ibrutinib + Venetoclax			Chlorambucil + Obinutuzumab		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Zyklus 1	18	68,50	22,94	21	64,76	16,83
Zyklus 3	19	71,53	20,27	20	73,35	17,05
Zyklus 5	19	76,16	16,32	20	73,50	17,06
Zyklus 6	18	69,06	24,17	19	76,95	16,06
Zyklus 9	19	65,26	25,34	21	76,62	14,34
Zyklus 12	19	69,58	23,79	21	78,19	14,74
Zyklus 15	19	72,00	20,86	20	76,50	13,05
Zyklus 18	18	74,39	21,10	14	74,79	17,54
Zyklus 22	14	79,00	20,04	15	70,47	18,19

GLOW	Ibrutinib + Venetoclax			Chlorambucil + Obinutuzumab		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Zyklus 26	14	78,14	21,34	14	70,50	15,69
Zyklus 30	10	80,40	14,44	10	75,60	13,48
Zyklus 34	6	75,83	24,76	3	72,33	6,11
End of treatment	20	73,70	19,48	18	77,06	16,37
Post-PD Follow-up 1				3	83,33	5,13
Post-PD Follow up 2				2	70,50	27,58

Abkürzungen: EQ-5D VAS: EuroQol 5 Dimension Visual Analog Scale; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (*Standard Deviation*); Post-PD: Nach Krankheitsprogression.
Quelle: (56)

Zu Zyklus 1 liegt der Mittelwert des Endpunktes EQ-5D VAS im Behandlungsarm bei 68,5 und im Kontrollarm bei 64,76. Der Mittelwert an dem letzten verfügbaren Zeitpunkt beider Arme zu End of treatment liegt im Behandlungsarm bei 73,7 und im Kontrollarm bei 77,06. In der Abbildung 4-10 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt EQ-5D VAS grafisch dargestellt.

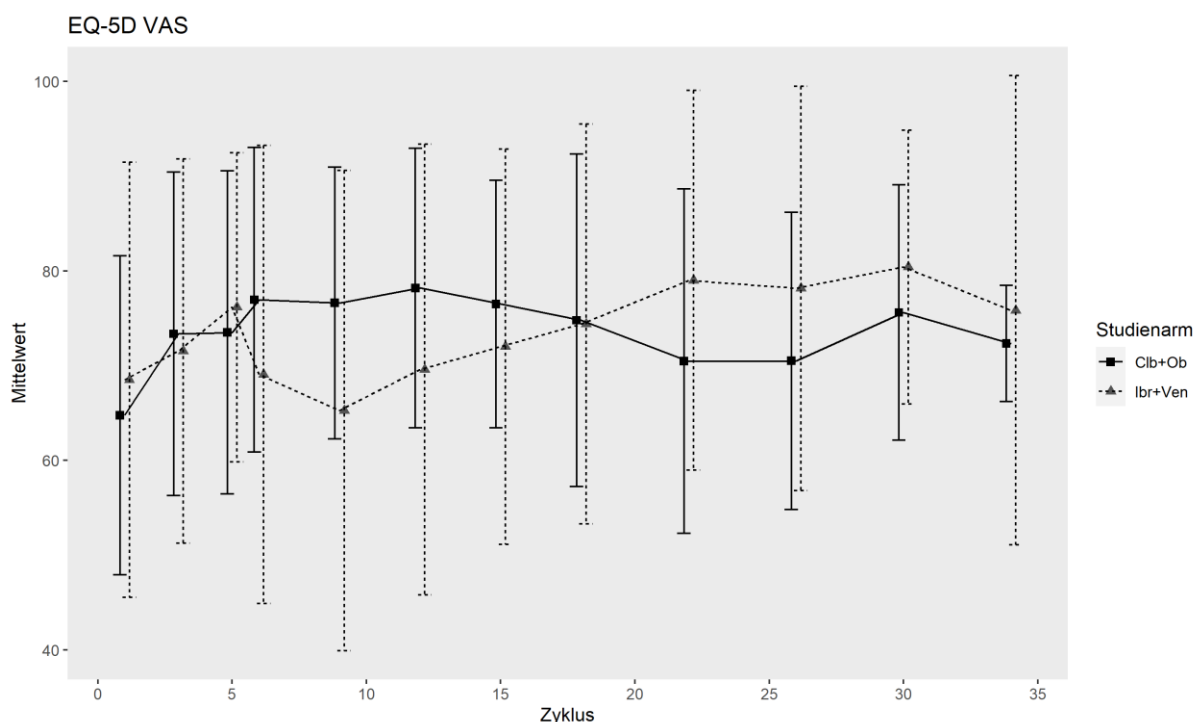


Abbildung 4-10: Verlaufswerte für EQ-5D VAS für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

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

4.3.1.3.1.4.2 Morbidität – EQ-5D VAS – Responderanalysen

Tabelle 4-41: Ergebnisse für EQ-5D VAS – Verbesserung für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

Studie	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
EQ-5D VAS – Erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 15								
GLOW	7/23 (30,4%)	NA [3,71; NA]	15/24 (62,5%)	4,40 [2,43; 11,34]	0,26 [0,08; 0,88] p=0,0294	0,49 [0,24; 0,97] p=0,0413	-32,10% [-59,10%; -5,10%] p=0,0199	0,50 [0,20; 1,23] p=0,1298
EQ-5D VAS – Anhaltende Verbesserung ≥ Schwellenwert 15								
GLOW	3/23 (13,0%)	NA [NA; NA]	7/24 (29,2%)	27,80 [25,95; NA]	0,36 [0,08; 1,63] p=0,1817	0,45 [0,13; 1,52] p=0,1981	-16,10% [-38,90%; 6,70%] p=0,1659	0,39 [0,10; 1,52] p=0,1745
EQ-5D VAS – Bestätigte anhaltende Verbesserung ≥ Schwellenwert 15								
GLOW	3/23 (13,0%)	NA [NA; NA]	5/24 (20,8%)	NA [27,80; NA]	0,57 [0,12; 2,72] p=0,4822	0,63 [0,17; 2,33] p=0,4843	-7,80% [-29,10%; 13,50%] p=0,4734	0,54 [0,13; 2,30] p=0,4084
<p>a: Analyse-Population: Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status). b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. d: 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 + Venetoclax an.</p> <p>Abkürzungen: EQ-5D VAS: EuroQol 5 Dimension Visual Analog Scale; HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; MCID: Minimaler klinisch bedeutsamer Unterschied (<i>Minimal Clinically Important Difference</i>); N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: versus.</p> <p>Quelle: (56, 58, 60)</p>								

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *EQ-5D VAS – Erste Verbesserung \geq Schwellenwert 15* im Behandlungsarm 7 Ereignisse (30,4%) und im Kontrollarm 15 Ereignisse (62,5%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 4,40 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,50 [0,20; 1,23]; p=0,1298).

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *EQ-5D VAS – Anhaltende Verbesserung \geq Schwellenwert 15* im Behandlungsarm 3 Ereignisse (13,0%) und im Kontrollarm 7 Ereignisse (29,2%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 27,80 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,39 [0,10; 1,52]; p=0,1745).

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *EQ-5D VAS – Bestätigte anhaltende Verbesserung \geq Schwellenwert 15* im Behandlungsarm 3 Ereignisse (13,0%) und im Kontrollarm 5 Ereignisse (20,8%). Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,54 [0,13; 2,30]; p=0,4084).

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

Tabelle 4-42: Ergebnisse für EQ-5D VAS – Verschlechterung für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

Studie	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
EQ-5D VAS – Erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15								
GLOW	7/23 (30,4%)	NA [5,82; NA]	4/24 (16,7%)	NA [24,18; NA]	2,19 [0,54; 8,81] p=0,2702	1,83 [0,62; 5,42] p=0,2777	13,80% [-10,20%; 37,80%] p=0,2608	2,56 [0,74; 8,76] p=0,1357
EQ-5D VAS – Anhaltende Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15								
GLOW	3/23 (13,0%)	NA [31,18; NA]	1/24 (4,2%)	NA [NA; NA]	3,45 [0,33; 35,86] p=0,2808	3,13 [0,35; 27,96] p=0,3070	8,90% [-7,00%; 24,80%] p=0,2744	3,05 [0,32; 29,39] p=0,3355
EQ-5D VAS – Bestätigte anhaltende Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15								
GLOW	0/23 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/24 (4,2%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-4,20% [-12,20%; 3,80%] p=0,3070	NA [NA; NA] p=0,9984
<p>a: Analyse-Population: Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status). b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. d: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variable. Ein HR < 1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Venetoclax an.</p> <p>Abkürzungen: EQ-5D VAS: EuroQol 5 Dimension Visual Analog Scale; HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; MCID: Minimaler klinisch bedeutsamer Unterschied (<i>Minimal Clinically Important Difference</i>); N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: versus.</p> <p>Quelle: (56, 58, 60)</p>								

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *EQ-5D VAS – Erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 15* im Behandlungsarm 7 Ereignisse (30,4%) und im Kontrollarm 4 Ereignisse (16,7%). 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=2,56 [0,74; 8,76]; p=0,1357).

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *EQ-5D VAS – Anhaltende Verschlechterung \geq Schwellenwert 15* im Behandlungsarm 3 Ereignisse (13,0%) und im Kontrollarm 1 Ereignis (4,2%). 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=3,05 [0,32; 29,39]; p=0,3355).

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *EQ-5D VAS – Bestätigte anhaltende Verschlechterung \geq Schwellenwert 15* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0%) und im Kontrollarm 1 Ereignis (4,2%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Da im Behandlungsarm keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das Hazard Ratio nicht berechnet werden.

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

4.3.1.3.1.4.2.1 Morbidität – EQ-5D VAS (Anhebungsregel)

Tabelle 4-43: Ergebnisse mit Anwendung der Anhebungsregel für EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel,
1. Datenschnitt

Studie	Schritt 1 Effektschätzer Teilpopulation ^a $\alpha \geq 0,05?$		Schritt 2 Effektschätzer Gesamtpopulation ^b $\alpha < 0,05?$		Schritt 3 Gleichheit der Effektrichtung der Effektschätzer?			Schritt 4 Interaktions- p-Wert $\alpha > 0,05?$		Schritt 5 Effektschätzer Teilpopulation $\alpha < 0,15?$		Abschluss- bewertung
	p-Wert	Erfüllt	p-Wert	Erfüllt	Relevante Teilpopulation ^a	Nicht-Relevante Teilpopulation ^c	Erfüllt	p-Wert	Erfüllt	p-Wert	Erfüllt	Signifikanter Unterschied?
EQ-5D VAS – Erste Verbesserung \geq Schwellenwert 15												
GLOW	0,1298	ja	0,2820	nein	-	-	-	-	-	-	-	-
EQ 5D VAS – Anhaltende Verbesserung \geq Schwellenwert 15												
GLOW	0,1745	ja	0,6794	nein	-	-	-	-	-	-	-	-
EQ-5D VAS – Bestätigte anhaltende Verbesserung \geq Schwellenwert 15												
GLOW	0,4084	ja	0,9701	nein	-	-	-	-	-	-	-	-
EQ-5D VAS – Erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 15												
GLOW	0,1357	ja	0,0172	ja	2,56	1,73	ja	0,5769	ja	0,1357	ja	ja
EQ 5D VAS – Anhaltende Verschlechterung \geq Schwellenwert 15												
GLOW	0,3355	ja	0,5859	nein	-	-	-	-	-	-	-	-
EQ-5D VAS – Bestätigte anhaltende Verschlechterung \geq Schwellenwert 15												
GLOW	0,9984	ja	0,6809	nein	-	-	-	-	-	-	-	-
<p>a: Analyse-Population: Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status).</p> <p>b: Analyse-Population: Gesamtpopulation. Umfasst alle in die Studie GLOW eingeschlossenen Patienten. Alle Ergebnisse der Gesamtpopulation können Anhang 4-I entnommen werden.</p> <p>c: Analyse-Population: Nicht relevante Teilpopulation. Umfasst alle Patienten der Gesamtpopulation, die nicht Teil der Teilpopulation (FCR-ungeeigneten Patienten mit mutiertem IGHV-Status) sind. Alle Ergebnisse der nicht relevanten Teilpopulation können (55, 57, 59) entnommen werden.</p> <p>Abkürzungen: EQ-5D VAS: EuroQol 5 Dimension Visual Analog Scale.</p>												

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

Studie	Schritt 1 Effektschätzer Teilpopulation ^a $\alpha \geq 0,05?$		Schritt 2 Effektschätzer Gesamtpopulation ^b $\alpha < 0,05?$		Schritt 3 Gleichheit der Effektrichtung der Effektschätzer?			Schritt 4 Interaktions- p-Wert $\alpha > 0,05?$		Schritt 5 Effektschätzer Teilpopulation $\alpha < 0,15?$		Abschluss- bewertung
	p-Wert	Erfüllt	p-Wert	Erfüllt	Relevante Teilpopulation ^a	Nicht-Relevante Teilpopulation ^c	Erfüllt	p-Wert	Erfüllt	p-Wert	Erfüllt	Signifikanter Unterschied?
Quelle: (55-60)												

Die Voraussetzungen zur Anwendung der Anhebungsregel werden für den Endpunkt *EQ-5D VAS – Erste Verschlechterung* \geq *Schwellenwert 15* erfüllt. Der Effekt in der Gesamtpopulation ist signifikant, die Effekte der relevanten und nicht-relevanten Teilpopulation sind gleichgerichtet, der p-Interaktionswert beträgt $\alpha > 0,05$ und der p-Wert des Effektschätzers der relevanten Teilpopulation beträgt $< 0,15$ (HR=2,56 [0,74; 8,76]; p=0,1357).

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 Morbidität – FACIT-FatigueTabelle 4-44: Operationalisierung der *FACIT-Fatigue*

Studie	Operationalisierung
GLOW	<p>Der FACIT-Fatigue-Fragebogen ist ein Instrument zur Messung der Fatigue-bezogenen Lebensqualität bei Patienten mit Krebs- oder chronischen Erkrankungen. Er umfasst 13 Items anhand derer das Ausmaß einer Fatigue und der Einfluss auf Aktivitäten abgeschätzt werden können. Fragen zu Müdigkeit, Schwäche und Schwierigkeiten beim Nachgehen alltäglicher Aktivitäten werden auf einer 5-Punkte-Likert-Skala beurteilt (0=überhaupt nicht, 1=ein bisschen, 2=etwas, 3=ziemlich viel, 4=sehr stark). Es ergeben sich Scores zwischen 0 und 52, wobei höhere Werte einer weniger ausgeprägteren Fatigue entsprechen.</p> <p>Die Zeitpunkte für das Ausfüllen des Instruments FACIT-Fatigue durch den Patienten sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zu Beginn von Zyklus 1, 3 und 5 (à 28 Tage) jeweils an Tag 1 • 30 Tage (+ 7 Tage) nach Verabreichung der letzten Studienmedikation • Bei nicht fortschreitender Erkrankung: Woche 24 bis 72 alle 12 Wochen (+/- 7 Tage), Woche 88 bis 152 alle 16 Wochen und ab Woche 176 alle 24 Wochen • Nach Krankheitsprogression zweimalig im Abstand von 24 Wochen (+ 7 Tage) <p>Die klinisch bedeutsamen Veränderungen werden durch Responderanalysen dargestellt. Dabei werden nur Studienteilnehmer ausgewertet, von denen der Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert vorhanden sind. Studienteilnehmer ohne Baseline-Wert bzw. ohne Verlaufswert werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Es wird die Veränderung in Form einer Verbesserung oder Verschlechterung um einen Schwellenwert von 15% der Skalenspannweite (hier: \geq Schwellenwert 7,8 Punkte) berichtet.</p> <p>(Bestätigte) anhaltende Verbesserung, bzw. Verschlechterung ist definiert als eine Verbesserung, bzw. Verschlechterung um mindestens den Schwellenwert (hier: \geq Schwellenwert 7,8 Punkte) im Vergleich zur Baseline, bei welcher das Responsekriterium (Veränderung \geq Schwellenwert im Vergleich zu Baseline) in allen folgenden Beobachtungen bis zum Ende der Beobachtung als erfüllt gilt.</p> <p>Es werden sowohl Analysen dargestellt, in denen Patienten, bei denen zum letzten Erhebungszeitpunkt eine (dann einmalige) Verbesserung bzw. Verschlechterung festgestellt wurde, als non-Responder gewertet wurden („bestätigt anhaltend“), als auch solche Analysen, in denen diese Patienten als Responder mit einbezogen wurden („anhaltend“).</p> <p>Die patientenberichteten Fragbögen sollten bei den Visiten vor allen anderen Untersuchungen durchgeführt werden.</p> <p>Die Ergebnisse werden für den 1. Datenschnitt (26.2.2021) dargestellt, da die patientenberichteten Endpunkte in der Studie GLOW nach der primären Analyse nicht weiter erhoben werden.</p>
Abkürzungen: FACIT: <i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy</i> .	
Quelle: (39, 68)	

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

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

Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *FACIT-Fatigue* 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
GLOW	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch

Abkürzungen: FACIT: *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy*; ITT: Intention to treat; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (*Randomized Controlled Trial*).

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie GLOW handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Im relevanten Zuschnitt werden alle randomisierten Patienten gemäß ihrer Zuteilung analysiert, folglich gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt. Ein Abgleich des Studienprotokolls, Studienberichts und Angaben auf clinicaltrials.gov ergab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt, so dass ein möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Sonstige verzerrende Aspekte können bei patientenberichteten Endpunkten in Form einer potenziell informativen Zensierung vorliegen, die ihrerseits einen Einfluss auf die Verzerrung des Endpunktes haben kann. Aufgrund des offenen Studiendesigns wird das Verzerrungspotenzial für den selbstberichteten Endpunkt *FACIT-Fatigue* als hoch angesehen.

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

Tabelle 4-46: Rücklaufquoten für *FACIT-Fatigue* für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

Visite	<i>Compliance</i> uFCR+mIGHV Population unter Behandlung ^a n (%)				<i>Compliance</i> uFCR+mIGHV Population ^b n (%)			
	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab	
	Erwartet n	<i>Compliance</i> - Rate	Erwartet n	<i>Compliance</i> - Rate	Erwartet n	<i>Compliance</i> - Rate	Erwartet n	<i>Compliance</i> - Rate
Zyklus 1	23	18 (78,3%)	24	21 (87,5%)	23	18 (78,3%)	24	21 (87,5%)
Zyklus 3	21	19 (90,5%)	24	20 (83,3%)	23	19 (82,6%)	24	20 (83,3%)
Zyklus 5	21	19 (90,5%)	23	20 (87,0%)	22	19 (86,4%)	24	20 (83,3%)
Zyklus 6	20	18 (90,0%)	22	19 (86,4%)	22	18 (81,8%)	22	19 (86,4%)
Zyklus 9	20	19 (95,0%)	22	21 (95,5%)	22	19 (86,4%)	22	21 (95,5%)
Zyklus 12	20	19 (95,0%)	22	21 (95,5%)	22	19 (86,4%)	22	21 (95,5%)
Zyklus 15	20	19 (95,0%)	22	20 (90,9%)	22	19 (86,4%)	22	20 (90,9%)
Zyklus 18	20	18 (90,0%)	20	14 (70,0%)	22	18 (81,8%)	22	14 (63,6%)
Zyklus 22	20	14 (70,0%)	20	15 (75,0%)	22	14 (63,6%)	22	15 (68,2%)
Zyklus 26	20	14 (70,0%)	16	14 (87,5%)	22	14 (63,6%)	22	14 (63,6%)
Zyklus 30	14	10 (71,4%)	11	10 (90,9%)	22	10 (45,5%)	22	10 (45,5%)
Zyklus 34	6	6 (100,0%)	3	3 (100,0%)	22	6 (27,3%)	22	3 (13,6%)

a: Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) unter Behandlung: Alle Patienten zum jeweiligen Zeitpunkt ohne Ereignis (Krankheitsprogression, Tod oder Studienabbruch).

b: Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) abzüglich der zum jeweiligen Zeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer. Annahme Studienteilnehmer beantworten Fragebogen solange sie am Leben sind.

Abkürzungen: FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; uFCR+mIGHV: Fludarabine Cyclophosphamid Rituximab ungeeignet + Immunoglobulin heavy-chain variable region mutiert.

Quelle: (56)

Die Rücklaufquoten für die uFCR+mIGHV Population unter Behandlung für den Endpunkt *FACIT-Fatigue* liegen zu Zyklus 1 im Ibrutinib + Venetoclax-Arm bei 78,3% und im Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm bei 87,5%. In beiden Studienarmen liegen die Rücklaufquoten bis zum Ende der Beobachtung bei über 70%, wenn zum jeweiligen Zeitpunkt Patienten ohne Ereignis (Krankheitsprogression, Tod oder Studienabbruch) gezählt werden.

Für die Beurteilung der Rücklaufquoten in der uFCR+mIGHV Population wird die erwartete Anzahl an Fragebögen ermittelt, indem die Anzahl der zum jeweiligen Zeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer von der Anzahl der Studienteilnehmer in der uFCR+mIGHV Population abgezogen wird. In der uFCR+mIGHV Population beträgt die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes *FACIT-Fatigue* zu Zyklus 1 im Ibrutinib + Venetoclax Arm, 78,3% und im Chlorambucil + Obinutuzumab Arm 87,5%. Im Ibrutinib + Venetoclax Arm liegt die Rücklaufquote bis Zyklus 18 oberhalb von 70%, um danach ab Zyklus 22 auf unterhalb von 70% zu fallen. Im Chlorambucil + Obinutuzumab Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Zyklus 15 oberhalb von 70%, um danach ab Zyklus 18 unterhalb von 70% zu fallen.

Der Anteil von Studienteilnehmern, für die ein Ausgangs- und mindestens ein Verlaufswert vorliegen, liegt bei 69,6% (Ibrutinib + Venetoclax) vs. 83,3% (Chlorambucil + Obinutuzumab). Die medianen Nachbeobachtungsdauern unterscheiden sich in den beiden Studienarmen für das Instrument *FACIT-Fatigue* (Ibrutinib + Venetoclax: 27,27 Monate vs. Chlorambucil + Obinutuzumab: 22,34 Monate). Eine potenziell informative Zensierung kann nicht ausgeschlossen werden.

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

4.3.1.3.1.5.1 Morbidität – FACIT-Fatigue – Verlaufswerte

Tabelle 4-47: Verlaufswerte für *FACIT-Fatigue* für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

GLOW	Ibrutinib + Venetoclax			Chlorambucil + Obinutuzumab		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Zyklus 1	18	37,33	10,52	21	39,43	10,48
Zyklus 3	19	40,26	9,56	20	42,75	9,12
Zyklus 5	19	43,53	8,24	20	40,40	11,17
Zyklus 6	18	41,72	9,26	19	40,95	10,65
Zyklus 9	19	38,21	13,86	21	41,91	9,42
Zyklus 12	19	42,11	9,25	21	42,05	9,35
Zyklus 15	19	41,47	10,66	20	42,95	5,15
Zyklus 18	18	42,11	9,71	14	40,86	10,39
Zyklus 22	14	41,93	8,23	15	40,60	11,18
Zyklus 26	14	42,07	9,79	14	38,79	11,90
Zyklus 30	10	46,20	6,61	10	40,00	10,91
Zyklus 34	6	42,17	8,80	3	39,00	6,00
End of treatment	20	42,25	10,09	18	40,56	10,60

Abkürzungen: FACIT: *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy*; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (*Standard Deviation*)
Quelle: (56)

Zu Zyklus 1 liegt der Mittelwert des Endpunktes *FACIT-Fatigue* im Behandlungsarm bei 37,33 und im Kontrollarm bei 39,43. Der Mittelwert an dem letzten verfügbaren Zeitpunkt beider Arme zu End of treatment liegt im Behandlungsarm bei 42,25 und im Kontrollarm bei 40,56. In der Abbildung 4-11 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *FACIT-Fatigue* grafisch dargestellt.

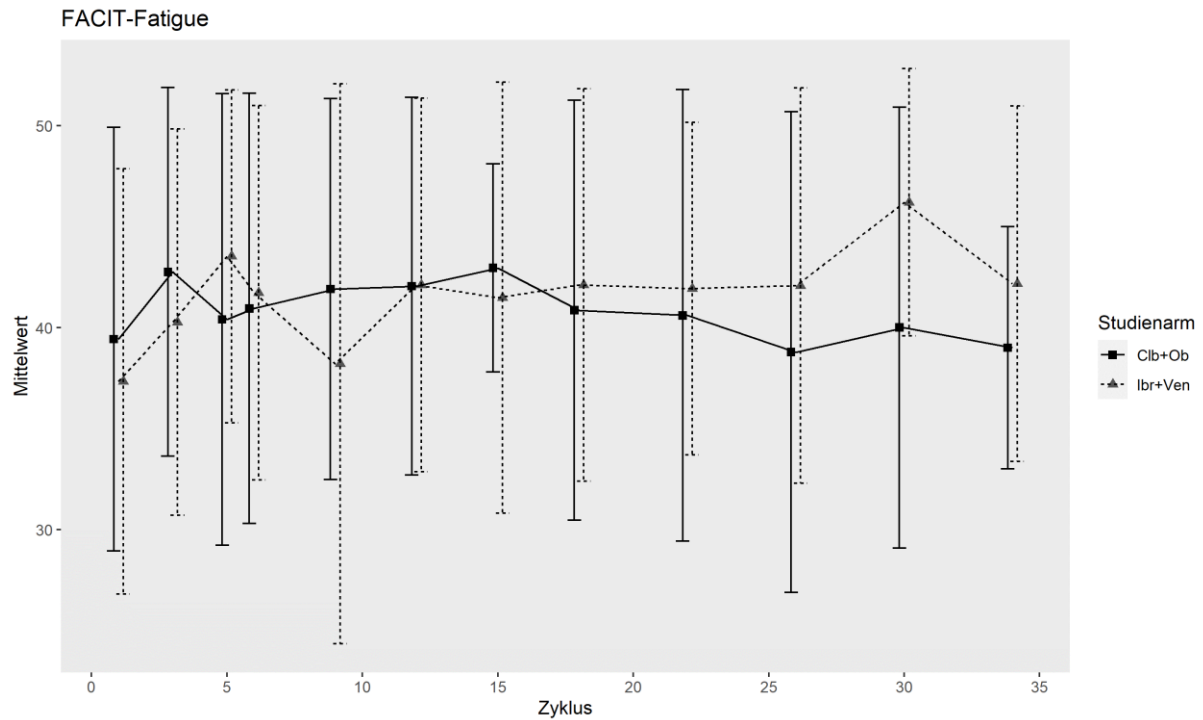


Abbildung 4-11: Verlaufswerte für *FACIT-Fatigue* für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

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

4.3.1.3.1.5.2 Morbidität – FACIT-Fatigue – Responderanalysen

Tabelle 4-48: Ergebnisse für *FACIT-Fatigue – Verbesserung* für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

Studie	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
FACIT-Fatigue – Erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 7,8								
GLOW	8/23 (34,8%)	23,69 [3,12; NA]	5/24 (20,8%)	NA [8,25; NA]	2,03 [0,55; 7,48] p=0,2904	1,67 [0,64; 4,36] p=0,2953	13,90% [-11,40%; 39,30%] p=0,2809	2,38 [0,78; 7,29] p=0,1298
FACIT-Fatigue – Anhaltende Verbesserung ≥ Schwellenwert 7,8								
GLOW	5/23 (21,7%)	NA [23,89; NA]	1/24 (4,2%)	NA [NA; NA]	6,39 [0,68; 59,65] p=0,0742	5,22 [0,66; 41,33] p=0,1177	17,60% [-1,10%; 36,20%] p=0,0649	5,31 [0,62; 45,44] p=0,1276
FACIT-Fatigue – Bestätigte anhaltende Verbesserung ≥ Schwellenwert 7,8								
GLOW	4/23 (17,4%)	NA [24,05; NA]	1/24 (4,2%)	NA [NA; NA]	4,84 [0,50; 47,06] p=0,1459	4,17 [0,50; 34,61] p=0,1855	13,20% [-4,20%; 30,70%] p=0,1370	4,30 [0,48; 38,45] p=0,1923

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

Studie	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
<p>a: Analyse-Population: Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status). b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. d: 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 + Venetoclax an. d: p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Log-rank-Test.</p> <p>Abkürzungen: FACIT: <i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy</i>; HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; MCID: Minimaler klinisch bedeutsamer Unterschied (<i>Minimal Clinically Important Difference</i>); N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: versus.</p> <p>Quelle: (56, 58, 60)</p>								

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *FACIT-Fatigue – Erste Verbesserung \geq Schwellenwert 7,8* im Behandlungsarm 8 Ereignisse (34,8%) und im Kontrollarm 5 Ereignisse (20,8%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 23,69 Monate im Behandlungsarm und wird im Kontrollarm nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,38 [0,78; 7,29]; p=0,1298).

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *FACIT-Fatigue – Anhaltende Verbesserung \geq Schwellenwert 7,8* im Behandlungsarm 5 Ereignisse (21,7%) und im Kontrollarm 1 Ereignis (4,2%). 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=5,31 [0,62; 45,44]; p=0,1276).

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *FACIT-Fatigue – Bestätigte anhaltende Verbesserung \geq Schwellenwert 7,8* im Behandlungsarm 4 Ereignisse (17,4%) und im Kontrollarm 1 Ereignis (4,2%). 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=4,30 [0,48; 38,45]; p=0,1923).

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

Tabelle 4-49: Ergebnisse für *FACIT-Fatigue – Verschlechterung* für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

Studie	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
FACIT-Fatigue – Erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 7,8								
GLOW	6/23 (26,1%)	NA [8,48; NA]	6/24 (25,0%)	NA [20,40; NA]	1,06 [0,28; 3,93] p=0,9326	1,04 [0,39; 2,77] p=0,9319	1,10% [-23,90%; 26,00%] p=0,9319	1,24 [0,40; 3,86] p=0,7067
FACIT-Fatigue – Anhaltende Verschlechterung ≥ Schwellenwert 7,8								
GLOW	2/23 (8,7%)	NA [31,08; NA]	1/24 (4,2%)	NA [NA; NA]	2,19 [0,18; 25,96] p=0,5299	2,09 [0,20; 21,48] p=0,5362	4,50% [-9,50%; 18,50%] p=0,5266	1,91 [0,17; 21,35] p=0,6005
FACIT-Fatigue – Bestätigte anhaltende Verschlechterung ≥ Schwellenwert 7,8								
GLOW	0/23 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/24 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
<p>a: Analyse-Population: Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status). b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. d: 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 + Venetoclax an.</p> <p>Abkürzungen: FACIT: <i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy</i>; HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; MCID: Minimaler klinisch bedeutsamer Unterschied (<i>Minimal Clinically Important Difference</i>); N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: versus.</p> <p>Quelle: (56, 58, 60)</p>								

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *FACIT-Fatigue – Erste Verschlechterung* \geq Schwellenwert 7,8 im Behandlungsarm 6 Ereignisse (26,1%) und im Kontrollarm 6 Ereignisse (25,0%). 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=1,24 [0,40; 3,86]; p=0,7067).

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *FACIT-Fatigue – Anhaltende Verschlechterung* \geq Schwellenwert 7,8 im Behandlungsarm 2 Ereignisse (8,7%) und im Kontrollarm 1 Ereignis (4,2%). 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=1,91 [0,17; 21,35]; p=0,6005).

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *FACIT-Fatigue – Bestätigte anhaltende Verschlechterung* \geq Schwellenwert 7,8 im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Da keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das Hazard Ratio nicht berechnet werden.

4.3.1.3.1.5.2.1 Morbidität – FACIT-Fatigue (Anhebungsregel)

Tabelle 4-50: Ergebnisse mit Anwendung der Anhebungsregel für *FACIT-Fatigue* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel,

1. Datenschnitt

Studie	Schritt 1 Effektschätzer Teilpopulation ^a $\alpha \geq 0,05?$		Schritt 2 Effektschätzer Gesamtpopulation ^b $\alpha < 0,05?$		Schritt 3 Gleichheit der Effektrichtung der Effektschätzer?			Schritt 4 Interaktions- p-Wert $\alpha > 0,05?$		Schritt 5 Effektschätzer Teilpopulation $\alpha < 0,15?$		Abschluss- bewertung
	p-Wert	Erfüllt	p-Wert	Erfüllt	Relevante Teilpopulation ^a	Nicht-Relevante Teilpopulation ^c	Erfüllt	p-Wert	Erfüllt	p-Wert	Erfüllt	Signifikanter Unterschied?
FACIT-Fatigue – Erste Verbesserung \geq Schwellenwert 7,8												
GLOW	0,1298	ja	0,4554	nein	-	-	-	-	-	-	-	-
FACIT-Fatigue – Anhaltende Verbesserung \geq Schwellenwert 7,8												
GLOW	0,1276	ja	0,8010	nein	-	-	-	-	-	-	-	-
FACIT-Fatigue – Bestätigte anhaltende Verbesserung \geq Schwellenwert 7,8												
GLOW	0,1923	ja	0,1955	nein	-	-	-	-	-	-	-	-
FACIT-Fatigue – Erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 7,8												
GLOW	0,7067	ja	0,0247	ja	1,24	1,82	ja	0,5796	ja	0,7067	nein	-
FACIT-Fatigue – Anhaltende Verschlechterung \geq Schwellenwert 7,8												
GLOW	0,6005	ja	0,6728	nein	-	-	-	-	-	-	-	-
FACIT-Fatigue – Bestätigte anhaltende Verschlechterung \geq Schwellenwert 7,8												
GLOW	NA	nein	0,4865	nein	-	-	-	-	-	-	-	-
<p>a: Analyse-Population: Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status)</p> <p>b: Analyse-Population: Gesamtpopulation. Umfasst alle in die Studie GLOW eingeschlossenen Patienten. Alle Ergebnisse der Gesamtpopulation können Anhang 4-I entnommen werden.</p> <p>c: Analyse-Population: Nicht relevante Teilpopulation. Umfasst alle Patienten der Gesamtpopulation, die nicht Teil der Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) sind. Alle Ergebnisse der nicht relevanten Teilpopulation können (55, 57, 59) entnommen werden.</p>												

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

Studie	Schritt 1		Schritt 2		Schritt 3			Schritt 4		Schritt 5		Abschlussbewertung
	Effektschätzer Teilpopulation ^a $\alpha \geq 0,05?$		Effektschätzer Gesamtpopulation ^b $\alpha < 0,05?$		Gleichheit der Effektrichtung der Effektschätzer?			Interaktions-p-Wert $\alpha > 0,05?$		Effektschätzer Teilpopulation $\alpha < 0,15?$		
	p-Wert	Erfüllt	p-Wert	Erfüllt	Relevante Teilpopulation ^a	Nicht-Relevante Teilpopulation ^c	Erfüllt	p-Wert	Erfüllt	p-Wert	Erfüllt	Signifikanter Unterschied?
Abkürzungen: FACIT: <i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy</i> ; MCID: Minimaler klinisch bedeutsamer Unterschied (<i>Minimal Clinically Important Difference</i>). Quelle: (55-60)												

Die Voraussetzungen zur Anwendung der Anhebungsregel werden für den Endpunkt *FACIT-Fatigue* nicht erfüllt.

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

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

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

4.3.1.3.1.6 Morbidität – EORTC QLQ-C30 Symptomskalen

Tabelle 4-51: Operationalisierung von EORTC QLQ-C30 Symptomskalen

Studie	Operationalisierung
GLOW	<p>Das Instrument EORTC QLQ-C30 ist ein mehrdimensionales, spezifisch für Krebserkrankungen entwickeltes Instrument zur patientenberichteten Erhebung der Lebensqualität und der krankheitsbezogenen Symptome. Das Instrument EORTC QLQ-C30 umfasst 30 Einzelfragen aus denen 15 Skalen abgeleitet werden: fünf funktionale Skalen (physische, kognitive, emotionale, soziale Funktion, Rollenfunktion) sowie eine Skala zum Allgemeinen Gesundheitszustand. Diese werden der Endpunktkategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugeordnet. Des Weiteren umfasst das Instrument drei Multi-Item Symptomskalen (Fatigue, Schmerz, Übelkeit/Erbrechen) sowie sechs Single-Item Symptomskalen (Dyspnoe, Appetitlosigkeit, Insomnie, Obstipation, Diarrhoe, finanzielle Schwierigkeiten). Diese werden den krankheitsbezogenen Symptomen in der Endpunktkategorie Morbidität zugeordnet.</p> <p>Der Erinnerungszeitraum beträgt 1 Woche (vergangene Woche). Das Instrument enthält 28 Elemente mit einer Likert-Skala mit 4 Antwortoptionen: „Überhaupt nicht“, „Wenig“, „Mäßig“ und „Sehr“ (1 bis 4 Punkte). Zwei zusätzliche Elemente verwenden 7 Antwortoptionen: 1=Sehr schlecht, bis 7=Ausgezeichnet (1 bis 7 Punkte).</p> <p>Die Ergebnisse der Skalen und Items werden linear anhand des EORTC QLQ-C30 Scoring Manuals in Punkte zwischen 0 und 100 transformiert (31). Eine höhere Bewertung bedeutet eine höhere (bessere) gesundheitsbezogene Lebensqualität, ein höheres (besseres) Funktionsniveau oder ein höheres (schlechteres) Symptommniveau.</p> <p>Domäne EORTC QLQ-C30 Symptomskalen:</p> <p>Eine niedrigere Punktzahl in den Symptomskalen ist mit einer Verbesserung der krankheitsbezogenen Symptome zu interpretieren. Die Änderung in den Symptomskalen unter der Therapie ist operationalisiert als Änderung zu definierten Zeitpunkten jeweils im Vergleich zu Baseline. Die Zeitpunkte für das Ausfüllen des Instruments EORTC QLQ-C30 durch den Patienten sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zu Beginn von Zyklus 1, 3 und 5 (à 28 Tage) jeweils an Tag 1 • 30 Tage (+ 7 Tage) nach Verabreichung der letzten Studienmedikation • Bei nicht fortschreitender Erkrankung: Woche 24 bis 72 alle 12 Wochen (+/- 7 Tage), Woche 88 bis 152 alle 16 Wochen und ab Woche 176 alle 24 Wochen

Studie	Operationalisierung
	<p>Die klinisch bedeutsamen Veränderungen werden durch Responderanalysen dargestellt. Dabei werden nur Studienteilnehmer ausgewertet, von denen der Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert vorhanden sind. Studienteilnehmer ohne Baseline-Wert bzw. ohne Verlaufswert werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Als minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference, MCID) wird ein Unterschied um ≥ 10 Punkte gesehen. Demnach wird die klinisch bedeutsame Veränderung in Form einer Verbesserung oder Verschlechterung um \geq Schwellenwert 10 Punkte operationalisiert.</p> <p>(Bestätigte) anhaltende Verbesserung, bzw. Verschlechterung ist definiert als eine Verbesserung, bzw. Verschlechterung um mindestens den Schwellenwert (hier: \geq Schwellenwert 10 Punkte) im Vergleich zur Baseline, bei welcher das Responsekriterium (Veränderung \geq Schwellenwert im Vergleich zu Baseline) in allen folgenden Beobachtungen bis zum Ende der Beobachtung als erfüllt gilt.</p> <p>Es werden sowohl Analysen dargestellt, in denen Patienten, bei denen zum letzten Erhebungszeitpunkt eine (dann einmalige) Verbesserung bzw. Verschlechterung festgestellt wurde, als non-Responder gewertet wurden („bestätigt anhaltend“), als auch solche Analysen, in denen diese Patienten als Responder mit einbezogen wurden („anhaltend“).</p> <p>Die patientenberichteten Fragbögen sollten bei den Visiten vor allen anderen Untersuchungen durchgeführt werden.</p> <p>Die Ergebnisse werden für den 1. Datenschnitt (26.2.2021) dargestellt, da die patientenberichteten Endpunkte in der Studie GLOW nach der primären Analyse nicht weiter erhoben werden.</p>
	<p>Abkürzungen: <i>EORTC QLQ-C30</i>: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; MCID: Minimaler klinisch bedeutsamer Unterschied (<i>Minimal Clinically Important Difference</i>).</p> <p>Quelle: (31, 39, 68)</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 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
GLOW	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch
<p>Abkürzungen: <i>EORTC QLQ-C30</i>: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; ITT: Intention to treat; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>).</p>						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie GLOW handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Im relevanten Zuschnitt werden alle randomisierten Patienten gemäß ihrer Zuteilung analysiert, folglich gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt. Ein Abgleich des Studienprotokolls, Studienberichts und Angaben auf clinicaltrials.gov ergab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt, so dass ein möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Sonstige verzerrende Aspekte können bei patientenberichteten Endpunkten in Form einer potenziell informativen Zensierung vorliegen, die ihrerseits einen Einfluss auf die Verzerrung des Endpunktes haben kann. Aufgrund des offenen Studiendesigns wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* als hoch angesehen.

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

Tabelle 4-53: Rücklaufquoten für *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

Visite	<i>Compliance</i> uFCR+mIGHV Population unter Behandlung ^a n (%)				<i>Compliance</i> uFCR+mIGHV Population ^b n (%)			
	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab	
	Erwartet n	<i>Compliance</i> - Rate	Erwartet n	<i>Compliance</i> - Rate	Erwartet n	<i>Compliance</i> - Rate	Erwartet n	<i>Compliance</i> - Rate
Zyklus 1	23	19 (82,6%)	24	21 (87,5%)	23	19 (82,6%)	24	21 (87,5%)
Zyklus 3	21	20 (95,2%)	24	20 (83,3%)	23	20 (87,0%)	24	20 (83,3%)
Zyklus 5	21	19 (90,5%)	23	20 (87,0%)	22	19 (86,4%)	24	20 (83,3%)
Zyklus 6	20	18 (90,0%)	22	20 (90,9%)	22	18 (81,8%)	22	20 (90,9%)
Zyklus 9	20	19 (95,0%)	22	21 (95,5%)	22	19 (86,4%)	22	21 (95,5%)
Zyklus 12	20	19 (95,0%)	22	21 (95,5%)	22	19 (86,4%)	22	21 (95,5%)
Zyklus 15	20	19 (95,0%)	22	20 (90,9%)	22	19 (86,4%)	22	20 (90,9%)
Zyklus 18	20	18 (90,0%)	20	14 (70,0%)	22	18 (81,8%)	22	14 (63,6%)
Zyklus 22	20	14 (70,0%)	20	15 (75,0%)	22	14 (63,6%)	22	15 (68,2%)
Zyklus 26	20	15 (75,0%)	16	14 (87,5%)	22	15 (68,2%)	22	14 (63,6%)
Zyklus 30	15	11 (73,3%)	11	10 (90,9%)	22	11 (50,0%)	22	10 (45,5%)
Zyklus 34	6	6 (100,0%)	3	3 (100,0%)	22	6 (27,3%)	22	3 (13,6%)

a: Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) unter Behandlung: Alle Patienten zum jeweiligen Zeitpunkt ohne Ereignis (Krankheitsprogression, Tod oder Studienabbruch).

b: Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) abzüglich der zum jeweiligen Zeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer. Annahme Studienteilnehmer beantworten Fragebogen solange sie am Leben sind.

Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Beobachtungen; *EORTC QLQ-C30*: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; uFCR+mIGHV: Fludarabine Cyclophosphamid Rituximab ungeeignet + Immunoglobulin heavy-chain variable region mutiert.

Quelle: (56)

Die Rücklaufquoten für die uFCR+mIGHV Population unter Behandlung für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* liegen zu Zyklus 1 im Ibrutinib + Venetoclax-Arm bei 82,6% und im Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm bei 87,5%. In beiden Studienarmen liegen die Rücklaufquoten bis zum Ende der Beobachtung bei über 70%, wenn zum jeweiligen Zeitpunkt Patienten ohne Ereignis (Krankheitsprogression, Tod oder Studienabbruch) gezählt werden.

Für die Beurteilung der Rücklaufquoten in der uFCR+mIGHV Population wird die erwartete Anzahl an Fragebögen ermittelt, indem die Anzahl der zum jeweiligen Zeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer von der Anzahl der Studienteilnehmer in der uFCR+mIGHV Population abgezogen wird. In der uFCR+mIGHV Population beträgt die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* zu Zyklus 1 im Ibrutinib + Venetoclax Arm, 82,6% und im Chlorambucil + Obinutuzumab Arm 87,5%. Im Ibrutinib + Venetoclax Arm liegt die Rücklaufquote bis Zyklus 18 oberhalb von 70%, um danach ab Zyklus 22 auf unterhalb von 70% zu fallen. Im Chlorambucil + Obinutuzumab Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Zyklus 15 oberhalb von 70%, um danach ab Zyklus 18 unterhalb von 70% zu fallen.

Der Anteil von Studienteilnehmern, für die ein Ausgangs- und mindestens ein Verlaufswert vorliegen, liegt bei 73,9% (Ibrutinib + Venetoclax) vs. 83,3% (Chlorambucil + Obinutuzumab). Die medianen Nachbeobachtungsdauern unterscheiden sich in den beiden Studienarmen für das Instrument *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* (Ibrutinib + Venetoclax: 27,37 Monate vs. Chlorambucil + Obinutuzumab: 23,97 Monate). Eine potenziell informative Zensierung kann nicht ausgeschlossen werden.

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

4.3.1.3.1.6.1 Morbidität – EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Verlaufswerte

Tabelle 4-54: Verlaufswerte für *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Schmerz* für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

GLOW	Ibrutinib + Venetoclax			Chlorambucil + Obinutuzumab		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Zyklus 1	19	22,81	27,89	21	19,84	28,20
Zyklus 3	20	18,33	25,88	20	7,50	15,74
Zyklus 5	19	16,67	21,52	20	12,50	22,21
Zyklus 6	18	19,44	24,42	20	10,83	18,95
Zyklus 9	19	22,81	34,34	21	11,91	21,18
Zyklus 12	19	21,93	28,90	21	15,87	20,73
Zyklus 15	19	15,79	26,92	20	5,00	10,95
Zyklus 18	18	20,37	25,28	14	13,10	27,10
Zyklus 22	14	23,81	30,46	15	21,11	22,24
Zyklus 26	15	22,22	29,32	14	17,86	24,86
Zyklus 30	11	10,61	17,12	10	25,00	31,67
Zyklus 34	6	16,67	27,89	3	16,67	16,67
End of treatment	20	15,83	26,20	19	11,40	19,29

Abkürzungen: *EORTC QLQ-C30*: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (*Standard Deviation*).
Quelle: (56)

Zu Zyklus 1 liegt der Mittelwert des Endpunktes *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Schmerz* im Behandlungsarm bei 22,81 und im Kontrollarm bei 19,84. Der Mittelwert an dem letzten verfügbaren Zeitpunkt beider Arme zu End of treatment liegt im Behandlungsarm bei 15,83 und im Kontrollarm bei 11,40. In der Abbildung 4-12 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Schmerz* grafisch dargestellt.

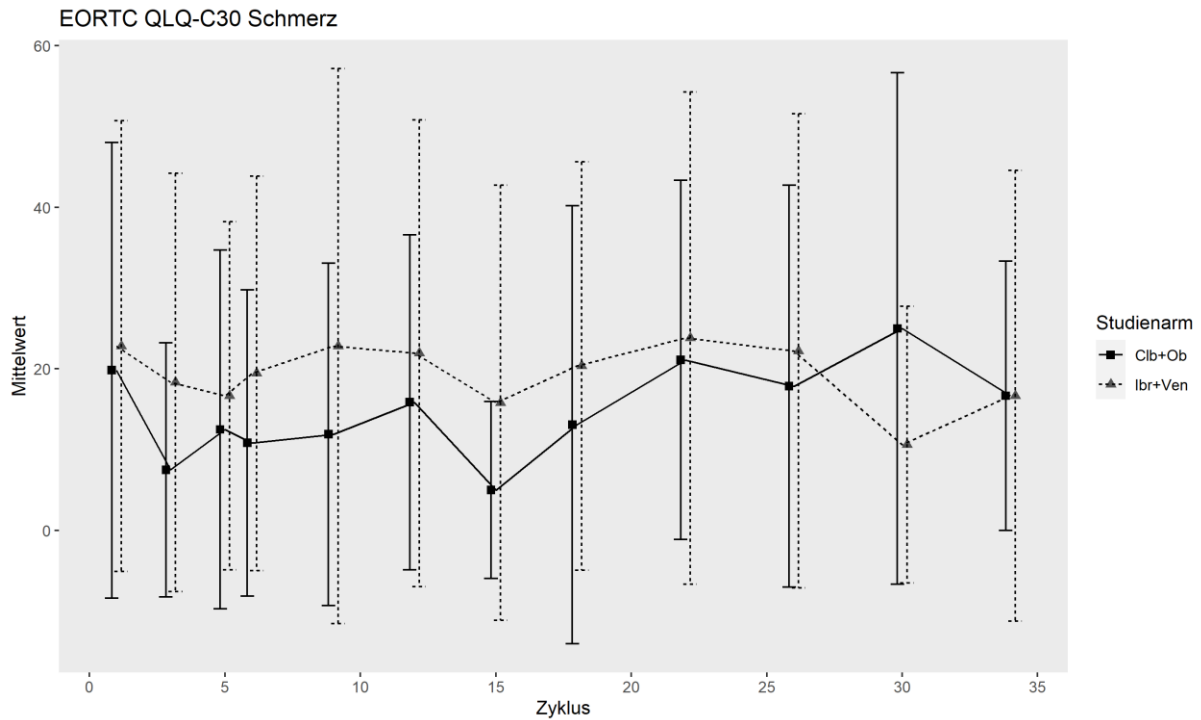


Abbildung 4-12: Verlaufswerte für *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Schmerz* für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

Tabelle 4-55: Verlaufswerte für *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Fatigue* für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

GLOW	Ibrutinib + Venetoclax			Chlorambucil + Obinutuzumab		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Zyklus 1	19	38,01	28,04	21	34,92	28,61
Zyklus 3	20	33,89	25,61	20	26,11	24,52
Zyklus 5	19	22,22	23,76	20	25,56	28,18
Zyklus 6	18	21,61	30,12	20	26,11	26,80
Zyklus 9	19	33,33	34,94	21	25,40	23,61
Zyklus 12	19	28,66	26,53	21	23,28	21,92
Zyklus 15	19	27,49	27,06	20	18,89	14,91
Zyklus 18	18	27,16	24,17	14	31,75	26,82
Zyklus 22	14	26,19	27,08	15	30,37	28,32
Zyklus 26	15	23,70	30,25	14	34,13	28,06
Zyklus 30	11	12,12	18,23	10	31,11	29,07
Zyklus 34	6	20,37	25,74	3	37,04	16,97
End of treatment	20	25,56	24,74	19	27,49	26,80

Abkürzungen: *EORTC QLQ-C30*: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (*Standard Deviation*).

Quelle: (56)

Zu Zyklus 1 liegt der Mittelwert des Endpunktes *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Fatigue* im Behandlungsarm bei 38,01 und im Kontrollarm bei 34,92. Der Mittelwert an dem letzten verfügbaren Zeitpunkt beider Arme zu End of treatment liegt im Behandlungsarm bei 25,56 und im Kontrollarm bei 27,49. In der Abbildung 4-13 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Fatigue* grafisch dargestellt.

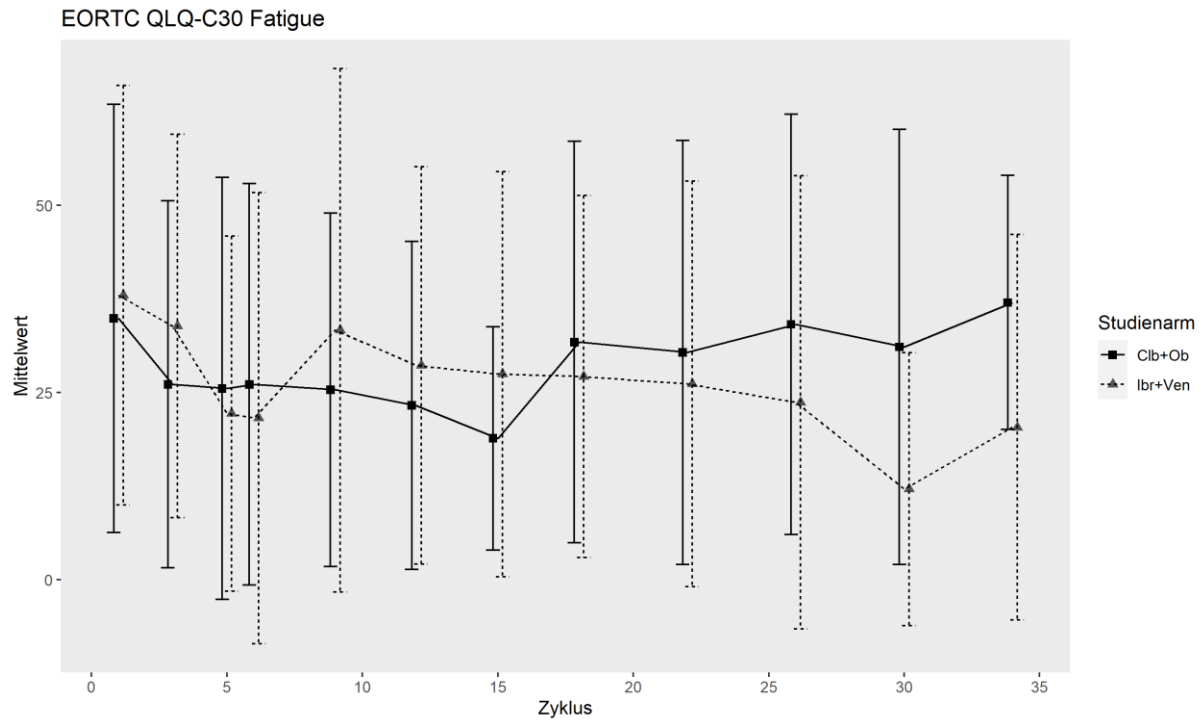


Abbildung 4-13: Verlaufswerte für *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Fatigue* für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

Tabelle 4-56: Verlaufswerte für *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Übelkeit und Erbrechen* für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

GLOW	Ibrutinib + Venetoclax			Chlorambucil + Obinutuzumab		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Zyklus 1	19	6,14	14,92	21	4,76	7,72
Zyklus 3	20	7,50	22,61	20	5,83	11,18
Zyklus 5	19	5,26	15,77	20	5,00	12,21
Zyklus 6	18	7,41	13,06	20	2,50	8,16
Zyklus 9	19	17,54	26,34	21	2,38	5,98
Zyklus 12	19	6,14	13,85	21	3,97	12,81
Zyklus 15	19	14,04	24,38	20	1,67	7,45
Zyklus 18	18	1,85	5,39	14	7,14	15,63
Zyklus 22	14	3,57	7,10	15	5,56	13,61
Zyklus 26	15	3,33	6,90	14	3,57	9,65
Zyklus 30	11	0,00	0,00	10	5,00	15,81
Zyklus 34	6	8,33	13,94	3	0,00	0,00
End of treatment	20	8,33	19,87	19	2,63	8,36

Abkürzungen: *EORTC QLQ-C30*: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (*Standard Deviation*).

Quelle: (56)

Zu Zyklus 1 liegt der Mittelwert des Endpunktes *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Übelkeit und Erbrechen* im Behandlungsarm bei 6,14 und im Kontrollarm bei 4,76. Der Mittelwert an dem letzten verfügbaren Zeitpunkt beider Arme zu End of treatment liegt im Behandlungsarm bei 8,33 und im Kontrollarm bei 2,63. In der Abbildung 4-14 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Übelkeit und Erbrechen* grafisch dargestellt.

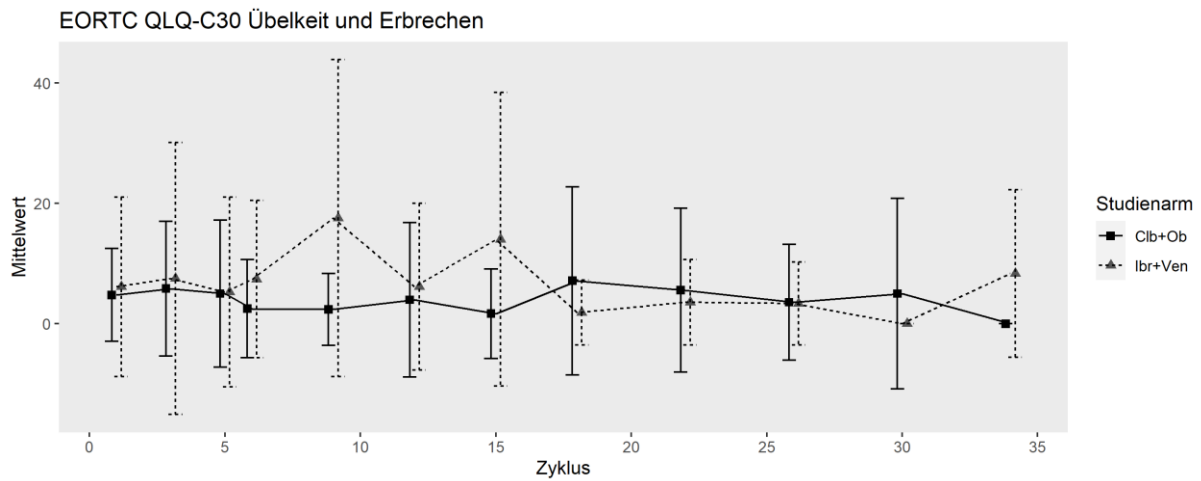


Abbildung 4-14: Verlaufswerte für *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Übelkeit und Erbrechen* für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

Tabelle 4-57: Verlaufswerte für *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Dyspnoe* für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

GLOW	Ibrutinib + Venetoclax			Chlorambucil + Obinutuzumab		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Zyklus 1	19	24,56	29,06	21	11,11	21,94
Zyklus 3	20	13,33	22,69	20	6,67	13,68
Zyklus 5	19	8,77	18,73	20	10,00	19,04
Zyklus 6	18	14,82	23,49	20	20,00	29,420
Zyklus 9	19	26,32	32,54	21	12,70	24,67
Zyklus 12	19	22,81	19,41	21	20,64	28,82
Zyklus 15	19	15,79	23,22	20	18,33	27,52
Zyklus 18	18	16,67	26,20	14	11,91	16,58
Zyklus 22	14	16,67	28,50	15	20,00	24,56
Zyklus 26	15	15,56	24,77	14	16,67	21,68
Zyklus 30	11	15,15	22,92	10	16,67	23,57
Zyklus 34	6	22,22	17,21	3	22,22	19,25
End of treatment	20	16,67	25,36	19	21,05	29,84

Abkürzungen: *EORTC QLQ-C30*: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (*Standard Deviation*).

Quelle: (56)

Zu Zyklus 1 liegt der Mittelwert des Endpunktes *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Dyspnoe* im Behandlungsarm bei 24,56 und im Kontrollarm bei 11,11. Der Mittelwert an dem letzten verfügbaren Zeitpunkt beider Arme zu End of treatment liegt im Behandlungsarm bei 16,67 und im Kontrollarm bei 21,10. In der Abbildung 4-15 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Dyspnoe* grafisch dargestellt.

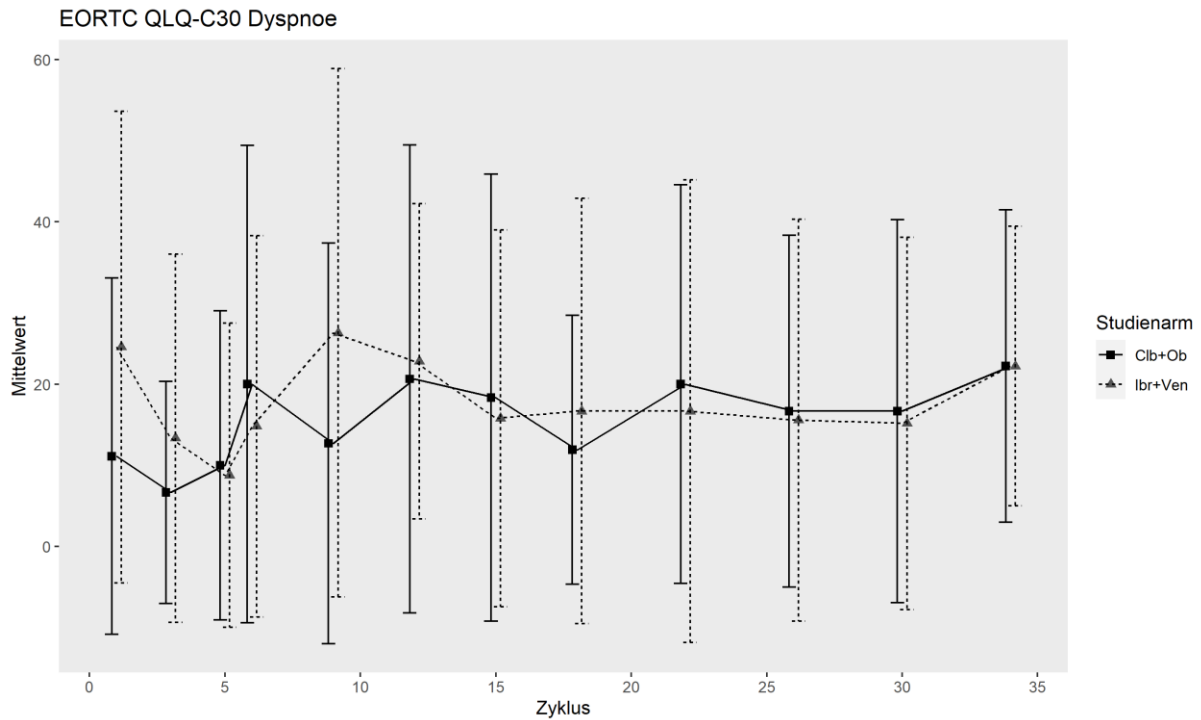


Abbildung 4-15: Verlaufswerte für *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Dyspnoe* für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

Tabelle 4-58: Verlaufswerte für *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Insomnie* für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

GLOW	Ibrutinib + Venetoclax			Chlorambucil + Obinutuzumab		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Zyklus 1	19	26,32	28,50	21	31,75	24,67
Zyklus 3	20	23,33	32,62	20	26,67	23,20
Zyklus 5	19	22,81	36,94	20	18,33	25,31
Zyklus 6	18	27,78	34,77	20	20,00	19,94
Zyklus 9	19	26,32	34,39	21	17,46	22,66
Zyklus 12	19	26,32	28,50	21	23,81	26,13
Zyklus 15	19	29,83	34,95	20	15,00	20,16
Zyklus 18	18	27,78	38,35	14	16,67	21,68
Zyklus 22	14	23,81	30,46	15	33,33	25,20
Zyklus 26	15	17,78	33,01	14	23,81	24,21
Zyklus 30	11	12,12	22,47	10	16,67	23,57
Zyklus 34	6	16,67	27,89	3	33,33	57,74
End of treatment	20	23,33	30,78	19	21,05	19,91

Abkürzungen: *EORTC QLQ-C30*: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (*Standard Deviation*).

Quelle: (56)

Zu Zyklus 1 liegt der Mittelwert des Endpunktes *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Insomnie* im Behandlungsarm bei 26,32 und im Kontrollarm bei 31,75. Der Mittelwert an dem letzten verfügbaren Zeitpunkt beider Arme zu End of treatment liegt im Behandlungsarm bei 23,33 und im Kontrollarm bei 21,10. In der Abbildung 4-16 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Insomnie* grafisch dargestellt.

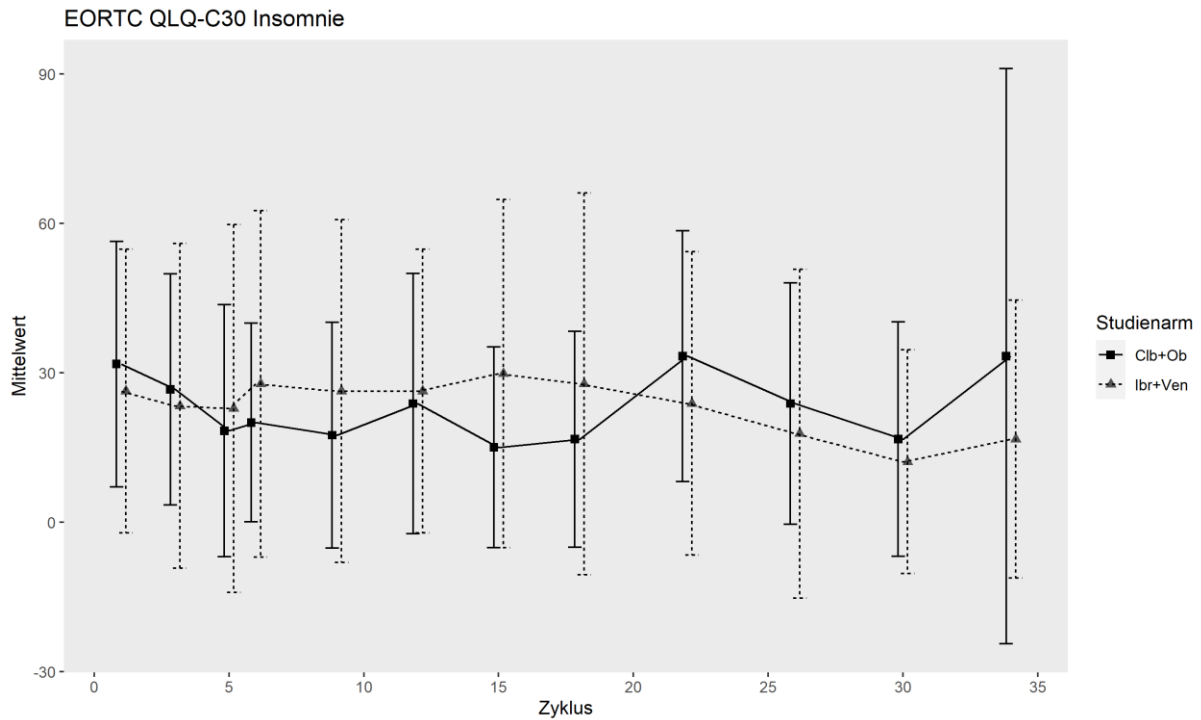


Abbildung 4-16: Verlaufswerte für *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Insomnie* für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

Tabelle 4-59: Verlaufswerte für *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Appetitlosigkeit* für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

GLOW	Ibrutinib + Venetoclax			Chlorambucil + Obinutuzumab		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Zyklus 1	19	7,02	13,962	21	9,52	15,43
Zyklus 3	20	11,67	16,31	20	3,33	10,26
Zyklus 5	19	10,53	19,41	20	6,67	17,44
Zyklus 6	18	11,11	22,87	20	5,00	12,21
Zyklus 9	19	26,32	37,81	21	4,76	11,95
Zyklus 12	19	12,28	19,91	21	0,00	0,00
Zyklus 15	19	14,04	25,62	20	0,00	0,00
Zyklus 18	18	3,70	10,78	14	4,76	12,11
Zyklus 22	14	2,38	8,91	15	2,22	8,61
Zyklus 26	15	6,67	13,80	14	7,14	14,19
Zyklus 30	11	3,03	10,05	10	3,33	10,54
Zyklus 34	6	5,56	13,61	3	0,00	0,00
End of treatment	20	8,33	23,88	19	5,26	12,49

Abkürzungen: *EORTC QLQ-C30*: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (*Standard Deviation*).

Quelle: (56)

Zu Zyklus 1 liegt der Mittelwert des Endpunktes *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Appetitlosigkeit* im Behandlungsarm bei 7,02 und im Kontrollarm bei 9,52. Der Mittelwert an dem letzten verfügbaren Zeitpunkt beider Arme zu End of treatment liegt im Behandlungsarm bei 8,33 und im Kontrollarm bei 5,26. In der Abbildung 4-17 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Appetitlosigkeit* grafisch dargestellt.

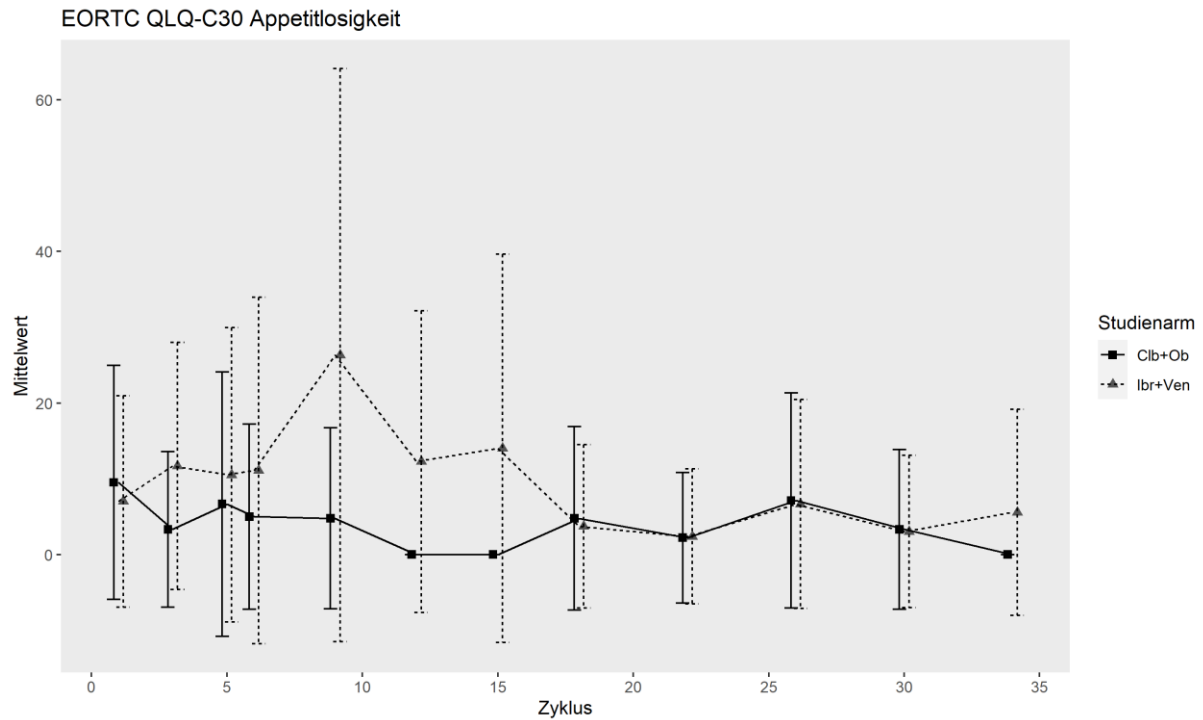


Abbildung 4-17: Verlaufswerte für *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Appetitlosigkeit* für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

Tabelle 4-60: Verlaufswerte für *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Obstipation* für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

GLOW	Ibrutinib + Venetoclax			Chlorambucil + Obinutuzumab		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Zyklus 1	19	10,53	22,37	21	4,76	15,94
Zyklus 3	20	11,67	24,84	20	6,67	17,44
Zyklus 5	19	10,53	19,41	20	1,67	7,45
Zyklus 6	18	9,26	19,15	20	10,00	19,04
Zyklus 9	19	8,77	21,78	21	4,76	11,95
Zyklus 12	19	3,51	10,51	21	1,59	7,27
Zyklus 15	19	8,77	24,45	20	0,00	0,00
Zyklus 18	18	5,56	12,78	14	4,76	12,11
Zyklus 22	14	11,91	21,11	15	6,67	13,80
Zyklus 26	15	8,89	19,79	14	2,38	8,91
Zyklus 30	11	9,09	15,57	10	3,33	10,54
Zyklus 34	6	5,56	13,61	3	0,00	0,00
End of treatment	20	8,33	23,88	19	10,53	19,41

Abkürzungen: *EORTC QLQ-C30*: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (*Standard Deviation*).

Quelle: (56)

Zu Zyklus 1 liegt der Mittelwert des Endpunktes *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Obstipation* im Behandlungsarm bei 10,53 und im Kontrollarm bei 4,76. Der Mittelwert an dem letzten verfügbaren Zeitpunkt beider Arme zu End of treatment liegt im Behandlungsarm bei 8,33 und im Kontrollarm bei 10,53. In der Abbildung 4-18 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Obstipation* grafisch dargestellt.

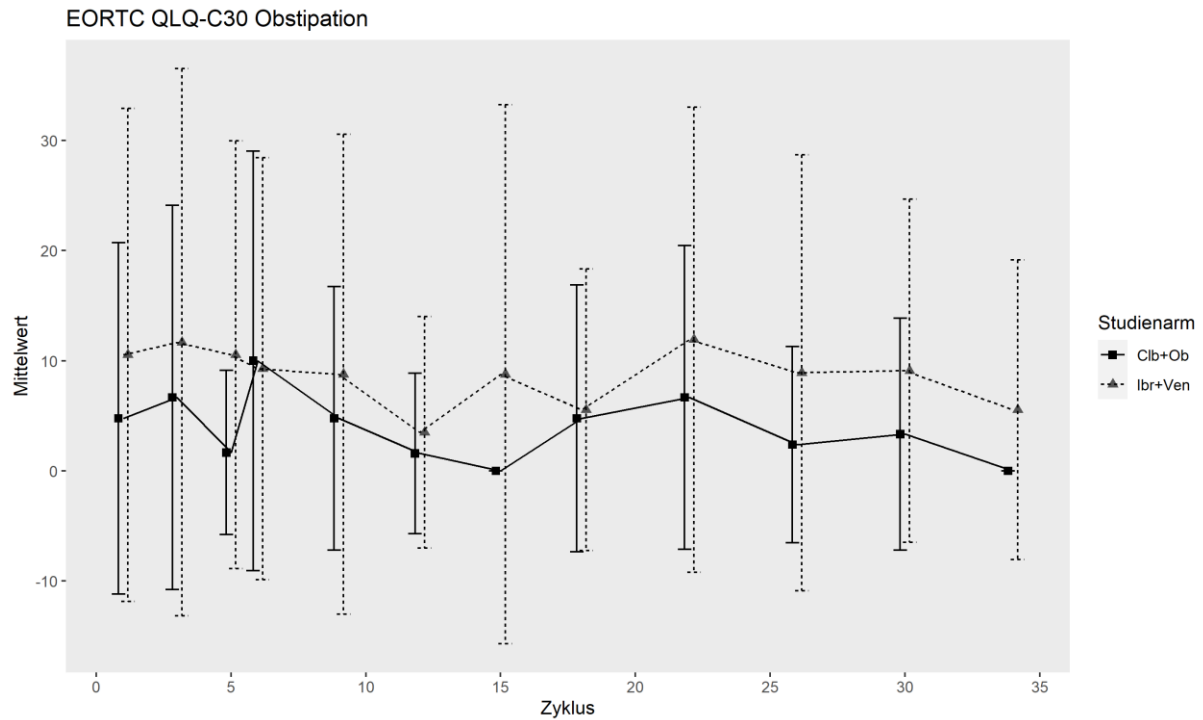


Abbildung 4-18: Verlaufswerte für *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Obstipation* für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

Tabelle 4-61: Verlaufswerte für *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Diarrhoe* für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

GLOW	Ibrutinib + Venetoclax			Chlorambucil + Obinutuzumab		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Zyklus 1	19	10,53	22,37	21	4,76	11,95
Zyklus 3	20	10,00	21,90	20	8,33	18,34
Zyklus 5	19	17,54	32,14	20	1,67	7,45
Zyklus 6	18	25,92	31,43	20	1,67	7,45
Zyklus 9	19	36,84	39,90	21	0,00	0,00
Zyklus 12	19	24,56	31,12	21	1,59	7,27
Zyklus 15	19	28,07	33,82	20	1,67	7,45
Zyklus 18	18	5,56	12,78	14	7,14	26,73
Zyklus 22	14	4,76	12,11	15	2,22	8,61
Zyklus 26	15	4,44	11,73	14	0,00	0,00
Zyklus 30	11	15,15	31,14	10	3,33	10,54
Zyklus 34	6	11,11	17,21	3	0,00	0,00
End of treatment	20	23,33	32,62	19	1,75	7,65

Abkürzungen: *EORTC QLQ-C30*: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (*Standard Deviation*).

Quelle: (56)

Zu Zyklus 1 liegt der Mittelwert des Endpunktes *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Diarrhoe* im Behandlungsarm bei 10,53 und im Kontrollarm bei 4,76. Der Mittelwert an dem letzten verfügbaren Zeitpunkt beider Arme zu End of treatment liegt im Behandlungsarm bei 23,33 und im Kontrollarm bei 1,75. In der Abbildung 4-19 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Diarrhoe* grafisch dargestellt.

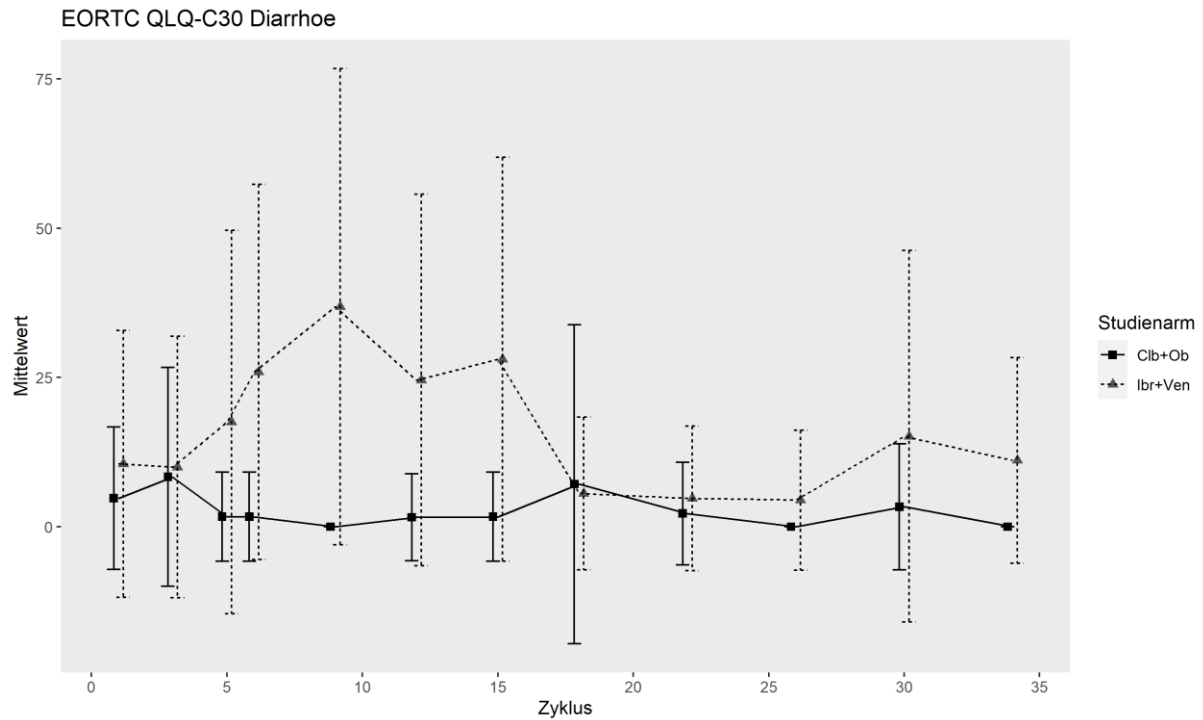


Abbildung 4-19: Verlaufswerte für *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Diarrhoe* für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

Tabelle 4-62: Verlaufswerte für *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Finanzielle Schwierigkeiten* für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

GLOW	Ibrutinib + Venetoclax			Chlorambucil + Obinutuzumab		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Zyklus 1	19	5,26	12,49	21	6,35	17,06
Zyklus 3	20	5,00	12,21	20	10,00	24,42
Zyklus 5	19	5,26	12,49	20	15,00	27,52
Zyklus 6	18	5,56	17,15	20	16,67	29,62
Zyklus 9	19	8,77	18,73	21	7,94	20,83
Zyklus 12	19	8,77	21,78	21	12,70	28,82
Zyklus 15	19	7,02	17,84	20	3,33	10,26
Zyklus 18	18	3,70	10,78	14	9,52	27,51
Zyklus 22	14	4,76	12,11	15	8,89	19,79
Zyklus 26	15	6,67	13,80	14	14,29	28,39
Zyklus 30	11	3,03	10,05	10	13,33	32,20
Zyklus 34	6	11,11	17,21	3	11,11	19,25
End of treatment	20	5,00	16,31	19	19,30	30,05

Abkürzungen: *EORTC QLQ-C30*: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (*Standard Deviation*).

Quelle: (56)

Zu Zyklus 1 liegt der Mittelwert des Endpunktes *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Finanzielle Schwierigkeiten* im Behandlungsarm bei 5,26 und im Kontrollarm bei 6,35. Der Mittelwert an dem letzten verfügbaren Zeitpunkt beider Arme zu End of treatment liegt im Behandlungsarm bei 5,0 und im Kontrollarm bei 19,30. In der Abbildung 4-20 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Finanzielle Schwierigkeiten* grafisch dargestellt.

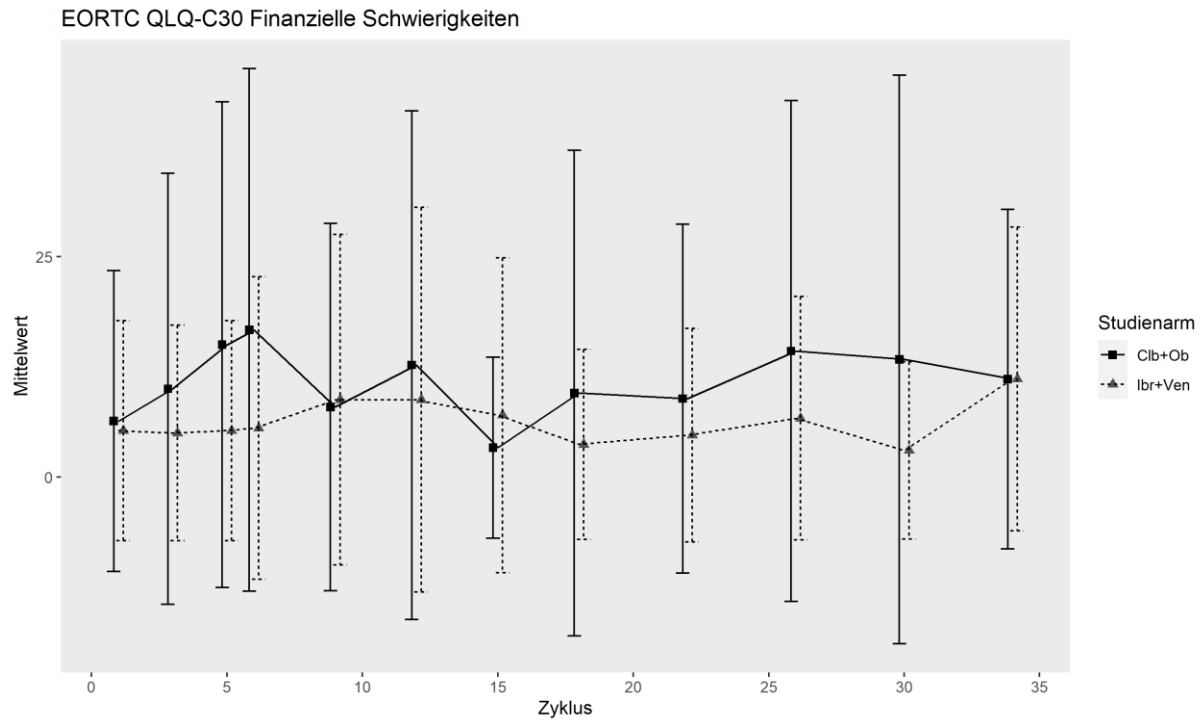


Abbildung 4-20: Verlaufswerte für EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Finanzielle Schwierigkeiten für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

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

4.3.1.3.1.6.2 Morbidität – EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – ResponderanalysenTabelle 4-63: Ergebnisse für *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Verbesserung* für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

Studie	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 10								
Appetitlosigkeit								
GLOW	2/23 (8,7%)	NA [NA; NA]	5/24 (20,8%)	NA [3,71; NA]	0,36 [0,06; 2,09] p=0,2477	0,42 [0,09; 1,94] p=0,2652	-12,10% [-32,10%; 7,80%] p=0,2322	0,45 [0,09; 2,33] p=0,3424
Obstipation								
GLOW	4/23 (17,4%)	NA [11,30; NA]	1/24 (4,2%)	NA [NA; NA]	4,84 [0,50; 47,06] p=0,1459	4,17 [0,50; 34,61] p=0,1855	13,20% [-4,20%; 30,70%] p=0,1370	5,15 [0,58; 46,14] p=0,1425
Diarrhoe								
GLOW	3/23 (13,0%)	NA [NA; NA]	3/24 (12,5%)	NA [NA; NA]	1,05 [0,19; 5,83] p=0,9560	1,04 [0,23; 4,65] p=0,9555	0,50% [-18,50%; 19,60%] p=0,9555	1,25 [0,25; 6,22] p=0,7814
Dyspnoe								
GLOW	9/23 (39,1%)	17,12 [2,56; NA]	4/24 (16,7%)	NA [NA; NA]	3,21 [0,82; 12,54] p=0,0886	2,35 [0,84; 6,57] p=0,1042	22,50% [-2,40%; 47,40%] p=0,0770	3,25 [1,00; 10,56] p=0,0503
Fatigue								
GLOW	13/23 (56,5%)	3,75 [1,91; 8,12]	15/24 (62,5%)	3,76 [2,10; 12,03]	0,78 [0,24; 2,51] p=0,6796	0,90 [0,56; 1,45] p=0,6775	-6,00% [-34,00%; 22,10%] p=0,6759	1,11 [0,53; 2,35] p=0,7759

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

Studie	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Finanzielle Schwierigkeiten								
GLOW	1/23 (4,3%)	NA [NA; NA]	3/24 (12,5%)	NA [NA; NA]	0,32 [0,03; 3,31] p=0,3219	0,35 [0,04; 3,11] p=0,3445	-8,20% [-23,80%; 7,50%] p=0,3069	0,36 [0,04; 3,48] p=0,3791
Übelkeit und Erbrechen								
GLOW	3/23 (13,0%)	NA [NA; NA]	5/24 (20,8%)	NA [6,01; NA]	0,57 [0,12; 2,72] p=0,4822	0,63 [0,17; 2,33] p=0,4843	-7,80% [-29,10%; 13,50%] p=0,4734	0,75 [0,18; 3,13] p=0,6918
Schmerz								
GLOW	8/23 (34,8%)	NA [1,97; NA]	9/24 (37,5%)	NA [2,37; NA]	0,89 [0,27; 2,93] p=0,8479	0,93 [0,43; 1,99] p=0,8465	-2,70% [-30,20%; 24,70%] p=0,8462	1,10 [0,42; 2,85] p=0,8447
Insomnie								
GLOW	7/23 (30,4%)	NA [3,02; NA]	12/24 (50,0%)	8,71 [2,37; NA]	0,44 [0,13; 1,45] p=0,1765	0,61 [0,29; 1,27] p=0,1862	-19,60% [-47,00%; 7,90%] p=0,1625	0,64 [0,25; 1,63] p=0,3463

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

Studie	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Anhaltende Verbesserung ≥ Schwellenwert 10								
Appetitlosigkeit								
GLOW	2/23 (8,7%)	NA [NA; NA]	4/24 (16,7%)	NA [27,43; NA]	0,48 [0,08; 2,89] p=0,4180	0,52 [0,11; 2,58] p=0,4249	-8,00% [-26,80%; 10,90%] p=0,4069	0,49 [0,09; 2,69] p=0,4117
Obstipation								
GLOW	2/23 (8,7%)	NA [NA; NA]	1/24 (4,2%)	NA [NA; NA]	2,19 [0,18; 25,96] p=0,5299	2,09 [0,20; 21,48] p=0,5362	4,50% [-9,50%; 18,50%] p=0,5266	2,16 [0,20; 23,84] p=0,5307
Diarrhoe								
GLOW	1/23 (4,3%)	NA [NA; NA]	3/24 (12,5%)	NA [NA; NA]	0,32 [0,03; 3,31] p=0,3219	0,35 [0,04; 3,11] p=0,3445	-8,20% [-23,80%; 7,50%] p=0,3069	0,38 [0,04; 3,61] p=0,3965
Dyspnoe								
GLOW	5/23 (21,7%)	NA [23,95; NA]	2/24 (8,3%)	NA [NA; NA]	3,06 [0,53; 17,66] p=0,2017	2,61 [0,56; 12,13] p=0,2214	13,40% [-6,80%; 33,60%] p=0,1925	2,53 [0,49; 13,08] p=0,2673
Fatigue								
GLOW	11/23 (47,8%)	27,53 [15,44; NA]	9/24 (37,5%)	NA [8,67; NA]	1,53 [0,48; 4,89] p=0,4789	1,27 [0,65; 2,49] p=0,4768	10,30% [-17,80%; 38,50%] p=0,4720	1,19 [0,49; 2,87] p=0,7001

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

Studie	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Finanzielle Schwierigkeiten								
GLOW	1/23 (4,3%)	NA [NA; NA]	2/24 (8,3%)	NA [NA; NA]	0,50 [0,04; 5,92] p=0,5804	0,52 [0,05; 5,37] p=0,5844	-4,00% [-17,80%; 9,90%] p=0,5727	0,48 [0,04; 5,33] p=0,5508
Übelkeit und Erbrechen								
GLOW	2/23 (8,7%)	NA [NA; NA]	4/24 (16,7%)	NA [24,11; NA]	0,48 [0,08; 2,89] p=0,4180	0,52 [0,11; 2,58] p=0,4249	-8,00% [-26,80%; 10,90%] p=0,4069	0,48 [0,09; 2,62] p=0,3952
Schmerz								
GLOW	5/23 (21,7%)	NA [23,72; NA]	4/24 (16,7%)	NA [31,31; NA]	1,39 [0,32; 5,99] p=0,6621	1,30 [0,40; 4,26] p=0,6600	5,10% [-17,40%; 27,60%] p=0,6587	1,29 [0,34; 4,82] p=0,7051
Insomnie								
GLOW	5/23 (21,7%)	NA [28,09; NA]	7/24 (29,2%)	31,44 [31,44; NA]	0,68 [0,18; 2,54] p=0,5636	0,74 [0,28; 2,02] p=0,5626	-7,40% [-32,20%; 17,40%] p=0,5571	0,66 [0,21; 2,12] p=0,4885

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

Studie	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Bestätigte anhaltende Verbesserung ≥ Schwellenwert 10								
Appetitlosigkeit								
GLOW	2/23 (8,7%)	NA [NA; NA]	3/24 (12,5%)	NA [NA; NA]	0,67 [0,10; 4,41] p=0,6757	0,70 [0,13; 3,79] p=0,6748	-3,80% [-21,30%; 13,70%] p=0,6708	0,70 [0,12; 4,17] p=0,6922
Obstipation								
GLOW	1/23 (4,3%)	NA [NA; NA]	1/24 (4,2%)	NA [NA; NA]	1,04 [0,06; 17,77] p=0,9757	1,04 [0,07; 15,72] p=0,9755	0,20% [-11,40%; 11,70%] p=0,9755	1,15 [0,07; 18,45] p=0,9194
Diarrhoe								
GLOW	1/23 (4,3%)	NA [NA; NA]	3/24 (12,5%)	NA [NA; NA]	0,32 [0,03; 3,31] p=0,3219	0,35 [0,04; 3,11] p=0,3445	-8,20% [-23,80%; 7,50%] p=0,3069	0,38 [0,04; 3,61] p=0,3965
Dyspnoe								
GLOW	3/23 (13,0%)	NA [NA; NA]	2/24 (8,3%)	NA [NA; NA]	1,65 [0,25; 10,91] p=0,6045	1,56 [0,29; 8,53] p=0,6045	4,70% [-12,90%; 22,40%] p=0,6010	1,54 [0,26; 9,26] p=0,6363
Fatigue								
GLOW	10/23 (43,5%)	27,63 [15,44; NA]	7/24 (29,2%)	NA [8,67; NA]	1,87 [0,56; 6,24] p=0,3126	1,49 [0,68; 3,25] p=0,3147	14,30% [-12,90%; 41,50%] p=0,3028	1,42 [0,54; 3,75] p=0,4738

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

Studie	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Finanzielle Schwierigkeiten								
GLOW	0/23 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/24 (8,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-8,30% [-19,40%; 2,70%] p=0,1396	NA [NA; NA] p=0,9977
Übelkeit und Erbrechen								
GLOW	2/23 (8,7%)	NA [NA; NA]	4/24 (16,7%)	NA [24,11; NA]	0,48 [0,08; 2,89] p=0,4180	0,52 [0,11; 2,58] p=0,4249	-8,00% [-26,80%; 10,90%] p=0,4069	0,48 [0,09; 2,62] p=0,3952
Schmerz								
GLOW	4/23 (17,4%)	NA [NA; NA]	2/24 (8,3%)	NA [NA; NA]	2,32 [0,38; 14,08] p=0,3574	2,09 [0,42; 10,32] p=0,3669	9,10% [-10,00%; 28,10%] p=0,3509	2,02 [0,37; 11,09] p=0,4160
Insomnie								
GLOW	2/23 (8,7%)	NA [NA; NA]	6/24 (25,0%)	NA [NA; NA]	0,29 [0,05; 1,59] p=0,1413	0,35 [0,08; 1,55] p=0,1661	-16,30% [-37,10%; 4,50%] p=0,1245	0,33 [0,07; 1,65] p=0,1781
<p>a: Analyse-Population: Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status).</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.</p> <p>d: 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 + Venetoclax an.</p> <p>Abkürzungen: <i>EORTC QLQ-C30</i>: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; MCID: Minimaler klinisch bedeutsamer Unterschied (<i>Minimal Clinically Important Difference</i>); N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: versus.</p> <p>Quelle: (56, 58, 60)</p>								

Erste Verbesserung \geq Schwellenwert 10

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Appetitlosigkeit – Erste Verbesserung \geq Schwellenwert 10* im Behandlungsarm 2 Ereignisse (8,7%) und im Kontrollarm 5 Ereignisse (20,8%). 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=0,45 [0,09; 2,33]; p=0,3424).

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Obstipation – Erste Verbesserung \geq Schwellenwert 10* im Behandlungsarm 4 Ereignisse (17,4%) und im Kontrollarm 1 Ereignis (4,2%). 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=5,15 [0,58; 46,14]; p=0,1425).

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Diarrhoe – Erste Verbesserung \geq Schwellenwert 10* im Behandlungsarm 3 Ereignisse (13,0%) und im Kontrollarm 3 Ereignisse (12,5%). 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=1,25 [0,25; 6,22]; p=0,7814).

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Dyspnoe – Erste Verbesserung \geq Schwellenwert 10* im Behandlungsarm 9 Ereignisse (39,1%) und im Kontrollarm 4 Ereignisse (16,7%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 17,12 Monate im Behandlungsarm und wird im Kontrollarm nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=3,25 [1,00; 10,56]; p=0,0503).

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Fatigue – Erste Verbesserung \geq Schwellenwert 10* im Behandlungsarm 13 Ereignisse (56,5%) und im Kontrollarm 15 Ereignisse (62,5%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 3,75 Monate im Behandlungsarm und 3,76 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,11 [0,53; 2,35]; p=0,7759).

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Finanzielle Schwierigkeiten – Erste Verbesserung \geq Schwellenwert 10* im Behandlungsarm 1 Ereignis (4,3%) und im Kontrollarm 3 Ereignisse (12,5%). 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=0,36 [0,04; 3,48]; p=0,3791).

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Übelkeit und Erbrechen – Erste Verbesserung \geq Schwellenwert 10* im Behandlungsarm 3 Ereignisse (13,0%) und im Kontrollarm 5 Ereignisse (20,8%). 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=0,75 [0,18; 3,13]; p=0,6918).

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schmerz – Erste Verbesserung \geq Schwellenwert 10* im Behandlungsarm 8 Ereignisse (34,8%) und im Kontrollarm 9 Ereignisse (37,5%). 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=1,10 [0,42; 2,85]; p=0,8447).

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Insomnie – Erste Verbesserung \geq Schwellenwert 10* im Behandlungsarm 7 Ereignisse (30,4%) und im Kontrollarm 12 Ereignisse (50,0%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 8,71 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,64 [0,25; 1,63]; p=0,3463).

Anhaltende Verbesserung \geq Schwellenwert 10

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Appetitlosigkeit – Anhaltende Verbesserung \geq Schwellenwert 10* im Behandlungsarm 2 Ereignisse (8,7%) und im Kontrollarm 4 Ereignisse (16,7%). 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=0,49 [0,09; 2,69]; p=0,4117).

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Obstipation – Anhaltende Verbesserung \geq Schwellenwert 10* im Behandlungsarm 2 Ereignisse (8,7%) und im Kontrollarm 1 Ereignis (4,2%). 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=2,16 [0,20; 23,84]; p=0,5307).

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Diarrhoe – Anhaltende Verbesserung \geq Schwellenwert 10* im Behandlungsarm 1 Ereignis (4,3%) und im Kontrollarm 3 Ereignisse (12,5%). 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=0,38 [0,04; 3,61]; p=0,3965).

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Dyspnoe – Anhaltende Verbesserung \geq Schwellenwert 10* im Behandlungsarm 5 Ereignisse (21,7%) und im Kontrollarm 2 Ereignisse (8,3%). 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=2,53 [0,49; 13,08]; p=0,2673).

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Fatigue – Anhaltende Verbesserung \geq Schwellenwert 10* im Behandlungsarm 11 Ereignisse (47,8%) und im Kontrollarm 9 Ereignisse (37,5%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 27,53 Monate im Behandlungsarm und wird im Kontrollarm nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,19 [0,49; 2,87]; p=0,7001).

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Finanzielle Schwierigkeiten – Anhaltende Verbesserung \geq Schwellenwert 10* im Behandlungsarm 1 Ereignis (4,3%) und im Kontrollarm 2 Ereignisse (8,3%). 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=0,48 [0,04; 5,33]; p=0,5508).

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Übelkeit und Erbrechen – Anhaltende Verbesserung \geq Schwellenwert 10* im Behandlungsarm 2 Ereignisse (8,7%) und im Kontrollarm 4 Ereignisse (16,7%). 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=0,48 [0,09; 2,62]; p=0,3952).

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schmerz – Anhaltende Verbesserung \geq Schwellenwert 10* im Behandlungsarm 5 Ereignisse (21,7%) und im Kontrollarm 4 Ereignisse (16,7%). 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=1,29 [0,34; 4,82]; p=0,7051).

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Insomnie – Anhaltende Verbesserung \geq Schwellenwert 10* im Behandlungsarm 5 Ereignisse (21,7%) und im Kontrollarm 7 Ereignisse (29,2%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 31,44 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,66 [0,21; 2,12]; p=0,4885).

Bestätigte anhaltende Verbesserung \geq Schwellenwert 10

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Appetitlosigkeit – Bestätigte anhaltende Verbesserung \geq Schwellenwert 10* im Behandlungsarm 2 Ereignisse (8,7%) und im Kontrollarm 3 Ereignisse (12,5%). 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=0,70 [0,12; 4,17]; p=0,6922).

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Obstipation – Bestätigte anhaltende Verbesserung \geq Schwellenwert 10* im Behandlungsarm 1 Ereignis (4,3%) und im Kontrollarm 1 Ereignis (4,2%). 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=1,15 [0,07; 18,45]; p=0,9194).

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Diarrhoe – Bestätigte anhaltende Verbesserung \geq Schwellenwert 10* im Behandlungsarm 1 Ereignis (4,3%) und im Kontrollarm 3 Ereignisse (12,5%). 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=0,38 [0,04; 3,61]; p=0,3965).

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Dyspnoe – Bestätigte anhaltende Verbesserung \geq Schwellenwert 10* im Behandlungsarm 3 Ereignisse (13,0%) und im Kontrollarm 2 Ereignisse (8,3%). 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=1,54 [0,26; 9,26]; p=0,6363).

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Fatigue – Bestätigte anhaltende Verbesserung \geq Schwellenwert 10* im Behandlungsarm 10 Ereignisse (43,5%) und im Kontrollarm 7 Ereignisse (29,2%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 27,63 Monate im Behandlungsarm und wird im Kontrollarm nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,42 [0,54; 3,75]; p=0,4738).

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Finanzielle Schwierigkeiten – Bestätigte anhaltende Verbesserung \geq Schwellenwert 10* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0%) und im Kontrollarm 2 Ereignisse (8,3%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Da im Behandlungsarm keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das Hazard Ratio nicht berechnet werden.

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Übelkeit und Erbrechen – Bestätigte anhaltende Verbesserung \geq Schwellenwert 10* im Behandlungsarm 2 Ereignisse (8,7%) und im Kontrollarm 4 Ereignisse (16,7%). 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=0,48 [0,09; 2,62]; p=0,3952).

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schmerz – Bestätigte anhaltende Verbesserung \geq Schwellenwert 10* im Behandlungsarm 4 Ereignisse (17,4%) und im Kontrollarm 2 Ereignisse (8,3%). 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=2,02 [0,37; 11,09]; p=0,4160).

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Insomnie – Bestätigte anhaltende Verbesserung \geq Schwellenwert 10* im Behandlungsarm 2 Ereignisse (8,7%) und im Kontrollarm 6 Ereignisse (25,0%). 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=0,33 [0,07; 1,65]; p=0,1781).

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

Tabelle 4-64: Ergebnisse für *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Verschlechterung* für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

Studie	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10								
Appetitlosigkeit								
GLOW	10/23 (43,5%)	10,97 [2,56; NA]	5/24 (20,8%)	NA [6,77; NA]	2,92 [0,81; 10,56] p=0,0996	2,09 [0,84; 5,18] p=0,1125	22,60% [-3,30%; 48,60%] p=0,0874	2,87 [0,98; 8,40] p=0,0548
Obstipation								
GLOW	7/23 (30,4%)	NA [5,58; NA]	5/24 (20,8%)	NA [8,35; NA]	1,66 [0,44; 6,26] p=0,4553	1,46 [0,54; 3,95] p=0,4553	9,60% [-15,30%; 34,50%] p=0,4489	1,83 [0,58; 5,78] p=0,3008
Diarrhoe								
GLOW	11/23 (47,8%)	8,51 [3,78; NA]	5/24 (20,8%)	NA [13,86; NA]	3,48 [0,97; 12,54] p=0,0534	2,30 [0,94; 5,58] p=0,0669	27,00% [0,90%; 53,10%] p=0,0426	3,11 [1,07; 9,00] p=0,0366
Dyspnoe								
GLOW	8/23 (34,8%)	NA [5,82; NA]	11/24 (45,8%)	13,93 [3,71; NA]	0,63 [0,20; 2,04] p=0,4452	0,76 [0,37; 1,54] p=0,4455	-11,10% [-38,90%; 16,80%] p=0,4369	0,79 [0,32; 1,97] p=0,6185
Fatigue								
GLOW	13/23 (56,5%)	5,82 [1,87; 8,67]	11/24 (45,8%)	6,26 [2,37; NA]	1,54 [0,49; 4,86] p=0,4685	1,23 [0,70; 2,17] p=0,4660	10,70% [-17,70%; 39,10%] p=0,4611	1,75 [0,78; 3,92] p=0,1735

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

Studie	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Finanzielle Schwierigkeiten								
GLOW	6/23 (26,1%)	NA [3,91; NA]	5/24 (20,8%)	NA [6,01; NA]	1,34 [0,35; 5,20] p=0,6740	1,25 [0,44; 3,54] p=0,6717	5,30% [-19,00%; 29,50%] p=0,6706	1,49 [0,45; 4,87] p=0,5140
Übelkeit und Erbrechen								
GLOW	9/23 (39,1%)	13,83 [5,62; NA]	6/24 (25,0%)	NA [13,86; NA]	1,93 [0,55; 6,71] p=0,3041	1,56 [0,66; 3,70] p=0,3073	14,10% [-12,30%; 40,50%] p=0,2945	2,17 [0,77; 6,12] p=0,1443
Schmerz								
GLOW	11/23 (47,8%)	11,30 [3,91; NA]	13/24 (54,2%)	16,62 [3,94; 27,86]	0,78 [0,25; 2,44] p=0,6672	0,88 [0,50; 1,55] p=0,6651	-6,30% [-34,90%; 22,20%] p=0,6632	1,11 [0,50; 2,49] p=0,7900
Insomnie								
GLOW	9/23 (39,1%)	14,09 [3,75; NA]	10/24 (41,7%)	31,38 [2,37; NA]	0,90 [0,28; 2,89] p=0,8609	0,94 [0,47; 1,88] p=0,8595	-2,50% [-30,60%; 25,50%] p=0,8593	1,01 [0,41; 2,48] p=0,9883

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

Studie	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Anhaltende Verschlechterung \geq Schwellenwert 10								
Appetitlosigkeit								
GLOW	2/23 (8,7%)	NA [NA; NA]	2/24 (8,3%)	NA [NA; NA]	1,05 [0,14; 8,13] p=0,9649	1,04 [0,16; 6,80] p=0,9645	0,40% [-15,60%; 16,30%] p=0,9645	1,11 [0,16; 7,90] p=0,9159
Obstipation								
GLOW	2/23 (8,7%)	NA [31,08; NA]	1/24 (4,2%)	NA [NA; NA]	2,19 [0,18; 25,96] p=0,5299	2,09 [0,20; 21,48] p=0,5362	4,50% [-9,50%; 18,50%] p=0,5266	1,78 [0,16; 19,87] p=0,6401
Diarrhoe								
GLOW	2/23 (8,7%)	NA [27,53; NA]	1/24 (4,2%)	NA [NA; NA]	2,19 [0,18; 25,96] p=0,5299	2,09 [0,20; 21,48] p=0,5362	4,50% [-9,50%; 18,50%] p=0,5266	1,63 [0,15; 18,08] p=0,6891
Dyspnoe								
GLOW	4/23 (17,4%)	NA [31,15; NA]	6/24 (25,0%)	NA [31,31; NA]	0,63 [0,15; 2,61] p=0,5285	0,70 [0,23; 2,15] p=0,5285	-7,60% [-30,80%; 15,60%] p=0,5211	0,68 [0,19; 2,42] p=0,5551
Fatigue								
GLOW	1/23 (4,3%)	NA [NA; NA]	2/24 (8,3%)	NA [NA; NA]	0,50 [0,04; 5,92] p=0,5804	0,52 [0,05; 5,37] p=0,5844	-4,00% [-17,80%; 9,90%] p=0,5727	0,54 [0,05; 5,96] p=0,6153
Finanzielle Schwierigkeiten								
GLOW	3/23 (13,0%)	NA [NA; NA]	0/24 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	13,00% [-0,70%; 26,80%] p=0,0632	NA [NA; NA] NA

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

Studie	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Übelkeit und Erbrechen								
GLOW	1/23 (4,3%)	NA [31,08; NA]	1/24 (4,2%)	NA [NA; NA]	1,04 [0,06; 17,77] p=0,9757	1,04 [0,07; 15,72] p=0,9755	0,20% [-11,40%; 11,70%] p=0,9755	0,77 [0,05; 12,35] p=0,8515
Schmerz								
GLOW	6/23 (26,1%)	NA [23,95; NA]	8/24 (33,3%)	31,28 [23,89; NA]	0,71 [0,20; 2,49] p=0,5911	0,78 [0,32; 1,91] p=0,5896	-7,20% [-33,30%; 18,80%] p=0,5854	0,75 [0,26; 2,16] p=0,5927
Insomnie								
GLOW	3/23 (13,0%)	NA [NA; NA]	3/24 (12,5%)	NA [31,31; NA]	1,05 [0,19; 5,83] p=0,9560	1,04 [0,23; 4,65] p=0,9555	0,50% [-18,50%; 19,60%] p=0,9555	1,14 [0,23; 5,68] p=0,8693
Bestätigte anhaltende Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10								
Appetitlosigkeit								
GLOW	1/23 (4,3%)	NA [NA; NA]	0/24 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,30% [-4,00%; 12,70%] p=0,3065	NA [NA; NA] NA
Obstipation								
GLOW	1/23 (4,3%)	NA [NA; NA]	1/24 (4,2%)	NA [NA; NA]	1,04 [0,06; 17,77] p=0,9757	1,04 [0,07; 15,72] p=0,9755	0,20% [-11,40%; 11,70%] p=0,9755	1,01 [0,06; 16,31] p=0,9920
Diarrhoe								
GLOW	0/23 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/24 (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

Studie	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Dyspnoe								
GLOW	2/23 (8,7%)	NA [NA; NA]	4/24 (16,7%)	NA [NA; NA]	0,48 [0,08; 2,89] p=0,4180	0,52 [0,11; 2,58] p=0,4249	-8,00% [-26,80%; 10,90%] p=0,4069	0,52 [0,09; 2,82] p=0,4448
Fatigue								
GLOW	0/23 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/24 (4,2%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-4,20% [-12,20%; 3,80%] p=0,3070	NA [NA; NA] p=0,9984
Finanzielle Schwierigkeiten								
GLOW	2/23 (8,7%)	NA [NA; NA]	0/24 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	8,70% [-2,80%; 20,20%] p=0,1389	NA [NA; NA] NA
Übelkeit und Erbrechen								
GLOW	0/23 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/24 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA
Schmerz								
GLOW	3/23 (13,0%)	NA [NA; NA]	4/24 (16,7%)	NA [24,11; NA]	0,75 [0,15; 3,79] p=0,7301	0,78 [0,20; 3,12] p=0,7284	-3,60% [-23,90%; 16,70%] p=0,7264	0,78 [0,17; 3,49] p=0,7458
Insomnie								
GLOW	2/23 (8,7%)	NA [NA; NA]	0/24 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	8,70% [-2,80%; 20,20%] p=0,1389	NA [NA; NA] NA

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

Studie	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
<p>a: Analyse-Population: Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status).</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.</p> <p>d: 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 + Venetoclax an.</p> <p>Abkürzungen: <i>EORTC QLQ-C30</i>: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; MCID: Minimaler klinisch bedeutsamer Unterschied (<i>Minimal Clinically Important Difference</i>); N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: versus.</p> <p>Quelle: (56, 58, 60)</p>								

Erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 10

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Appetitlosigkeit – Erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 10* im Behandlungsarm 10 Ereignisse (43,5%) und im Kontrollarm 5 Ereignisse (20,8%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 10,97 Monate im Behandlungsarm und wird im Kontrollarm nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,87 [0,98; 8,40]; p=0,0548).

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Obstipation – Erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 10* im Behandlungsarm 7 Ereignisse (30,4%) und im Kontrollarm 5 Ereignisse (20,8%). 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=1,83 [0,58; 5,78]; p=0,3008).

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Diarrhoe – Erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 10* im Behandlungsarm 11 Ereignisse (47,8%) und im Kontrollarm 5 Ereignisse (20,8%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 8,51 Monate im Behandlungsarm und wird im Kontrollarm nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten des Behandlungsarmes (HR=3,11 [1,07; 9,00]; p=0,0366).

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Dyspnoe – Erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 10* im Behandlungsarm 8 Ereignisse (34,8%) und im Kontrollarm 11 Ereignisse (45,8%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 13,93 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,79 [0,32; 1,97]; p=0,6185).

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Fatigue – Erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 10* im Behandlungsarm 13 Ereignisse (56,5%) und im Kontrollarm 11 Ereignisse (45,8%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 5,82 Monate im Behandlungsarm und 6,26 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,75 [0,78; 3,92]; p=0,1735).

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Finanzielle Schwierigkeiten – Erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 10* im Behandlungsarm 6 Ereignisse (26,1%) und im Kontrollarm 5 Ereignisse (20,8%). 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=1,49 [0,45; 4,87]; p=0,5140).

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Übelkeit und Erbrechen – Erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 10* im Behandlungsarm 9 Ereignisse (39,1%) und im Kontrollarm 6 Ereignisse (25,0%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 13,83 Monate im Behandlungsarm und wird im Kontrollarm nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,17 [0,77; 6,12]; p=0,1443).

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schmerz – Erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 10* im Behandlungsarm 11 Ereignisse (47,8%) und im Kontrollarm 13 Ereignisse (54,2%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 11,30 Monate im Behandlungsarm und 16,62 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,11 [0,50; 2,49]; p=0,7900).

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Insomnie – Erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 10* im Behandlungsarm 9 Ereignisse (39,1%) und im Kontrollarm 10 Ereignisse (41,7%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 14,09 Monate im Behandlungsarm und 31,38 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,01 [0,41; 2,48]; p=0,9883).

Anhaltende Verschlechterung \geq Schwellenwert 10

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Appetitlosigkeit – Anhaltende Verschlechterung \geq Schwellenwert 10* im Behandlungsarm 2 Ereignisse (8,7%) und im Kontrollarm 2 Ereignisse (8,3%). 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=1,11 [0,16; 7,90]; p=0,9159).

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Obstipation – Anhaltende Verschlechterung \geq Schwellenwert 10* im Behandlungsarm 2 Ereignisse (8,7%) und im Kontrollarm 1 Ereignis (4,2%). 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=1,78 [0,16; 19,87]; p=0,6401).

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Diarrhoe – Anhaltende Verschlechterung \geq Schwellenwert 10* im Behandlungsarm 2 Ereignisse (8,7%) und im Kontrollarm 1 Ereignis (4,2%). 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=1,63 [0,15; 18,08]; p=0,6891).

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Dyspnoe – Anhaltende Verschlechterung \geq Schwellenwert 10* im Behandlungsarm 4 Ereignisse (17,4%) und im Kontrollarm 6 Ereignisse (25,0%). 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=0,68 [0,19; 2,42]; p=0,5551).

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Fatigue – Anhaltende Verschlechterung* \geq *Schwellenwert 10* im Behandlungsarm 1 Ereignis (4,3%) und im Kontrollarm 2 Ereignisse (8,3%). 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=0,54 [0,05; 5,96]; p=0,6153).

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Finanzielle Schwierigkeiten – Anhaltende Verschlechterung* \geq *Schwellenwert 10* im Behandlungsarm 3 Ereignisse (13,0%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Da im Kontrollarm keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das Hazard Ratio nicht berechnet werden.

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Übelkeit und Erbrechen – Anhaltende Verschlechterung* \geq *Schwellenwert 10* im Behandlungsarm 1 Ereignis (4,3%) und im Kontrollarm 1 Ereignis (4,2%). 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=0,77 [0,05; 12,35]; p=0,8515).

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schmerz – Anhaltende Verschlechterung* \geq *Schwellenwert 10* im Behandlungsarm 6 Ereignisse (26,1%) und im Kontrollarm 8 Ereignisse (33,3%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 31,28 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,75 [0,26; 2,16]; p=0,5927).

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Insomnie – Anhaltende Verschlechterung* \geq *Schwellenwert 10* im Behandlungsarm 3 Ereignisse (13,0%) und im Kontrollarm 3 Ereignisse (12,5%). 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=1,14 [0,23; 5,68]; p=0,8693).

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Appetitlosigkeit – Bestätigte anhaltende Verschlechterung* \geq *Schwellenwert 10* im Behandlungsarm 1 Ereignis (4,3%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Da im Kontrollarm keine Ereignisse aufgetreten sind kann das Hazard Ratio nicht berechnet werden.

Bestätigte anhaltende Verschlechterung \geq Schwellenwert 10

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Obstipation – Bestätigte anhaltende Verschlechterung* \geq *Schwellenwert 10* im Behandlungsarm 1 Ereignis (4,3%) und im Kontrollarm 1 Ereignis (4,2%). 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=1,01 [0,06; 16,31]; p=0,9920).

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Diarrhoe – Bestätigte anhaltende Verschlechterung \geq Schwellenwert 10* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Da im Kontrollarm keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das Hazard Ratio nicht berechnet werden.

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Dyspnoe – Bestätigte anhaltende Verschlechterung \geq Schwellenwert 10* im Behandlungsarm 2 Ereignisse (8,7%) und im Kontrollarm 4 Ereignisse (16,7%). 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=0,52 [0,09; 2,82]; p=0,4448).

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Fatigue – Bestätigte anhaltende Verschlechterung \geq Schwellenwert 10* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0%) und im Kontrollarm 1 Ereignis (4,2%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Da im Behandlungsarm keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das Hazard Ratio nicht berechnet werden.

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Finanzielle Schwierigkeiten – Bestätigte anhaltende Verschlechterung \geq Schwellenwert 10* im Behandlungsarm 2 Ereignisse (8,7%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Da im Kontrollarm keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das Hazard Ratio nicht berechnet werden.

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Übelkeit und Erbrechen – Bestätigte anhaltende Verschlechterung \geq Schwellenwert 10* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Da keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das Hazard Ratio nicht berechnet werden.

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schmerz – Bestätigte anhaltende Verschlechterung \geq Schwellenwert 10* im Behandlungsarm 3 Ereignisse (13,0%) und im Kontrollarm 4 Ereignisse (16,7%). 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=0,78 [0,17; 3,49]; p=0,7458).

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Insomnie – Bestätigte anhaltende Verschlechterung \geq Schwellenwert 10* im Behandlungsarm 2 Ereignisse (8,7%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Da im Kontrollarm keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das Hazard Ratio nicht berechnet werden.

KM-Kurven – Erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 10

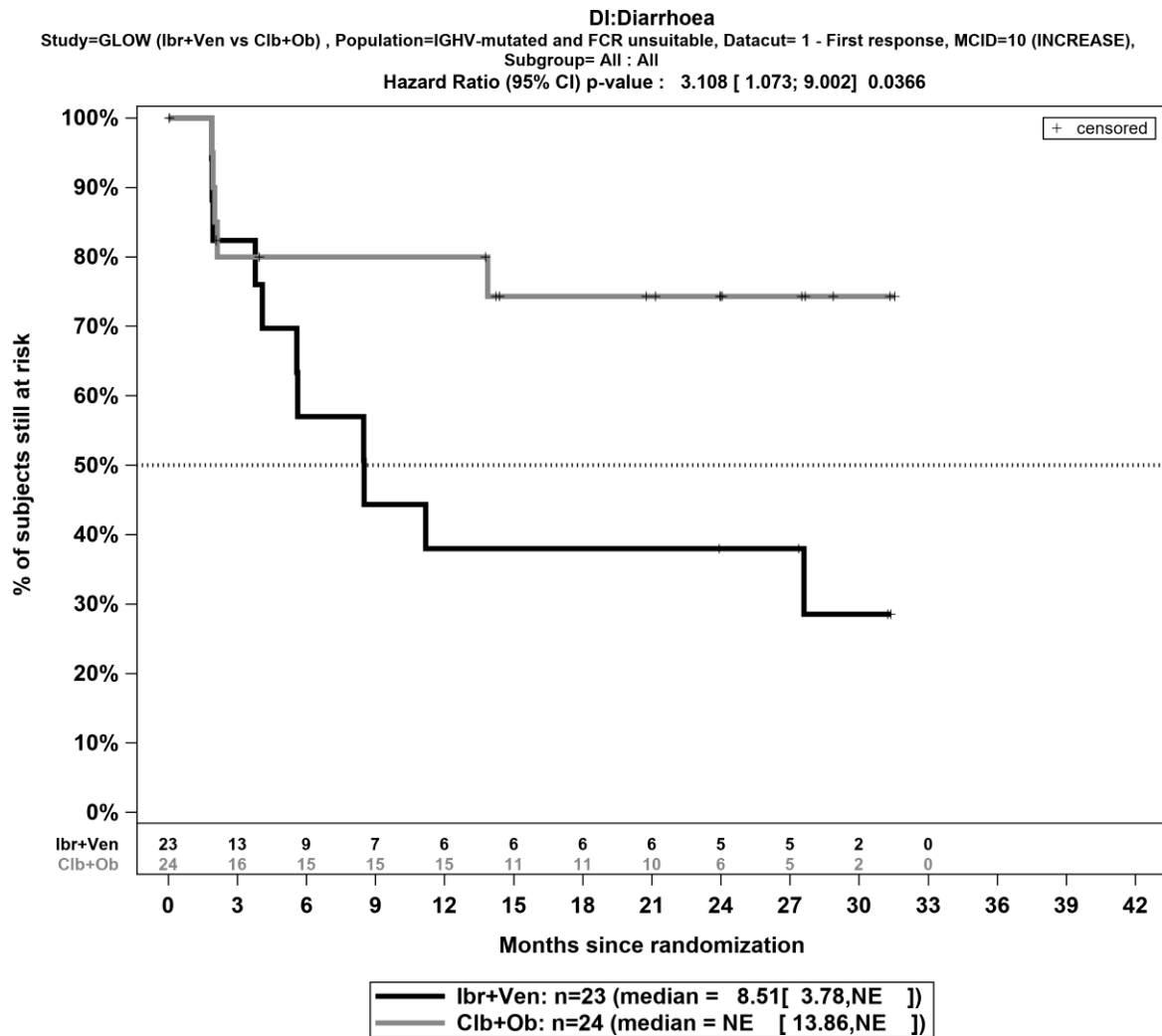


Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Diarrhoe – erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 10* für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

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

4.3.1.3.1.6.2.1 Morbidität – EORTC QLQ-C30 Symptomskalen (Anhebungsregel)

Tabelle 4-65: Ergebnisse mit Anwendung der Anhebungsregel für *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

Studie	Schritt 1 Effektschätzer Teilpopulation ^a $\alpha \geq 0,05?$		Schritt 2 Effektschätzer Gesamtpopulation ^b $\alpha < 0,05?$		Schritt 3 Gleichheit der Effektrichtung der Effektschätzer?			Schritt 4 Interaktions- p-Wert $\alpha > 0,05?$		Schritt 5 Effektschätzer Teilpopulation $\alpha < 0,15?$		Abschluss- bewertung
	p-Wert	Erfüllt	p-Wert	Erfüllt	Relevante Teilpopulation ^a	Nicht-Relevante Teilpopulation ^c	Erfüllt	p-Wert	Erfüllt	p-Wert	Erfüllt	Signifikanter Unterschied?
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Erste Verbesserung \geq Schwellenwert 10												
Appetitlosigkeit												
GLOW	0,3424	ja	0,8795	nein	-	-	-	-	-	-	-	-
Obstipation												
GLOW	0,1425	ja	0,3474	nein	-	-	-	-	-	-	-	-
Diarrhoe												
GLOW	0,7814	ja	0,5649	nein	-	-	-	-	-	-	-	-
Dyspnoe												
GLOW	0,0503	ja	0,1565	nein	-	-	-	-	-	-	-	-
Fatigue												
GLOW	0,7759	ja	0,7446	nein	-	-	-	-	-	-	-	-
Finanzielle Schwierigkeiten												
GLOW	0,3791	ja	0,4544	nein	-	-	-	-	-	-	-	-
Übelkeit und Erbrechen												
GLOW	0,6918	ja	0,5041	nein	-	-	-	-	-	-	-	-

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

Studie	Schritt 1 Effektschätzer Teilpopulation ^a $\alpha \geq 0,05?$		Schritt 2 Effektschätzer Gesamtpopulation ^b $\alpha < 0,05?$		Schritt 3 Gleichheit der Effektrichtung der Effektschätzer?			Schritt 4 Interaktions- p-Wert $\alpha > 0,05?$		Schritt 5 Effektschätzer Teilpopulation $\alpha < 0,15?$		Abschluss- bewertung
	p-Wert	Erfüllt	p-Wert	Erfüllt	Relevante Teilpopulation ^a	Nicht-Relevante Teilpopulation ^c	Erfüllt	p-Wert	Erfüllt	p-Wert	Erfüllt	Signifikanter Unterschied?
Schmerz												
GLOW	0,8447	ja	0,8571	nein	-	-	-	-	-	-	-	-
Insomnie												
GLOW	0,3463	ja	0,2351	nein	-	-	-	-	-	-	-	-
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Anhaltende Verbesserung \geq Schwellenwert 10												
Appetitlosigkeit												
GLOW	0,4117	ja	0,8277	nein	-	-	-	-	-	-	-	-
Obstipation												
GLOW	0,5307	ja	0,1958	nein	-	-	-	-	-	-	-	-
Diarrhoe												
GLOW	0,3965	ja	0,1052	nein	-	-	-	-	-	-	-	-
Dyspnoe												
GLOW	0,2673	ja	0,3593	nein	-	-	-	-	-	-	-	-
Fatigue												
GLOW	0,7001	ja	0,8377	nein	-	-	-	-	-	-	-	-
Finanzielle Schwierigkeiten												
GLOW	0,5508	ja	0,6091	nein	-	-	-	-	-	-	-	-
Übelkeit und Erbrechen												
GLOW	0,3952	ja	0,9211	nein	-	-	-	-	-	-	-	-

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

Studie	Schritt 1 Effektschätzer Teilpopulation ^a $\alpha \geq 0,05?$		Schritt 2 Effektschätzer Gesamtpopulation ^b $\alpha < 0,05?$		Schritt 3 Gleichheit der Effektrichtung der Effektschätzer?			Schritt 4 Interaktions- p-Wert $\alpha > 0,05?$		Schritt 5 Effektschätzer Teilpopulation $\alpha < 0,15?$		Abschluss- bewertung
	p-Wert	Erfüllt	p-Wert	Erfüllt	Relevante Teilpopulation ^a	Nicht-Relevante Teilpopulation ^c	Erfüllt	p-Wert	Erfüllt	p-Wert	Erfüllt	Signifikanter Unterschied?
Schmerz												
GLOW	0,7051	ja	0,2382	nein	-	-	-	-	-	-	-	-
Insomnie												
GLOW	0,4885	ja	0,8496	nein	-	-	-	-	-	-	-	-
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Bestätigte anhaltende Verbesserung \geq Schwellenwert 10												
Appetitlosigkeit												
GLOW	0,6922	ja	0,9164	nein	-	-	-	-	-	-	-	-
Obstipation												
GLOW	0,9194	ja	0,4112	nein	-	-	-	-	-	-	-	-
Diarrhoe												
GLOW	0,3965	ja	0,1299	nein	-	-	-	-	-	-	-	-
Dyspnoe												
GLOW	0,6363	ja	0,6317	nein	-	-	-	-	-	-	-	-
Fatigue												
GLOW	0,4738	ja	0,9596	nein	-	-	-	-	-	-	-	-
Finanzielle Schwierigkeiten												
GLOW	0,9977	ja	0,8485	nein	-	-	-	-	-	-	-	-
Übelkeit und Erbrechen												
GLOW	0,3952	ja	0,8003	nein	-	-	-	-	-	-	-	-

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

Studie	Schritt 1 Effektschätzer Teilpopulation ^a $\alpha \geq 0,05?$		Schritt 2 Effektschätzer Gesamtpopulation ^b $\alpha < 0,05?$		Schritt 3 Gleichheit der Effektrichtung der Effektschätzer?			Schritt 4 Interaktions- p-Wert $\alpha > 0,05?$		Schritt 5 Effektschätzer Teilpopulation $\alpha < 0,15?$		Abschluss- bewertung
	p-Wert	Erfüllt	p-Wert	Erfüllt	Relevante Teilpopulation ^a	Nicht-Relevante Teilpopulation ^c	Erfüllt	p-Wert	Erfüllt	p-Wert	Erfüllt	Signifikanter Unterschied?
Schmerz												
GLOW	0,4160	ja	0,1345	nein	-	-	-	-	-	-	-	-
Insomnie												
GLOW	0,1781	ja	0,9880	nein	-	-	-	-	-	-	-	-
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 10												
Appetitlosigkeit												
GLOW	0,0548	ja	0,0027	ja	2,87	1,86	ja	0,4393	ja	0,0548	ja	ja
Obstipation												
GLOW	0,3008	ja	0,7088	nein	-	-	-	-	-	-	-	-
Diarrhoe												
GLOW	0,0366	nein	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Dyspnoe												
GLOW	0,6185	ja	0,8042	nein	-	-	-	-	-	-	-	-
Fatigue												
GLOW	0,1735	ja	0,0608	nein	-	-	-	-	-	-	-	-
Finanzielle Schwierigkeiten												
GLOW	0,5140	ja	0,9460	nein	-	-	-	-	-	-	-	-
Übelkeit und Erbrechen												
GLOW	0,1443	ja	0,0036	ja	2,17	1,81	ja	0,8677	ja	0,1443	ja	ja

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

Studie	Schritt 1 Effektschätzer Teilpopulation ^a $\alpha \geq 0,05?$		Schritt 2 Effektschätzer Gesamtpopulation ^b $\alpha < 0,05?$		Schritt 3 Gleichheit der Effektrichtung der Effektschätzer?			Schritt 4 Interaktions- p-Wert $\alpha > 0,05?$		Schritt 5 Effektschätzer Teilpopulation $\alpha < 0,15?$		Abschluss- bewertung
	p-Wert	Erfüllt	p-Wert	Erfüllt	Relevante Teilpopulation ^a	Nicht-Relevante Teilpopulation ^c	Erfüllt	p-Wert	Erfüllt	p-Wert	Erfüllt	Signifikanter Unterschied?
Schmerz												
GLOW	0,7900	ja	0,7220	nein	-	-	-	-	-	-	-	-
Insomnie												
GLOW	0,9883	ja	0,1929	nein	-	-	-	-	-	-	-	-
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Anhaltende Verschlechterung \geq Schwellenwert 10												
Appetitlosigkeit												
GLOW	0,9159	ja	0,4700	nein	-	-	-	-	-	-	-	-
Obstipation												
GLOW	0,6401	ja	0,1755	nein	-	-	-	-	-	-	-	-
Diarrhoe												
GLOW	0,6891	ja	0,4853	nein	-	-	-	-	-	-	-	-
Dyspnoe												
GLOW	0,5551	ja	0,3966	nein	-	-	-	-	-	-	-	-
Fatigue												
GLOW	0,6153	ja	0,2970	nein	-	-	-	-	-	-	-	-
Finanzielle Schwierigkeiten												
GLOW	NA	nein	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Übelkeit und Erbrechen												
GLOW	0,8515	ja	0,4755	nein	-	-	-	-	-	-	-	-

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

Studie	Schritt 1 Effektschätzer Teilpopulation ^a $\alpha \geq 0,05?$		Schritt 2 Effektschätzer Gesamtpopulation ^b $\alpha < 0,05?$		Schritt 3 Gleichheit der Effektrichtung der Effektschätzer?			Schritt 4 Interaktions- p-Wert $\alpha > 0,05?$		Schritt 5 Effektschätzer Teilpopulation $\alpha < 0,15?$		Abschluss- bewertung
	p-Wert	Erfüllt	p-Wert	Erfüllt	Relevante Teilpopulation ^a	Nicht-Relevante Teilpopulation ^c	Erfüllt	p-Wert	Erfüllt	p-Wert	Erfüllt	Signifikanter Unterschied?
Schmerz												
GLOW	0,5927	ja	0,0128	ja	0,75	0,45	ja	0,4382	ja	0,5927	nein	-
Insomnie												
GLOW	0,8693	ja	0,1590	nein	-	-	-	-	-	-	-	-
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Bestätigte anhaltende Verschlechterung \geq Schwellenwert 10												
Appetitlosigkeit												
GLOW	NA	nein	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Obstipation												
GLOW	0,9920	ja	0,5605	nein	-	-	-	-	-	-	-	-
Diarrhoe												
GLOW	NA	nein	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Dyspnoe												
GLOW	0,4448	ja	0,1512	nein	-	-	-	-	-	-	-	-
Fatigue												
GLOW	0,9984	ja	0,3442	nein	-	-	-	-	-	-	-	-
Finanzielle Schwierigkeiten												
GLOW	NA	nein	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Übelkeit und Erbrechen												
GLOW	NA	nein	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

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

Studie	Schritt 1 Effektschätzer Teilpopulation ^a $\alpha \geq 0,05?$		Schritt 2 Effektschätzer Gesamtpopulation ^b $\alpha < 0,05?$		Schritt 3 Gleichheit der Effektrichtung der Effektschätzer?			Schritt 4 Interaktions- p-Wert $\alpha > 0,05?$		Schritt 5 Effektschätzer Teilpopulation $\alpha < 0,15?$		Abschluss- bewertung
	p-Wert	Erfüllt	p-Wert	Erfüllt	Relevante Teilpopulation ^a	Nicht-Relevante Teilpopulation ^c	Erfüllt	p-Wert	Erfüllt	p-Wert	Erfüllt	Signifikanter Unterschied?
Schmerz												
GLOW	0,7458	ja	0,3825	nein	-	-	-	-	-	-	-	-
Insomnie												
GLOW	NA	nein	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<p>a: Analyse-Population: Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status)</p> <p>b: Analyse-Population: Gesamtpopulation. Umfasst alle in die Studie GLOW eingeschlossenen Patienten. Alle Ergebnisse der Gesamtpopulation können Anhang 4-I entnommen werden.</p> <p>c: Analyse-Population: Nicht relevante Teilpopulation. Umfasst alle Patienten der Gesamtpopulation, die nicht Teil der Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) sind. Alle Ergebnisse der nicht relevanten Teilpopulation können (55, 57, 59) entnommen werden.</p> <p>Abkürzungen: <i>EORTC QLQ-C30</i>: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; MCID: Minimaler klinisch bedeutsamer Unterschied (<i>Minimal Clinically Important Difference</i>).</p> <p>Quelle: (55-60)</p>												

Die Voraussetzungen zur Anwendung der Anhebungsregel werden für den Endpunkt *Appetitlosigkeit – Erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 10* formal erfüllt. Der Effekt in der Gesamtpopulation ist signifikant, die Effekte der relevanten und nicht-relevanten Teilpopulation sind gleichgerichtet, der p-Interaktionswert beträgt $\alpha > 0,05$ und der p-Wert des Effektschätzers der relevanten Teilpopulation beträgt $< 0,15$ (HR=2,87 [0,98; 8,40]; p=0,0548).

Die Voraussetzungen zur Anwendung der Anhebungsregel werden für den Endpunkt *Übelkeit und Erbrechen – Erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 10* formal erfüllt. Der Effekt in der Gesamtpopulation ist signifikant, die Effekte der relevanten und nicht-relevanten Teilpopulation sind gleichgerichtet, der p-Interaktionswert beträgt $\alpha > 0,05$ und der p-Wert des Effektschätzers der relevanten Teilpopulation beträgt $< 0,15$ (HR=2,17 [0,77; 6,12]; p=0,1443).

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.

4.3.1.3.1.7 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen

Tabelle 4-66: Operationalisierung von *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen*

Studie	Operationalisierung
GLOW	<p>Das Instrument EORTC QLQ-C30 ist ein mehrdimensionales, spezifisch für Krebserkrankungen entwickeltes Instrument zur patientenberichteten Erhebung der Lebensqualität und der krankheitsbezogenen Symptome. Das Instrument EORTC QLQ-C30 umfasst 30 Einzelfragen aus denen 15 Skalen abgeleitet werden: fünf funktionale Skalen (physische, kognitive, emotionale, soziale Funktion, Rollenfunktion) sowie eine Skala zum Allgemeinen Gesundheitszustand. Diese werden der Endpunktkategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugeordnet. Des Weiteren umfasst das Instrument drei Multi-Item Symptomskalen (Fatigue, Schmerz, Übelkeit/Erbrechen) sowie sechs Single-Item Symptomskalen (Dyspnoe, Appetitlosigkeit, Insomnie, Obstipation, Diarrhoe, finanzielle Schwierigkeiten). Diese werden den krankheitsbezogenen Symptomen in der Endpunktkategorie Morbidität zugeordnet.</p> <p>Der Erinnerungszeitraum beträgt 1 Woche (vergangene Woche). Das Instrument enthält 28 Elemente mit einer Likert-Skala mit 4 Antwortoptionen: „Überhaupt nicht“, „Wenig“, „Mäßig“ und „Sehr“ (1 bis 4 Punkte). Zwei zusätzliche Elemente verwenden 7 Antwortoptionen: 1=Sehr schlecht, bis 7=Ausgezeichnet (1 bis 7 Punkte).</p> <p>Die Ergebnisse der Skalen und Items werden linear anhand des EORTC QLQ-C30 Scoring Manuals in Punkte zwischen 0 und 100 transformiert. Eine höhere Bewertung bedeutet eine höhere (bessere) gesundheitsbezogene Lebensqualität, ein höheres (besseres) Funktionsniveau oder ein höheres (schlechteres) Symptomniveau.</p> <p><u>Domäne EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen:</u></p> <p>Eine höhere Punktezahl im Allgemeinen Gesundheitszustand und in den Funktionsskalen ist mit einer Verbesserung des Allgemeinen Gesundheitszustandes und einer Verbesserung der Lebensqualität zu interpretieren. Die Änderung im Allgemeinen Gesundheitszustand und in den Funktionsskalen unter der Therapie ist operationalisiert als Änderung zu definierten Zeitpunkten jeweils im Vergleich zu Baseline. Die Zeitpunkte für das Ausfüllen des Instruments EORTC QLQ-C30 durch den Patienten sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zu Beginn von Zyklus 1, 3 und 5 (à 28 Tage) jeweils an Tag 1 • 30 Tage (+ 7 Tage) nach Verabreichung der letzten Studienmedikation • Bei nicht fortschreitender Erkrankung: Woche 24 bis 72 alle 12 Wochen (+/- 7 Tage), Woche 88 bis 152 alle 16 Wochen und ab Woche 176 alle 24 Wochen

Studie	Operationalisierung
	<p>Die klinisch bedeutsamen Veränderungen werden durch Responderanalysen dargestellt. Dabei werden nur Studienteilnehmer ausgewertet, von denen der Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert vorhanden sind. Studienteilnehmer ohne Baseline-Wert bzw. ohne Verlaufswert werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Als minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference, MCID) wird ein Unterschied um ≥ 10 Punkte gesehen. Demnach wird die klinisch bedeutsame Veränderung in Form einer Verbesserung oder Verschlechterung um \geq Schwellenwert 10 Punkte operationalisiert.</p> <p>(Bestätigte) anhaltende Verbesserung, bzw. Verschlechterung ist definiert als eine Verbesserung, bzw. Verschlechterung um mindestens den Schwellenwert (hier: \geq Schwellenwert 10 Punkte) im Vergleich zur Baseline, bei welcher das Responsekriterium (Veränderung \geq Schwellenwert im Vergleich zu Baseline) in allen folgenden Beobachtungen bis zum Ende der Beobachtung als erfüllt gilt.</p> <p>Es werden sowohl Analysen dargestellt, in denen Patienten, bei denen zum letzten Erhebungszeitpunkt eine (dann einmalige) Verbesserung bzw. Verschlechterung festgestellt wurde, als non-Responder gewertet wurden („bestätigt anhaltend“), als auch solche Analysen, in denen diese Patienten als Responder mit einbezogen wurden („anhaltend“).</p> <p>Die patientenberichteten Fragbögen sollten bei den Visiten vor allen anderen Untersuchungen durchgeführt werden.</p> <p>Die Ergebnisse werden für den 1. Datenschnitt (26.2.2021) dargestellt, da die patientenberichteten Endpunkte in der Studie GLOW nach der primären Analyse nicht weiter erhoben werden.</p>
<p>Abkürzungen: <i>EORTC QLQ-C30</i>: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; MCID: Minimaler klinisch bedeutsamer Unterschied (<i>Minimal Clinically Important Difference</i>).</p> <p>Quelle: (31, 39, 68)</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 4-67: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen* 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
GLOW	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch
<p>Abkürzungen: <i>EORTC QLQ-C30</i>: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; ITT: Intention to treat; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>).</p>						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie GLOW handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Im relevanten Zuschnitt werden alle randomisierten Patienten gemäß ihrer Zuteilung analysiert, folglich gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt. Ein Abgleich des Studienprotokolls, Studienberichts und Angaben auf clinicaltrials.gov ergab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt, so dass ein möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Sonstige verzerrende Aspekte können bei patientenberichteten Endpunkten in Form einer potenziell informativen Zensierung vorliegen, die ihrerseits einen Einfluss auf die Verzerrung des Endpunktes haben kann. Aufgrund des offenen Studiendesigns wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen* als hoch angesehen.

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

Tabelle 4-68: Rücklaufquoten für *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen* für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

Visite	<i>Compliance</i> uFCR+mIGHV Population unter Behandlung ^a n (%)				<i>Compliance</i> uFCR+mIGHV Population ^b n (%)			
	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab	
	Erwartet n	Compliance- Rate	Erwartet n	Compliance- Rate	Erwartet n	Compliance- Rate	Erwartet n	Compliance- Rate
Zyklus 1	23	19 (82,6%)	24	21 (87,5%)	23	19 (82,6%)	24	21 (87,5%)
Zyklus 3	21	20 (95,2%)	24	20 (83,3%)	23	20 (87,0%)	24	20 (83,3%)
Zyklus 5	21	19 (90,5%)	23	20 (87,0%)	22	19 (86,4%)	24	20 (83,3%)
Zyklus 6	20	18 (90,0%)	22	20 (90,9%)	22	18 (81,8%)	22	20 (90,9%)
Zyklus 9	20	19 (95,0%)	22	21 (95,5%)	22	19 (86,4%)	22	21 (95,5%)
Zyklus 12	20	19 (95,0%)	22	21 (95,5%)	22	19 (86,4%)	22	21 (95,5%)
Zyklus 15	20	19 (95,0%)	22	20 (90,9%)	22	19 (86,4%)	22	20 (90,9%)
Zyklus 18	20	18 (90,0%)	20	14 (70,0%)	22	18 (81,8%)	22	14 (63,6%)
Zyklus 22	20	14 (70,0%)	20	15 (75,0%)	22	14 (63,6%)	22	15 (68,2%)
Zyklus 26	20	15 (75,0%)	16	14 (87,5%)	22	15 (68,2%)	22	14 (63,6%)
Zyklus 30	15	11 (73,3%)	11	10 (90,9%)	22	11 (50,0%)	22	10 (45,5%)
Zyklus 34	6	6 (100,0%)	3	3 (100,0%)	22	6 (27,3%)	22	3 (13,6%)

a: Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status)

b: uFCR+mIGHV Population abzüglich der zum jeweiligen Zeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer. Annahme Studienteilnehmer beantworten Fragebogen solange sie am Leben sind.

Abkürzungen: n: Anzahl gültiger Beobachtungen; *EORTC QLQ-C30*: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; uFCR+mIGHV: Fludarabine Cyclophosphamid Rituximab ungeeignet + Immunoglobulin heavy-chain variable region mutiert.

Quelle: (56)

Die Rücklaufquoten für die uFCR+mIGHV Population unter Behandlung für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen* liegen zu Zyklus 1 im Ibrutinib + Venetoclax-Arm bei 82,6% und im Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm bei 87,5%. In beiden Studienarmen liegen die Rücklaufquoten bis zum Ende der Beobachtung bei über 70%, wenn zum jeweiligen Zeitpunkt Patienten ohne Ereignis (Krankheitsprogression, Tod oder Studienabbruch) gezählt werden.

Für die Beurteilung der Rücklaufquoten in der uFCR+mIGHV Population wird die erwartete Anzahl an Fragebögen ermittelt, indem die Anzahl der zum jeweiligen Zeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer von der Anzahl der Studienteilnehmer in der uFCR+mIGHV Population abgezogen wird. In der uFCR+mIGHV Population beträgt die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen* zu Zyklus 1 im Ibrutinib + Venetoclax Arm, 82,6% und im Chlorambucil + Obinutuzumab Arm 87,5%. Im Ibrutinib + Venetoclax Arm liegt die Rücklaufquote bis Zyklus 18 oberhalb von 70%, um danach ab Zyklus 22 auf unterhalb von 70% zu fallen. Im Chlorambucil + Obinutuzumab Arm liegt die Rücklaufquote bis zum Zyklus 15 oberhalb von 70%, um danach ab Zyklus 18 unterhalb von 70% zu fallen.

Der Anteil von Studienteilnehmern, für die ein Ausgangs- und mindestens ein Verlaufswert vorliegen, liegt bei 73,9% (Ibrutinib + Venetoclax) vs. 83,3% (Chlorambucil + Obinutuzumab). Die medianen Nachbeobachtungsdauern unterscheiden sich in den beiden Studienarmen für das Instrument *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen* (Ibrutinib + Venetoclax: 27,37 Monate vs. Chlorambucil + Obinutuzumab: 23,97 Monate). Eine potenziell informative Zensurierung kann nicht ausgeschlossen werden.

In der Gesamtschau ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen* in der Studie GLOW als hoch anzusehen. Der Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen* ist mit einer mäßigen Ergebnissicherheit assoziiert.

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

4.3.1.3.1.7.1 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Verlaufswerte

Tabelle 4-69: Verlaufswerte für *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen* – Allgemeiner Gesundheitszustand für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel,

1. Datenschnitt

GLOW	Ibrutinib + Venetoclax			Chlorambucil + Obinutuzumab		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Zyklus 1	19	63,60	23,44	21	64,29	24,60
Zyklus 3	20	70,42	20,14	20	71,25	16,10
Zyklus 5	19	74,56	19,54	20	70,00	17,61
Zyklus 6	18	73,15	21,31	20	70,83	17,63
Zyklus 9	19	61,84	29,18	21	70,24	20,00
Zyklus 12	19	70,61	20,29	21	75,40	18,16
Zyklus 15	19	71,05	22,46	20	77,08	14,28
Zyklus 18	18	75,93	26,18	14	73,21	19,39
Zyklus 22	14	72,02	22,55	15	66,67	19,67
Zyklus 26	15	76,67	19,72	14	67,26	16,49
Zyklus 30	11	84,09	15,12	10	70,83	20,13
Zyklus 34	6	70,83	20,92	3	61,11	9,62
End of treatment	20	74,58	20,50	19	69,74	17,39

Abkürzungen: *EORTC QLQ-C30*: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (*Standard Deviation*).

Quelle: (56)

Zu Zyklus 1 liegt der Mittelwert des Endpunktes *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen* – Allgemeiner Gesundheitszustand im Behandlungsarm bei 63,60 und im Kontrollarm bei 64,29. Der Mittelwert an dem letzten verfügbaren Zeitpunkt beider Arme zu End of treatment liegt im Behandlungsarm bei 74,58 und im Kontrollarm bei 69,74. In der Abbildung 4-22 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen* – Allgemeiner Gesundheitszustand grafisch dargestellt.

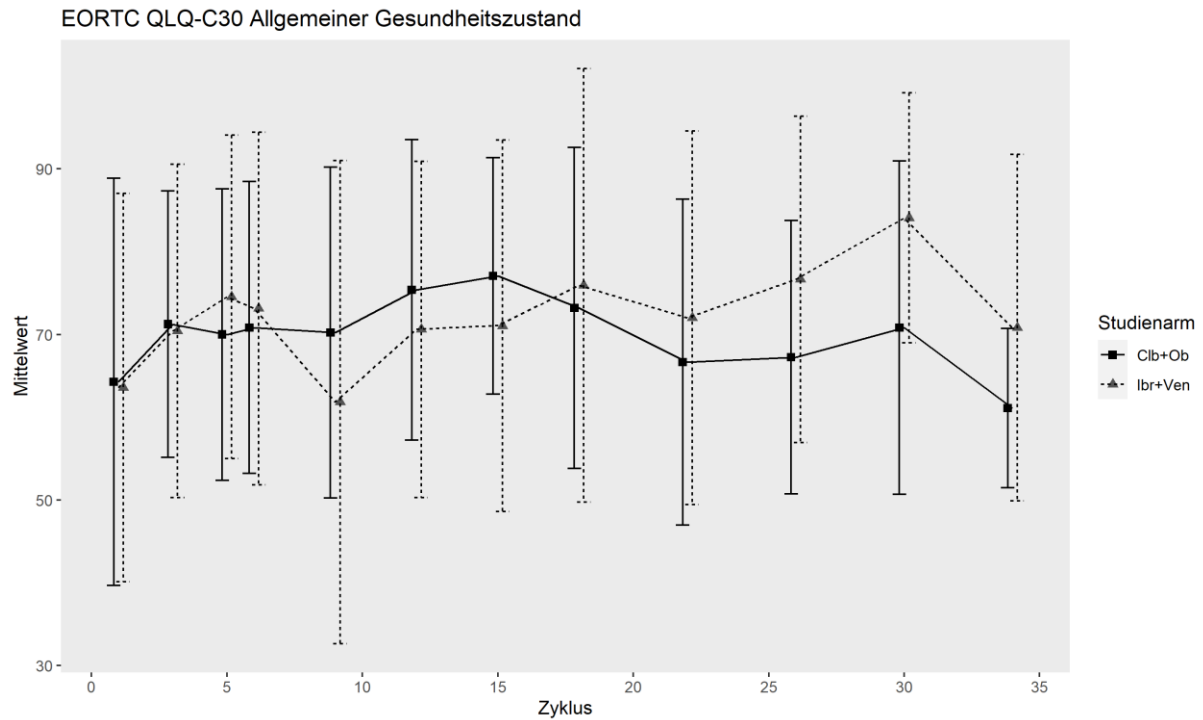


Abbildung 4-22: Verlaufswerte für *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Allgemeiner Gesundheitszustand* für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

Tabelle 4-70: Verlaufswerte für *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Physische Funktion* für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

GLOW	Ibrutinib + Venetoclax			Chlorambucil + Obinutuzumab		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Zyklus 1	19	71,93	20,68	21	73,02	20,16
Zyklus 3	20	78,33	22,88	20	84,00	12,689
Zyklus 5	19	82,81	17,82	20	82,67	19,52
Zyklus 6	18	84,44	20,07	20	83,00	16,26
Zyklus 9	19	76,49	27,43	21	84,13	17,19
Zyklus 12	19	80,70	18,58	21	83,49	15,29
Zyklus 15	19	78,95	22,25	20	85,33	12,72
Zyklus 18	18	81,85	20,17	14	81,91	16,83
Zyklus 22	14	78,10	23,31	15	80,00	15,53
Zyklus 26	15	79,56	22,18	14	78,10	19,47
Zyklus 30	11	84,85	14,93	10	80,00	16,63
Zyklus 34	6	77,78	22,18	3	68,89	3,85
End of treatment	20	81,00	19,62	19	81,75	16,15

Abkürzungen: *EORTC QLQ-C30*: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (*Standard Deviation*).

Quelle: (56)

Zu Zyklus 1 liegt der Mittelwert des Endpunktes *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Physische Funktion* im Behandlungsarm bei 71,93 und im Kontrollarm bei 73,02. Der Mittelwert an dem letzten verfügbaren Zeitpunkt beider Arme zu End of treatment liegt im Behandlungsarm bei 81,0 und im Kontrollarm bei 81,75. In der Abbildung 4-23 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Physische Funktion* grafisch dargestellt.

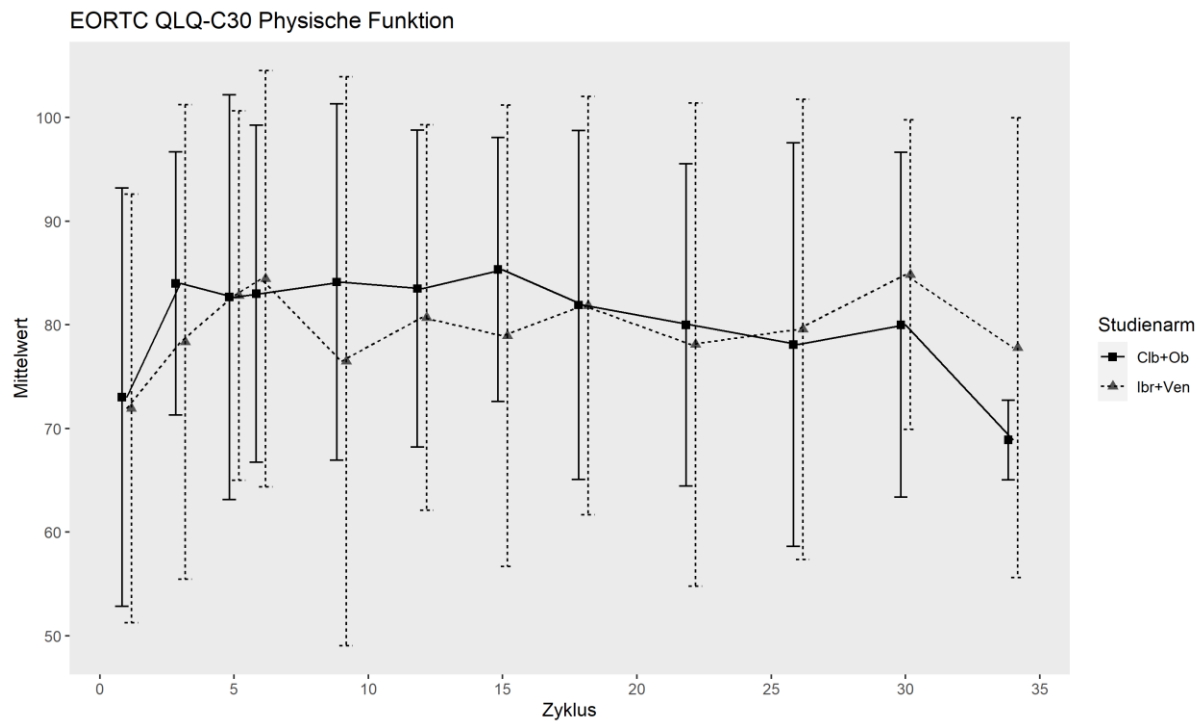


Abbildung 4-23: Verlaufswerte für EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Physische Funktion für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

Tabelle 4-71: Verlaufswerte für *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Rollenfunktion* für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

GLOW	Ibrutinib + Venetoclax			Chlorambucil + Obinutuzumab		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Zyklus 1	19	77,19	22,37	21	76,98	28,13
Zyklus 3	20	80,00	22,69	20	83,33	24,78
Zyklus 5	19	87,72	20,67	20	80,00	29,42
Zyklus 6	19	87,72	20,67	20	80,00	29,42
Zyklus 9	19	76,32	30,59	21	82,54	26,08
Zyklus 12	19	87,72	20,67	21	86,51	20,15
Zyklus 15	19	83,33	22,91	20	86,67	15,86
Zyklus 18	18	86,11	20,81	14	75,00	25,94
Zyklus 22	14	77,38	24,11	15	81,11	26,63
Zyklus 26	15	81,11	25,87	14	78,57	27,29
Zyklus 30	11	90,91	15,57	10	83,33	23,57
Zyklus 34	6	83,33	27,89	3	77,78	19,25
End of treatment	20	85,00	20,16	19	79,83	26,98

Abkürzungen: *EORTC QLQ-C30*: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (*Standard Deviation*).

Quelle: (56)

Zu Zyklus 1 liegt der Mittelwert des Endpunktes *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Rollenfunktion* im Behandlungsarm bei 77,19 und im Kontrollarm bei 76,98. Der Mittelwert an dem letzten verfügbaren Zeitpunkt beider Arme zu End of treatment liegt im Behandlungsarm bei 85,0 und im Kontrollarm bei 79,83. In der Abbildung 4-24 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Rollenfunktion* grafisch dargestellt.

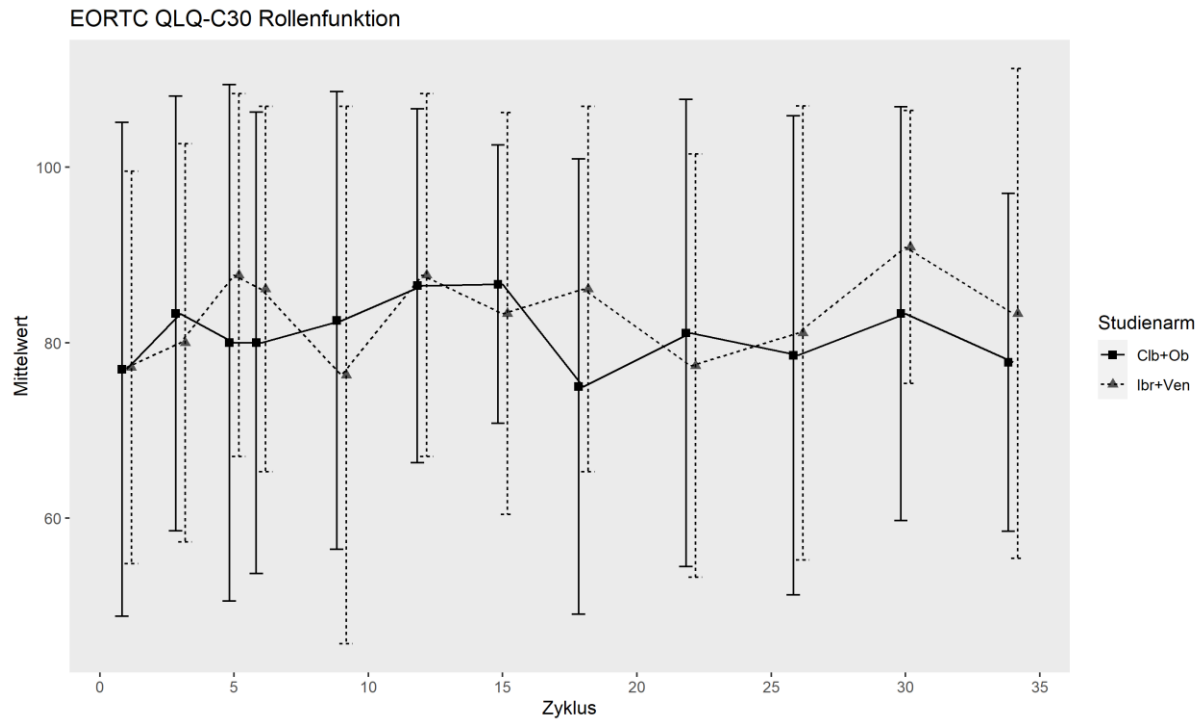


Abbildung 4-24: Verlaufswerte für *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Rollenfunktion* für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

Tabelle 4-72: Verlaufswerte für *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Emotionale Funktion* für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

GLOW	Ibrutinib + Venetoclax			Chlorambucil + Obinutuzumab		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Zyklus 1	19	71,49	22,45	21	84,52	12,44
Zyklus 3	20	86,25	20,82	20	89,58	18,11
Zyklus 5	19	88,16	16,74	20	85,42	23,71
Zyklus 6	18	87,50	20,46	20	85,42	23,08
Zyklus 9	19	81,58	26,29	21	89,68	20,40
Zyklus 12	19	81,58	22,67	21	84,52	20,12
Zyklus 15	19	82,90	24,13	20	89,58	14,02
Zyklus 18	18	82,87	21,10	14	81,55	26,99
Zyklus 22	14	85,71	17,12	15	84,44	21,33
Zyklus 26	15	86,11	14,66	14	76,79	25,36
Zyklus 30	11	89,39	18,67	10	82,50	27,90
Zyklus 34	6	87,50	19,54	3	80,56	26,79
End of treatment	20	85,42	23,40	19	84,21	23,39

Abkürzungen: *EORTC QLQ-C30*: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (*Standard Deviation*).

Quelle: (56)

Zu Zyklus 1 liegt der Mittelwert des Endpunktes *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Emotionale Funktion* im Behandlungsarm bei 71,49 und im Kontrollarm bei 84,52. Der Mittelwert an dem letzten verfügbaren Zeitpunkt beider Arme zu End of treatment liegt im Behandlungsarm bei 84,17 und im Kontrollarm bei 84,21. In der Abbildung 4-25 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Emotionale Funktion* grafisch dargestellt.

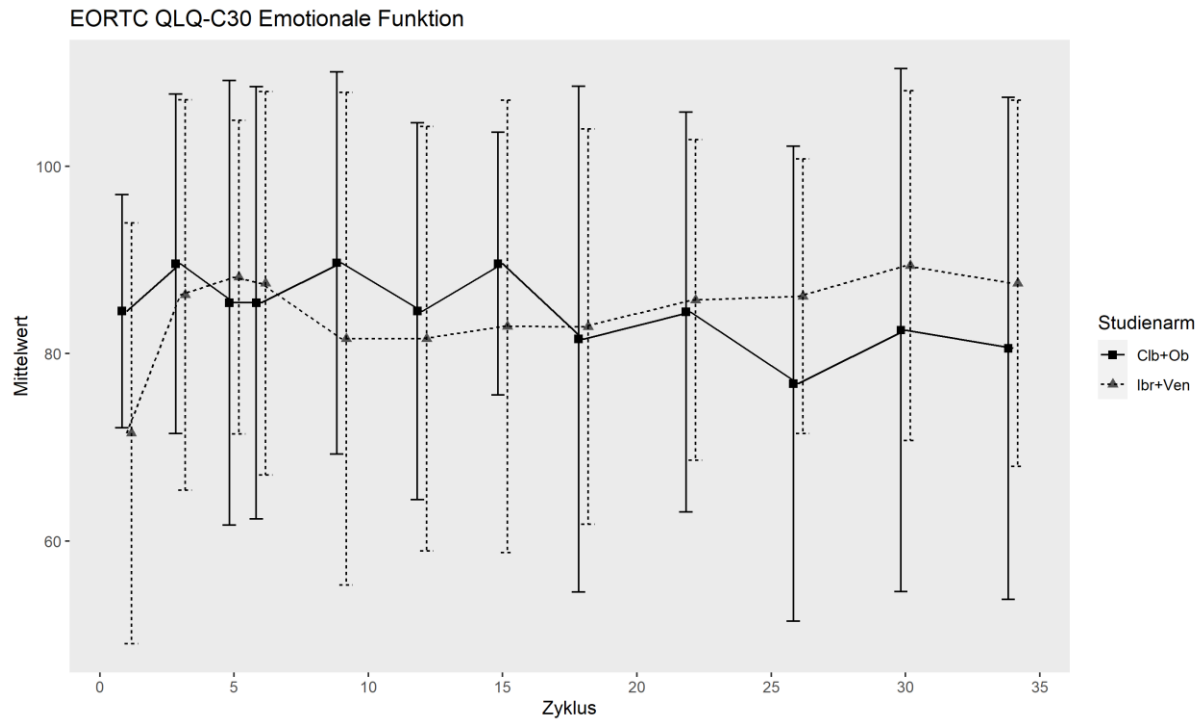


Abbildung 4-25: Verlaufswerte für *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Emotionale Funktion* für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

Tabelle 4-73: Verlaufswerte für *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Kognitive Funktion* für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

GLOW	Ibrutinib + Venetoclax			Chlorambucil + Obinutuzumab		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Zyklus 1	19	82,46	19,62	21	90,48	14,50
Zyklus 3	20	88,33	16,31	20	88,33	20,31
Zyklus 5	19	92,11	17,00	20	86,67	26,27
Zyklus 6	18	86,11	20,81	20	85,00	27,52
Zyklus 9	19	85,97	22,40	21	86,51	26,68
Zyklus 12	19	85,97	21,70	21	84,13	23,85
Zyklus 15	19	81,58	25,40	20	90,83	11,44
Zyklus 18	18	85,19	17,98	14	78,57	28,06
Zyklus 22	14	85,71	21,54	15	81,11	28,78
Zyklus 26	15	86,67	15,69	14	79,76	26,29
Zyklus 30	11	89,39	20,10	10	78,33	29,45
Zyklus 34	6	86,11	22,15	3	72,22	9,62
End of treatment	20	84,17	25,06	19	84,21	28,04

Abkürzungen: *EORTC QLQ-C30*: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (*Standard Deviation*).

Quelle: (56)

Zu Zyklus 1 liegt der Mittelwert des Endpunktes *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Kognitive Funktion* im Behandlungsarm bei 82,46 und im Kontrollarm bei 90,48. Der Mittelwert an dem letzten verfügbaren Zeitpunkt beider Arme zu End of treatment liegt im Behandlungsarm bei 84,17 und im Kontrollarm bei 84,21. In der Abbildung 4-26 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Kognitive Funktion* grafisch dargestellt.

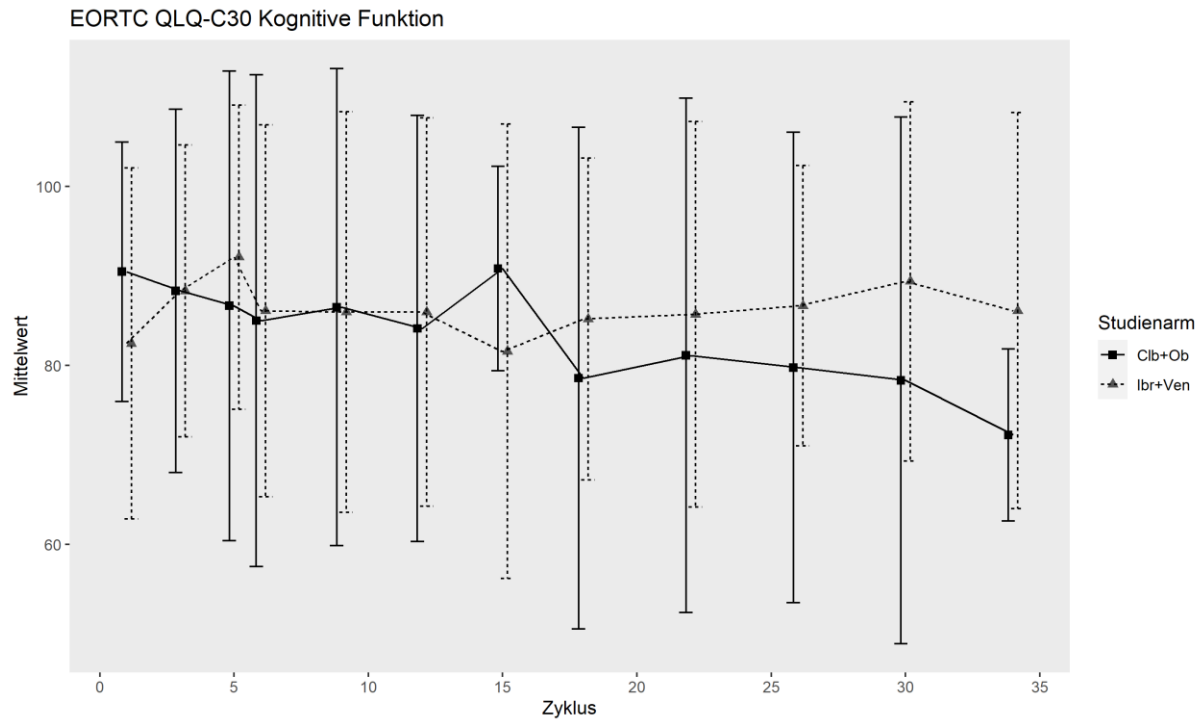


Abbildung 4-26: Verlaufswerte für *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Kognitive Funktion* für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

Tabelle 4-74: Verlaufswerte für *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Soziale Funktion* für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

GLOW	Ibrutinib + Venetoclax			Chlorambucil + Obinutuzumab		
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD
Zyklus 1	19	85,97	19,46	21	87,30	23,51
Zyklus 3	20	84,17	23,24	20	87,50	19,40
Zyklus 5	19	90,35	16,96	20	86,67	22,69
Zyklus 6	18	84,26	23,90	20	87,50	21,55
Zyklus 9	19	79,83	28,64	21	85,71	19,21
Zyklus 12	19	86,84	19,70	21	85,71	21,91
Zyklus 15	19	83,33	23,57	20	91,67	13,79
Zyklus 18	18	88,89	18,96	14	89,29	24,11
Zyklus 22	14	85,71	24,34	15	75,56	30,12
Zyklus 26	15	88,89	19,59	14	89,29	20,26
Zyklus 30	11	92,42	13,67	10	86,67	23,31
Zyklus 34	6	88,89	17,21	3	88,89	19,25
End of treatment	20	85,83	22,48	19	86,84	21,93

Abkürzungen: *EORTC QLQ-C30*: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (*Standard Deviation*).

Quelle: (56)

Zu Zyklus 1 liegt der Mittelwert des Endpunktes *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Soziale Funktion* im Behandlungsarm bei 85,97 und im Kontrollarm bei 87,30. Der Mittelwert an dem letzten verfügbaren Zeitpunkt beider Arme zu End of treatment liegt im Behandlungsarm bei 85,83 und im Kontrollarm bei 86,84. In der Abbildung 4-27 sind die Verlaufswerte für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Soziale Funktion* grafisch dargestellt.

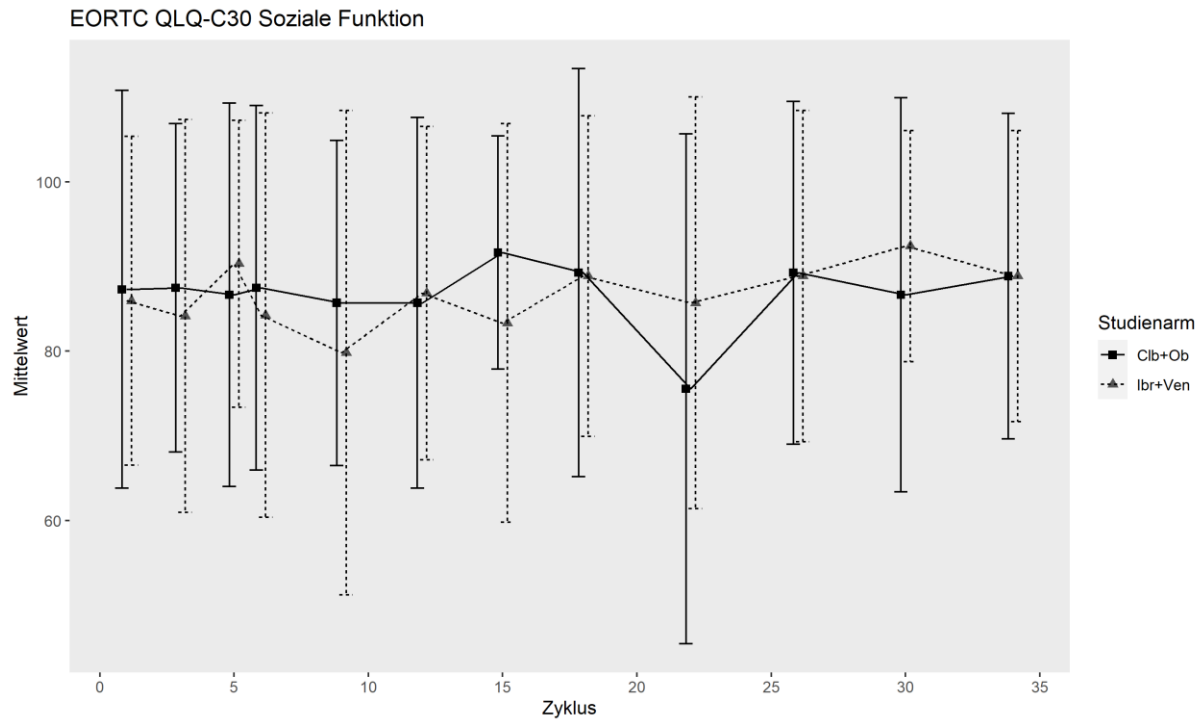


Abbildung 4-27: Verlaufswerte für *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Soziale Funktion* für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

4.3.1.3.1.7.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Responderanalysen

Tabelle 4-75: Ergebnisse für *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Verbesserung* für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

Studie	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 10								
Allgemeiner Gesundheitszustand								
GLOW	12/23 (52,2%)	5,62 [1,94; 16,56]	11/24 (45,8%)	8,35 [2,43; NA]	1,29 [0,41; 4,06] p=0,6672	1,14 [0,63; 2,04] p=0,6642	6,30% [-22,20%; 34,90%] p=0,6632	1,58 [0,69; 3,58] p=0,2768
Emotionale Funktion								
GLOW	12/23 (52,2%)	3,78 [1,91; NA]	9/24 (37,5%)	NA [2,27; NA]	1,82 [0,57; 5,82] p=0,3170	1,39 [0,73; 2,66] p=0,3178	14,70% [-13,50%; 42,80%] p=0,3068	1,94 [0,82; 4,62] p=0,1325
Physische Funktion								
GLOW	10/23 (43,5%)	5,65 [2,56; NA]	12/24 (50,0%)	5,49 [2,14; NA]	0,77 [0,24; 2,43] p=0,6577	0,87 [0,47; 1,61] p=0,6556	-6,50% [-35,00%; 21,90%] p=0,6535	0,98 [0,42; 2,28] p=0,9675
Rollenfunktion								
GLOW	10/23 (43,5%)	4,43 [1,97; NA]	11/24 (45,8%)	8,35 [2,04; NA]	0,91 [0,29; 2,87] p=0,8724	0,95 [0,50; 1,79] p=0,8711	-2,40% [-30,80%; 26,10%] p=0,8710	1,10 [0,47; 2,60] p=0,8225

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

Studie	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Soziale Funktion								
GLOW	5/23 (21,7%)	NA [11,27; NA]	7/24 (29,2%)	NA [3,81; NA]	0,68 [0,18; 2,54] p=0,5636	0,74 [0,28; 2,02] p=0,5626	-7,40% [-32,20%; 17,40%] p=0,5571	0,79 [0,25; 2,50] p=0,6899
Kognitive Funktion								
GLOW	9/23 (39,1%)	4,07 [1,91; NA]	6/24 (25,0%)	NA [3,42; NA]	1,93 [0,55; 6,71] p=0,3041	1,56 [0,66; 3,70] p=0,3073	14,10% [-12,30%; 40,50%] p=0,2945	2,22 [0,79; 6,24] p=0,1316
Anhaltende Verbesserung ≥ Schwellenwert 10								
Allgemeiner Gesundheitszustand								
GLOW	8/23 (34,8%)	NA [20,43; NA]	6/24 (25,0%)	NA [24,11; NA]	1,60 [0,45; 5,65] p=0,4683	1,39 [0,57; 3,39] p=0,4674	9,80% [-16,30%; 35,80%] p=0,4618	1,43 [0,49; 4,11] p=0,5113
Emotionale Funktion								
GLOW	7/23 (30,4%)	NA [23,89; NA]	5/24 (20,8%)	NA [NA; NA]	1,66 [0,44; 6,26] p=0,4553	1,46 [0,54; 3,95] p=0,4553	9,60% [-15,30%; 34,50%] p=0,4489	1,43 [0,45; 4,50] p=0,5452
Physische Funktion								
GLOW	6/23 (26,1%)	NA [27,43; NA]	5/24 (20,8%)	NA [NA; NA]	1,34 [0,35; 5,20] p=0,6740	1,25 [0,44; 3,54] p=0,6717	5,30% [-19,00%; 29,50%] p=0,6706	1,19 [0,36; 3,92] p=0,7783

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

Studie	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Rollenfunktion								
GLOW	6/23 (26,1%)	NA [15,44; NA]	4/24 (16,7%)	NA [24,11; NA]	1,76 [0,43; 7,31] p=0,4352	1,56 [0,51; 4,84] p=0,4365	9,40% [-13,90%; 32,80%] p=0,4287	1,53 [0,43; 5,45] p=0,5102
Soziale Funktion								
GLOW	3/23 (13,0%)	NA [NA; NA]	4/24 (16,7%)	NA [24,94; NA]	0,75 [0,15; 3,79] p=0,7301	0,78 [0,20; 3,12] p=0,7284	-3,60% [-23,90%; 16,70%] p=0,7264	0,72 [0,16; 3,23] p=0,6695
Kognitive Funktion								
GLOW	6/23 (26,1%)	NA [23,89; NA]	4/24 (16,7%)	NA [NA; NA]	1,76 [0,43; 7,31] p=0,4352	1,56 [0,51; 4,84] p=0,4365	9,40% [-13,90%; 32,80%] p=0,4287	1,64 [0,46; 5,83] p=0,4413
Bestätigte anhaltende Verbesserung ≥ Schwellenwert 10								
Allgemeiner Gesundheitszustand								
GLOW	7/23 (30,4%)	NA [20,43; NA]	5/24 (20,8%)	NA [24,11; NA]	1,66 [0,44; 6,26] p=0,4553	1,46 [0,54; 3,95] p=0,4553	9,60% [-15,30%; 34,50%] p=0,4489	1,51 [0,48; 4,75] p=0,4839
Emotionale Funktion								
GLOW	3/23 (13,0%)	NA [NA; NA]	4/24 (16,7%)	NA [NA; NA]	0,75 [0,15; 3,79] p=0,7301	0,78 [0,20; 3,12] p=0,7284	-3,60% [-23,90%; 16,70%] p=0,7264	0,78 [0,17; 3,50] p=0,7463

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

Studie	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Physische Funktion								
GLOW	3/23 (13,0%)	NA [NA; NA]	5/24 (20,8%)	NA [NA; NA]	0,57 [0,12; 2,72] p=0,4822	0,63 [0,17; 2,33] p=0,4843	-7,80% [-29,10%; 13,50%] p=0,4734	0,67 [0,16; 2,81] p=0,5855
Rollenfunktion								
GLOW	6/23 (26,1%)	NA [15,44; NA]	3/24 (12,5%)	NA [24,11; NA]	2,47 [0,54; 11,37] p=0,2417	2,09 [0,59; 7,38] p=0,2533	13,60% [-8,70%; 35,90%] p=0,2323	2,01 [0,50; 8,07] p=0,3246
Soziale Funktion								
GLOW	2/23 (8,7%)	NA [NA; NA]	4/24 (16,7%)	NA [24,94; NA]	0,48 [0,08; 2,89] p=0,4180	0,52 [0,11; 2,58] p=0,4249	-8,00% [-26,80%; 10,90%] p=0,4069	0,49 [0,09; 2,70] p=0,4152
Kognitive Funktion								
GLOW	4/23 (17,4%)	NA [NA; NA]	3/24 (12,5%)	NA [NA; NA]	1,47 [0,29; 7,45] p=0,6414	1,39 [0,35; 5,55] p=0,6399	4,90% [-15,50%; 25,30%] p=0,6379	1,47 [0,33; 6,58] p=0,6132
<p>a: Analyse-Population: Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status).</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.</p> <p>d: 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 + Venetoclax an.</p> <p>Abkürzungen: <i>EORTC QLQ-C30</i>: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; MCID: Minimaler klinisch bedeutsamer Unterschied (<i>Minimal Clinically Important Difference</i>); N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: versus.</p> <p>Quelle: (56, 58, 60)</p>								

Erste Verbesserung \geq Schwellenwert 10

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Allgemeiner Gesundheitszustand – Erste Verbesserung \geq Schwellenwert 10* im Behandlungsarm 12 Ereignisse (52,2%) und im Kontrollarm 11 Ereignisse (45,8%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 5,62 Monate im Behandlungsarm und 8,35 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,58 [0,69; 3,58]; p=0,2768).

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Emotionale Funktion – Erste Verbesserung \geq Schwellenwert 10* im Behandlungsarm 12 Ereignisse (52,2%) und im Kontrollarm 9 Ereignisse (37,5%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 3,78 Monate im Behandlungsarm und wird im Kontrollarm nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,94 [0,82; 4,62]; p=0,1325).

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Physische Funktion – Erste Verbesserung \geq Schwellenwert 10* im Behandlungsarm 10 Ereignisse (43,5%) und im Kontrollarm 12 Ereignisse (50,0%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 5,65 Monate im Behandlungsarm und 5,49 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,98 [0,42; 2,28]; p=0,9675).

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Rollenfunktion – Erste Verbesserung \geq Schwellenwert 10* im Behandlungsarm 10 Ereignisse (43,5%) und im Kontrollarm 11 Ereignisse (45,8%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 4,43 Monate im Behandlungsarm und 8,35 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,10 [0,47; 2,60]; p=0,8225).

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Soziale Funktion – Erste Verbesserung \geq Schwellenwert 10* im Behandlungsarm 5 Ereignisse (21,7%) und im Kontrollarm 7 Ereignisse (29,2%). 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=0,79 [0,25; 2,50]; p=0,6899).

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Kognitive Funktion – Erste Verbesserung \geq Schwellenwert 10* im Behandlungsarm 9 Ereignisse (39,1%) und im Kontrollarm 6 Ereignisse (25,0%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 4,07 Monate im Behandlungsarm und wird im Kontrollarm nicht erreicht. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,22 [0,79; 6,24]; p=0,1316).

Anhaltende Verbesserung \geq Schwellenwert 10

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Allgemeiner Gesundheitszustand – Anhaltende Verbesserung \geq Schwellenwert 10* im Behandlungsarm 8 Ereignisse (34,8%) und im Kontrollarm 6 Ereignisse (25,0%). 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=1,43 [0,49; 4,11]; p=0,5113).

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Emotionale Funktion – Anhaltende Verbesserung \geq Schwellenwert 10* im Behandlungsarm 7 Ereignisse (30,4%) und im Kontrollarm 5 Ereignisse (20,8%). 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=1,43 [0,45; 4,50]; p=0,5452).

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Physische Funktion – Anhaltende Verbesserung \geq Schwellenwert 10* im Behandlungsarm 6 Ereignisse (26,1%) und im Kontrollarm 5 Ereignisse (20,8%). 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=1,19 [0,36; 3,92]; p=0,7783).

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Rollenfunktion – Anhaltende Verbesserung \geq Schwellenwert 10* im Behandlungsarm 6 Ereignisse (26,1%) und im Kontrollarm 4 Ereignisse (16,7%). 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=1,53 [0,43; 5,45]; p=0,5102).

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Soziale Funktion – Anhaltende Verbesserung \geq Schwellenwert 10* im Behandlungsarm 3 Ereignisse (13,0%) und im Kontrollarm 4 Ereignisse (16,7%). 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=0,72 [0,16; 3,23]; p=0,6695).

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Kognitive Funktion – Anhaltende Verbesserung \geq Schwellenwert 10* im Behandlungsarm 6 Ereignisse (26,1%) und im Kontrollarm 4 Ereignisse (16,7%). 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=1,64 [0,46; 5,83]; p=0,4413).

Bestätigte anhaltende Verbesserung \geq Schwellenwert 10

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Allgemeiner Gesundheitszustand – Bestätigte anhaltende Verbesserung \geq Schwellenwert 10* im Behandlungsarm 7 Ereignisse (30,4%) und im Kontrollarm 5 Ereignisse (20,8%). 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=1,51 [0,48; 4,75]; p=0,4839).

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Emotionale Funktion – Bestätigte anhaltende Verbesserung \geq Schwellenwert 10* im Behandlungsarm 3 Ereignisse (13,0%) und im Kontrollarm 4 Ereignisse (16,7%). 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=0,78 [0,17; 3,50]; p=0,7463).

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Physische Funktion – Bestätigte anhaltende Verbesserung \geq Schwellenwert 10* im Behandlungsarm 3 Ereignisse (13,0%) und im Kontrollarm 5 Ereignisse (20,8%). 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=0,67 [0,16; 2,81]; p=0,5855).

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Rollenfunktion – Bestätigte anhaltende Verbesserung \geq Schwellenwert 10* im Behandlungsarm 6 Ereignisse (26,1%) und im Kontrollarm 3 Ereignisse (12,5%). 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=2,01 [0,50; 8,07]; p=0,3246).

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Soziale Funktion – Bestätigte anhaltende Verbesserung \geq Schwellenwert 10* im Behandlungsarm 2 Ereignisse (8,7%) und im Kontrollarm 4 Ereignisse (16,7%). 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=0,49 [0,09; 2,70]; p=0,4152).

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Kognitive Funktion – Bestätigte anhaltende Verbesserung \geq Schwellenwert 10* im Behandlungsarm 4 Ereignisse (17,4%) und im Kontrollarm 3 Ereignisse (12,5%). 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=1,47 [0,33; 6,58]; p=0,6132).

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

Tabelle 4-76: Ergebnisse für *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Verschlechterung* für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

Studie	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10								
Allgemeiner Gesundheitszustand								
GLOW	9/23 (39,1%)	20,50 [8,15; NA]	9/24 (37,5%)	24,18 [5,58; NA]	1,07 [0,33; 3,48] p=0,9095	1,04 [0,51; 2,16] p=0,9085	1,60% [-26,20%; 29,40%] p=0,9085	1,18 [0,47; 2,96] p=0,7323
Emotionale Funktion								
GLOW	6/23 (26,1%)	NA [11,27; NA]	12/24 (50,0%)	18,97 [3,94; NA]	0,35 [0,10; 1,20] p=0,0954	0,52 [0,23; 1,16] p=0,1091	-23,90% [-50,80%; 3,00%] p=0,0811	0,44 [0,16; 1,18] p=0,1031
Physische Funktion								
GLOW	7/23 (30,4%)	NA [3,75; NA]	6/24 (25,0%)	NA [9,72; NA]	1,31 [0,36; 4,73] p=0,6804	1,22 [0,48; 3,08] p=0,6779	5,40% [-20,10%; 31,00%] p=0,6770	1,52 [0,51; 4,53] p=0,4515
Rollenfunktion								
GLOW	11/23 (47,8%)	14,16 [3,75; NA]	12/24 (50,0%)	7,24 [2,53; NA]	0,92 [0,29; 2,88] p=0,8828	0,96 [0,53; 1,72] p=0,8816	-2,20% [-30,80%; 26,40%] p=0,8815	0,96 [0,42; 2,18] p=0,9230
Soziale Funktion								
GLOW	11/23 (47,8%)	10,97 [1,94; NA]	12/24 (50,0%)	20,07 [3,78; NA]	0,92 [0,29; 2,88] p=0,8828	0,96 [0,53; 1,72] p=0,8816	-2,20% [-30,80%; 26,40%] p=0,8815	1,21 [0,53; 2,75] p=0,6501

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

Studie	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Kognitive Funktion								
GLOW	7/23 (30,4%)	NA [3,75; NA]	11/24 (45,8%)	11,07 [3,71; NA]	0,52 [0,16; 1,71] p=0,2828	0,66 [0,31; 1,41] p=0,2882	-15,40% [-42,80%; 12,00%] p=0,2708	0,68 [0,26; 1,78] p=0,4350
Anhaltende Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10								
Allgemeiner Gesundheitszustand								
GLOW	1/23 (4,3%)	NA [NA; NA]	3/24 (12,5%)	NA [24,11; NA]	0,32 [0,03; 3,31] p=0,3219	0,35 [0,04; 3,11] p=0,3445	-8,20% [-23,80%; 7,50%] p=0,3069	0,32 [0,03; 3,05] p=0,3195
Emotionale Funktion								
GLOW	1/23 (4,3%)	NA [NA; NA]	5/24 (20,8%)	NA [31,31; NA]	0,17 [0,02; 1,61] p=0,0940	0,21 [0,03; 1,65] p=0,1378	-16,50% [-34,70%; 1,80%] p=0,0768	0,23 [0,03; 1,96] p=0,1782
Physische Funktion								
GLOW	4/23 (17,4%)	NA [NA; NA]	3/24 (12,5%)	NA [31,28; NA]	1,47 [0,29; 7,45] p=0,6414	1,39 [0,35; 5,55] p=0,6399	4,90% [-15,50%; 25,30%] p=0,6379	1,51 [0,34; 6,75] p=0,5911
Rollenfunktion								
GLOW	6/23 (26,1%)	NA [23,72; NA]	4/24 (16,7%)	NA [24,11; NA]	1,76 [0,43; 7,31] p=0,4352	1,56 [0,51; 4,84] p=0,4365	9,40% [-13,90%; 32,80%] p=0,4287	1,52 [0,43; 5,39] p=0,5188
Soziale Funktion								
GLOW	3/23 (13,0%)	NA [NA; NA]	4/24 (16,7%)	NA [27,60; NA]	0,75 [0,15; 3,79] p=0,7301	0,78 [0,20; 3,12] p=0,7284	-3,60% [-23,90%; 16,70%] p=0,7264	0,82 [0,18; 3,68] p=0,7984

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

Studie	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Kognitive Funktion								
GLOW	4/23 (17,4%)	NA [24,05; NA]	6/24 (25,0%)	NA [23,00; NA]	0,63 [0,15; 2,61] p=0,5285	0,70 [0,23; 2,15] p=0,5285	-7,60% [-30,80%; 15,60%] p=0,5211	0,54 [0,15; 1,95] p=0,3487
Bestätigte anhaltende Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10								
Allgemeiner Gesundheitszustand								
GLOW	0/23 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/24 (8,3%)	NA [24,11; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-8,30% [-19,40%; 2,70%] p=0,1396	NA [NA; NA] p=0,9977
Emotionale Funktion								
GLOW	1/23 (4,3%)	NA [NA; NA]	2/24 (8,3%)	NA [NA; NA]	0,50 [0,04; 5,92] p=0,5804	0,52 [0,05; 5,37] p=0,5844	-4,00% [-17,80%; 9,90%] p=0,5727	0,53 [0,05; 5,88] p=0,6077
Physische Funktion								
GLOW	3/23 (13,0%)	NA [NA; NA]	1/24 (4,2%)	NA [NA; NA]	3,45 [0,33; 35,86] p=0,2808	3,13 [0,35; 27,96] p=0,3070	8,90% [-7,00%; 24,80%] p=0,2744	3,26 [0,34; 31,37] p=0,3065
Rollenfunktion								
GLOW	3/23 (13,0%)	NA [NA; NA]	3/24 (12,5%)	NA [NA; NA]	1,05 [0,19; 5,83] p=0,9560	1,04 [0,23; 4,65] p=0,9555	0,50% [-18,50%; 19,60%] p=0,9555	1,03 [0,21; 5,09] p=0,9745
Soziale Funktion								
GLOW	2/23 (8,7%)	NA [NA; NA]	1/24 (4,2%)	NA [NA; NA]	2,19 [0,18; 25,96] p=0,5299	2,09 [0,20; 21,48] p=0,5362	4,50% [-9,50%; 18,50%] p=0,5266	2,35 [0,21; 25,95] p=0,4849

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

Studie	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Kognitive Funktion								
GLOW	3/23 (13,0%)	NA [NA; NA]	5/24 (20,8%)	NA [23,00; NA]	0,57 [0,12; 2,72] p=0,4822	0,63 [0,17; 2,33] p=0,4843	-7,80% [-29,10%; 13,50%] p=0,4734	0,51 [0,12; 2,14] p=0,3537
<p>a: Analyse-Population: Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status).</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.</p> <p>d: 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 + Venetoclax an.</p> <p>Abkürzungen: <i>EORTC QLQ-C30</i>: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; MCID: Minimaler klinisch bedeutsamer Unterschied (<i>Minimal Clinically Important Difference</i>); N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: versus.</p> <p>Quelle: (56, 58, 60)</p>								

Erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 10

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Allgemeiner Gesundheitszustand – Erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 10* im Behandlungsarm 9 Ereignisse (39,1%) und im Kontrollarm 9 Ereignisse (37,5%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 20,50 Monate im Behandlungsarm und 24,18 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,18 [0,47; 2,96]; p=0,7323).

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Emotionale Funktion – Erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 10* im Behandlungsarm 6 Ereignisse (26,1%) und im Kontrollarm 12 Ereignisse (50,0%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 18,97 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,44 [0,16; 1,18]; p=0,1031).

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Physische Funktion – Erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 10* im Behandlungsarm 7 Ereignisse (30,4%) und im Kontrollarm 6 Ereignisse (25,0%). 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=1,52 [0,51; 4,53]; p=0,4515).

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Rollenfunktion – Erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 10* im Behandlungsarm 11 Ereignisse (47,8%) und im Kontrollarm 12 Ereignisse (50,0%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 14,16 Monate im Behandlungsarm und 7,24 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,96 [0,42; 2,18]; p=0,9230).

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Soziale Funktion – Erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 10* im Behandlungsarm 11 Ereignisse (47,8%) und im Kontrollarm 12 Ereignisse (50,0%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 10,97 Monate im Behandlungsarm und 20,07 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,21 [0,53; 2,75]; p=0,6501).

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Kognitive Funktion – Erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 10* im Behandlungsarm 7 Ereignisse (30,4%) und im Kontrollarm 11 Ereignisse (45,8%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird im Behandlungsarm nicht erreicht und beträgt 11,07 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,68 [0,26; 1,78]; p=0,4350).

Anhaltende Verschlechterung \geq Schwellenwert 10

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Allgemeiner Gesundheitszustand – Anhaltende Verschlechterung \geq Schwellenwert 10* im Behandlungsarm 1 Ereignis (4,3%) und im Kontrollarm 3 Ereignisse (12,5%). 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=0,32 [0,03; 3,05]; p=0,3195).

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Emotionale Funktion – Anhaltende Verschlechterung \geq Schwellenwert 10* im Behandlungsarm 1 Ereignis (4,3%) und im Kontrollarm 5 Ereignisse (20,8%). 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=0,23 [0,03; 1,96]; p=0,1782).

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Physische Funktion – Anhaltende Verschlechterung \geq Schwellenwert 10* im Behandlungsarm 4 Ereignisse (17,4%) und im Kontrollarm 3 Ereignisse (12,5%). 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=1,51 [0,34; 6,75]; p=0,5911).

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Rollenfunktion – Anhaltende Verschlechterung \geq Schwellenwert 10* im Behandlungsarm 6 Ereignisse (26,1%) und im Kontrollarm 4 Ereignisse (16,7%). 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=1,52 [0,43; 5,39]; p=0,5188).

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Soziale Funktion – Anhaltende Verschlechterung \geq Schwellenwert 10* im Behandlungsarm 3 Ereignisse (13,0%) und im Kontrollarm 4 Ereignisse (16,7%). 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=0,82 [0,18; 3,68]; p=0,7984).

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Kognitive Funktion – Anhaltende Verschlechterung \geq Schwellenwert 10* im Behandlungsarm 4 Ereignisse (17,4%) und im Kontrollarm 6 Ereignisse (25,0%). 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=0,54 [0,15; 1,95]; p=0,3487).

Bestätigte anhaltende Verschlechterung \geq Schwellenwert 10

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Allgemeiner Gesundheitszustand – Bestätigte anhaltende Verschlechterung \geq Schwellenwert 10* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0%) und im Kontrollarm 2 Ereignisse (8,3%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Da im Behandlungsarm keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das Hazard Ratio nicht berechnet werden.

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Emotionale Funktion – Bestätigte anhaltende Verschlechterung \geq Schwellenwert 10* im Behandlungsarm 1 Ereignis (4,3%) und im Kontrollarm 2 Ereignisse (8,3%). 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=0,53 [0,05; 5,88]; p=0,6077).

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Physische Funktion – Bestätigte anhaltende Verschlechterung \geq Schwellenwert 10* im Behandlungsarm 3 Ereignisse (13,0%) und im Kontrollarm 1 Ereignis (4,2%). 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=3,26 [0,34; 31,37]; p=0,3065).

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Rollenfunktion – Bestätigte anhaltende Verschlechterung \geq Schwellenwert 10* im Behandlungsarm 3 Ereignisse (13,0%) und im Kontrollarm 3 Ereignisse (12,5%). 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=1,03 [0,21; 5,09]; p=0,9745).

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Soziale Funktion – Bestätigte anhaltende Verschlechterung \geq Schwellenwert 10* im Behandlungsarm 2 Ereignisse (8,7%) und im Kontrollarm 1 Ereignis (4,2%). 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=2,35 [0,21; 25,95]; p=0,4849).

Zum ersten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Kognitive Funktion – Bestätigte anhaltende Verschlechterung \geq Schwellenwert 10* im Behandlungsarm 3 Ereignisse (13,0%) und im Kontrollarm 5 Ereignisse (20,8%). 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=0,51 [0,12; 2,14]; p=0,3537).

4.3.1.3.1.7.2.1 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand (Anhebungsregel)

Tabelle 4-77: Ergebnisse mit Anwendung der Anhebungsregel für *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

Studie	Schritt 1 Effektschätzer Teilpopulation ^a $\alpha \geq 0,05?$		Schritt 2 Effektschätzer Gesamtpopulation ^b $\alpha < 0,05?$		Schritt 3 Gleichheit der Effektrichtung der Effektschätzer?			Schritt 4 Interaktions- p-Wert $\alpha > 0,05?$		Schritt 5 Effektschätzer Teilpopulation $\alpha < 0,15?$		Abschluss- bewertung
	p-Wert	Erfüllt	p-Wert	Erfüllt	Relevante Teilpopulation ^a	Nicht-Relevante Teilpopulation ^c	Erfüllt	p-Wert	Erfüllt	p-Wert	Erfüllt	Signifikanter Unterschied?
EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand – Erste Verbesserung \geq Schwellenwert 10												
Allgemeiner Gesundheitszustand												
GLOW	0,2768	ja	0,3852	nein	-	-	-	-	-	-	-	-
Emotionale Funktion												
GLOW	0,1325	ja	0,5660	nein	-	-	-	-	-	-	-	-
Physische Funktion												
GLOW	0,9675	ja	0,4953	nein	-	-	-	-	-	-	-	-
Rollenfunktion												
GLOW	0,8225	ja	0,8441	nein	-	-	-	-	-	-	-	-
Soziale Funktion												
GLOW	0,6899	ja	0,2236	nein	-	-	-	-	-	-	-	-
Kognitive Funktion												
GLOW	0,1316	ja	0,5106	nein	-	-	-	-	-	-	-	-
EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand – Anhaltende Verbesserung \geq Schwellenwert 10												
Allgemeiner Gesundheitszustand												
GLOW	0,5113	ja	0,4037	nein	-	-	-	-	-	-	-	-

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

Studie	Schritt 1 Effektschätzer Teilpopulation ^a $\alpha \geq 0,05?$		Schritt 2 Effektschätzer Gesamtpopulation ^b $\alpha < 0,05?$		Schritt 3 Gleichheit der Effektrichtung der Effektschätzer?			Schritt 4 Interaktions- p-Wert $\alpha > 0,05?$		Schritt 5 Effektschätzer Teilpopulation $\alpha < 0,15?$		Abschluss- bewertung
	p-Wert	Erfüllt	p-Wert	Erfüllt	Relevante Teilpopulation ^a	Nicht-Relevante Teilpopulation ^c	Erfüllt	p-Wert	Erfüllt	p-Wert	Erfüllt	Signifikanter Unterschied?
Emotionale Funktion												
GLOW	0,5452	ja	0,4971	nein	-	-	-	-	-	-	-	-
Physische Funktion												
GLOW	0,7783	ja	0,5945	nein	-	-	-	-	-	-	-	-
Rollenfunktion												
GLOW	0,5102	ja	0,3867	nein	-	-	-	-	-	-	-	-
Soziale Funktion												
GLOW	0,6695	ja	0,4843	nein	-	-	-	-	-	-	-	-
Kognitive Funktion												
GLOW	0,4413	ja	0,8095	nein	-	-	-	-	-	-	-	-
EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand – Bestätigte anhaltende Verbesserung \geq Schwellenwert 10												
Allgemeiner Gesundheitszustand												
GLOW	0,4839	ja	0,3621	nein	-	-	-	-	-	-	-	-
Emotionale Funktion												
GLOW	0,7463	ja	0,1243	nein	-	-	-	-	-	-	-	-
Physische Funktion												
GLOW	0,5855	ja	0,8063	nein	-	-	-	-	-	-	-	-
Rollenfunktion												
GLOW	0,3246	ja	0,3340	nein	-	-	-	-	-	-	-	-

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

Studie	Schritt 1 Effektschätzer Teilpopulation ^a $\alpha \geq 0,05?$		Schritt 2 Effektschätzer Gesamtpopulation ^b $\alpha < 0,05?$		Schritt 3 Gleichheit der Effektrichtung der Effektschätzer?			Schritt 4 Interaktions- p-Wert $\alpha > 0,05?$		Schritt 5 Effektschätzer Teilpopulation $\alpha < 0,15?$		Abschluss- bewertung
	p-Wert	Erfüllt	p-Wert	Erfüllt	Relevante Teilpopulation ^a	Nicht-Relevante Teilpopulation ^c	Erfüllt	p-Wert	Erfüllt	p-Wert	Erfüllt	Signifikanter Unterschied?
Soziale Funktion												
GLOW	0,4152	ja	0,2962	nein	-	-	-	-	-	-	-	-
Kognitive Funktion												
GLOW	0,6132	ja	0,3703	nein	-	-	-	-	-	-	-	-
EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand – Erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 10												
Allgemeiner Gesundheitszustand												
GLOW	0,7323	ja	0,6744	nein	-	-	-	-	-	-	-	-
Emotionale Funktion												
GLOW	0,1031	ja	0,7937	nein	-	-	-	-	-	-	-	-
Physische Funktion												
GLOW	0,4515	ja	0,4103	nein	-	-	-	-	-	-	-	-
Rollenfunktion												
GLOW	0,9230	ja	0,6425	nein	-	-	-	-	-	-	-	-
Soziale Funktion												
GLOW	0,6501	ja	0,5873	nein	-	-	-	-	-	-	-	-
Kognitive Funktion												
GLOW	0,4350	ja	0,4390	nein	-	-	-	-	-	-	-	-

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

Studie	Schritt 1 Effektschätzer Teilpopulation ^a $\alpha \geq 0,05?$		Schritt 2 Effektschätzer Gesamtpopulation ^b $\alpha < 0,05?$		Schritt 3 Gleichheit der Effektrichtung der Effektschätzer?			Schritt 4 Interaktions- p-Wert $\alpha > 0,05?$		Schritt 5 Effektschätzer Teilpopulation $\alpha < 0,15?$		Abschluss- bewertung
	p-Wert	Erfüllt	p-Wert	Erfüllt	Relevante Teilpopulation ^a	Nicht-Relevante Teilpopulation ^c	Erfüllt	p-Wert	Erfüllt	p-Wert	Erfüllt	Signifikanter Unterschied?
EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand – Anhaltende Verschlechterung \geq Schwellenwert 10												
Allgemeiner Gesundheitszustand												
GLOW	0,3195	ja	0,0868	nein	-	-	-	-	-	-	-	-
Emotionale Funktion												
GLOW	0,1782	ja	0,0516	nein	-	-	-	-	-	-	-	-
Physische Funktion												
GLOW	0,5911	ja	0,4306	nein	-	-	-	-	-	-	-	-
Rollenfunktion												
GLOW	0,5188	ja	0,0372	ja	1,52	0,42	nein	-	-	-	-	-
Soziale Funktion												
GLOW	0,7984	ja	0,0887	nein	-	-	-	-	-	-	-	-
Kognitive Funktion												
GLOW	0,3487	ja	0,0579	nein	-	-	-	-	-	-	-	-
EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand – Bestätigte anhaltende Verschlechterung \geq Schwellenwert 10												
Allgemeiner Gesundheitszustand												
GLOW	0,9977	ja	0,1103	nein	-	-	-	-	-	-	-	-
Emotionale Funktion												
GLOW	0,6077	ja	0,4015	nein	-	-	-	-	-	-	-	-

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

Studie	Schritt 1 Effektschätzer Teilpopulation ^a $\alpha \geq 0,05?$		Schritt 2 Effektschätzer Gesamtpopulation ^b $\alpha < 0,05?$		Schritt 3 Gleichheit der Effektrichtung der Effektschätzer?			Schritt 4 Interaktions- p-Wert $\alpha > 0,05?$		Schritt 5 Effektschätzer Teilpopulation $\alpha < 0,15?$		Abschluss- bewertung
	p-Wert	Erfüllt	p-Wert	Erfüllt	Relevante Teilpopulation ^a	Nicht-Relevante Teilpopulation ^c	Erfüllt	p-Wert	Erfüllt	p-Wert	Erfüllt	Signifikanter Unterschied?
Physische Funktion												
GLOW	0,3065	ja	0,6304	nein	-	-	-	-	-	-	-	-
Rollenfunktion												
GLOW	0,9745	ja	0,1166	nein	-	-	-	-	-	-	-	-
Soziale Funktion												
GLOW	0,4849	ja	0,6990	nein	-	-	-	-	-	-	-	-
Kognitive Funktion												
GLOW	0,3537	ja	0,2382	nein	-	-	-	-	-	-	-	-
<p>a: Analyse-Population: Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status). b: Analyse-Population: Gesamtpopulation. Umfasst alle in die Studie GLOW eingeschlossenen Patienten. Alle Ergebnisse der Gesamtpopulation können Anhang 4-I entnommen werden. c: Analyse-Population: Nicht relevante Teilpopulation. Umfasst alle Patienten der Gesamtpopulation, die nicht Teil der Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) sind. Alle Ergebnisse der nicht relevanten Teilpopulation können (55, 57, 59) entnommen werden. Abkürzungen: <i>EORTC QLQ-C30</i>: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; MCID: Minimaler klinisch bedeutsamer Unterschied (<i>Minimal Clinically Important Difference</i>). Quelle: (55-60)</p>												

Die Voraussetzungen zur Anwendung der Anhebungsregel werden für die Endpunkte zu *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand* nicht erfüllt.

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.

4.3.1.3.1.8 Verträglichkeit – Unerwünschte EreignisseTabelle 4-78: Operationalisierung der *unerwünschten Ereignisse*

Studie	Operationalisierung
GLOW	<p>Unerwünschte Ereignisse, die ab dem Datum der ersten Dosis des ersten Studienmedikaments bis zu 30 Tage nach dem Datum der letzten Dosis des letzten Studienmedikaments oder dem Tag bevor eine neue Krebstherapie begonnen wird, je nachdem, was eher eintritt, gelten als unter der Behandlung eintretende unerwünschte Ereignisse. Unerwünschte Ereignisse mit Beginn >30 Tage nach der letzten Dosis sollten gemeldet werden, wenn sie im Zusammenhang mit der Studienbehandlung stehen.</p> <p><u>Übersicht über unerwünschte Ereignisse:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Jegliche unerwünschten Ereignisse • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse • Schwere unerwünschte Ereignisse \geq CTCAE-Grad 3 • Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen • Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Blutungen <p>Als unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse werden schwere Blutungen definiert. Dieses 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> <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>Detailldarstellung unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jegliche UE mit einer Häufigkeit von $\geq 10\%$ in einem Studienarm und zusätzlich bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm • Schwerwiegende UE, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind • Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) mit einer Häufigkeit von $\geq 5\%$ in einem Studienarm und zusätzlich bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm • UE, die zum Therapieabbruch führen ohne Schwellenwert • UE von besonderem Interesse (schwere Blutungen), jeweils für die jeglichen UE, schwerwiegenden UE, schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und UE, die zum Therapieabbruch führen <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. Die Ergebnisse werden für den 4. Datenschnitt (25.08.2022) dargestellt.</p>
Quelle: (39, 68)	<p>Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria of Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Bevorzugter Begriff (<i>Preferred Term</i>); SOC: Systemorganklasse (<i>System Organ Class</i>); UE: unerwünschtes Ereignis.</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 4-79: 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
GLOW	Jegliche UE	Niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
	Schwerwiegende UE	Niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
	Schwere UE \geq CTCAE Grad 3	Niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
	UE, die zum Therapieabbruch führen	Niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
	UE von besonderem Interesse: Schwere Blutungen	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

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 Studie GLOW handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, 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 bzw. IWCLL 2008 Kriterien, woraus sie anschließend MedDRA kodiert werden. Der Endpunkt *unerwünschte Ereignisse* wird innerhalb der Safety-Population ausgewertet. Die Abweichung zwischen ITT-Population und der Safety Population beträgt 0. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Im relevanten Zuschnitt werden alle randomisierten Patienten gemäß ihrer Zuteilung analysiert, folglich gilt das ITT-Prinzip als 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. Aufgrund der unterschiedlich langen Behandlungsdauern im Interventionsarm (Mediane Behandlungsdauer: 13,8) und im Kontrollarm (Mediane Behandlungsdauer: 5,1) wird ein Vergleich durch zeitadjustierte Analysen zwischen den beiden Armen hinsichtlich der Verträglichkeit vorgenommen. Es

wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Trotz eindeutig definierter Kriterien für die Dokumentation der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, der schweren unerwünschten Ereignisse (\geq CTCAE Grad 3), der unerwünschten Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen sowie der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Blutungen, wird aufgrund des offenen Studiendesigns und der unterschiedlich langen Behandlungszeiten zwischen den beiden Studienarmen das Verzerrungspotenzial für alle Endpunkte der unerwünschten Ereignisse als hoch eingestuft.

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

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.

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

4.3.1.3.1.8.1 Unerwünschte Ereignisse – Gesamtrate – RCTTabelle 4-80: Ergebnisse für *unerwünschte Ereignisse* für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt

Studie	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Jegliche unerwünschten Ereignisse								
GLOW	23/23 (100,0%)	0,49 [0,26; 0,99]	24/24 (100,0%)	0,03 [0,03; 0,07]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,36 [0,19; 0,68] p=0,0017
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse								
GLOW	10/23 (43,5%)	NA [2,79; NA]	7/24 (29,2%)	NA [1,15; NA]	1,87 [0,56; 6,24] p=0,3126	1,49 [0,68; 3,25] p=0,3147	14,3% [-12,9%; 41,5%] p=0,3028	1,40 [0,53; 3,69] p=0,4955
Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3)								
GLOW	17/23 (73,9%)	3,94 [1,91; 6,01]	19/24 (79,2%)	1,53 [0,23; 3,38]	0,75 [0,19; 2,89] p=0,6740	0,93 [0,68; 1,28] p=0,6720	-5,3% [-29,5%; 19,0%] p=0,6706	0,67 [0,35; 1,32] p=0,2465
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führen								
GLOW	4/23 (17,4%)	NA [NA; NA]	2/24 (8,3%)	NA [NA; NA]	2,32 [0,38; 14,08] p=0,3574	2,09 [0,42; 10,32] p=0,3669	9,1% [-10,0%; 28,1%] p=0,3509	0,55 [0,05; 6,07] p=0,6260

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

Studie	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
<p>a: Analyse-Population: Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status). b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. d: 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 + Venetoclax an.</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; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus.</p> <p>Quelle: (52)</p>								

Zum vierten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Jegliche unerwünschten Ereignisse* im Behandlungsarm 23 Ereignisse (100,0%) und im Kontrollarm 24 Ereignisse (100,0%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 0,49 Monate im Behandlungsarm und 0,03 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes (HR=0,36 [0,19; 0,68]; p=0,0017).

Zum vierten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* im Behandlungsarm 10 Ereignisse (43,5%) und im Kontrollarm 7 Ereignisse (29,2%). 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=1,40 [0,53; 3,69]; p=0,4955).

Zum vierten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3)* im Behandlungsarm 17 Ereignisse (73,9%) und im Kontrollarm 19 Ereignisse (79,2%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis beträgt 3,94 Monate im Behandlungsarm und 1,53 Monate im Kontrollarm. Bei Betrachtung des Hazard Ratio zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,67 [0,35; 1,32]; 0,2465).

Zum vierten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führen* im Behandlungsarm 4 Ereignisse (17,4%) und im Kontrollarm 2 Ereignisse (8,3%). 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=0,55 [0,05; 6,07]; p=0,6260).

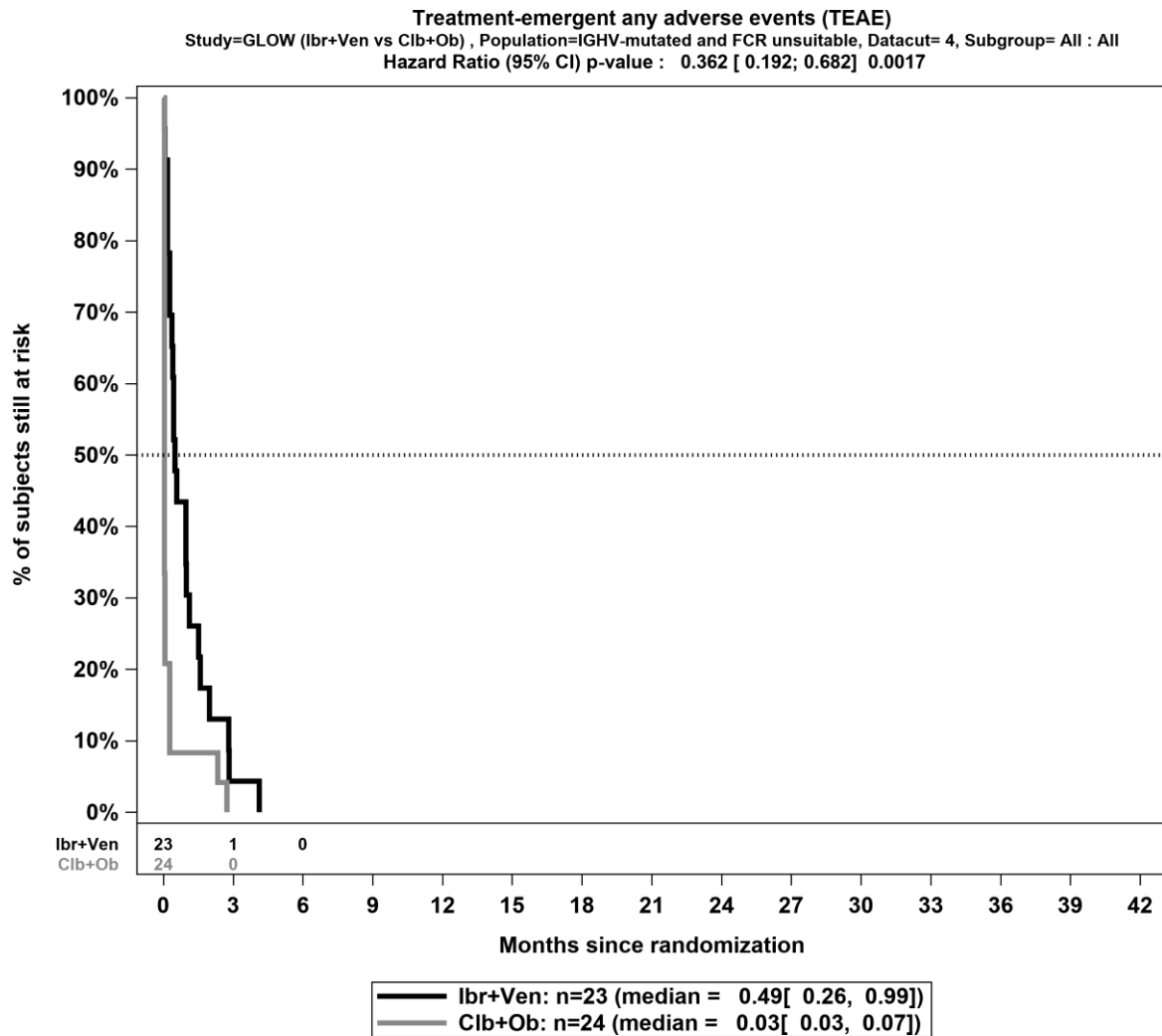


Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Kurven für *jegliche unerwünschten Ereignisse* für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt

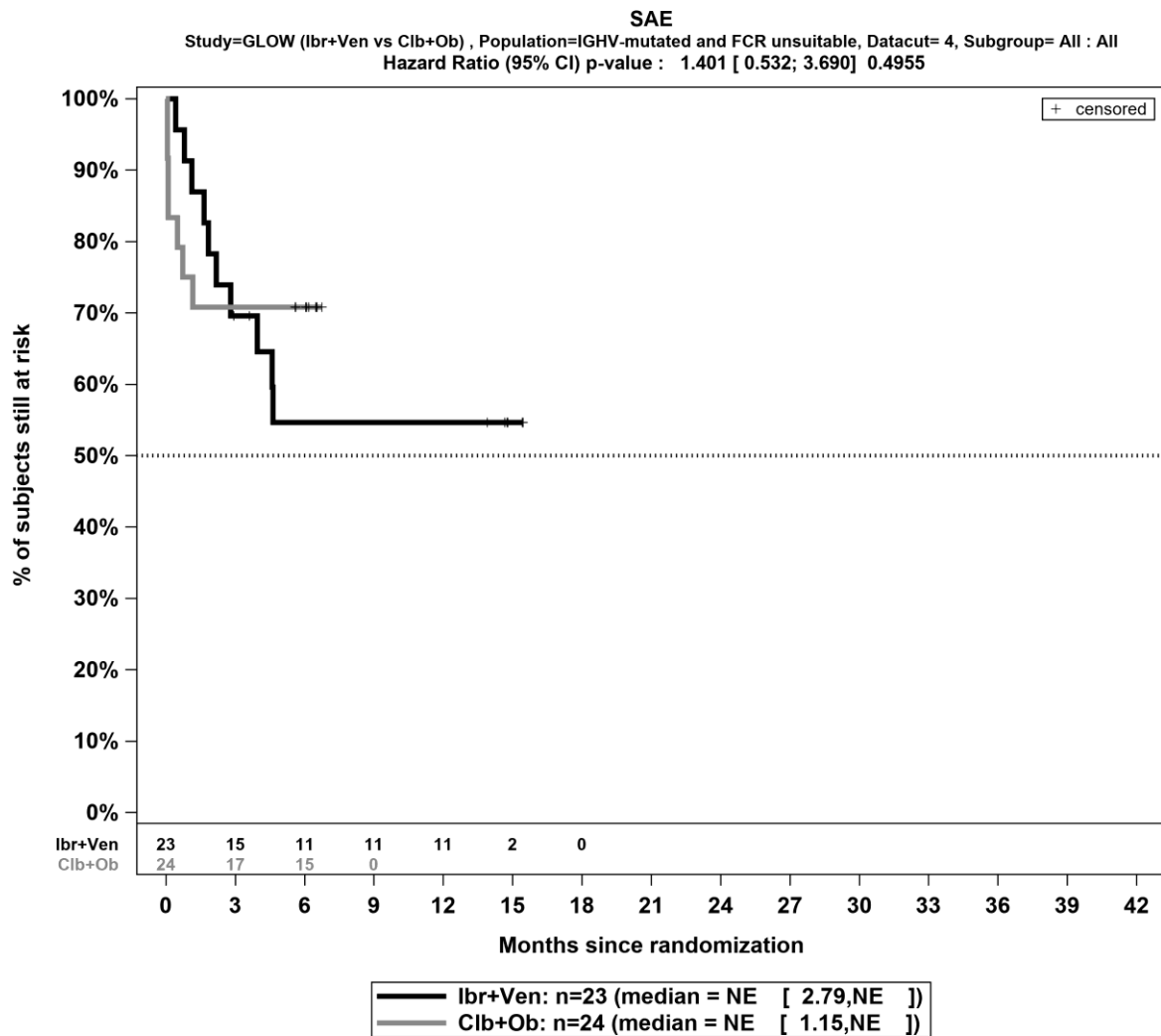


Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Kurven für *schwerwiegende UE* für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt

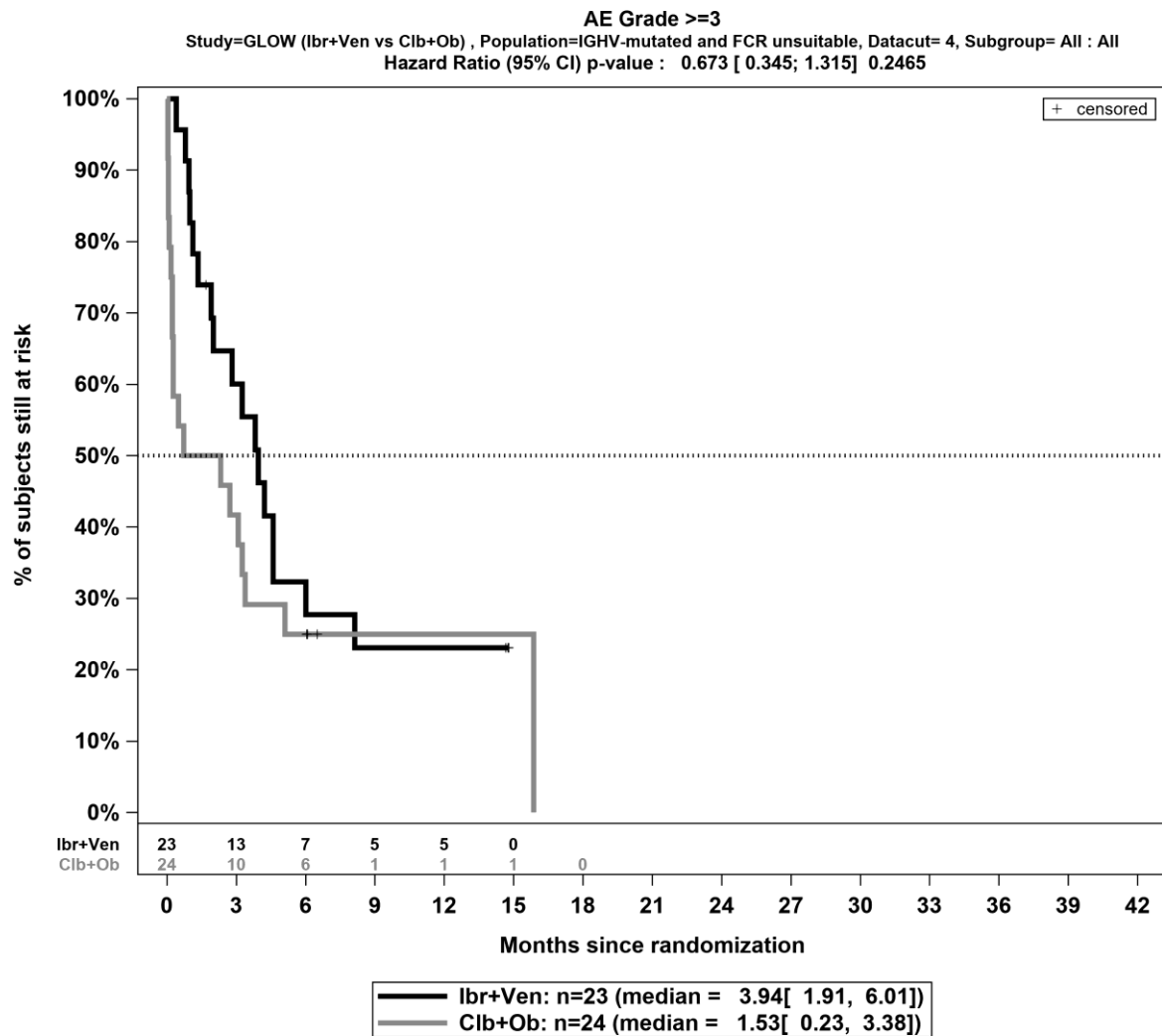


Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Kurven für *schwere UE \geq CTCAE Grad 3* für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt

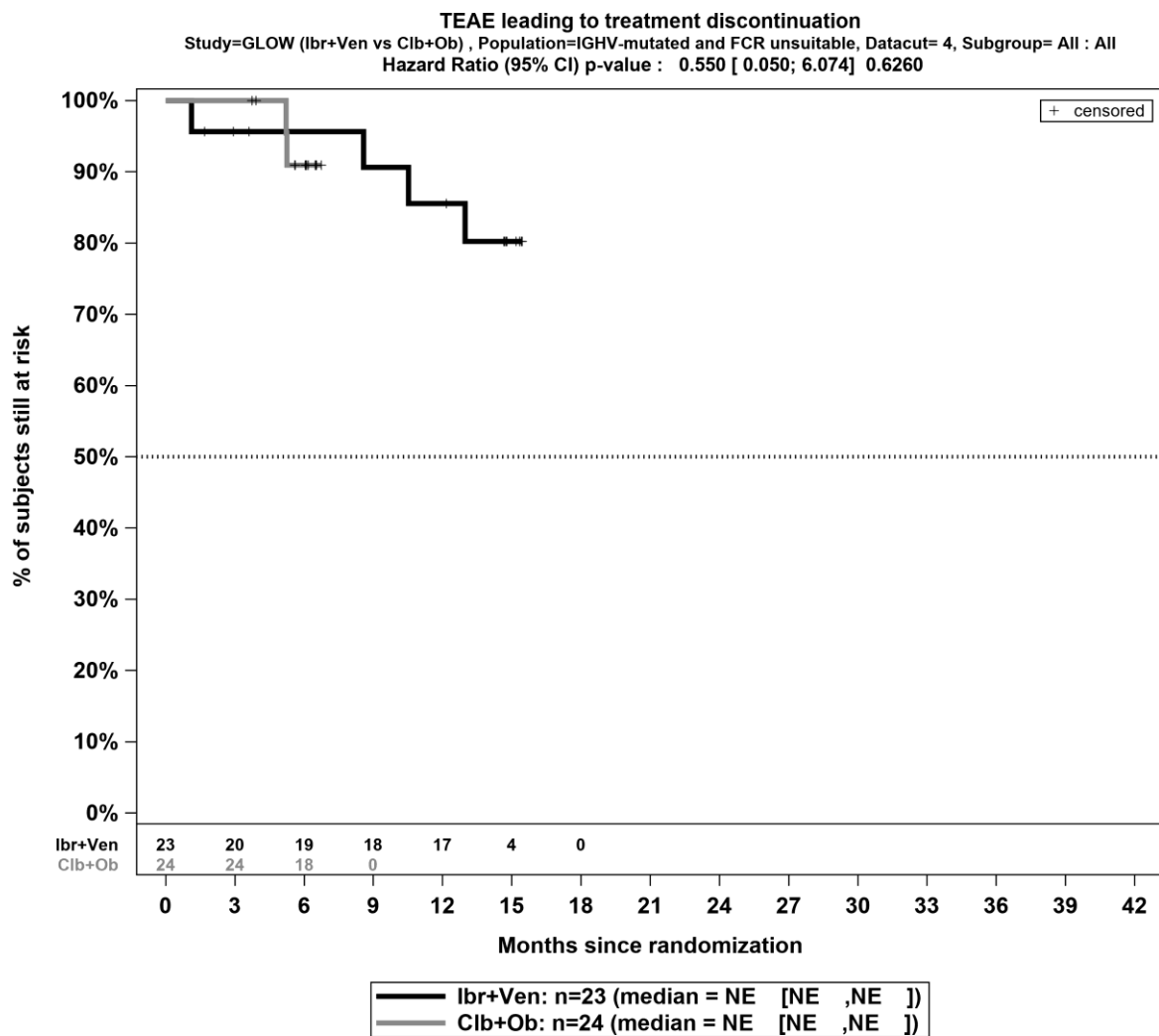


Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Kurven für *UE*, die zum Therapieabbruch führen für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt

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

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Blutungen – RCTTabelle 4-81: Ergebnisse für *unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Blutungen* für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt

Studie	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Jegliche unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Blutungen								
GLOW	2/23 (8,7%)	NA [NA; NA]	0/24 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	8,7% [-2,8%; 20,2%] p=0,1389	NA [NA; NA] NA
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Blutungen								
GLOW	2/23 (8,7%)	NA [NA; NA]	0/24 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	8,7% [-2,8%; 20,2%] p=0,1389	NA [NA; NA] NA
Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3) von besonderem Interesse: Schwere Blutungen								
GLOW	2/23 (8,7%)	NA [NA; NA]	0/24 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	8,7% [-2,8%; 20,2%] p=0,1389	NA [NA; NA] NA
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Blutungen, die zum Abbruch der Studienmedikation führen								
GLOW	0/23 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/24 (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

Studie	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
<p>a: Analyse-Population: Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status).</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.</p> <p>d: 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 + Venetoclax an.</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; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus.</p> <p>Quelle: (52)</p>								

Zum vierten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *jegliche unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Blutungen* im Behandlungsarm 2 Ereignisse (8,7%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Da im Kontrollarm keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das Hazard Ratio nicht berechnet werden.

Zum vierten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Blutungen* im Behandlungsarm 2 Ereignisse (8,7%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Da im Kontrollarm keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das Hazard Ratio nicht berechnet werden.

Zum vierten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3) von besonderem Interesse: Schwere Blutungen* im Behandlungsarm 2 Ereignisse (8,7%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Da im Kontrollarm keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das Hazard Ratio nicht berechnet werden.

Zum vierten Datenschnitt zeigen sich bei der Analyse des Endpunktes *Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Blutungen, die zum Abbruch der Studienmedikation führen* im Behandlungsarm 0 Ereignisse (0,0%) und im Kontrollarm 0 Ereignisse (0,0%). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Studienarmen nicht erreicht. Da im Kontrollarm keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das Hazard Ratio nicht berechnet werden.

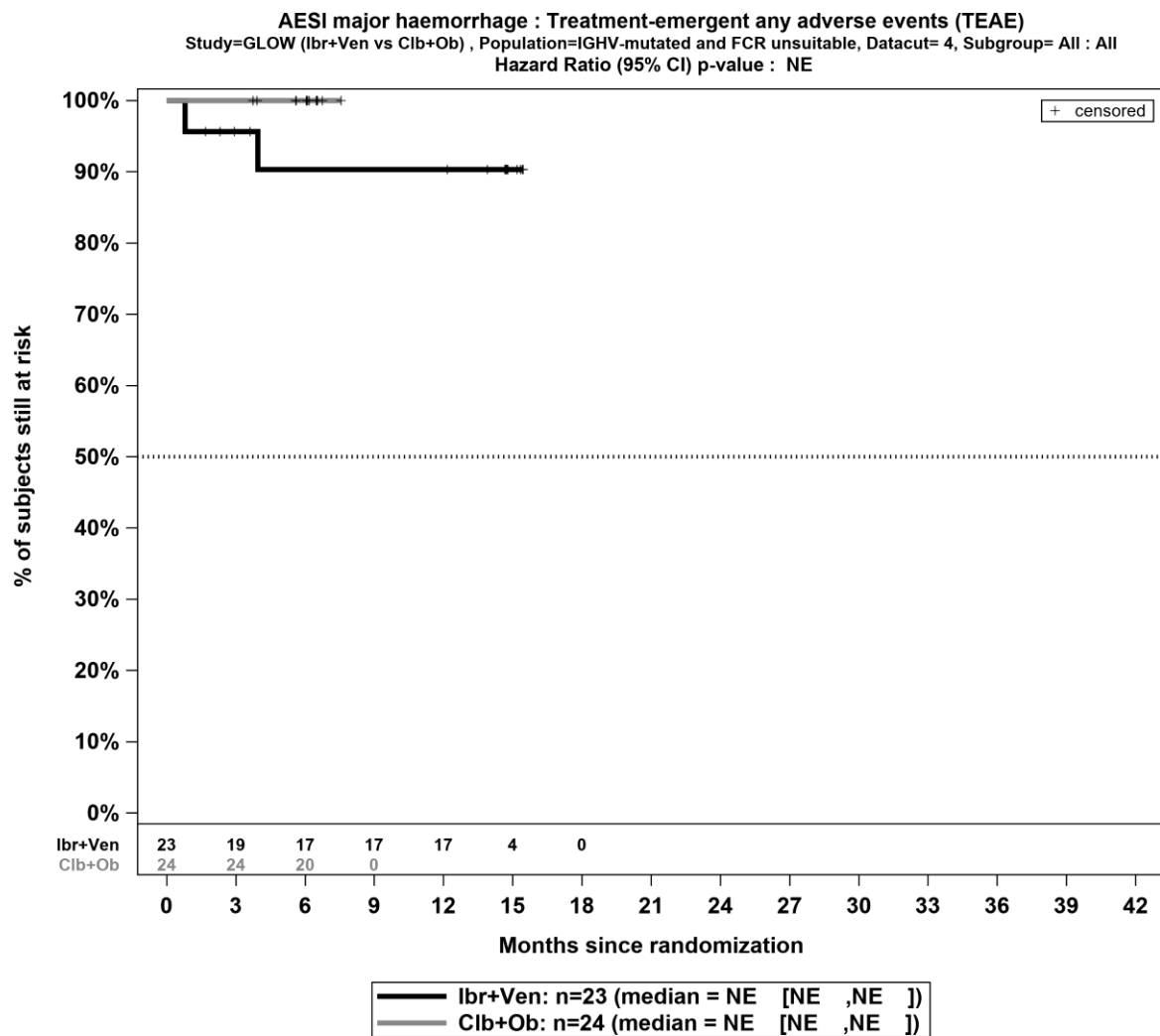


Abbildung 4-32: Kaplan-Meier-Kurven für *jegliche unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Blutungen* für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt

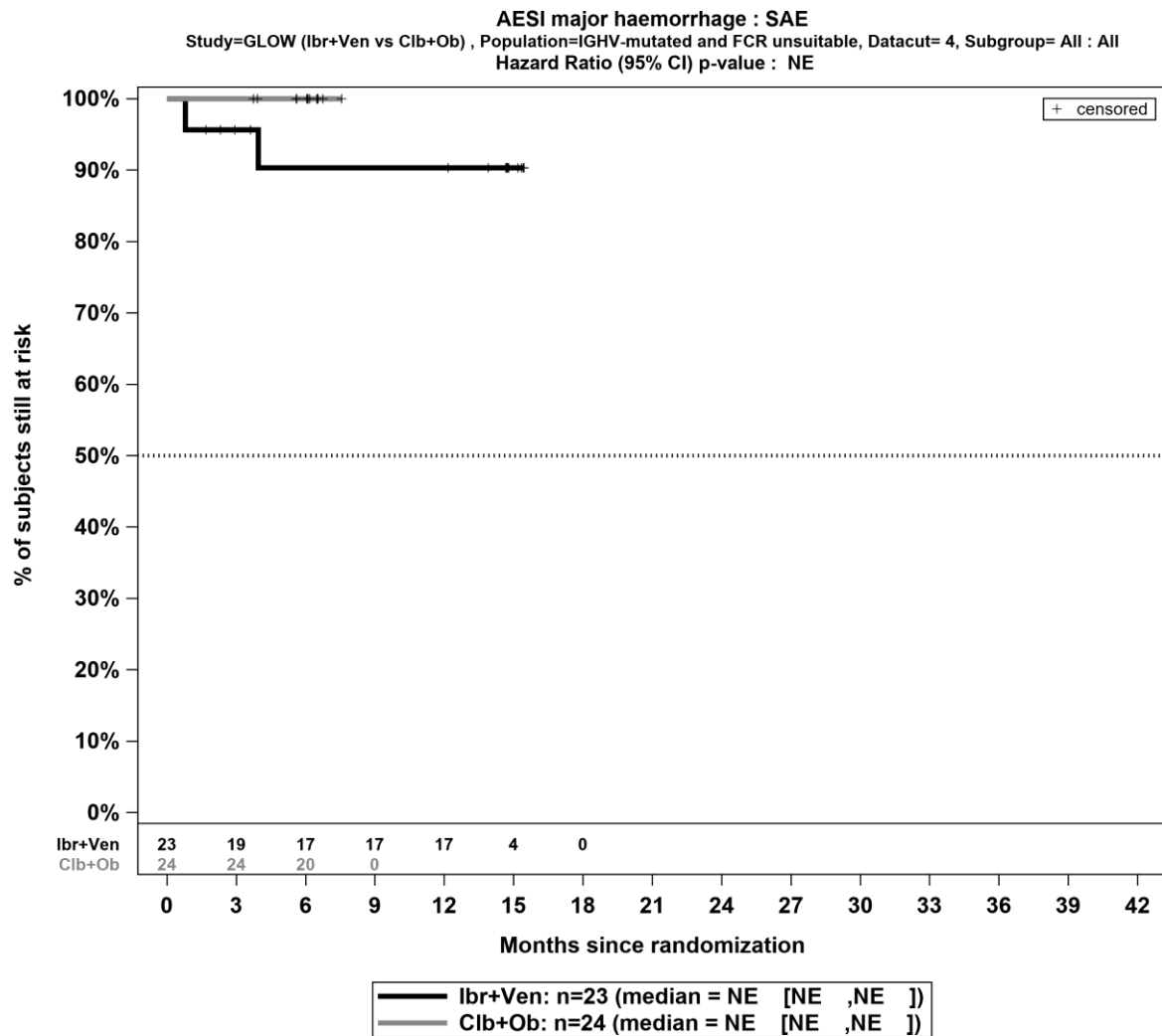


Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Kurven für *schwerwiegende UE von besonderem Interesse: Schwere Blutungen* für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt

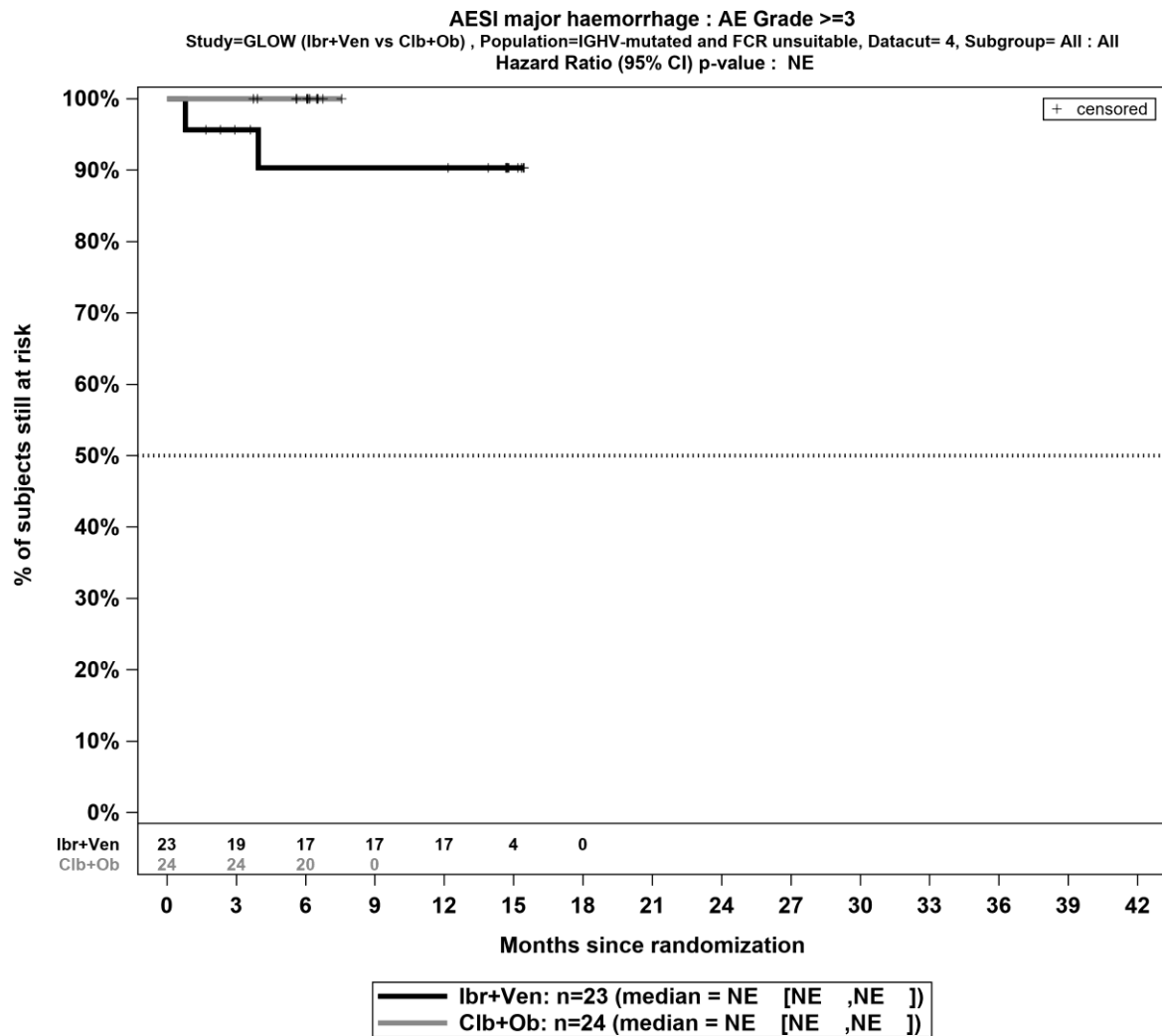


Abbildung 4-34: Kaplan-Meier-Kurven für *schwere UE \geq CTCAE Grad 3* von besonderem Interesse: *Schwere Blutungen* für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt

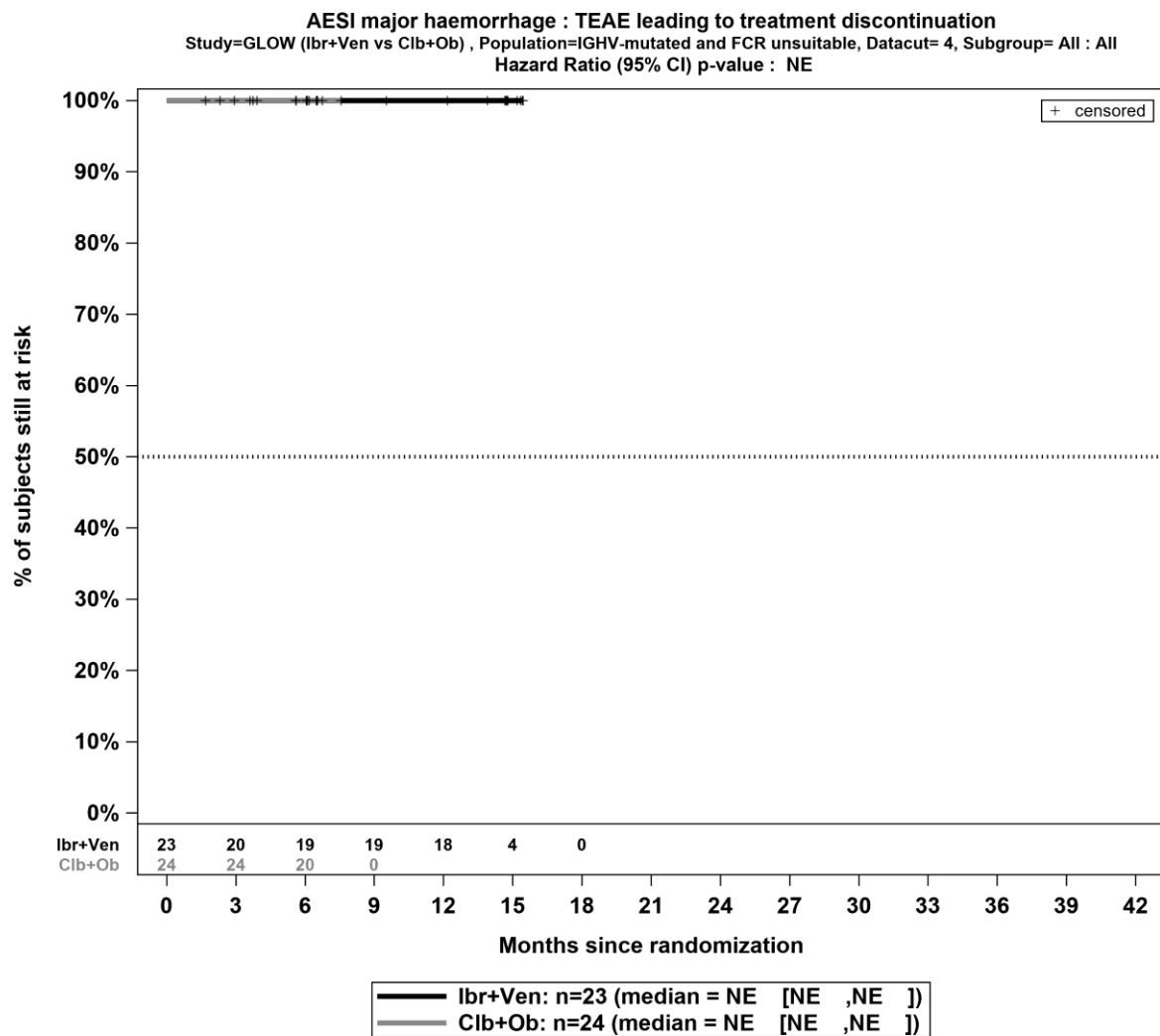


Abbildung 4-35: Kaplan-Meier-Kurven für *Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, die zum Therapieabbruch führen: Schwere Blutungen* für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt

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

4.3.1.3.1.8.2 Unerwünschte Ereignisse – Detaildarstellung der primären SOC und den jeweiligen PT – RTC**Jegliche unerwünschten Ereignisse**

Tabelle 4-82: Detaildarstellung *jeglicher unerwünschten Ereignisse* mit einer Häufigkeit $\geq 10\%$ 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) für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel,

4. Datenschnitt

	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts								
Gesamte SOC	19/23 (82,6%)	1,58 [0,82; 3,94]	10/24 (41,7%)	NA [0,20; NA]	6,65 [1,73; 25,64] p=0,0043	1,98 [1,19; 3,30] p=0,0084	40,90% [15,90%; 66,00%] p=0,0014	2,00 [0,91; 4,38] p=0,0853
Diarrhö	15/23 (65,2%)	4,14 [3,02; 12,52]	1/24 (4,2%)	NA [NA; NA]	43,13 [4,88; 380,83] p<0,0001	15,65 [2,25; 109,11] p=0,0055	61,10% [40,00%; 82,10%] p<0,0001	17,80 [2,30; 137,72] p=0,0058
Mundulzeration	6/23 (26,1%)	NA [4,67; NA]	0/24 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	26,10% [8,10%; 44,00%] p=0,0044	NA [NA; NA] NA
Übelkeit	5/23 (21,7%)	NA [8,48; NA]	9/24 (37,5%)	NA [0,20; NA]	0,46 [0,13; 1,68] p=0,2426	0,58 [0,23; 1,47] p=0,2514	-15,80% [-41,40%; 9,90%] p=0,2289	0,35 [0,11; 1,16] p=0,0853
Dyspepsie	4/23 (17,4%)	NA [NA; NA]	0/24 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	17,40% [1,90%; 32,90%] p=0,0278	NA [NA; NA] NA
Erbrechen	4/23 (17,4%)	NA [NA; NA]	4/24 (16,7%)	NA [NA; NA]	1,05 [0,23; 4,82] p=0,9479	1,04 [0,29; 3,69] p=0,9473	0,70% [-20,80%; 22,20%] p=0,9473	0,10 [0,01; 1,40] p=0,0874

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

	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Obstipation	2/23 (8,7%)	NA [NA; NA]	3/24 (12,5%)	NA [NA; NA]	0,67 [0,10; 4,41] p=0,6757	0,70 [0,13; 3,79] p=0,6748	-3,80% [-21,30%; 13,70%] p=0,6708	0,70 [0,12; 4,18] p=0,6934
Infektionen und parasitäre Erkrankungen								
Gesamte SOC	17/23 (73,9%)	2,56 [1,22; 10,55]	14/24 (58,3%)	5,68 [1,84; NA]	2,02 [0,59; 6,96] p=0,2650	1,27 [0,84; 1,92] p=0,2650	15,60% [-11,10%; 42,20%] p=0,2522	1,46 [0,70; 3,05] p=0,3148
Harnwegsinfektion	5/23 (21,7%)	NA [11,56; NA]	2/24 (8,3%)	NA [NA; NA]	3,06 [0,53; 17,66] p=0,2017	2,61 [0,56; 12,13] p=0,2214	13,40% [-6,80%; 33,60%] p=0,1925	1,64 [0,27; 9,82] p=0,5883
Konjunktivitis	4/23 (17,4%)	NA [NA; NA]	0/24 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	17,40% [1,90%; 32,90%] p=0,0278	NA [NA; NA] NA
Pharyngitis	3/23 (13,0%)	NA [NA; NA]	0/24 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	13,00% [-0,70%; 26,80%] p=0,0632	NA [NA; NA] NA
Infektion der oberen Atemwege	3/23 (13,0%)	NA [NA; NA]	4/24 (16,7%)	13,50 [6,37; NA]	0,75 [0,15; 3,79] p=0,7301	0,78 [0,20; 3,12] p=0,7284	-3,60% [-23,90%; 16,70%] p=0,7264	0,52 [0,10; 2,65] p=0,4287
Pneumonie	2/23 (8,7%)	NA [NA; NA]	3/24 (12,5%)	NA [NA; NA]	0,67 [0,10; 4,41] p=0,6757	0,70 [0,13; 3,79] p=0,6748	-3,80% [-21,30%; 13,70%] p=0,6708	0,72 [0,12; 4,34] p=0,7253
Nasopharyngitis	1/23 (4,3%)	NA [NA; NA]	4/24 (16,7%)	NA [NA; NA]	0,23 [0,02; 2,21] p=0,1755	0,26 [0,03; 2,16] p=0,2131	-12,30% [-29,40%; 4,80%] p=0,1575	0,28 [0,03; 2,46] p=0,2479

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

	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes								
Gesamte SOC	16/23 (69,6%)	3,42 [1,35; 6,60]	4/24 (16,7%)	NA [NA; NA]	11,43 [2,84; 46,04] p=0,0003	4,17 [1,64; 10,63] p=0,0027	52,90% [28,90%; 76,90%] p<0,0001	5,67 [1,88; 17,12] p=0,0021
Ausschlag	6/23 (26,1%)	NA [4,37; NA]	1/24 (4,2%)	NA [NA; NA]	8,12 [0,89; 73,84] p=0,0368	6,26 [0,81; 48,07] p=0,0778	21,90% [2,30%; 41,60%] p=0,0287	7,53 [0,91; 62,63] p=0,0619
Onychoklasie	3/23 (13,0%)	NA [NA; NA]	0/24 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	13,00% [-0,70%; 26,80%] p=0,0632	NA [NA; NA] NA
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems								
Gesamte SOC	15/23 (65,2%)	5,58 [4,11; 11,11]	18/24 (75,0%)	2,53 [0,26; 3,78]	0,63 [0,18; 2,21] p=0,4683	0,87 [0,60; 1,27] p=0,4679	-9,80% [-35,80%; 16,30%] p=0,4618	0,44 [0,21; 0,91] p=0,0268
Neutropenie	11/23 (47,8%)	9,23 [5,29; NA]	16/24 (66,7%)	3,52 [1,28; NA]	0,46 [0,14; 1,49] p=0,1964	0,72 [0,43; 1,20] p=0,2036	-18,80% [-46,60%; 9,00%] p=0,1840	0,31 [0,13; 0,74] p=0,0086
Anämie	4/23 (17,4%)	NA [NA; NA]	7/24 (29,2%)	NA [3,78; NA]	0,51 [0,13; 2,06] p=0,3457	0,60 [0,20; 1,77] p=0,3513	-11,80% [-35,70%; 12,10%] p=0,3340	0,52 [0,15; 1,77] p=0,2941
Thrombozytopenie	3/23 (13,0%)	NA [NA; NA]	5/24 (20,8%)	NA [NA; NA]	0,57 [0,12; 2,72] p=0,4822	0,63 [0,17; 2,33] p=0,4843	-7,80% [-29,10%; 13,50%] p=0,4734	0,61 [0,15; 2,56] p=0,4990

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

	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort								
Gesamte SOC	13/23 (56,5%)	8,31 [3,78; NA]	12/24 (50,0%)	NA [0,72; NA]	1,30 [0,41; 4,10] p=0,6577	1,13 [0,66; 1,93] p=0,6546	6,50% [-21,90%; 35,00%] p=0,6535	0,68 [0,29; 1,61] p=0,3835
Ermüdung	7/23 (30,4%)	NA [6,96; NA]	1/24 (4,2%)	NA [NA; NA]	10,06 [1,13; 89,94] p=0,0178	7,30 [0,97; 54,83] p=0,0532	26,30% [5,80%; 46,70%] p=0,0117	6,04 [0,71; 51,47] p=0,1001
Ödem peripher	5/23 (21,7%)	NA [NA; NA]	2/24 (8,3%)	NA [NA; NA]	3,06 [0,53; 17,66] p=0,2017	2,61 [0,56; 12,13] p=0,2214	13,40% [-6,80%; 33,60%] p=0,1925	1,62 [0,27; 9,70] p=0,5977
Fieber	3/23 (13,0%)	NA [NA; NA]	7/24 (29,2%)	NA [2,76; NA]	0,36 [0,08; 1,63] p=0,1817	0,45 [0,13; 1,52] p=0,1981	-16,10% [-38,90%; 6,70%] p=0,1659	0,39 [0,10; 1,51] p=0,1741
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen								
Gesamte SOC	11/23 (47,8%)	9,27 [3,02; NA]	8/24 (33,3%)	NA [2,76; NA]	1,83 [0,56; 5,96] p=0,3167	1,44 [0,71; 2,92] p=0,3181	14,50% [-13,30%; 42,30%] p=0,3068	1,16 [0,45; 3,03] p=0,7552
Appetit vermindert	5/23 (21,7%)	NA [NA; NA]	3/24 (12,5%)	NA [NA; NA]	1,94 [0,41; 9,29] p=0,4046	1,74 [0,47; 6,46] p=0,4085	9,20% [-12,20%; 30,70%] p=0,3981	1,46 [0,33; 6,53] p=0,6216
Hyperphosphatämie	4/23 (17,4%)	NA [NA; NA]	0/24 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	17,40% [1,90%; 32,90%] p=0,0278	NA [NA; NA] NA

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

	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums								
Gesamte SOC	11/23 (47,8%)	10,38 [2,66; NA]	8/24 (33,3%)	NA [3,98; NA]	1,83 [0,56; 5,96] p=0,3167	1,44 [0,71; 2,92] p=0,3181	14,50% [-13,30%; 42,30%] p=0,3068	1,10 [0,41; 2,93] p=0,8531
Epistaxis	4/23 (17,4%)	NA [NA; NA]	1/24 (4,2%)	NA [NA; NA]	4,84 [0,50; 47,06] p=0,1459	4,17 [0,50; 34,61] p=0,1855	13,20% [-4,20%; 30,70%] p=0,1370	4,86 [0,54; 43,54] p=0,1579
Husten	3/23 (13,0%)	NA [NA; NA]	5/24 (20,8%)	NA [NA; NA]	0,57 [0,12; 2,72] p=0,4822	0,63 [0,17; 2,33] p=0,4843	-7,80% [-29,10%; 13,50%] p=0,4734	0,20 [0,02; 1,72] p=0,1435
Dyspnoe	3/23 (13,0%)	NA [NA; NA]	2/24 (8,3%)	NA [NA; NA]	1,65 [0,25; 10,91] p=0,6045	1,56 [0,29; 8,53] p=0,6045	4,70% [-12,90%; 22,40%] p=0,6010	0,58 [0,06; 5,44] p=0,6372
Erkrankungen des Nervensystems								
Gesamte SOC	10/23 (43,5%)	11,96 [3,94; NA]	5/24 (20,8%)	NA [NA; NA]	2,92 [0,81; 10,56] p=0,0996	2,09 [0,84; 5,18] p=0,1125	22,60% [-3,30%; 48,60%] p=0,0874	1,52 [0,48; 4,79] p=0,4779
Kopfschmerz	3/23 (13,0%)	NA [NA; NA]	3/24 (12,5%)	NA [NA; NA]	1,05 [0,19; 5,83] p=0,9560	1,04 [0,23; 4,65] p=0,9555	0,50% [-18,50%; 19,60%] p=0,9555	0,71 [0,12; 4,27] p=0,7113
Syndrom der ruhelosen Beine	3/23 (13,0%)	NA [NA; NA]	0/24 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	13,00% [-0,70%; 26,80%] p=0,0632	NA [NA; NA] NA

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

	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Untersuchungen								
Gesamte SOC	8/23 (34,8%)	NA [3,25; NA]	8/24 (33,3%)	NA [2,46; NA]	1,07 [0,32; 3,57] p=0,9174	1,04 [0,47; 2,31] p=0,9165	1,40% [-25,70%; 28,60%] p=0,9165	1,01 [0,38; 2,71] p=0,9799
Neutrophilenzahl erniedrigt	3/23 (13,0%)	NA [NA; NA]	3/24 (12,5%)	NA [NA; NA]	1,05 [0,19; 5,83] p=0,9560	1,04 [0,23; 4,65] p=0,9555	0,50% [-18,50%; 19,60%] p=0,9555	1,09 [0,22; 5,40] p=0,9167
Gefäßerkrankungen								
Gesamte SOC	8/23 (34,8%)	NA [8,38; NA]	6/24 (25,0%)	NA [NA; NA]	1,60 [0,45; 5,65] p=0,4683	1,39 [0,57; 3,39] p=0,4674	9,80% [-16,30%; 35,80%] p=0,4618	0,58 [0,17; 2,04] p=0,3982
Hypertonie	3/23 (13,0%)	NA [NA; NA]	1/24 (4,2%)	NA [NA; NA]	3,45 [0,33; 35,86] p=0,2808	3,13 [0,35; 27,96] p=0,3070	8,90% [-7,00%; 24,80%] p=0,2744	1,57 [0,14; 18,04] p=0,7175
Hypotonie	2/23 (8,7%)	NA [NA; NA]	4/24 (16,7%)	NA [NA; NA]	0,48 [0,08; 2,89] p=0,4180	0,52 [0,11; 2,58] p=0,4249	-8,00% [-26,80%; 10,90%] p=0,4069	0,24 [0,03; 2,15] p=0,2024
Herzerkrankungen								
Gesamte SOC	6/23 (26,1%)	NA [14,06; NA]	5/24 (20,8%)	NA [NA; NA]	1,34 [0,35; 5,20] p=0,6740	1,25 [0,44; 3,54] p=0,6717	5,30% [-19,00%; 29,50%] p=0,6706	0,70 [0,17; 2,82] p=0,6117
Vorhofflimmern	3/23 (13,0%)	NA [NA; NA]	0/24 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	13,00% [-0,70%; 26,80%] p=0,0632	NA [NA; NA] NA

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

	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Palpitationen	3/23 (13,0%)	NA [NA; NA]	2/24 (8,3%)	NA [NA; NA]	1,65 [0,25; 10,91] p=0,6045	1,56 [0,29; 8,53] p=0,6045	4,70% [-12,90%; 22,40%] p=0,6010	1,11 [0,16; 7,90] p=0,9151
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen								
Gesamte SOC	6/23 (26,1%)	NA [12,32; NA]	7/24 (29,2%)	NA [3,25; NA]	0,86 [0,24; 3,09] p=0,8154	0,89 [0,35; 2,26] p=0,8138	-3,10% [-28,60%; 22,50%] p=0,8132	0,55 [0,16; 1,87] p=0,3341
Arthralgie	4/23 (17,4%)	NA [NA; NA]	2/24 (8,3%)	NA [NA; NA]	2,32 [0,38; 14,08] p=0,3574	2,09 [0,42; 10,32] p=0,3669	9,10% [-10,00%; 28,10%] p=0,3509	1,69 [0,28; 10,11] p=0,5665
Schmerz in einer Extremität	2/23 (8,7%)	NA [NA; NA]	3/24 (12,5%)	NA [NA; NA]	0,67 [0,10; 4,41] p=0,6757	0,70 [0,13; 3,79] p=0,6748	-3,80% [-21,30%; 13,70%] p=0,6708	0,32 [0,03; 3,12] p=0,3289
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen								
Gesamte SOC	5/23 (21,7%)	NA [NA; NA]	8/24 (33,3%)	NA [0,03; NA]	0,56 [0,15; 2,05] p=0,3795	0,65 [0,25; 1,70] p=0,3828	-11,60% [-36,90%; 13,70%] p=0,3690	0,60 [0,20; 1,85] p=0,3755
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	0/23 (0,0%)	NA [NA; NA]	8/24 (33,3%)	NA [0,03; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-33,30% [-52,20%; -14,50%] p=0,0005	NA [NA; NA] p=0,9954
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths								
Gesamte SOC	4/23 (17,4%)	NA [NA; NA]	0/24 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	17,40% [1,90%; 32,90%] p=0,0278	NA [NA; NA] NA

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

	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Augenerkrankungen								
Gesamte SOC	3/23 (13,0%)	NA [NA; NA]	4/24 (16,7%)	15,87 [NA; NA]	0,75 [0,15; 3,79] p=0,7301	0,78 [0,20; 3,12] p=0,7284	-3,60% [-23,90%; 16,70%] p=0,7264	1,10 [0,22; 5,44] p=0,9100
Psychiatrische Erkrankungen								
Gesamte SOC	2/23 (8,7%)	NA [NA; NA]	4/24 (16,7%)	NA [NA; NA]	0,48 [0,08; 2,89] p=0,4180	0,52 [0,11; 2,58] p=0,4249	-8,00% [-26,80%; 10,90%] p=0,4069	0,27 [0,03; 2,37] p=0,2350
Erkrankungen der Nieren und Harnwege								
Gesamte SOC	2/23 (8,7%)	NA [NA; NA]	4/24 (16,7%)	NA [NA; NA]	0,48 [0,08; 2,89] p=0,4180	0,52 [0,11; 2,58] p=0,4249	-8,00% [-26,80%; 10,90%] p=0,4069	0,25 [0,03; 2,26] p=0,2179
<p>a: Analyse-Population: Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status). b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. d: 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 + Venetoclax an.</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 (<i>Randomized Controlled Trial</i>); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (<i>System Organ Class</i>); UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus.</p> <p>Quelle: (54)</p>								

Für den Endpunkt *Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene* 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.

Zum vierten Datenschnitt zeigen sich bei Betrachtung der zeit-adjustierten Analysen signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen in der SOC *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts* in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Diarrhö* (HR=17,80 [2,30; 137,72]; p=0,0058).

Zum vierten Datenschnitt zeigen sich bei Betrachtung der zeit-adjustierten Analysen signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen in der SOC *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes* (HR=5,67 [1,88; 17,12]; p=0,0021).

Zum vierten Datenschnitt zeigen sich bei Betrachtung der zeit-adjustierten Analysen signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen in der SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* (HR=0,44 [0,21; 0,91]; p=0,0268). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Neutropenie* (HR=0,31 [0,13; 0,74]; p=0,0086).

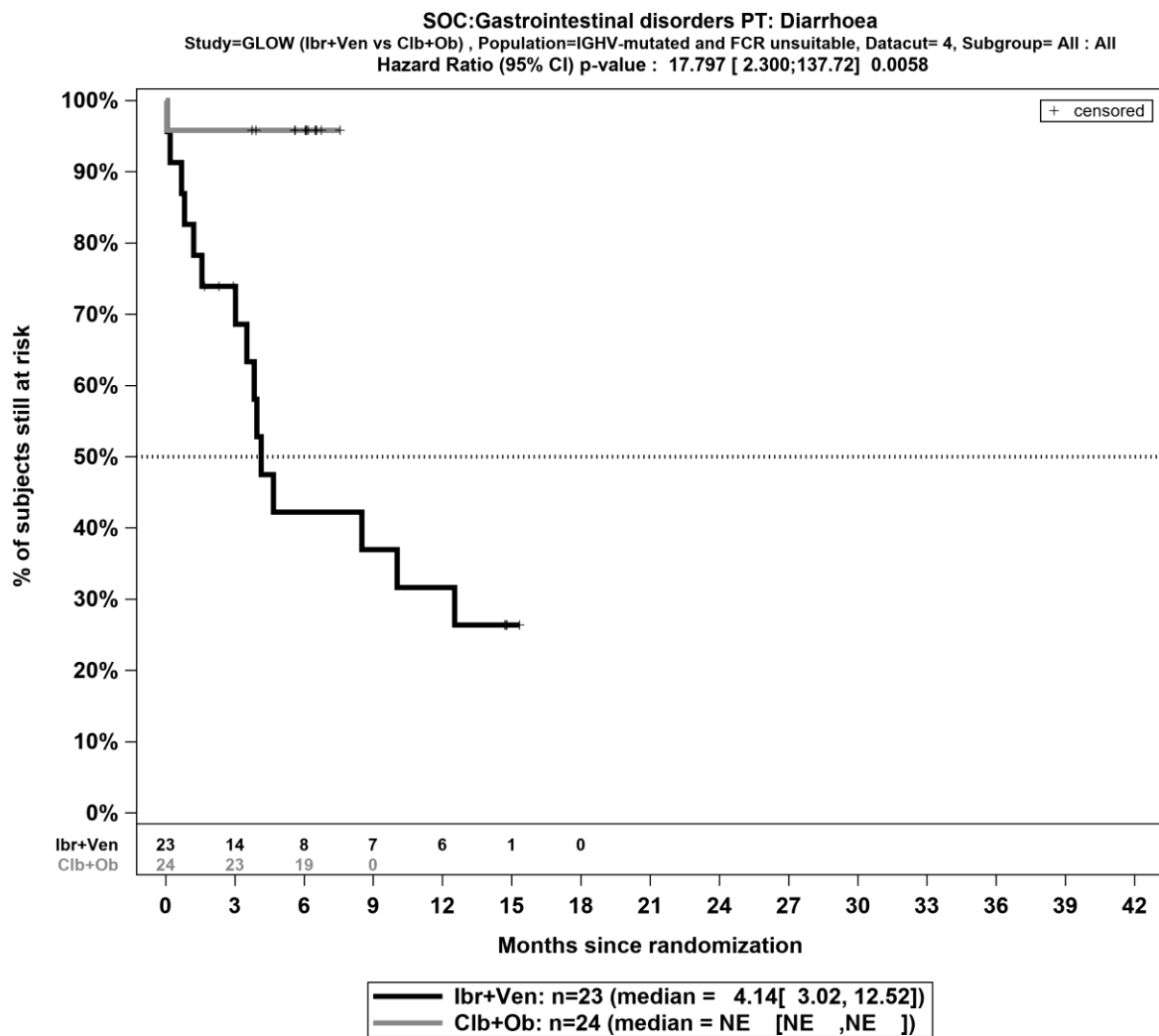


Abbildung 4-36: Kaplan-Meier Kurve für jegliche unerwünschten Ereignisse für die PT: Diarrhö in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt

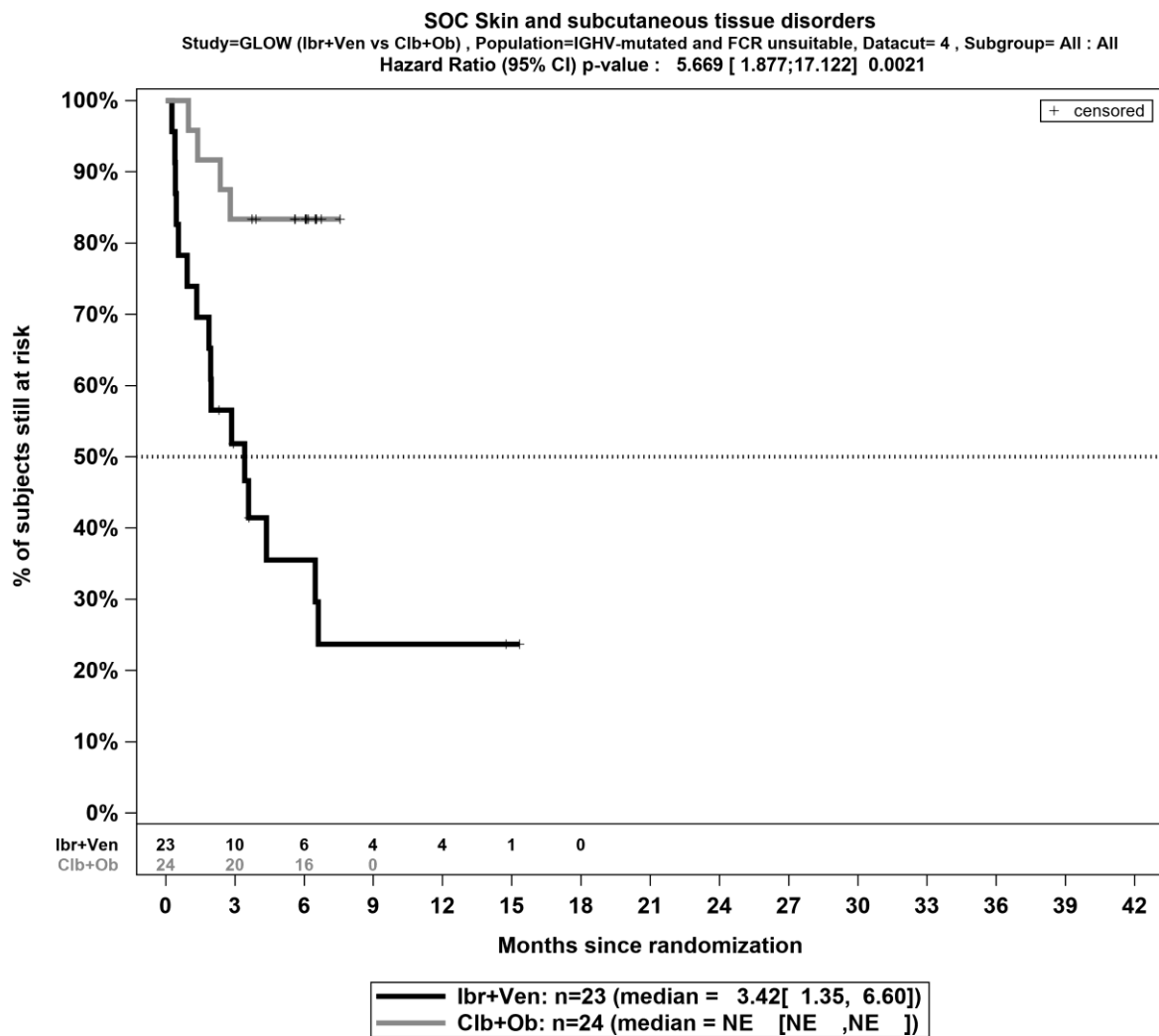


Abbildung 4-37: Kaplan-Meier Kurve für jegliche unerwünschten Ereignisse für die SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt

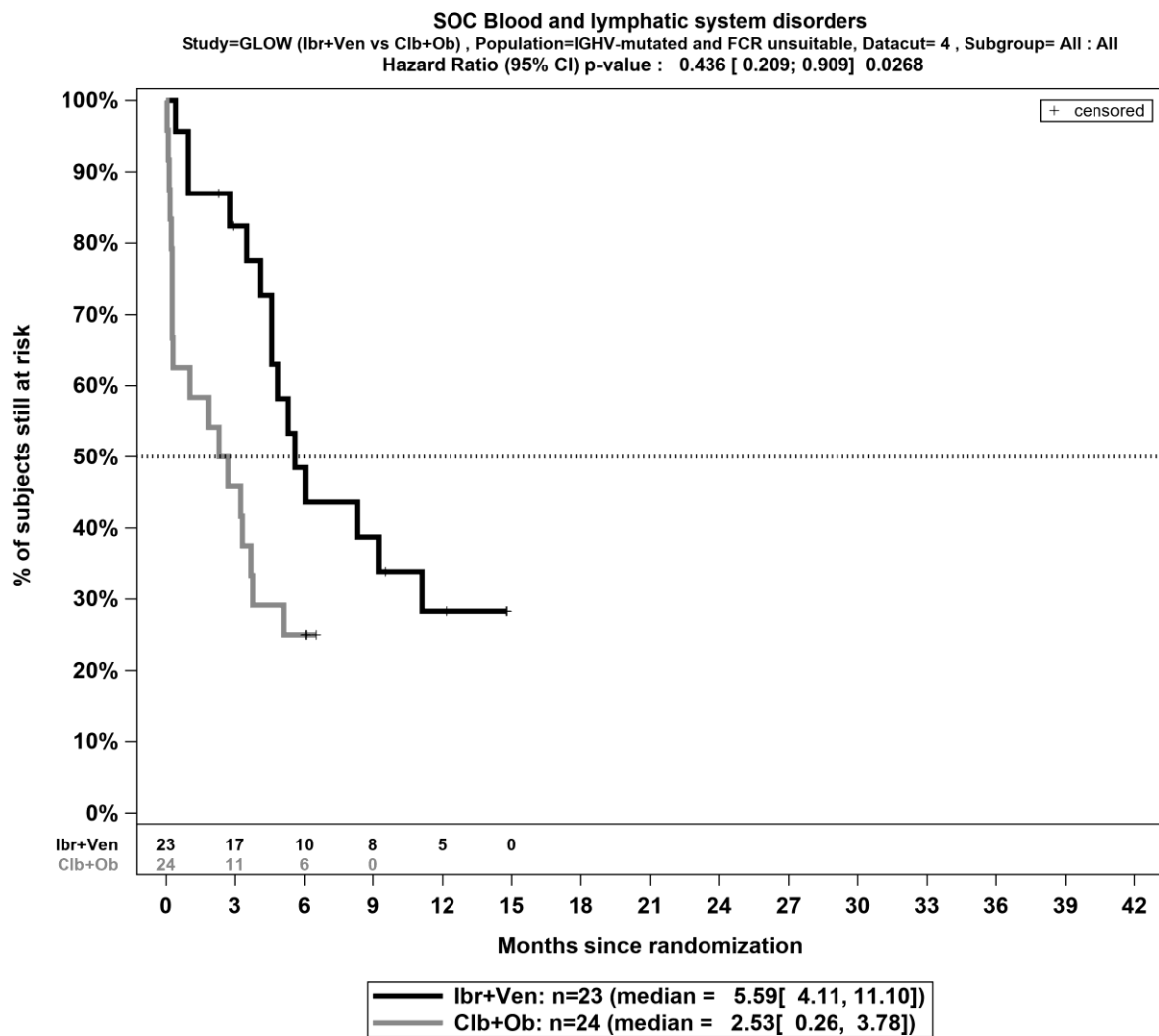


Abbildung 4-38: Kaplan-Meier Kurve für jegliche unerwünschten Ereignisse für die SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt

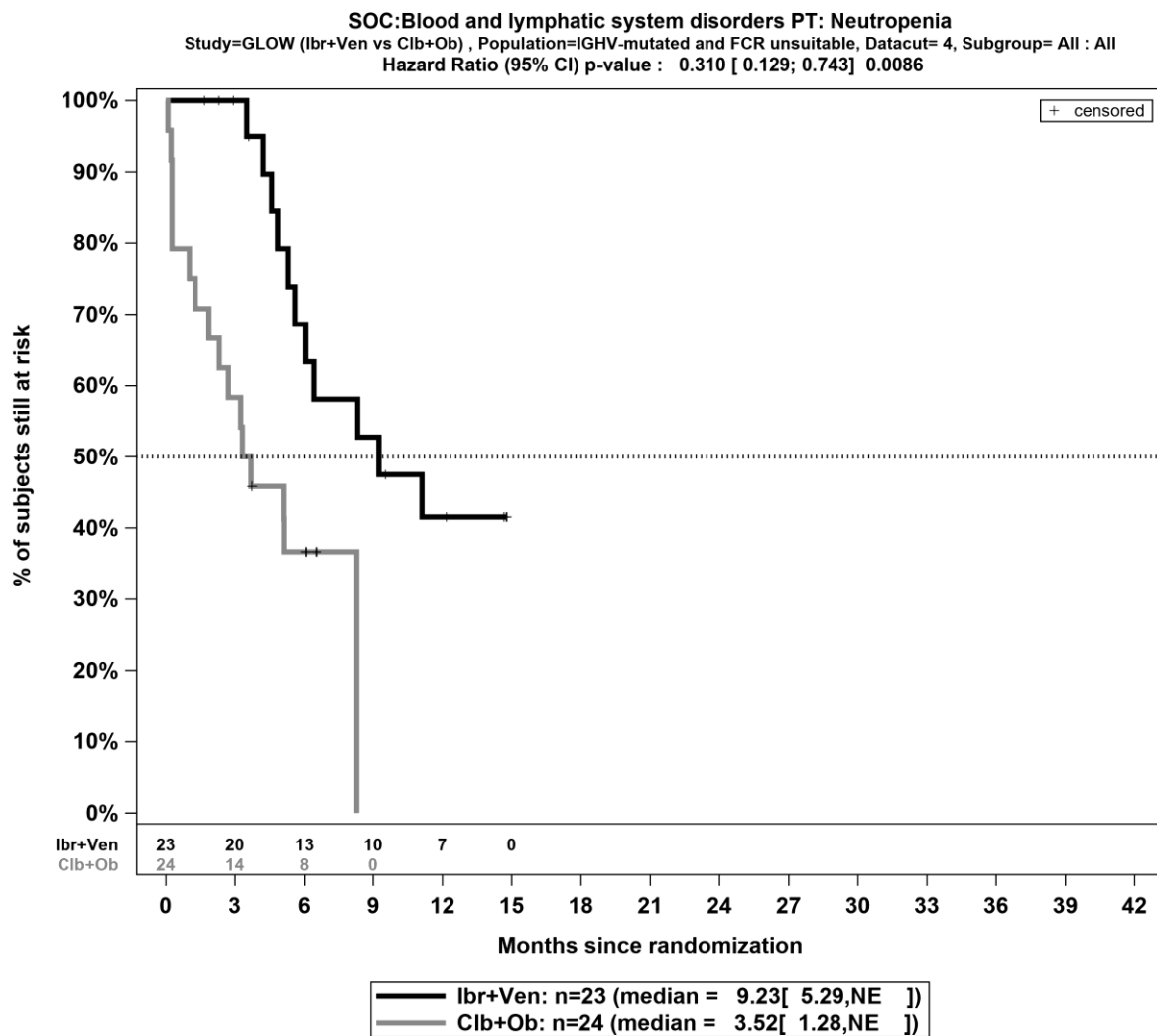


Abbildung 4-39: Kaplan-Meier Kurve für jegliche unerwünschten Ereignisse für die PT: *Neutropenie* in der SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt

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

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-83: Detaildarstellung *schwerwiegender unerwünschter Ereignisse* mit einer Häufigkeit $\geq 5\%$ 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) für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt

	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems								
Gesamte SOC	3/23 (13,0%)	NA [NA; NA]	2/24 (8,3%)	6,96 [NA; NA]	1,65 [0,25; 10,91] p=0,6045	1,56 [0,29; 8,53] p=0,6045	4,70% [-12,90%; 22,40%] p=0,6010	1,13 [0,17; 7,66] p=0,9021
Neutropenie	2/23 (8,7%)	NA [NA; NA]	0/24 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	8,70% [-2,80%; 20,20%] p=0,1389	NA [NA; NA] NA
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort								
Gesamte SOC	2/23 (8,7%)	NA [NA; NA]	1/24 (4,2%)	NA [NA; NA]	2,19 [0,18; 25,96] p=0,5299	2,09 [0,20; 21,48] p=0,5362	4,50% [-9,50%; 18,50%] p=0,5266	2,27 [0,20; 25,01] p=0,5042
Infektionen und parasitäre Erkrankungen								
Gesamte SOC	2/23 (8,7%)	NA [NA; NA]	5/24 (20,8%)	NA [6,21; NA]	0,36 [0,06; 2,09] p=0,2477	0,42 [0,09; 1,94] p=0,2652	-12,10% [-32,10%; 7,80%] p=0,2322	0,36 [0,07; 1,86] p=0,2214
Pneumonie	1/23 (4,3%)	NA [NA; NA]	3/24 (12,5%)	16,53 [NA; NA]	0,32 [0,03; 3,31] p=0,3219	0,35 [0,04; 3,11] p=0,3445	-8,20% [-23,80%; 7,50%] p=0,3069	0,53 [0,05; 5,86] p=0,6055

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

	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Gefäßerkrankungen								
Gesamte SOC	2/23 (8,7%)	NA [NA; NA]	0/24 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	8,70% [-2,80%; 20,20%] p=0,1389	NA [NA; NA] NA
Herzerkrankungen								
Gesamte SOC	1/23 (4,3%)	NA [NA; NA]	2/24 (8,3%)	NA [NA; NA]	0,50 [0,04; 5,92] p=0,5804	0,52 [0,05; 5,37] p=0,5844	-4,00% [-17,80%; 9,90%] p=0,5727	NA [NA; NA] p=0,9965
Untersuchungen								
Gesamte SOC	1/23 (4,3%)	NA [NA; NA]	2/24 (8,3%)	NA [NA; NA]	0,50 [0,04; 5,92] p=0,5804	0,52 [0,05; 5,37] p=0,5844	-4,00% [-17,80%; 9,90%] p=0,5727	0,53 [0,05; 5,87] p=0,6062
<p>a: Analyse-Population: Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status). b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. d: 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 + Venetoclax an.</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 (<i>Randomized Controlled Trial</i>); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (<i>System Organ Class</i>); UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus.</p> <p>Quelle: (54)</p>								

Für den Endpunkt *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: SOC und PT Ebene* wurden diejenigen SOC und PT mit einer Häufigkeit von 5% 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. Zum vierten Datenschnitt zeigen sich für den Endpunkt *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: SOC und PT Ebene* keine signifikanten SOC oder PT.

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

Schwere UE ≥ CTCAE Grad 3

Tabelle 4-84: Detaildarstellung *schwerer unerwünschter Ereignisse* ≥ CTCAE Grad 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) für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt

	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems								
Gesamte SOC	10/23 (43,5%)	11,99 [5,58; NA]	17/24 (70,8%)	3,29 [0,49; NA]	0,32 [0,10; 1,06] p=0,0607	0,61 [0,36; 1,04] p=0,0722	-27,40% [-54,60%; -0,10%] p=0,0489	0,25 [0,10; 0,61] p=0,0025
Neutropenie	9/23 (39,1%)	NA [6,04; NA]	16/24 (66,7%)	3,70 [1,87; NA]	0,32 [0,10; 1,06] p=0,0613	0,59 [0,33; 1,05] p=0,0732	-27,50% [-55,00%; -0,10%] p=0,0493	0,22 [0,08; 0,59] p=0,0026
Thrombozytopenie	0/23 (0,0%)	NA [NA; NA]	5/24 (20,8%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-20,80% [-37,10%; -4,60%] p=0,0120	NA [NA; NA] p=0,9964
Untersuchungen								
Gesamte SOC	4/23 (17,4%)	NA [NA; NA]	4/24 (16,7%)	NA [NA; NA]	1,05 [0,23; 4,82] p=0,9479	1,04 [0,29; 3,69] p=0,9473	0,70% [-20,80%; 22,20%] p=0,9473	1,07 [0,27; 4,28] p=0,9249
Neutrophilenzahl erniedrigt	3/23 (13,0%)	NA [NA; NA]	2/24 (8,3%)	NA [NA; NA]	1,65 [0,25; 10,91] p=0,6045	1,56 [0,29; 8,53] p=0,6045	4,70% [-12,90%; 22,40%] p=0,6010	1,62 [0,27; 9,73] p=0,5956

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

	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts								
Gesamte SOC	3/23 (13,0%)	NA [NA; NA]	0/24 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	13,00% [-0,70%; 26,80%] p=0,0632	NA [NA; NA] NA
Diarrhö	3/23 (13,0%)	NA [NA; NA]	0/24 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	13,00% [-0,70%; 26,80%] p=0,0632	NA [NA; NA] NA
Infektionen und parasitäre Erkrankungen								
Gesamte SOC	3/23 (13,0%)	NA [NA; NA]	5/24 (20,8%)	16,89 [6,21; NA]	0,57 [0,12; 2,72] p=0,4822	0,63 [0,17; 2,33] p=0,4843	-7,80% [-29,10%; 13,50%] p=0,4734	0,72 [0,16; 3,27] p=0,6730
Pneumonie	1/23 (4,3%)	NA [NA; NA]	3/24 (12,5%)	16,53 [NA; NA]	0,32 [0,03; 3,31] p=0,3219	0,35 [0,04; 3,11] p=0,3445	-8,20% [-23,80%; 7,50%] p=0,3069	0,53 [0,05; 5,86] p=0,6055
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes								
Gesamte SOC	3/23 (13,0%)	NA [NA; NA]	0/24 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	13,00% [-0,70%; 26,80%] p=0,0632	NA [NA; NA] NA
Ausschlag	2/23 (8,7%)	NA [NA; NA]	0/24 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	8,70% [-2,80%; 20,20%] p=0,1389	NA [NA; NA] NA
Herzerkrankungen								
Gesamte SOC	2/23 (8,7%)	NA [NA; NA]	2/24 (8,3%)	NA [NA; NA]	1,05 [0,14; 8,13] p=0,9649	1,04 [0,16; 6,80] p=0,9645	0,40% [-15,60%; 16,30%] p=0,9645	0,57 [0,05; 6,24] p=0,6419

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

	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort								
Gesamte SOC	2/23 (8,7%)	NA [NA; NA]	1/24 (4,2%)	NA [NA; NA]	2,19 [0,18; 25,96] p=0,5299	2,09 [0,20; 21,48] p=0,5362	4,50% [-9,50%; 18,50%] p=0,5266	1,12 [0,08; 16,02] p=0,9320
Asthenie	2/23 (8,7%)	NA [NA; NA]	0/24 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	8,70% [-2,80%; 20,20%] p=0,1389	NA [NA; NA] NA
Gefäßerkrankungen								
Gesamte SOC	2/23 (8,7%)	NA [NA; NA]	1/24 (4,2%)	NA [NA; NA]	2,19 [0,18; 25,96] p=0,5299	2,09 [0,20; 21,48] p=0,5362	4,50% [-9,50%; 18,50%] p=0,5266	1,02 [0,06; 16,33] p=0,9880
Hypertonie	2/23 (8,7%)	NA [NA; NA]	1/24 (4,2%)	NA [NA; NA]	2,19 [0,18; 25,96] p=0,5299	2,09 [0,20; 21,48] p=0,5362	4,50% [-9,50%; 18,50%] p=0,5266	1,02 [0,06; 16,33] p=0,9880
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen								
Gesamte SOC	1/23 (4,3%)	NA [NA; NA]	3/24 (12,5%)	NA [NA; NA]	0,32 [0,03; 3,31] p=0,3219	0,35 [0,04; 3,11] p=0,3445	-8,20% [-23,80%; 7,50%] p=0,3069	0,36 [0,04; 3,44] p=0,3738

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

	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
<p>a: Analyse-Population: Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status). b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. d: 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 + Venetoclax an.</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; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus.</p> <p>Quelle: (54)</p>								

Für den Endpunkt *Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3)*: SOC und PT wurden diejenigen SOC und PT mit einer Häufigkeit von 5% 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.

Zum vierten Datenschnitt zeigen sich bei Betrachtung der zeit-adjustierten Analysen signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen in der SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* (HR=0,25 [0,10; 0,61]; p=0,0025). Innerhalb der SOC zeigen sich signifikante Unterschiede in der Zeit bis zum Ereignis folgender PT: *Neutropenie* (HR=0,22 [0,08; 0,59]; p=0,0026).

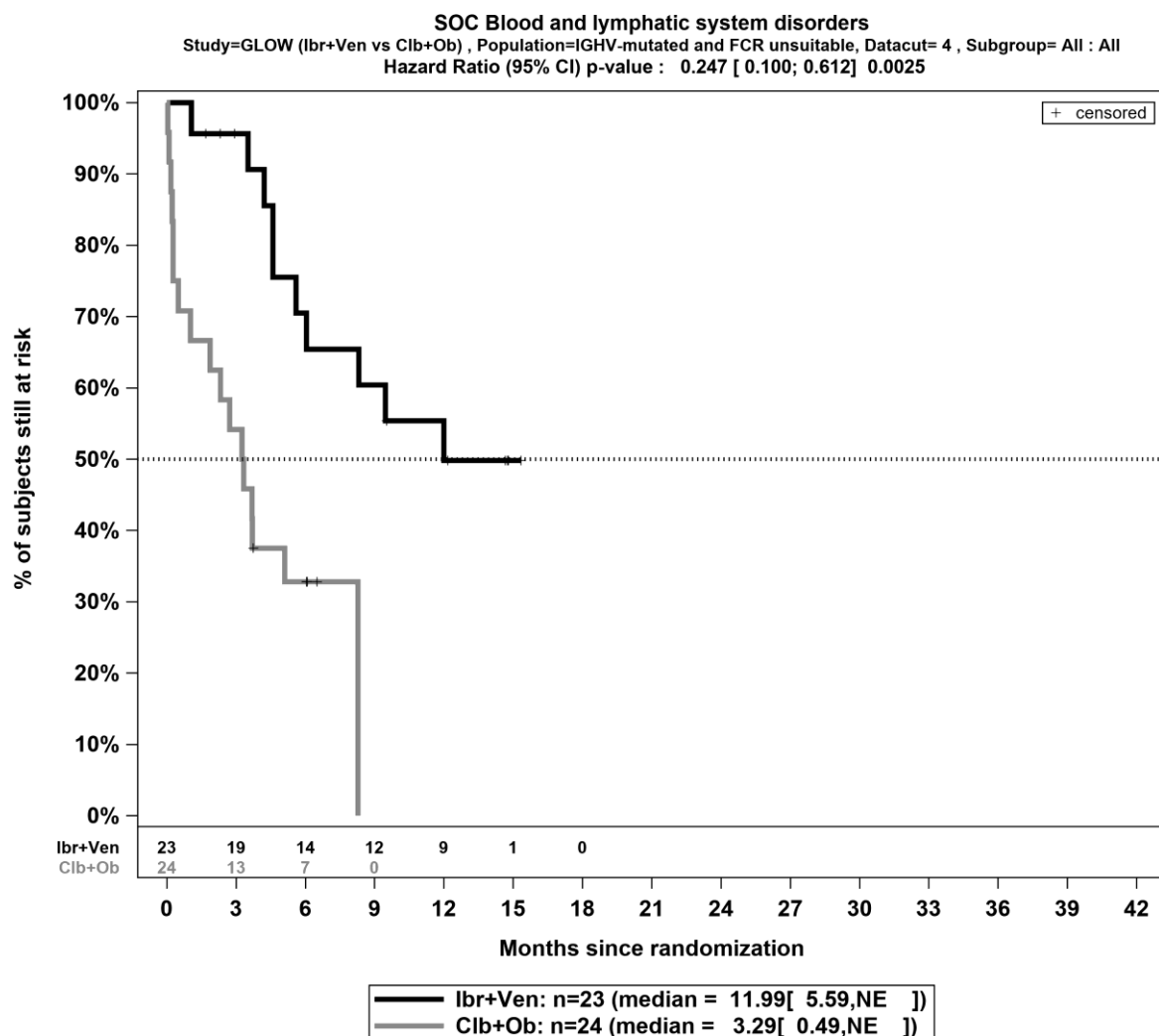


Abbildung 4-40: Kaplan-Meier Kurve für *schwere unerwünschte Ereignisse \geq CTCAE Grad 3* für die SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt

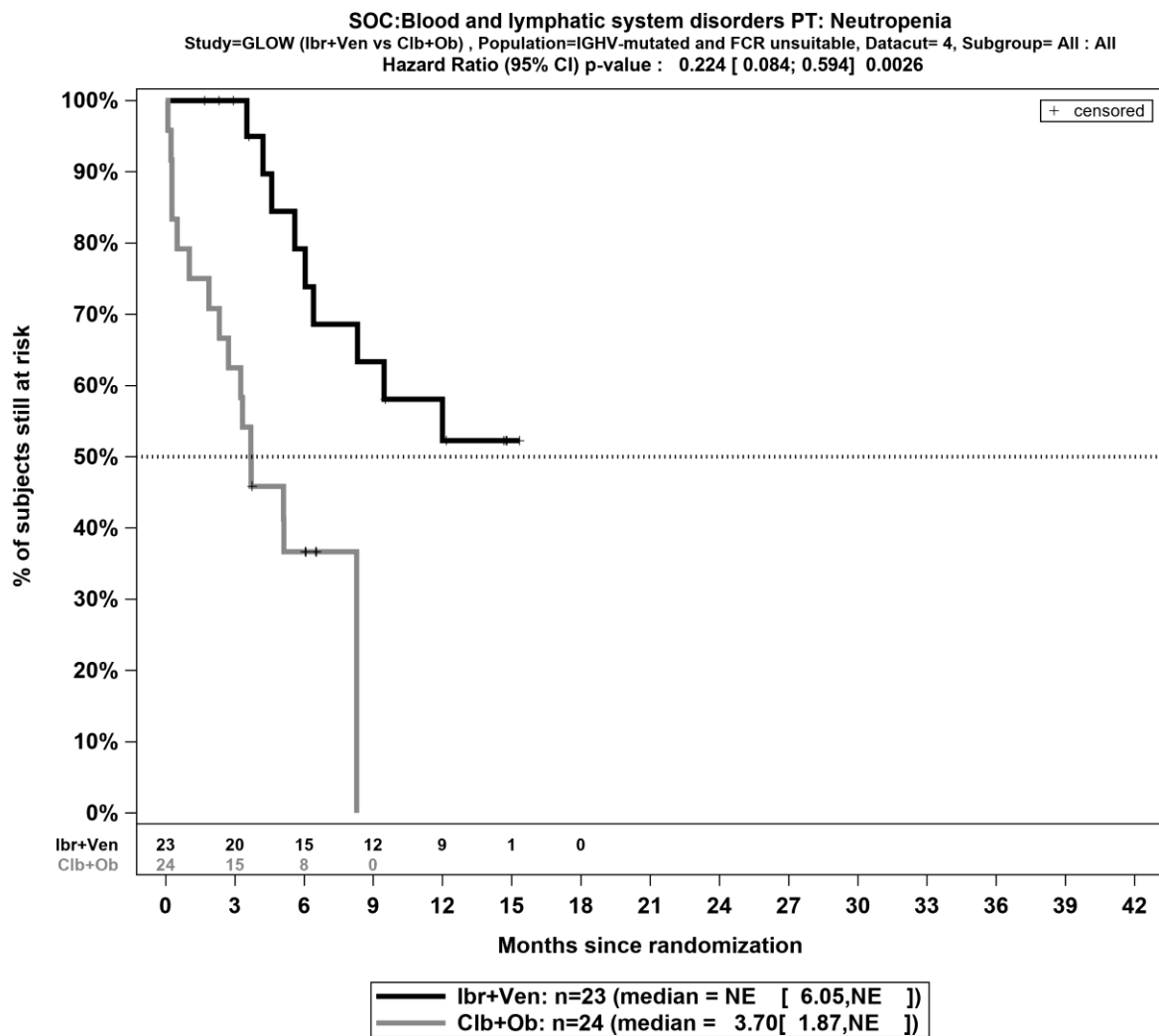


Abbildung 4-41: Kaplan-Meier Kurve für *schwere unerwünschte Ereignisse* \geq CTCAE Grad 3 für die PT: *Neutropenie* in der SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt

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

Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen

Tabelle 4-85: Detaildarstellung *unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen* nach der Klassifikation System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT) für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt

	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Infektionen und parasitäre Erkrankungen								
Gesamte SOC	2/23 (8,7%)	NA [NA; NA]	0/24 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	8,70% [-2,80%; 20,20%] p=0,1389	NA [NA; NA] NA
Pneumonie	1/23 (4,3%)	NA [NA; NA]	0/24 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,30% [-4,00%; 12,70%] p=0,3065	NA [NA; NA] NA
Pneumonie durch Streptokokken	1/23 (4,3%)	NA [NA; NA]	0/24 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,30% [-4,00%; 12,70%] p=0,3065	NA [NA; NA] NA
Herzerkrankungen								
Gesamte SOC	1/23 (4,3%)	NA [NA; NA]	0/24 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,30% [-4,00%; 12,70%] p=0,3065	NA [NA; NA] NA
Herzinsuffizienz	1/23 (4,3%)	NA [NA; NA]	0/24 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,30% [-4,00%; 12,70%] p=0,3065	NA [NA; NA] NA
Erkrankungen des Nervensystems								
Gesamte SOC	1/23 (4,3%)	NA [NA; NA]	0/24 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,30% [-4,00%; 12,70%] p=0,3065	NA [NA; NA] NA

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

	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Ischämischer Schlaganfall	1/23 (4,3%)	NA [NA; NA]	0/24 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,30% [-4,00%; 12,70%] p=0,3065	NA [NA; NA] NA
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems								
Gesamte SOC	0/23 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/24 (4,2%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-4,20% [-12,20%; 3,80%] p=0,3070	NA [NA; NA] p=0,9984
Neutropenie	0/23 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/24 (4,2%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-4,20% [-12,20%; 3,80%] p=0,3070	NA [NA; NA] p=0,9984
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen								
Gesamte SOC	0/23 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/24 (4,2%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-4,20% [-12,20%; 3,80%] p=0,3070	NA [NA; NA] p=0,9984
Multiple Verletzungen	0/23 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/24 (4,2%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-4,20% [-12,20%; 3,80%] p=0,3070	NA [NA; NA] p=0,9984

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

	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
<p>a: Analyse-Population: Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status). b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. d: 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 + Venetoclax an.</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; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus.</p> <p>Quelle: (54)</p>								

Zum vierten Datenschnitt zeigen sich für den Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führen auf SOC und PT Ebene* keine signifikanten SOC oder PT.

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

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Blutungen

Tabelle 4-86: Detailed Darstellung jeglicher unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Blutungen nach der Klassifikation System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT) für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt

	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Erkrankungen der Nieren und Harnwege								
Gesamte SOC	1/23 (4,3%)	NA [NA; NA]	0/24 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,3% [4,0%; 12,7%] p=0,3065	NA [NA; NA] NA
Hämaturie	1/23 (4,3%)	NA [NA; NA]	0/24 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,3% [4,0%; 12,7%] p=0,3065	NA [NA; NA] NA
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums								
Gesamte SOC	1/23 (4,3%)	NA [NA; NA]	0/24 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,3% [4,0%; 12,7%] p=0,3065	NA [NA; NA] NA
Hämoptoe	1/23 (4,3%)	NA [NA; NA]	0/24 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,3% [4,0%; 12,7%] p=0,3065	NA [NA; NA] NA

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

	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes								
Gesamte SOC	1/23 (4,3%)	NA [NA; NA]	0/24 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,3% [4,0%; 12,7%] p=0,3065	NA [NA; NA] NA
Ekchymose	1/23 (4,3%)	NA [NA; NA]	0/24 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,3% [4,0%; 12,7%] p=0,3065	NA [NA; NA] NA
<p>a: Analyse-Population: Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status). b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. d: 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 + Venetoclax an.</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; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus.</p> <p>Quelle: (52)</p>								

Zum vierten Datenschnitt zeigen sich für den Endpunkt *jegliche unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Blutungen* keine signifikanten SOC oder PT.

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

Tabelle 4-87: Detaildarstellung *schwerwiegende UE von besonderem Interesse: Schwere Blutungen* nach der Klassifikation System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT) für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt

	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Erkrankungen der Nieren und Harnwege								
Gesamte SOC	1/23 (4,3%)	NA [NA; NA]	0/24 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,3% [4,0%; 12,7%] p=0,3065	NA [NA; NA] NA
Hämaturie	1/23 (4,3%)	NA [NA; NA]	0/24 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,3% [4,0%; 12,7%] p=0,3065	NA [NA; NA] NA
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums								
Gesamte SOC	1/23 (4,3%)	NA [NA; NA]	0/24 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,3% [4,0%; 12,7%] p=0,3065	NA [NA; NA] NA
Hämoptoe	1/23 (4,3%)	NA [NA; NA]	0/24 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,3% [4,0%; 12,7%] p=0,3065	NA [NA; NA] NA
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes								
Gesamte SOC	1/23 (4,3%)	NA [NA; NA]	0/24 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,3% [4,0%; 12,7%] p=0,3065	NA [NA; NA] NA
Ekchymose	1/23 (4,3%)	NA [NA; NA]	0/24 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,3% [4,0%; 12,7%] p=0,3065	NA [NA; NA] NA

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

	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
<p>a: Analyse-Population: Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status). b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. d: 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 + Venetoclax an.</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; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus.</p> <p>Quelle: (52)</p>								

Zum vierten Datenschnitt zeigen sich für den Endpunkt *schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Blutungen* keine signifikanten SOC oder PT.

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

Tabelle 4-88: Detaildarstellung *schwere UE ≥ CTCAE Grad 3 von besonderem Interesse: Schwere Blutungen* nach der Klassifikation System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT) für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt

	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Erkrankungen der Nieren und Harnwege								
Gesamte SOC	1/23 (4,3%)	NA [NA; NA]	0/24 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,3% [4,0%; 12,7%] p=0,3065	NA [NA; NA] NA
Hämaturie	1/23 (4,3%)	NA [NA; NA]	0/24 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,3% [4,0%; 12,7%] p=0,3065	NA [NA; NA] NA
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums								
Gesamte SOC	1/23 (4,3%)	NA [NA; NA]	0/24 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,3% [4,0%; 12,7%] p=0,3065	NA [NA; NA] NA
Hämoptoe	1/23 (4,3%)	NA [NA; NA]	0/24 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,3% [4,0%; 12,7%] p=0,3065	NA [NA; NA] NA
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes								
Gesamte SOC	1/23 (4,3%)	NA [NA; NA]	0/24 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,3% [4,0%; 12,7%] p=0,3065	NA [NA; NA] NA
Ekchymose	1/23 (4,3%)	NA [NA; NA]	0/24 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,3% [4,0%; 12,7%] p=0,3065	NA [NA; NA] NA

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

	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
<p>a: Analyse-Population: Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status). b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. d: 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 + Venetoclax an.</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; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus.</p> <p>Quelle: (52)</p>								

Zum vierten Datenschnitt zeigen sich für den Endpunkt *schwere UE \geq CTCAE Grad 3* von besonderem Interesse: *Schwere Blutungen* keine signifikanten SOC oder PT.

4.3.1.3.1.8.2.1 Unerwünschte Ereignisse (Anhebungsregel)

Es werden für die *Verträglichkeit* die SOC und PT auf die Anwendbarkeit der Anhebungsregel überprüft, für die sowohl in der bewertungsrelevanten Teilpopulation als auch in der Gesamtpopulation die in der Modulvorlage angegebenen Schwellenwerte erfüllt werden.

Tabelle 4-89: Ergebnisse mit Anwendung der Anhebungsregel für *Unerwünschte Ereignisse* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt

Studie	Schritt 1 Effektschätzer Teilpopulation ^a $\alpha \geq 0,05?$		Schritt 2 Effektschätzer Gesamtpopulation ^b $\alpha < 0,05?$		Schritt 3 Gleichheit der Effektrichtung der Effektschätzer?			Schritt 4 Interaktions- p-Wert $\alpha > 0,05?$		Schritt 5 Effektschätzer Teilpopulation $\alpha < 0,15?$		Abschluss- bewertung
	p-Wert	Erfüllt	p-Wert	Erfüllt	Relevante Teilpopulation ^a	Nicht-Relevante Teilpopulation ^c	Erfüllt	p-Wert	Erfüllt	p-Wert	Erfüllt	Signifikanter Unterschied?
Gesamtraten												
Jegliche unerwünschten Ereignisse												
GLOW	0,0017	nein			-	-	-	-	-	-	-	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse												
GLOW	0,4955		0,2888		-	-	-	-	-	-	-	-
Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3)												
GLOW	0,2465		0,0171	Ja	0,67	0,67	Ja	0,8865	ja	0,2465	nein	-
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führen												
GLOW	0,6260		0,2265		-	-	-	-	-	-	-	-
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Blutungen												
Jegliche unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Blutungen												
GLOW	NA	nein	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

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

Studie	Schritt 1 Effektschätzer Teilpopulation ^a $\alpha \geq 0,05?$		Schritt 2 Effektschätzer Gesamtpopulation ^b $\alpha < 0,05?$		Schritt 3 Gleichheit der Effektrichtung der Effektschätzer?			Schritt 4 Interaktions- p-Wert $\alpha > 0,05?$		Schritt 5 Effektschätzer Teilpopulation $\alpha < 0,15?$		Abschluss- bewertung
	p-Wert	Erfüllt	p-Wert	Erfüllt	Relevante Teilpopulation ^a	Nicht-Relevante Teilpopulation ^c	Erfüllt	p-Wert	Erfüllt	p-Wert	Erfüllt	Signifikanter Unterschied?
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Blutungen												
GLOW	NA	nein	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3) von besonderem Interesse: Schwere Blutungen												
GLOW	NA	nein	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Blutungen, die zum Abbruch der Studienmedikation führen												
GLOW	NA	nein	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Jegliche unerwünschten Ereignisse mit einer Häufigkeit $\geq 10\%$ 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)												
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts												
Gesamte SOC												
GLOW	0,0853	ja	0,0576	nein	-	-	-	-	-	-	-	-
Diarrhö												
GLOW	0,0058	nein	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Mundulzeration												
GLOW	NA	nein	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Übelkeit												
GLOW	0,0853	ja	0,3924	nein	-	-	-	-	-	-	-	-
Dyspepsie												
GLOW	NA	nein	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

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

Studie	Schritt 1 Effektschätzer Teilpopulation ^a $\alpha \geq 0,05?$		Schritt 2 Effektschätzer Gesamtpopulation ^b $\alpha < 0,05?$		Schritt 3 Gleichheit der Effektrichtung der Effektschätzer?			Schritt 4 Interaktions- p-Wert $\alpha > 0,05?$		Schritt 5 Effektschätzer Teilpopulation $\alpha < 0,15?$		Abschluss- bewertung
	p-Wert	Erfüllt	p-Wert	Erfüllt	Relevante Teilpopulation ^a	Nicht-Relevante Teilpopulation ^c	Erfüllt	p-Wert	Erfüllt	p-Wert	Erfüllt	Signifikanter Unterschied?
Erbrechen												
GLOW	0,0874	ja	0,0908	nein	-	-	-	-	-	-	-	-
Obstipation												
GLOW	0,6934	ja	0,5656	nein	-	-	-	-	-	-	-	-
Infektionen und parasitäre Erkrankungen												
Gesamte SOC												
GLOW	0,3148	ja	0,6786	nein	-	-	-	-	-	-	-	-
Harnwegsinfektion												
GLOW	0,5883	ja	0,1299	nein	-	-	-	-	-	-	-	-
Konjunktivitis												
GLOW	NA	nein	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Pharyngitis												
GLOW	NA	nein	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Infektion der oberen Atemwege												
GLOW	0,4287	ja	0,2427	nein	-	-	-	-	-	-	-	-
Pneumonie												
GLOW	0,7253	ja	0,3445	nein	-	-	-	-	-	-	-	-

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

Studie	Schritt 1 Effektschätzer Teilpopulation ^a $\alpha \geq 0,05?$		Schritt 2 Effektschätzer Gesamtpopulation ^b $\alpha < 0,05?$		Schritt 3 Gleichheit der Effektrichtung der Effektschätzer?			Schritt 4 Interaktions- p-Wert $\alpha > 0,05?$		Schritt 5 Effektschätzer Teilpopulation $\alpha < 0,15?$		Abschluss- bewertung
	p-Wert	Erfüllt	p-Wert	Erfüllt	Relevante Teilpopulation ^a	Nicht-Relevante Teilpopulation ^c	Erfüllt	p-Wert	Erfüllt	p-Wert	Erfüllt	Signifikanter Unterschied?
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes												
Gesamte SOC												
GLOW	0,0021	nein	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ausschlag												
GLOW	0,0619	ja	0,0815	nein	-	-	-	-	-	-	-	-
Onychoklasie												
GLOW	NA	nein	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems												
Gesamte SOC												
GLOW	0,0268	nein	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Neutropenie												
GLOW	0,0086	nein	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Anämie												
GLOW	0,2941	ja	0,4637	nein	-	-	-	-	-	-	-	-
Thrombozytopenie												
GLOW	0,4990	ja	0,0023	ja	0,61	0,28	ja	0,4679	ja	0,4990	nein	-
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort												
Gesamte SOC												
GLOW	0,3835	ja	0,0063	ja	0,68	0,47	ja	0,3684	ja	0,3835	nein	-

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

Studie	Schritt 1 Effektschätzer Teilpopulation ^a $\alpha \geq 0,05?$		Schritt 2 Effektschätzer Gesamtpopulation ^b $\alpha < 0,05?$		Schritt 3 Gleichheit der Effektrichtung der Effektschätzer?			Schritt 4 Interaktions- p-Wert $\alpha > 0,05?$		Schritt 5 Effektschätzer Teilpopulation $\alpha < 0,15?$		Abschluss- bewertung
	p-Wert	Erfüllt	p-Wert	Erfüllt	Relevante Teilpopulation ^a	Nicht-Relevante Teilpopulation ^c	Erfüllt	p-Wert	Erfüllt	p-Wert	Erfüllt	Signifikanter Unterschied?
Ermüdung												
GLOW	0,1001	ja	0,7580	nein	-	-	-	-	-	-	-	-
Ödem peripher												
GLOW	0,5977	ja	0,0712	nein	-	-	-	-	-	-	-	-
Fieber												
GLOW	0,1741	ja	0,0020	ja	0,39	0,07	ja	0,6238	ja	0,1741	nein	-
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen												
Gesamte SOC												
GLOW	0,7552	ja	0,2731	nein	-	-	-	-	-	-	-	-
Appetit vermindert												
GLOW	0,6216	ja	0,2708	nein	-	-	-	-	-	-	-	-
Hyperphosphatämie												
GLOW	NA	nein	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums												
Gesamte SOC												
GLOW	0,8531	ja	0,4325	nein	-	-	-	-	-	-	-	-
Epistaxis												
GLOW	0,1579	ja	0,0532	nein	-	-	-	-	-	-	-	-

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

Studie	Schritt 1 Effektschätzer Teilpopulation ^a $\alpha \geq 0,05?$		Schritt 2 Effektschätzer Gesamtpopulation ^b $\alpha < 0,05?$		Schritt 3 Gleichheit der Effektrichtung der Effektschätzer?			Schritt 4 Interaktions- p-Wert $\alpha > 0,05?$		Schritt 5 Effektschätzer Teilpopulation $\alpha < 0,15?$		Abschluss- bewertung
	p-Wert	Erfüllt	p-Wert	Erfüllt	Relevante Teilpopulation ^a	Nicht-Relevante Teilpopulation ^c	Erfüllt	p-Wert	Erfüllt	p-Wert	Erfüllt	Signifikanter Unterschied?
Husten												
GLOW	0,1435	ja	0,0753	nein	-	-	-	-	-	-	-	-
Erkrankungen des Nervensystems												
Gesamte SOC												
GLOW	0,4779	ja	0,8000	nein	-	-	-	-	-	-	-	-
Syndrom der ruhelosen Beine												
GLOW	NA	nein	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Untersuchungen												
Gesamte SOC												
GLOW	0,9799	ja	0,8981	nein	-	-	-	-	-	-	-	-
Neutrophilenzahl erniedrigt												
GLOW	0,9167	ja	0,7429	nein	-	-	-	-	-	-	-	-
Gefäßerkrankungen												
Gesamte SOC												
GLOW	0,3982	ja	0,1329	nein	-	-	-	-	-	-	-	-
Hypertonie												
GLOW	0,7175	ja	0,2980	nein	-	-	-	-	-	-	-	-
Hypotonie												
GLOW	0,2024	ja	0,0244	ja	0,24	NA	ja	0,6428	ja	0,2024	nein	-

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

Studie	Schritt 1 Effektschätzer Teilpopulation ^a $\alpha \geq 0,05?$		Schritt 2 Effektschätzer Gesamtpopulation ^b $\alpha < 0,05?$		Schritt 3 Gleichheit der Effektrichtung der Effektschätzer?			Schritt 4 Interaktions- p-Wert $\alpha > 0,05?$		Schritt 5 Effektschätzer Teilpopulation $\alpha < 0,15?$		Abschluss- bewertung
	p-Wert	Erfüllt	p-Wert	Erfüllt	Relevante Teilpopulation ^a	Nicht-Relevante Teilpopulation ^c	Erfüllt	p-Wert	Erfüllt	p-Wert	Erfüllt	Signifikanter Unterschied?
Herzerkrankungen												
Gesamte SOC												
GLOW	0,6117	ja	0,6131	nein	-	-	-	-	-	-	-	-
Vorhofflimmern												
GLOW	NA	nein	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen												
Gesamte SOC												
GLOW	0,3341	ja	0,7520	nein	-	-	-	-	-	-	-	-
Arthralgie												
GLOW	0,5665	ja	0,8215	nein	-	-	-	-	-	-	-	-
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen												
Gesamte SOC												
GLOW	0,3755	ja	0,0144	ja	0,60	0,47	ja	0,9907	ja	0,3755	nein	-
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion												
GLOW	0,9954	ja	0,9910	nein	-	-	-	-	-	-	-	-
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths												
Gesamte SOC												
GLOW	NA	nein	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

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

Studie	Schritt 1 Effektschätzer Teilpopulation ^a $\alpha \geq 0,05?$		Schritt 2 Effektschätzer Gesamtpopulation ^b $\alpha < 0,05?$		Schritt 3 Gleichheit der Effektrichtung der Effektschätzer?			Schritt 4 Interaktions- p-Wert $\alpha > 0,05?$		Schritt 5 Effektschätzer Teilpopulation $\alpha < 0,15?$		Abschluss- bewertung
	p-Wert	Erfüllt	p-Wert	Erfüllt	Relevante Teilpopulation ^a	Nicht-Relevante Teilpopulation ^c	Erfüllt	p-Wert	Erfüllt	p-Wert	Erfüllt	Signifikanter Unterschied?
Augenerkrankungen												
Gesamte SOC												
GLOW	0,9100	ja	0,2891	nein	-	-	-	-	-	-	-	-
Psychiatrische Erkrankungen												
Gesamte SOC												
GLOW	0,2350	ja	0,5793	nein	-	-	-	-	-	-	-	-
Erkrankungen der Nieren und Harnwege												
Gesamte SOC												
GLOW	0,2179	ja	0,4185	nein	-	-	-	-	-	-	-	-
Schwerwiegende unerwünschter Ereignisse mit einer Häufigkeit $\geq 5\%$ 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)												
Neutropenie												
GLOW	NA	nein	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort												
Gesamte SOC												
GLOW	0,5042	ja	0,3521	nein	-	-	-	-	-	-	-	-
Infektionen und parasitäre Erkrankungen												
Gesamte SOC												
GLOW	0,2214	ja	0,4390	nein	-	-	-	-	-	-	-	-

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

Studie	Schritt 1 Effektschätzer Teilpopulation ^a $\alpha \geq 0,05?$		Schritt 2 Effektschätzer Gesamtpopulation ^b $\alpha < 0,05?$		Schritt 3 Gleichheit der Effektrichtung der Effektschätzer?			Schritt 4 Interaktions- p-Wert $\alpha > 0,05?$		Schritt 5 Effektschätzer Teilpopulation $\alpha < 0,15?$		Abschluss- bewertung
	p-Wert	Erfüllt	p-Wert	Erfüllt	Relevante Teilpopulation ^a	Nicht-Relevante Teilpopulation ^c	Erfüllt	p-Wert	Erfüllt	p-Wert	Erfüllt	Signifikanter Unterschied?
Pneumonie												
GLOW	0,6055	ja	0,7494	nein	-	-	-	-	-	-	-	-
Gefäßerkrankungen												
Gesamte SOC												
GLOW	NA	nein	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Herzerkrankungen												
Gesamte SOC												
GLOW	0,9965	ja	0,2002	nein	-	-	-	-	-	-	-	-
Schwere unerwünschte Ereignisse \geq CTCAE Grad 3 mit einer Häufigkeit \geq 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)												
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems												
Gesamte SOC												
GLOW	0,0025	nein	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Neutropenie												
GLOW	0,0026	nein	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Thrombozytopenie												
GLOW	0,9964	ja	0,0007	ja	NA	0,21	ja	0,9896	ja	0,9964	nein	-

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

Studie	Schritt 1 Effektschätzer Teilpopulation ^a $\alpha \geq 0,05?$		Schritt 2 Effektschätzer Gesamtpopulation ^b $\alpha < 0,05?$		Schritt 3 Gleichheit der Effektrichtung der Effektschätzer?			Schritt 4 Interaktions- p-Wert $\alpha > 0,05?$		Schritt 5 Effektschätzer Teilpopulation $\alpha < 0,15?$		Abschluss- bewertung
	p-Wert	Erfüllt	p-Wert	Erfüllt	Relevante Teilpopulation ^a	Nicht-Relevante Teilpopulation ^c	Erfüllt	p-Wert	Erfüllt	p-Wert	Erfüllt	Signifikanter Unterschied?
Untersuchungen												
Gesamte SOC												
GLOW	0,9249	ja	0,9385	nein	-	-	-	-	-	-	-	-
Neutrophilenzahl erniedrigt												
GLOW	0,5956	ja	0,9067	nein	-	-	-	-	-	-	-	-
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts												
Gesamte SOC												
GLOW	NA	nein	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Diarrhö												
GLOW	NA	nein	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Infektionen und parasitäre Erkrankungen												
Gesamte SOC												
GLOW	0,6730	ja	0,3074	nein	-	-	-	-	-	-	-	-
Pneumonie												
GLOW	0,6055	ja	0,7494	nein	-	-	-	-	-	-	-	-
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes												
Gesamte SOC												
GLOW	NA	nein	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

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

Studie	Schritt 1 Effektschätzer Teilpopulation ^a $\alpha \geq 0,05?$		Schritt 2 Effektschätzer Gesamtpopulation ^b $\alpha < 0,05?$		Schritt 3 Gleichheit der Effektrichtung der Effektschätzer?			Schritt 4 Interaktions- p-Wert $\alpha > 0,05?$		Schritt 5 Effektschätzer Teilpopulation $\alpha < 0,15?$		Abschluss- bewertung
	p-Wert	Erfüllt	p-Wert	Erfüllt	Relevante Teilpopulation ^a	Nicht-Relevante Teilpopulation ^c	Erfüllt	p-Wert	Erfüllt	p-Wert	Erfüllt	Signifikanter Unterschied?
Ausschlag												
GLOW	NA	nein	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Herzerkrankungen												
Gesamte SOC												
GLOW	0,6419	ja	0,0567	nein	-	-	-	-	-	-	-	-
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort												
Gesamte SOC												
GLOW	0,9320	ja	0,9066	nein	-	-	-	-	-	-	-	-
Asthenie												
GLOW	NA	nein	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Gefäßerkrankungen												
Gesamte SOC												
GLOW	0,9880	ja	0,3216	nein	-	-	-	-	-	-	-	-
Hypertonie												
GLOW	0,9880	ja	0,4217	nein	-	-	-	-	-	-	-	-
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen												
Gesamte SOC												
GLOW	0,3738	ja	0,7320	nein	-	-	-	-	-	-	-	-

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

Studie	Schritt 1 Effektschätzer Teilpopulation ^a $\alpha \geq 0,05?$		Schritt 2 Effektschätzer Gesamtpopulation ^b $\alpha < 0,05?$		Schritt 3 Gleichheit der Effektrichtung der Effektschätzer?			Schritt 4 Interaktions- p-Wert $\alpha > 0,05?$		Schritt 5 Effektschätzer Teilpopulation $\alpha < 0,15?$		Abschluss- bewertung
	p-Wert	Erfüllt	p-Wert	Erfüllt	Relevante Teilpopulation ^a	Nicht-Relevante Teilpopulation ^c	Erfüllt	p-Wert	Erfüllt	p-Wert	Erfüllt	Signifikanter Unterschied?
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen nach der Klassifikation System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT)												
Infektionen und parasitäre Erkrankungen												
Gesamte SOC												
GLOW	NA	nein	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Pneumonie												
GLOW	NA	nein	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Pneumonie durch Streptokokken												
GLOW	NA	nein	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Herzerkrankungen												
Gesamte SOC												
GLOW	NA	nein	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Herzinsuffizienz												
GLOW	NA	nein	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Erkrankungen des Nervensystems												
Gesamte SOC												
GLOW	NA	nein	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ischämischer Schlaganfall												
GLOW	NA	nein	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

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

Studie	Schritt 1 Effektschätzer Teilpopulation ^a $\alpha \geq 0,05?$		Schritt 2 Effektschätzer Gesamtpopulation ^b $\alpha < 0,05?$		Schritt 3 Gleichheit der Effektrichtung der Effektschätzer?			Schritt 4 Interaktions- p-Wert $\alpha > 0,05?$		Schritt 5 Effektschätzer Teilpopulation $\alpha < 0,15?$		Abschluss- bewertung
	p-Wert	Erfüllt	p-Wert	Erfüllt	Relevante Teilpopulation ^a	Nicht-Relevante Teilpopulation ^c	Erfüllt	p-Wert	Erfüllt	p-Wert	Erfüllt	Signifikanter Unterschied?
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems												
Gesamte SOC												
GLOW	0,9984	ja	0,9972	nein	-	-	-	-	-	-	-	-
Neutropenie												
GLOW	0,9984	ja	0,9975	nein	-	-	-	-	-	-	-	-
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen												
Gesamte SOC												
GLOW	0,9984	ja	0,9964	nein	-	-	-	-	-	-	-	-
Multiple Verletzungen												
GLOW	0,9984	ja	0,9984	nein	-	-	-	-	-	-	-	-
Jegliche unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Blutungen nach der Klassifikation System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT)												
Erkrankungen der Nieren und Harnwege												
Gesamte SOC												
GLOW	NA	nein	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hämaturie												
GLOW	NA	nein	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

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

Studie	Schritt 1 Effektschätzer Teilpopulation ^a $\alpha \geq 0,05?$		Schritt 2 Effektschätzer Gesamtpopulation ^b $\alpha < 0,05?$		Schritt 3 Gleichheit der Effektrichtung der Effektschätzer?			Schritt 4 Interaktions- p-Wert $\alpha > 0,05?$		Schritt 5 Effektschätzer Teilpopulation $\alpha < 0,15?$		Abschluss- bewertung
	p-Wert	Erfüllt	p-Wert	Erfüllt	Relevante Teilpopulation ^a	Nicht-Relevante Teilpopulation ^c	Erfüllt	p-Wert	Erfüllt	p-Wert	Erfüllt	Signifikanter Unterschied?
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums												
Gesamte SOC												
GLOW	NA	nein	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hämoptoe												
GLOW	NA	nein	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes												
Gesamte SOC												
GLOW	NA	nein	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ekchymose												
GLOW	NA	nein	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Schwerwiegende UE von besonderem Interesse: Schwere Blutungen nach der Klassifikation System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT)												
Erkrankungen der Nieren und Harnwege												
Gesamte SOC												
GLOW	NA	nein	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hämaturie												
GLOW	NA	nein	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums												
Gesamte SOC												
GLOW	NA	nein	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

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

Studie	Schritt 1 Effektschätzer Teilpopulation ^a $\alpha \geq 0,05?$		Schritt 2 Effektschätzer Gesamtpopulation ^b $\alpha < 0,05?$		Schritt 3 Gleichheit der Effektrichtung der Effektschätzer?			Schritt 4 Interaktions- p-Wert $\alpha > 0,05?$		Schritt 5 Effektschätzer Teilpopulation $\alpha < 0,15?$		Abschluss- bewertung
	p-Wert	Erfüllt	p-Wert	Erfüllt	Relevante Teilpopulation ^a	Nicht-Relevante Teilpopulation ^c	Erfüllt	p-Wert	Erfüllt	p-Wert	Erfüllt	Signifikanter Unterschied?
Hämoptoe												
GLOW	NA	nein	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes												
Gesamte SOC												
GLOW	NA	nein	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ekchymose												
GLOW	NA	nein	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Schwere UE \geq CTCAE Grad 3 von besonderem Interesse: Schwere Blutungen nach der Klassifikation System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT)												
Erkrankungen der Nieren und Harnwege												
Gesamte SOC												
GLOW	NA	nein	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hämaturie												
GLOW	NA	nein	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums												
Gesamte SOC												
GLOW	NA	nein	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ekchymose												
GLOW	NA	nein	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

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

Studie	Schritt 1		Schritt 2		Schritt 3			Schritt 4		Schritt 5		Abschlussbewertung
	Effektschätzer Teilpopulation ^a $\alpha \geq 0,05?$		Effektschätzer Gesamtpopulation ^b $\alpha < 0,05?$		Gleichheit der Effektrichtung der Effektschätzer?			Interaktions-p-Wert $\alpha > 0,05?$		Effektschätzer Teilpopulation $\alpha < 0,15?$		
	p-Wert	Erfüllt	p-Wert	Erfüllt	Relevante Teilpopulation ^a	Nicht-Relevante Teilpopulation ^c	Erfüllt	p-Wert	Erfüllt	p-Wert	Erfüllt	Signifikanter Unterschied?
<p>a: Analyse-Population: Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status). b: Analyse-Population: Gesamtpopulation. Umfasst alle in die Studie GLOW eingeschlossenen Patienten. Alle Ergebnisse der Gesamtpopulation können Anhang 4-I entnommen werden. c: Analyse-Population: Nicht relevante Teilpopulation. Umfasst alle Patienten der Gesamtpopulation, die nicht Teil der Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) sind. Alle Ergebnisse der nicht relevanten Teilpopulation können (51, 53) entnommen werden. Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, PT: Preferred Term, SOC: System Organ Class, UE: Unerwünschte Ereignisse Quelle: (51-54)</p>												

Die Voraussetzungen zur Anwendung der Anhebungsregel werden für die Endpunkte zur *Verträglichkeit* nicht erfüllt.

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 4.3.1.3.1.¹⁶

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.

¹⁶ unbesetzt

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren 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 4-90: Matrix der Subgruppenanalyse

Endpunkt	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)	Ethnizität (Weiß vs. Nicht weiß)	RAI-Stadium (0-II vs. III-IV)	Binet-Stadium (A vs. B vs. C)	ECOG Status (0 vs. 1-2)	CIRS (≤6 vs. >6)	Bulky Disease (<5cm vs. ≥5cm)	Chromosomenanomalie del11q (Ja vs. Nein)	IGHV-Status (Mutiert vs. Unmutiert)	Erhöhte LDH (Ja vs. Nein)	Zytopenie (Ja vs. Nein)	Beta2-Microglobulin (≤ 3,5 mg/L vs. > 3,5 mg/L)	Moderate/starke CYP3A-Inhibitoren (Verabreicht vs. Nicht-verabreicht)	Starke CYP3A-Inhibitoren (Verabreicht vs. Nicht-verabreicht)	Hochrisiko-Population ^a (ja vs. Nein)	NCI-ODWG Leberfunktion (Normal vs Abnormal)	Kreatinin-Clearance zur Baseline (<60 vs. ≥60)
Gesamtüberleben (OS)																		
GLOW	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•					•
Progressionsfreies Überleben (INV)																		
GLOW	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•					•
Progressionsfreies Überleben (IRC)																		
GLOW	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•					•
Zeit bis zur nachfolgenden CLL-Therapie																		
GLOW	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•					•
EQ-5D VAS																		
GLOW	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•					•
FACIT Fatigue																		
GLOW	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•					•
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen																		
GLOW	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•					•

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

EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen															
GLOW	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	
Unerwünschte Ereignisse															
GLOW	•	•	•									•	•	•	•
<p>•: A priori geplante Subgruppenanalyse</p> <p>a: Zur Hochrisiko-Population zählen Patienten mit TP53-Mutation, einer Chromosomenanomalie del11q, oder unmutiertem IGHV-Status.</p> <p>Abkürzungen: cm: Zentimeter; CIRS: Cumulative Illness Rating Scale; CYP3A: Cytochrom P450, Familie 3, Unterfamilie A; del11q: Deletion of the long arm of chromosome 11; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; IGHV: Immunoglobulin heavy-chain variable region; L: Liter; LDH: Laktat-Dehydrogenase; mg: Milligramm NCI-ODWG: NCI organ dysfunction working group; vs.: versus.</p>															

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-91 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 Studie GLOW für die FCR-ungeeigneten Patienten mit mutiertem IGHV-Status (siehe Tabelle 4-91) 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 Subgruppe IGHV-Status (*Mutiert vs. Unmutiert*) weist aufgrund der Zuschnittskriterien nur in der Kategorie *Unmutiert* Patienten auf. Daher wird diese Subgruppe hier nicht berichtet.

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

Tabelle 4-91: Interaktions-p-Werte der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Studie	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)	Ethnizität (Weiß vs. Nicht weiß)	RAI-Stadium (0-II vs. III-IV)	Binet-Stadium (A vs. B vs. C)	ECOG Status (0 vs. 1-2)	CIRS (≤ 6 vs. > 6)	Bulky Disease (< 5 cm vs. ≥ 5 cm)	Chromosomenanomalie del11q (Ja vs. Nein)	IGHV-Status (Mutiert vs. Unmutiert)	Erhöhte LDH (Ja vs. Nein)	Zytopenie (Ja vs. Nein)	Beta2-Microglobulin ($\leq 3,5$ mg/L vs. $> 3,5$ mg/L)	Hochrisiko-Population^a (Ja vs. Nein)
Mortalität														
Gesamtüberleben (OS)														
GLOW	NA	0,9966	NA	0,9951	1,0000	0,9998	0,9964	0,9963	0,9952	NA	0,9942	0,9965	0,9953	0,9952
Morbidität														
Progressionsfreies Überleben (INV)														
GLOW	NA	0,9948	NA	0,9949	1,0000	0,3654	0,4840	0,9474	0,9943	NA	0,0897	0,9941	0,9925	0,9943
Progressionsfreies Überleben (IRC)														
GLOW	NA	0,9951	NA	0,9930	1,0000	0,3452	0,5134	0,7885	0,9947	NA	0,1383	0,9947	0,9925	0,9947
Zeit bis zur nachfolgenden CLL-Therapie														
GLOW	NA	0,9993	NA	0,9990	1,0000	0,9993	1,0000	0,9999	0,9999	NA	1,0000	0,9993	0,9999	0,9999
EQ-5D VAS – Erste Verbesserung \geq Schwellenwert 15														
GLOW	NA	0,5349	NA	0,5782	0,1514	0,2785	0,8744	0,7253	0,4934	NA	0,7537	0,0842	0,0525	0,4934
EQ-5D VAS – Anhaltende Verbesserung \geq Schwellenwert 15														
GLOW	NA	0,4738	NA	0,5859	1,0000	0,2404	0,6195	0,6793	0,9948	NA	0,1943	0,9930	0,7319	0,9948

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

Endpunkt Studie	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)	Ethnizität (Weiß vs. Nicht weiß)	RAI-Stadium (0-II vs. III-IV)	Binet-Stadium (A vs. B vs. C)	ECOG Status (0 vs. 1-2)	CIRS (≤ 6 vs. > 6)	Bulky Disease (< 5 cm vs. ≥ 5 cm)	Chromosomenanomalie del11q (Ja vs. Nein)	IGHV-Status (Mutiert vs. Unmutiert)	Erhöhte LDH (Ja vs. Nein)	Zytopenie (Ja vs. Nein)	Beta2-Microglobulin ($\leq 3,5$ mg/L vs. $> 3,5$ mg/L)	Hochrisiko-Population^a (Ja vs. Nein)
EQ-5D VAS – Bestätigte anhaltende Verbesserung \geq Schwellenwert 15														
GLOW	NA	0,3759	NA	0,5241	1,0000	0,1687	0,9065	0,6628	0,9999	NA	0,2831	0,9938	0,9492	0,9999
EQ-5D VAS – Erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 15														
GLOW	NA	0,7205	NA	0,3471	0,3295	0,9889	0,1599	0,5931	0,9933	NA	0,9934	0,4382	0,3634	0,9933
EQ-5D VAS – Anhaltende Verschlechterung \geq Schwellenwert 15														
GLOW	NA	0,9964	NA	0,9968	1,0000	0,9972	0,9957	0,9970	1,0000	NA	0,9973	0,9972	0,9970	1,0000
EQ-5D VAS – Bestätigte anhaltende Verschlechterung \geq Schwellenwert 15														
GLOW	NA	0,9996	NA	0,9995	1,0000	0,9995	0,9994	0,9995	NA	NA	0,9996	0,9995	0,9996	NA
FACIT Fatigue – Erste Verbesserung \geq Schwellenwert 7,8														
GLOW	NA	0,8766	NA	0,9734	0,3736	0,7186	0,9924	0,3479	0,1296	NA	0,9384	0,9237	0,9936	0,1296
FACIT Fatigue – Anhaltende Verbesserung \geq Schwellenwert 7,8														
GLOW	NA	0,9961	NA	0,9959	1,0000	0,9957	0,9965	0,9952	0,9957	NA	0,9999	0,9965	0,9964	0,9957
FACIT Fatigue – Bestätigte anhaltende Verbesserung \geq Schwellenwert 7,8														
GLOW	NA	0,9963	NA	0,9960	1,0000	0,9957	0,9998	0,9962	0,9998	NA	0,9999	0,9998	0,9952	0,9998

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

Endpunkt Studie	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)	Ethnizität (Weiß vs. Nicht weiß)	RAI-Stadium (0-II vs. III-IV)	Binet-Stadium (A vs. B vs. C)	ECOG Status (0 vs. 1-2)	CIRS (≤ 6 vs. > 6)	Bulky Disease (< 5 cm vs. ≥ 5 cm)	Chromosomenanomalie del11q (Ja vs. Nein)	IGHV-Status (Mutiert vs. Unmutiert)	Erhöhte LDH (Ja vs. Nein)	Zytopenie (Ja vs. Nein)	Beta2-Microglobulin ($\leq 3,5$ mg/L vs. $> 3,5$ mg/L)	Hochrisiko-Population^a (Ja vs. Nein)
FACIT Fatigue – Erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 7,8														
GLOW	NA	0,1979	NA	0,9944	0,5810	0,2237	0,5725	0,5168	0,0905	NA	0,3889	0,9943	0,3810	0,0905
FACIT Fatigue – Anhaltende Verschlechterung \geq Schwellenwert 7,8														
GLOW	NA	0,9963	NA	0,9999	1,0000	0,9972	1,0000	0,9974	0,9965	NA	0,9963	0,9999	0,9964	0,9965
FACIT Fatigue – Bestätigte anhaltende Verschlechterung \geq Schwellenwert 7,8														
GLOW	NA	0,1979	NA	0,9944	0,5810	0,2237	0,5725	0,5168	0,0905	NA	0,3889	0,9943	0,3810	0,0905
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Erste Verbesserung \geq Schwellenwert 10														
Appetitlosigkeit														
GLOW	NA	0,7927	NA	0,8649	1,0000	0,9941	0,3582	0,4522	0,9960	NA	0,1864	0,9944	0,9961	0,9960
Obstipation														
GLOW	NA	0,9949	NA	0,9999	1,0000	0,9967	0,9959	0,9960	0,9950	NA	0,9955	0,9963	0,9998	0,9950
Diarrhoe														
GLOW	NA	0,9958	NA	0,9954	1,0000	0,9956	0,9951	0,9958	0,9945	NA	0,5267	0,9954	0,3806	0,9945
Dyspnoe														
GLOW	NA	0,6749	NA	0,7169	0,8301	0,7444	0,8319	0,5713	0,8987	NA	0,9938	0,6787	0,9166	0,8987

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

Endpunkt Studie	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)	Ethnizität (Weiß vs. Nicht weiß)	RAI-Stadium (0-II vs. III-IV)	Binet-Stadium (A vs. B vs. C)	ECOG-Status (0 vs. 1-2)	CIRS (≤ 6 vs. > 6)	Bulky Disease (< 5 cm vs. ≥ 5 cm)	Chromosomenanomalie del11q (Ja vs. Nein)	IGHV-Status (Mutiert vs. Unmutiert)	Erhöhte LDH (Ja vs. Nein)	Zytopenie (Ja vs. Nein)	Beta2-Microglobulin ($\leq 3,5$ mg/L vs. $> 3,5$ mg/L)	Hochrisiko-Population^a (Ja vs. Nein)
Fatigue														
GLOW	NA	0,1337	NA	0,4235	0,1108	0,4276	0,8845	0,7145	0,1686	NA	0,7598	0,3831	0,4081	0,1686
Finanzielle Schwierigkeiten														
GLOW	NA	0,9959	NA	0,9999	1,0000	0,9966	0,9956	0,9963	0,9969	NA	0,9967	0,9999	0,9999	0,9969
Übelkeit und Erbrechen														
GLOW	NA	0,9941	NA	0,5285	1,0000	1,0000	0,8878	0,9999	0,9058	NA	0,3250	0,5347	0,7799	0,9058
Schmerz														
GLOW	NA	0,6601	NA	0,4745	0,4657	0,9274	0,3891	0,4077	0,4093	NA	0,8854	0,9201	0,2651	0,4093
Insomnie														
GLOW	NA	0,8744	NA	0,7513	0,9568	0,8761	0,9914	0,7643	0,8614	NA	0,9924	0,9899	0,2565	0,8614
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Anhaltende Verbesserung \geq Schwellenwert 10														
Appetitlosigkeit														
GLOW	NA	0,9960	NA	0,6667	1,0000	0,9947	0,5694	0,4100	0,9954	NA	0,5527	0,9944	0,9963	0,9954
Obstipation														
GLOW	NA	0,9961	NA	1,0000	1,0000	0,9999	0,9967	0,9974	0,9985	NA	0,9977	0,9969	0,9999	0,9985

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

Endpunkt Studie	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)	Ethnizität (Weiß vs. Nicht weiß)	RAI-Stadium (0-II vs. III-IV)	Binet-Stadium (A vs. B vs. C)	ECOG Status (0 vs. 1-2)	CIRS (≤6 vs. >6)	Bulky Disease (<5 cm vs. ≥5 cm)	Chromosomenanomalie del11q (Ja vs. Nein)	IGHV-Status (Mutiert vs. Unmutiert)	Erhöhte LDH (Ja vs. Nein)	Zytopenie (Ja vs. Nein)	Beta2-Microglobulin (≤ 3,5 mg/L vs. > 3,5 mg/L)	Hochrisiko-Population^a (Ja vs. Nein)
Diarrhoe														
GLOW	NA	0,9958	NA	0,9969	1,0000	0,9967	0,9967	0,9991	0,9999	NA	0,9971	0,9969	0,9969	0,9999
Dyspnoe														
GLOW	NA	0,9953	NA	0,6758	0,9999	0,2351	0,4640	0,9805	0,9955	NA	0,9954	0,9954	0,4635	0,9955
Fatigue														
GLOW	NA	0,8946	NA	0,9223	0,4750	0,6895	0,3394	0,3022	0,7965	NA	0,5652	0,9654	0,8992	0,7965
Finanzielle Schwierigkeiten														
GLOW	NA	0,9961	NA	0,9999	1,0000	0,9967	0,9974	0,9999	0,9965	NA	0,9975	0,9999	0,9999	0,9965
Übelkeit und Erbrechen														
GLOW	NA	0,9948	NA	0,9972	1,0000	1,0000	0,9958	0,9430	0,2399	NA	0,4781	0,5224	0,9943	0,2399
Schmerz														
GLOW	NA	0,9951	NA	0,3205	0,9125	0,9945	0,1196	0,9940	0,7124	NA	0,3239	0,2832	0,9951	0,7124
Insomnie														
GLOW	NA	0,7595	NA	0,3094	0,6553	0,5272	0,9937	0,7687	0,4729	NA	0,9950	0,3049	0,2430	0,4729

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

Endpunkt Studie	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)	Ethnizität (Weiß vs. Nicht weiß)	RAI-Stadium (0-II vs. III-IV)	Binet-Stadium (A vs. B vs. C)	ECOG Status (0 vs. 1-2)	CIRS (≤6 vs. >6)	Bulky Disease (<5cm vs. ≥5cm)	Chromosomenanomalie del11q (Ja vs. Nein)	IGHV-Status (Mutiert vs. Unmutiert)	Erhöhte LDH (Ja vs. Nein)	Zytopenie (Ja vs. Nein)	Beta2-Microglobulin (≤ 3,5 mg/L vs. > 3,5 mg/L)	Hochrisiko-Population ^a (Ja vs. Nein)
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Bestätigte anhaltende Verbesserung ≥ Schwellenwert 10														
Appetitlosigkeit														
GLOW	NA	0,9961	NA	0,4165	1,0000	0,9953	0,7963	0,5770	0,9952	NA	0,4343	0,9952	0,9966	0,9952
Obstipation														
GLOW	NA	0,9978	NA	0,9993	1,0000	1,0000	0,9978	0,9969	0,9991	NA	0,9999	0,9972	1,0000	0,9991
Diarrhoe														
GLOW	NA	0,9958	NA	0,9969	1,0000	0,9967	0,9967	0,9991	0,9999	NA	0,9971	0,9969	0,9969	0,9999
Dyspnoe														
GLOW	NA	0,9948	NA	0,9754	0,9879	0,9958	0,7178	0,5845	1,0000	NA	0,9961	0,9961	0,7618	1,0000
Fatigue														
GLOW	NA	0,7465	NA	0,7424	0,4157	0,7910	0,7618	0,2137	0,8744	NA	0,9815	0,8885	0,8868	0,8744
Finanzielle Schwierigkeiten														
GLOW	NA	0,9999	NA	0,9991	1,0000	1,0000	0,9990	0,9993	1,0000	NA	1,0000	0,9989	0,9993	1,0000
Übelkeit und Erbrechen														
GLOW	NA	0,9948	NA	0,9972	1,0000	1,0000	0,9958	0,9430	0,2399	NA	0,4781	0,5224	0,9943	0,2399

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

Endpunkt Studie	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)	Ethnizität (Weiß vs. Nicht weiß)	RAI-Stadium (0-II vs. III-IV)	Binet-Stadium (A vs. B vs. C)	ECOG-Status (0 vs. 1-2)	CIRS (≤6 vs. >6)	Bulky Disease (<5 cm vs. ≥5 cm)	Chromosomenanomalie del11q (Ja vs. Nein)	IGHV-Status (Mutiert vs. Unmutiert)	Erhöhte LDH (Ja vs. Nein)	Zytopenie (Ja vs. Nein)	Beta2-Microglobulin (≤ 3,5 mg/L vs. > 3,5 mg/L)	Hochrisiko-Population^a (Ja vs. Nein)
Schmerz														
GLOW	NA	0,9958	NA	0,9954	1,0000	0,9999	0,5349	0,9946	0,9999	NA	0,9939	0,9949	0,9944	0,9999
Insomnie														
GLOW	NA	0,9954	NA	0,5181	0,9184	0,9953	0,9947	0,8613	0,9959	NA	0,9958	0,5530	0,3135	0,9959
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10														
Appetitlosigkeit														
GLOW	NA	0,4265	NA	0,8573	0,3517	0,5135	0,5461	0,8783	0,9921	NA	0,8584	0,5087	0,2357	0,9921
Obstipation														
GLOW	NA	0,9491	NA	0,9810	0,4688	0,4134	0,4923	0,2371	0,3866	NA	0,9945	0,8957	0,6868	0,3866
Diarrhoe														
GLOW	NA	0,9926	NA	0,1853	0,4444	0,7739	0,3345	0,4782	0,6851	NA	0,8539	0,4666	0,9930	0,6851
Dyspnoe														
GLOW	NA	0,0712	NA	0,6076	0,6206	0,9332	0,2745	0,1041	0,8669	NA	0,6012	0,7546	0,5236	0,8669
Fatigue														
GLOW	NA	0,7023	NA	0,3398	0,1453	0,7152	0,6350	0,1602	0,3548	NA	0,6805	0,5341	0,4791	0,3548

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

Endpunkt Studie	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)	Ethnizität (Weiß vs. Nicht weiß)	RAI-Stadium (0-II vs. III-IV)	Binet-Stadium (A vs. B vs. C)	ECOG Status (0 vs. 1-2)	CIRS (≤ 6 vs. > 6)	Bulky Disease (< 5 cm vs. ≥ 5 cm)	Chromosomenanomalie del11q (Ja vs. Nein)	IGHV-Status (Mutiert vs. Unmutiert)	Erhöhte LDH (Ja vs. Nein)	Zytopenie (Ja vs. Nein)	Beta2-Microglobulin ($\leq 3,5$ mg/L vs. $> 3,5$ mg/L)	Hochrisiko-Population^a (Ja vs. Nein)
Finanzielle Schwierigkeiten														
GLOW	NA	0,0065	NA	0,6642	0,3206	0,9934	0,6895	0,6288	0,4549	NA	0,9942	0,5891	0,8013	0,4549
Übelkeit und Erbrechen														
GLOW	NA	0,6627	NA	0,3745	0,7564	0,8402	0,2251	0,4882	0,9721	NA	0,9934	0,2603	0,5827	0,9721
Schmerz														
GLOW	NA	0,1787	NA	0,2459	0,5789	0,9379	0,2171	0,7194	0,4225	NA	0,8954	0,3094	0,3842	0,4225
Insomnie														
GLOW	NA	0,3807	NA	0,3337	0,1788	0,3750	0,9759	0,6623	0,8302	NA	0,3268	0,1054	0,5661	0,8302
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Anhaltende Verschlechterung \geq Schwellenwert 10														
Appetitlosigkeit														
GLOW	NA	0,6055	NA	0,9954	1,0000	0,7850	0,9962	0,9964	0,9955	NA	0,2913	1,0000	0,8607	0,9955
Obstipation														
GLOW	NA	0,9963	NA	1,0000	1,0000	0,9999	1,0000	0,9974	1,0000	NA	1,0000	0,9999	0,9965	1,0000
Diarrhoe														
GLOW	NA	1,0000	NA	0,9974	1,0000	0,9967	0,9966	0,9973	1,0000	NA	0,9972	0,9975	1,0000	1,0000

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

Endpunkt Studie	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)	Ethnizität (Weiß vs. Nicht weiß)	RAI-Stadium (0-II vs. III-IV)	Binet-Stadium (A vs. B vs. C)	ECOG Status (0 vs. 1-2)	CIRS (≤ 6 vs. > 6)	Bulky Disease (< 5 cm vs. ≥ 5 cm)	Chromosomenanomalie del11q (Ja vs. Nein)	IGHV-Status (Mutiert vs. Unmutiert)	Erhöhte LDH (Ja vs. Nein)	Zytopenie (Ja vs. Nein)	Beta2-Microglobulin ($\leq 3,5$ mg/L vs. $> 3,5$ mg/L)	Hochrisiko-Population^a (Ja vs. Nein)
Dyspnoe														
GLOW	NA	0,8750	NA	0,8128	0,6970	0,1938	0,2178	0,6420	0,7339	NA	0,9949	0,7360	0,4886	0,7339
Fatigue														
GLOW	NA	0,9971	NA	0,9999	1,0000	0,9967	0,9965	0,9969	0,9974	NA	0,9970	0,9999	0,9962	0,9974
Finanzielle Schwierigkeiten														
GLOW	NA	0,9997	NA	1,0000	1,0000	0,9999	1,0000	1,0000	0,9995	NA	0,9993	0,9999	0,9998	0,9995
Übelkeit und Erbrechen														
GLOW	NA	0,9979	NA	0,9976	1,0000	1,0000	0,9979	1,0000	NA	NA	0,9999	0,9979	0,9981	NA
Schmerz														
GLOW	NA	0,1993	NA	0,2709	0,4439	0,6989	0,7469	0,1980	0,9945	NA	0,6293	0,0603	0,6986	0,9945
Insomnie														
GLOW	NA	0,9955	NA	0,9953	1,0000	0,9954	0,9954	0,4372	0,5825	NA	0,3884	0,9960	0,7948	0,5825
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Bestätigte anhaltende Verschlechterung \geq Schwellenwert 10														
Appetitlosigkeit														
GLOW	NA	0,9994	NA	0,9993	1,0000	0,9994	0,9995	0,9994	0,9996	NA	0,9996	0,9993	0,9995	0,9996

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

Endpunkt Studie	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)	Ethnizität (Weiß vs. Nicht weiß)	RAI-Stadium (0-II vs. III-IV)	Binet-Stadium (A vs. B vs. C)	ECOG-Status (0 vs. 1-2)	CIRS (≤6 vs. >6)	Bulky Disease (<5 cm vs. ≥5 cm)	Chromosomenanomalie del11q (Ja vs. Nein)	IGHV-Status (Mutiert vs. Unmutiert)	Erhöhte LDH (Ja vs. Nein)	Zytopenie (Ja vs. Nein)	Beta2-Microglobulin (≤ 3,5 mg/L vs. > 3,5 mg/L)	Hochrisiko-Population^a (Ja vs. Nein)
Obstipation														
GLOW	NA	1,0000	NA	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000	0,9979	1,0000	NA	1,0000	1,0000	0,9976	1,0000
Diarrhoe														
GLOW	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Dyspnoe														
GLOW	NA	0,9947	NA	0,9952	1,0000	0,9951	0,9949	0,6436	0,9949	NA	0,9965	0,9893	0,9041	0,9949
Fatigue														
GLOW	NA	0,9993	NA	0,9993	1,0000	0,9994	0,9993	0,9995	0,9996	NA	0,9995	0,9992	0,9995	0,9996
Finanzielle Schwierigkeiten														
GLOW	NA	0,9992	NA	0,9999	1,0000	0,9991	1,0000	0,9994	0,9995	NA	0,9994	1,0000	0,9994	0,9995
Übelkeit und Erbrechen														
GLOW	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Schmerz														
GLOW	NA	0,6104	NA	0,1208	0,7142	0,9438	0,8463	0,8387	0,9952	NA	0,7543	0,9952	0,8242	0,9952

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

Endpunkt Studie	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)	Ethnizität (Weiß vs. Nicht weiß)	RAI-Stadium (0-II vs. III-IV)	Binet-Stadium (A vs. B vs. C)	ECOG-Status (0 vs. 1-2)	CIRS (≤6 vs. >6)	Bulky Disease (<5 cm vs. ≥5 cm)	Chromosomenanomalie del11q (Ja vs. Nein)	IGHV-Status (Mutiert vs. Unmutiert)	Erhöhte LDH (Ja vs. Nein)	Zytopenie (Ja vs. Nein)	Beta2-Microglobulin (≤ 3,5 mg/L vs. > 3,5 mg/L)	Hochrisiko-Population ^a (Ja vs. Nein)
Insomnie														
GLOW	NA	0,9992	NA	0,9993	1,0000	0,9992	0,9993	1,0000	0,9995	NA	1,0000	0,9999	0,9999	0,9995
Gesundheitsbezogene Lebensqualität														
EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 10														
Allgemeiner Gesundheitszustand														
GLOW	NA	0,8285	NA	0,3375	0,1090	0,2288	0,3388	0,2500	0,2767	NA	0,7498	0,0493	0,0052	0,2767
Emotionale Funktion														
GLOW	NA	0,3561	NA	0,6780	0,6420	0,1276	0,2964	0,7676	0,5000	NA	0,4407	0,4358	0,6169	0,5000
Physische Funktion														
GLOW	NA	0,4263	NA	0,6551	0,1682	0,1903	0,4321	0,7204	0,7008	NA	0,2554	0,1389	0,2861	0,7008
Rollenfunktion														
GLOW	NA	0,4090	NA	0,1396	0,7565	0,5834	0,6615	0,2381	0,1448	NA	0,9907	0,2413	0,0317	0,1448
Soziale Funktion														
GLOW	NA	0,3261	NA	0,9010	0,5810	0,9209	0,0602	0,9550	0,9809	NA	0,1420	0,2683	0,9999	0,9809

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

Endpunkt Studie	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)	Ethnizität (Weiß vs. Nicht weiß)	RAI-Stadium (0-II vs. III-IV)	Binet-Stadium (A vs. B vs. C)	ECOG Status (0 vs. 1-2)	CIRS (≤6 vs. >6)	Bulky Disease (<5cm vs. ≥5cm)	Chromosomenanomalie del11q (Ja vs. Nein)	IGHV-Status (Mutiert vs. Unmutiert)	Erhöhte LDH (Ja vs. Nein)	Zytopenie (Ja vs. Nein)	Beta2-Microglobulin (≤ 3,5 mg/L vs. > 3,5 mg/L)	Hochrisiko-Population ^a (Ja vs. Nein)
Kognitive Funktion														
GLOW	NA	0,8561	NA	0,4678	0,1414	0,8068	0,6920	0,2093	0,5223	NA	0,5715	0,2615	0,8281	0,5223
EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen -Anhaltende Verbesserung ≥ Schwellenwert 10														
Allgemeiner Gesundheitszustand														
GLOW	NA	0,6911	NA	0,2570	0,2823	0,0529	0,2043	0,9075	0,9927	NA	0,6491	0,0647	0,0910	0,9927
Emotionale Funktion														
GLOW	NA	0,6610	NA	0,8226	0,6671	0,5037	0,2994	0,4846	0,4688	NA	0,5608	0,4323	0,4260	0,4688
Physische Funktion														
GLOW	NA	0,9937	NA	0,5659	0,9973	0,1842	0,8070	0,5552	1,0000	NA	0,9947	0,9172	0,2369	1,0000
Rollenfunktion														
GLOW	NA	0,2148	NA	0,6892	0,9291	0,5518	0,2113	0,6941	0,9937	NA	0,9952	0,6769	0,8702	0,9937
Soziale Funktion														
GLOW	NA	0,9946	NA	0,9870	0,9490	0,4568	0,2770	0,4841	0,1183	NA	0,3266	0,5923	0,9999	0,1183
Kognitive Funktion														
GLOW	NA	0,5740	NA	0,4465	0,3503	0,7348	0,9613	0,1032	0,9942	NA	0,6310	0,1457	0,7492	0,9942

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

Endpunkt Studie	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)	Ethnizität (Weiß vs. Nicht weiß)	RAI-Stadium (0-II vs. III-IV)	Binet-Stadium (A vs. B vs. C)	ECOG Status (0 vs. 1-2)	CIRS (≤6 vs. >6)	Bulky Disease (<5cm vs. ≥5cm)	Chromosomenanomalie del11q (Ja vs. Nein)	IGHV-Status (Mutiert vs. Unmutiert)	Erhöhte LDH (Ja vs. Nein)	Zytopenie (Ja vs. Nein)	Beta2-Microglobulin (≤ 3,5 mg/L vs. > 3,5 mg/L)	Hochrisiko-Population^a (Ja vs. Nein)
EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Bestätigte anhaltende Verbesserung ≥ Schwellenwert 10														
Allgemeiner Gesundheitszustand														
GLOW	NA	0,6564	NA	0,2646	0,2504	0,0827	0,3996	0,4694	0,9930	NA	0,9287	0,0544	0,0934	0,9930
Emotionale Funktion														
GLOW	NA	0,6526	NA	0,6118	1,0000	0,4193	0,6211	0,3526	0,9958	NA	0,6636	0,9946	0,6937	0,9958
Physische Funktion														
GLOW	NA	0,9946	NA	0,9680	0,9984	0,9943	0,9950	0,3166	0,9999	NA	0,9954	0,8634	0,1147	0,9999
Rollenfunktion														
GLOW	NA	0,3370	NA	0,9065	0,7553	0,9957	0,1220	0,4196	0,9943	NA	0,9957	0,8851	0,5422	0,9943
Soziale Funktion														
GLOW	NA	0,9949	NA	0,7107	0,9425	0,7826	0,5532	0,8062	0,3036	NA	0,2016	0,9165	0,9999	0,3036
Kognitive Funktion														
GLOW	NA	0,9949	NA	0,4161	1,0000	0,4776	0,8393	0,4151	1,0000	NA	0,9963	0,9955	0,5490	1,0000

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

Endpunkt Studie	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)	Ethnizität (Weiß vs. Nicht weiß)	RAI-Stadium (0-II vs. III-IV)	Binet-Stadium (A vs. B vs. C)	ECOG Status (0 vs. 1-2)	CIRS (≤6 vs. >6)	Bulky Disease (<5cm vs. ≥5cm)	Chromosomenanomalie del11q (Ja vs. Nein)	IGHV-Status (Mutiert vs. Unmutiert)	Erhöhte LDH (Ja vs. Nein)	Zytopenie (Ja vs. Nein)	Beta2-Microglobulin (≤ 3,5 mg/L vs. > 3,5 mg/L)	Hochrisiko-Population ^a (Ja vs. Nein)
EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10														
Allgemeiner Gesundheitszustand														
GLOW	NA	0,3921	NA	0,9921	0,7546	0,0161	0,2753	0,2130	0,9381	NA	0,8400	0,0149	0,1695	0,9381
Emotionale Funktion														
GLOW	NA	0,7483	NA	0,6824	0,1734	0,9922	0,6618	0,3500	0,0478	NA	0,9922	0,6330	0,2473	0,0478
Physische Funktion														
GLOW	NA	0,1143	NA	0,9949	0,9349	0,3510	0,3735	0,5433	0,1027	NA	0,3317	0,9943	0,0307	0,1027
Rollenfunktion														
GLOW	NA	0,0317	NA	0,8343	0,8371	0,1344	0,0261	0,3238	0,8250	NA	0,4682	0,4675	0,2967	0,8250
Soziale Funktion														
GLOW	NA	0,0769	NA	0,9668	0,9188	0,4490	0,9156	0,1461	0,0927	NA	0,6508	0,9977	0,7011	0,0927
Kognitive Funktion														
GLOW	NA	0,0502	NA	0,8694	0,2100	0,8520	0,6440	0,4403	0,7910	NA	0,2320	0,6069	0,3101	0,7910

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

Endpunkt Studie	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)	Ethnizität (Weiß vs. Nicht weiß)	RAI-Stadium (0-II vs. III-IV)	Binet-Stadium (A vs. B vs. C)	ECOG Status (0 vs. 1-2)	CIRS (≤6 vs. >6)	Bulky Disease (<5cm vs. ≥5cm)	Chromosomenanomalie del11q (Ja vs. Nein)	IGHV-Status (Mutiert vs. Unmutiert)	Erhöhte LDH (Ja vs. Nein)	Zytopenie (Ja vs. Nein)	Beta2-Microglobulin (≤ 3,5 mg/L vs. > 3,5 mg/L)	Hochrisiko-Population ^a (Ja vs. Nein)
EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Anhaltende Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10														
Allgemeiner Gesundheitszustand														
GLOW	NA	0,9974	NA	0,9955	1,0000	0,9957	0,9965	0,9967	0,9976	NA	0,9959	0,9966	0,9967	0,9976
Emotionale Funktion														
GLOW	NA	0,9947	NA	0,9951	1,0000	0,9998	0,9952	0,9961	0,9956	NA	0,9969	0,9966	0,9962	0,9956
Physische Funktion														
GLOW	NA	0,0702	NA	0,9945	0,9173	0,5115	0,3140	0,7254	0,9939	NA	0,6864	0,9959	0,4305	0,9939
Rollenfunktion														
GLOW	NA	0,1589	NA	0,9750	0,8948	0,9950	0,9839	0,6931	0,3169	NA	0,6971	0,9952	0,6344	0,3169
Soziale Funktion														
GLOW	NA	0,8411	NA	0,9551	1,0000	0,8886	0,5966	0,9952	0,4973	NA	0,3521	0,8779	0,4665	0,4973
Kognitive Funktion														
GLOW	NA	0,7033	NA	0,4904	0,9625	0,9938	0,6425	0,9627	0,9946	NA	0,9950	0,9938	0,0507	0,9946

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

Endpunkt Studie	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)	Ethnizität (Weiß vs. Nicht weiß)	RAI-Stadium (0-II vs. III-IV)	Binet-Stadium (A vs. B vs. C)	ECOG-Status (0 vs. 1-2)	CIRS (≤6 vs. >6)	Bulky Disease (<5cm vs. ≥5cm)	Chromosomenanomalie del11q (Ja vs. Nein)	IGHV-Status (Mutiert vs. Unmutiert)	Erhöhte LDH (Ja vs. Nein)	Zytopenie (Ja vs. Nein)	Beta2-Microglobulin (≤ 3,5 mg/L vs. > 3,5 mg/L)	Hochrisiko-Population ^a (Ja vs. Nein)
EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Bestätigte anhaltende Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10														
Allgemeiner Gesundheitszustand														
GLOW	NA	0,9999	NA	0,9994	1,0000	0,9994	1,0000	1,0000	0,9997	NA	1,0000	0,9999	0,9999	0,9997
Emotionale Funktion														
GLOW	NA	1,0000	NA	0,9967	1,0000	1,0000	0,9973	0,9970	0,9999	NA	0,9972	0,9969	0,9975	0,9999
Physische Funktion														
GLOW	NA	0,9970	NA	0,9999	1,0000	0,9999	0,9964	0,9954	0,9962	NA	0,9999	0,9999	0,9956	0,9962
Rollenfunktion														
GLOW	NA	0,5229	NA	0,9962	0,9999	0,9961	0,4063	0,9459	1,0000	NA	0,9959	1,0000	0,4839	1,0000
Soziale Funktion														
GLOW	NA	0,9960	NA	0,9970	1,0000	0,9999	0,9967	0,9999	0,9978	NA	1,0000	0,9963	0,9973	0,9978
Kognitive Funktion														
GLOW	NA	0,3786	NA	0,1859	0,8898	0,9945	0,6460	0,9956	0,9947	NA	0,9956	0,4501	0,9938	0,9947

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

Endpunkt Studie	<p>Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)</p> <p>Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)</p> <p>Ethnizität (Weiß vs. Nicht weiß)</p> <p>RAI-Stadium (0-II vs. III-IV)</p> <p>Binet-Stadium (A vs. B vs. C)</p> <p>ECOG-Status (0 vs. 1-2)</p> <p>CIRS (≤6 vs. >6)</p> <p>Bulky Disease (<5 cm vs. ≥5 cm)</p> <p>Chromosomenanomalie del11q (Ja vs. Nein)</p> <p>IGHV-Status (Mutiert vs. Unmutiert)</p> <p>Erhöhte LDH (Ja vs. Nein)</p> <p>Zytopenie (Ja vs. Nein)</p> <p>Beta2-Microglobulin (≤ 3,5 mg/L vs. > 3,5 mg/L)</p> <p>Hochrisiko-Population^a (Ja vs. Nein)</p>
<p>a: Zur Hochrisiko-Population zählen Patienten mit TP53-Mutation, einer Chromosomenanomalie del11q, oder unmutiertem IGHV-Status.</p> <p>Abkürzungen: cm: Zentimeter; CIRS: Cumulative Illness Rating Scale; del11q: Deletion of the long arm of chromosome 11; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; EQ-5D VAS: European Quality of Life 5 Dimensions visual analogue scale; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; IGHV: Immunoglobulin heavy-chain variable region; INV: Investigator; IRC: Independent Review Committee; L: Liter; LDH: Laktat-Dehydrogenase; MCID: Minimaler klinisch bedeutsamer Unterschied (<i>Minimal Clinically Important Difference</i>); mg: Milligramm; vs.: versus.</p> <p>Quelle: (50)(56, 58, 60)</p>	

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

Tabelle 4-92: Interaktions-p-Werte der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Endpunktkategorie *Verträglichkeit* für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Studie	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)	Ethnizität (Weiß vs. Nicht weiß)	Moderate/starke CYP3A-Inhibitoren (Verabreicht vs. Nicht-verabreicht)	Starke CYP3A-Inhibitoren (Verabreicht vs. Nicht-verabreicht)	NCI-ODWG Leberfunktion (Normal vs Abnormal)	Kreatinin-Clearance zur Baseline (<60 vs. ≥60)
Jegliche unerwünschten Ereignisse							
GLOW	NA	0,2619	NA	0,7790	NA	0,7528	0,2773
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse							
GLOW	NA	0,0899	NA	0,0597	NA	0,9937	0,6055
Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3)							
GLOW	NA	0,1780	NA	0,7640	NA	0,5998	0,1719
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führen							
GLOW	NA	0,9934	NA	0,9969	NA	0,9961	0,9954
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Blutungen auf Ebene jeglicher unerwünschten Ereignisse							
GLOW	NA	0,9990	NA	0,9993	NA	0,9999	1,0000
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Blutungen auf Ebene schwerwiegender unerwünschter Ereignisse							
GLOW	NA	0,9990	NA	0,9993	NA	0,9999	1,0000

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

Endpunkt Studie	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)	Ethnizität (Weiß vs. Nicht weiß)	Moderate/starke CYP3A-Inhibitoren (Verabreicht vs. Nicht-verabreicht)	Starke CYP3A-Inhibitoren (Verabreicht vs. Nicht-verabreicht)	NCI-ODWG Leberfunktion (Normal vs Abnormal)	Kreatinin-Clearance zur Baseline (<60 vs. ≥60)
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Blutungen auf Ebene schwerer unerwünschter Ereignisse (Grad ≥3)							
GLOW	NA	0,9990	NA	0,9993	NA	0,9999	1,0000
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Blutungen auf Ebene unerwünschter Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führen							
GLOW	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Signifikante SOC							
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene)							
GLOW	NA	0,9503	NA	0,3418	NA	0,9947	0,7027
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene)							
GLOW	NA	0,5675	NA	0,7453	NA	0,2022	0,0831
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3): SOC und PT Ebene)							
GLOW	NA	0,4920	NA	0,8838	NA	0,1404	0,0349
Signifikante PT							
Diarrhö (Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene)							
GLOW	NA	0,9935	NA	0,9930	NA	0,9942	0,9929

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

Endpunkt Studie	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)	Ethnizität (Weiß vs. Nicht weiß)	Moderate/starke CYP3A-Inhibitoren (Verabreicht vs. Nicht-verabreicht)	Starke CYP3A-Inhibitoren (Verabreicht vs. Nicht-verabreicht)	NCI-ODWG Leberfunktion (Normal vs Abnormal)	Kreatinin-Clearance zur Baseline (<60 vs. ≥60)
Neutropenie (Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene)							
GLOW	NA	0,1766	NA	0,5909	NA	0,0862	0,0054
Neutropenie (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3): SOC und PT Ebene)							
GLOW	NA	0,1821	NA	0,9441	NA	0,9887	0,0062
Abkürzungen: CYP3A: Cytochrom P450, Familie 3, Unterfamilie A; NCI-ODWG: NCI organ dysfunction working group; PT: Bevorzugter Begriff (<i>Preferred Term</i>); SOC: Systemorganklasse (<i>System Organ Class</i>); UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus. Quelle: (52, 54)							

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.

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

4.3.1.3.2.1 Subgruppenanalysen – Gesundheitsbezogene Lebensqualität**Subgruppenanalyse zu Gesundheitsbezogene Lebensqualität – EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Allgemeiner Gesundheitszustand**

Tabelle 4-93: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Allgemeiner Gesundheitszustand – Erste Verbesserung* für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus der Studie GLOW für die FCR-ungeeigneten Patienten mit mutiertem IGHV-Status

Subgruppe	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Allgemeiner Gesundheitszustand – Erste Verbesserung \geq Schwellenwert 10, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	12/23 (52,2%)	5,62 [1,94; 16,56]	11/24 (45,8%)	8,35 [2,43; NA]	1,29 [0,41; 4,06] p=0,6672	1,14 [0,63; 2,04] p=0,6642	6,30% [-22,20%; 34,90%] p=0,6632	1,58 [0,69; 3,58] p=0,2768
Allgemeiner Gesundheitszustand – Erste Verbesserung \geq Schwellenwert 10, Subgruppe: Zytopenie, Interaktion: p=0,0493								
Ja	5/16 (31,3%)	16,56 [1,91; NA]	8/16 (50,0%)	8,35 [3,75; NA]	0,46 [0,11; 1,92] p=0,2879	0,63 [0,26; 1,50] p=0,2933	-18,80% [-52,20%; 14,70%] p=0,2713	0,79 [0,26; 2,43] p=0,6870
Nein	7/7 (100,0%)	3,02 [1,87; 5,62]	3/8 (37,5%)	NA [1,87; NA]	NA [NA; NA] NA	2,67 [1,09; 6,52] p=0,0316	62,50% [29,00%; 96,00%] p=0,0003	3,22 [0,81; 12,83] p=0,0973

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

Subgruppe	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Allgemeiner Gesundheitszustand – Erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 10, Subgruppe: Beta2-Microglobulin, Interaktion: p=0,0052								
≤3,5 mg/L	5/5 (100,0%)	1,91 [1,87; NA]	2/7 (28,6%)	NA [8,35; NA]	NA [NA; NA] NA	3,50 [1,08; 11,29] p=0,0361	71,40% [38,00%; 100,00%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
> 3,5 mg/L	7/18 (38,9%)	8,31 [3,68; NA]	9/17 (52,9%)	4,55 [2,10; NA]	0,57 [0,15; 2,17] p=0,4110	0,73 [0,35; 1,53] p=0,4090	-14,10% [-46,80%; 18,70%] p=0,3998	0,78 [0,29; 2,11] p=0,6280
<p>a: Analyse-Population: Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status). b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. d: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen. Ein HR>1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Venetoclax an.</p> <p>Abkürzungen: <i>EORTC QLQ-C30</i>: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; IGHV: Immunoglobulin heavy-chain variable region; L: Liter; MCID: Minimaler klinisch bedeutsamer Unterschied (<i>Minimal Clinically Important Difference</i>); mg: Milligramm; vs.: versus.</p> <p>Quelle: (56)</p>								

Zum ersten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Allgemeiner Gesundheitszustand – Erste Verbesserung \geq Schwellenwert 10* in der Analyse der Subgruppe *Zytopenie* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0493. In der Kategorie *Ja* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,79 [0,26; 2,43]; p=0,6870). In der Kategorie *Nein* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=3,22 [0,81; 12,83]; p=0,0973). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum ersten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Allgemeiner Gesundheitszustand – Erste Verbesserung \geq Schwellenwert 10* in der Analyse der Subgruppe *Beta2-Microglobulin* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0052. In der Kategorie $\leq 3,5$ mg/L ist das Hazard Ratio nicht berechenbar. In der Kategorie $> 3,5$ mg/L zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,78 [0,29; 2,11]; p=0,6280).

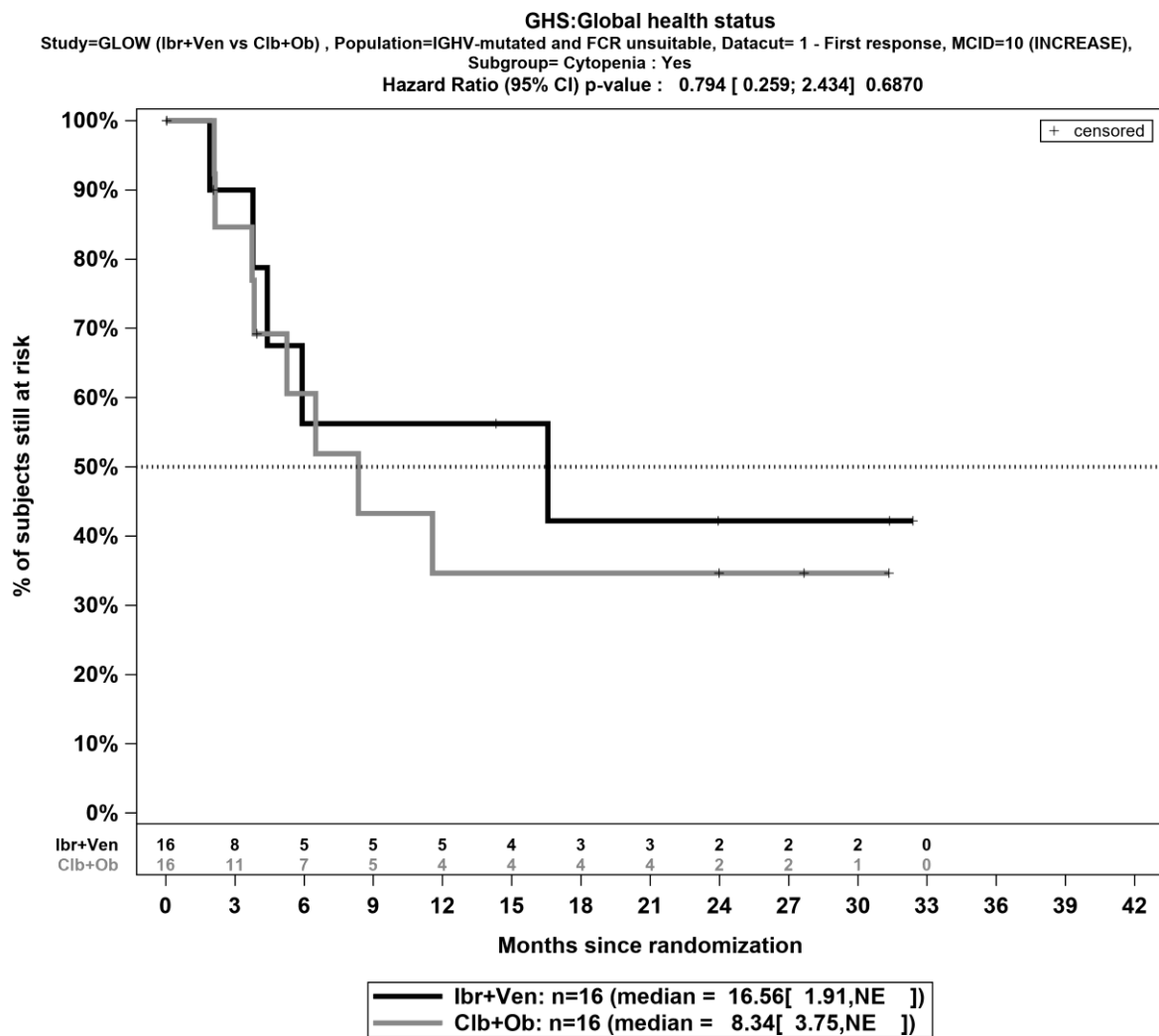


Abbildung 4-42: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Allgemeiner Gesundheitszustand – Erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 10*, Subgruppe: *Zytopenie, Kategorie Ja*, für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

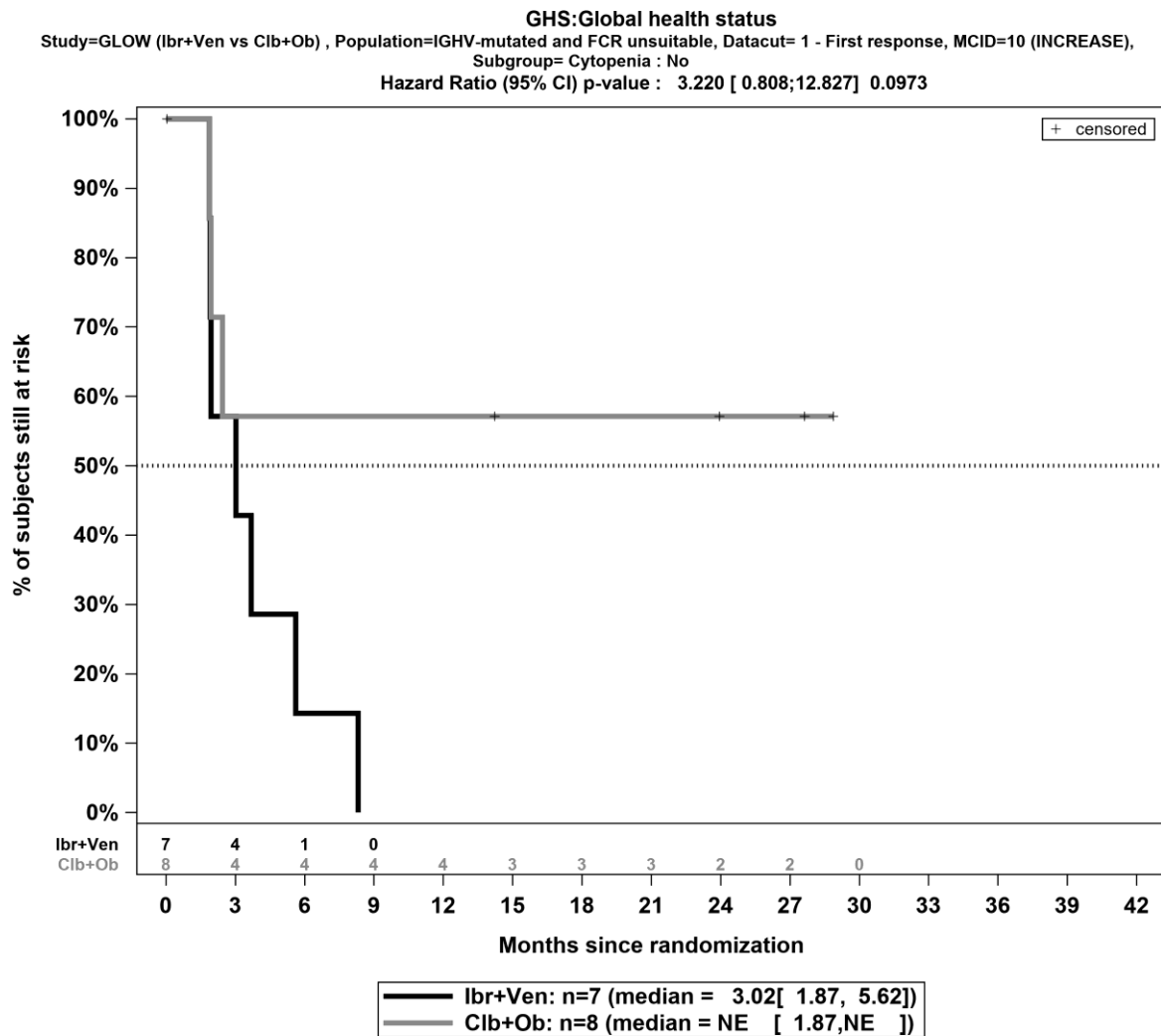


Abbildung 4-43: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Allgemeiner Gesundheitszustand – Erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 10*, Subgruppe: *Zytopenie, Kategorie Nein*, für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

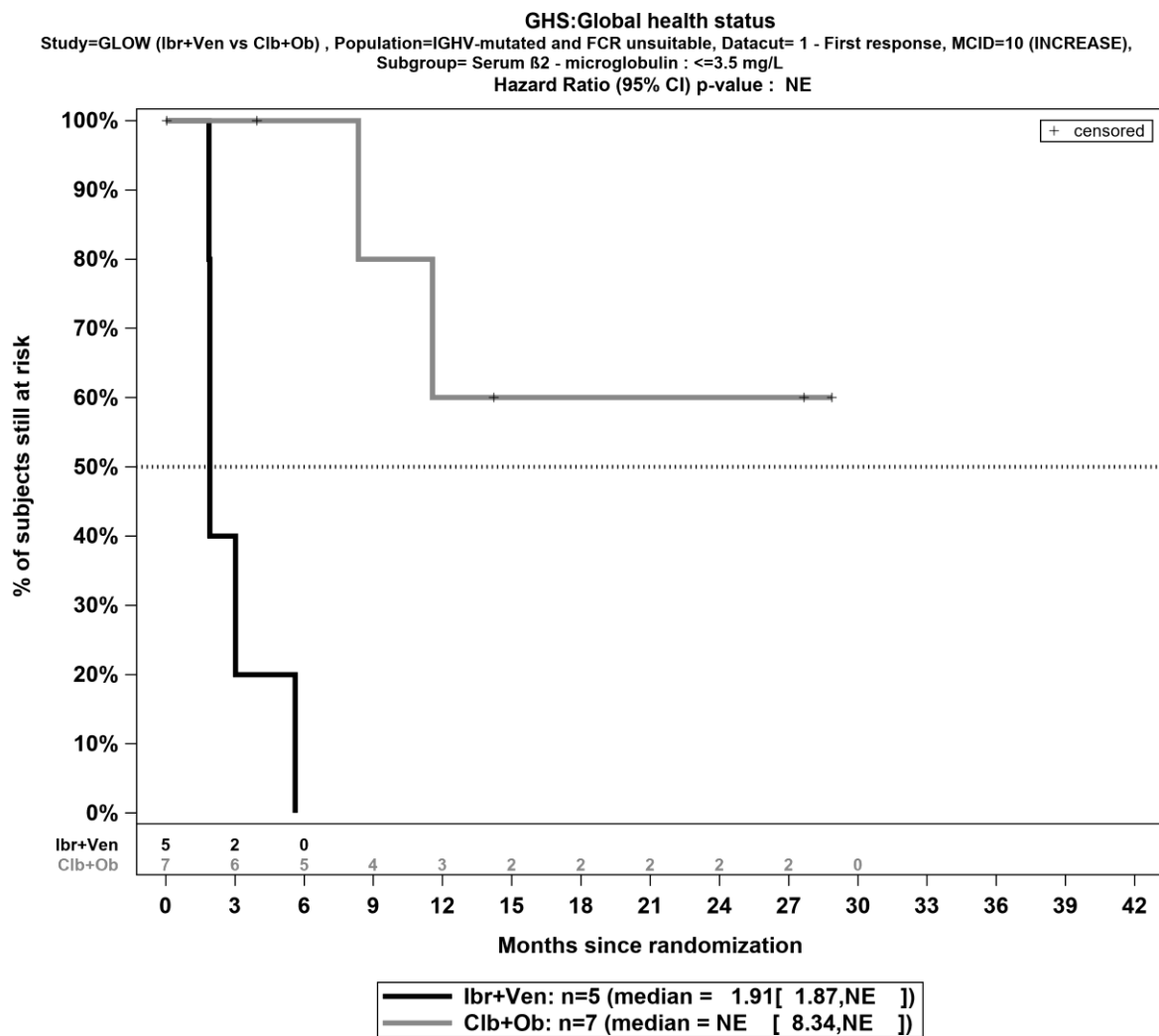


Abbildung 4-44: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Allgemeiner Gesundheitszustand – Erste Verbesserung \geq Schwellenwert 10*, Subgruppe: *Beta2-Microglobulin*, Kategorie $\leq 3,5$ mg/L, für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

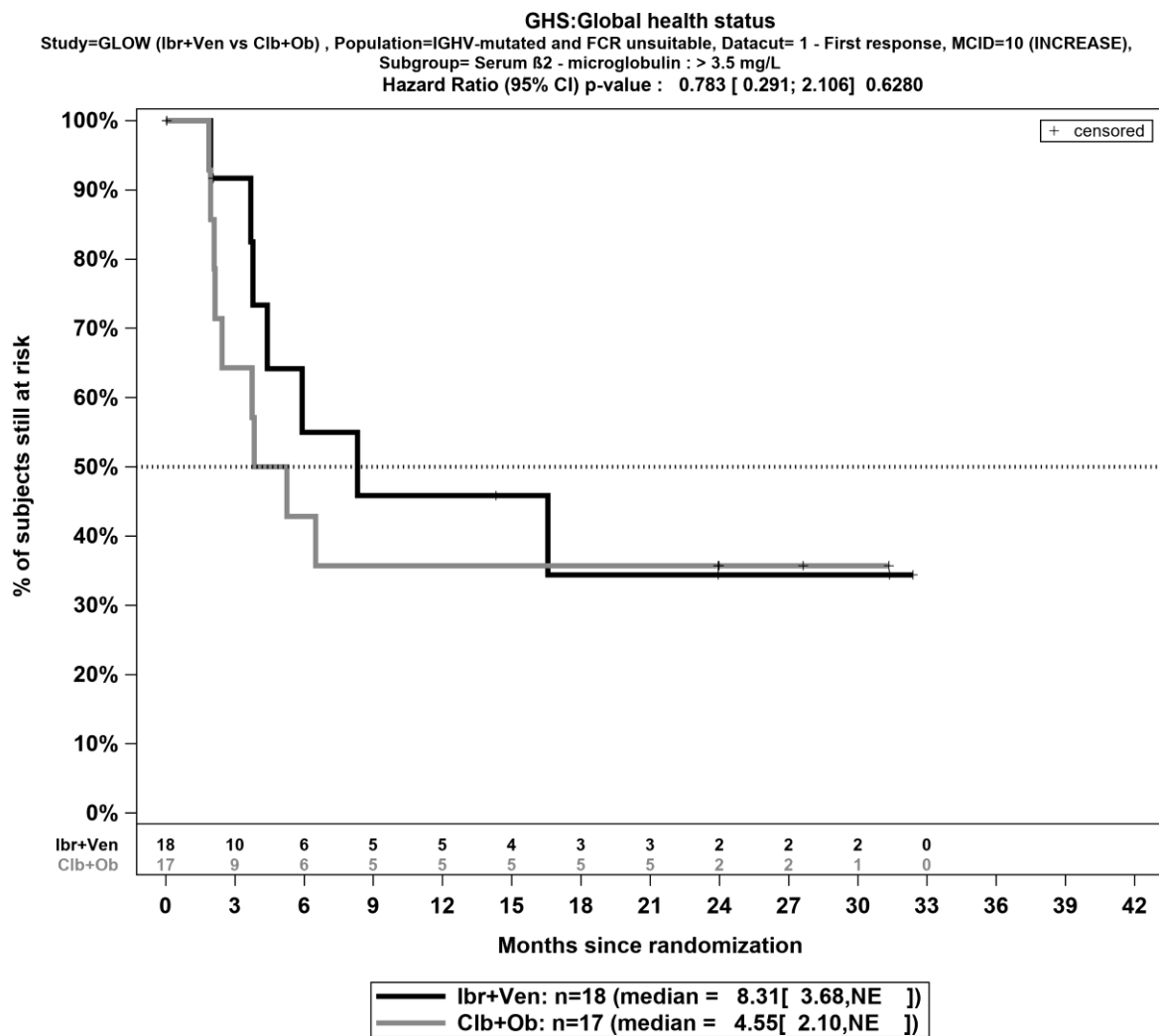


Abbildung 4-45: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Allgemeiner Gesundheitszustand – Erste Verbesserung \geq Schwellenwert 10*, Subgruppe: *Beta2-Microglobulin*, Kategorie > 3,5 mg/L, für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

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

Tabelle 4-94: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Allgemeiner Gesundheitszustand – Erste Verschlechterung* für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus der Studie GLOW für die FCR-ungeeigneten Patienten mit mutiertem IGHV-Status

Subgruppe	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Allgemeiner Gesundheitszustand – Erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 10, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	9/23 (39,1%)	20,50 [8,15; NA]	9/24 (37,5%)	24,18 [5,58; NA]	1,07 [0,33; 3,48] p=0,9095	1,04 [0,51; 2,16] p=0,9085	1,60% [-26,20%; 29,40%] p=0,9085	1,18 [0,47; 2,96] p=0,7323
Allgemeiner Gesundheitszustand – Erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 10, Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion: p=0,0161								
Status 0	6/10 (60,0%)	8,48 [2,07; 20,50]	1/8 (12,5%)	NA [8,48; NA]	10,50 [0,91; 121,39] p=0,0459	4,80 [0,72; 32,16] p=0,1060	47,50% [9,50%; 85,50%] p=0,0144	9,41 [1,13; 78,72] p=0,0386
Status 1-2	3/13 (23,1%)	NA [3,75; NA]	8/16 (50,0%)	20,40 [3,71; NA]	0,30 [0,06; 1,52] p=0,1442	0,46 [0,15; 1,40] p=0,1709	-26,90% [-60,50%; 6,60%] p=0,1156	0,41 [0,11; 1,54] p=0,1874
Allgemeiner Gesundheitszustand – Erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 10, Subgruppe: Zytopenie, Interaktion: p=0,0149								
Ja	8/16 (50,0%)	8,57 [2,07; 20,50]	5/16 (31,3%)	NA [5,58; NA]	2,20 [0,52; 9,30] p=0,2879	1,60 [0,67; 3,84] p=0,2933	18,80% [-14,70%; 52,20%] p=0,2713	3,78 [1,12; 12,80] p=0,0324
Nein	1/7 (14,3%)	NA [8,38; NA]	4/8 (50,0%)	13,86 [1,94; NA]	0,17 [0,01; 2,09] p=0,1573	0,29 [0,04; 1,99] p=0,2062	-35,70% [-79,00%; 7,60%] p=0,1057	0,20 [0,02; 1,80] p=0,1510

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

Subgruppe	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
<p>a: Analyse-Population: Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status). b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. d: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen. Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Venetoclax an.</p> <p>Abkürzungen: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; <i>EORTC QLQ-C30</i>: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; IGHV: Immunoglobulin heavy-chain variable region; MCID: Minimaler klinisch bedeutsamer Unterschied (<i>Minimal Clinically Important Difference</i>); vs.: versus.</p> <p>Quelle: (56)</p>								

Zum ersten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Allgemeiner Gesundheitszustand – Erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 10* in der Analyse der Subgruppe *ECOG-Status zur Baseline* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0161. In der Kategorie *Status 0* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=9,41 [1,13; 78,72]; p=0,0386). In der Kategorie *Status 1-2* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,41 [0,11; 1,54]; p=0,1874). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum ersten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Allgemeiner Gesundheitszustand – Erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 10* in der Analyse der Subgruppe *Zytopenie* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0149. In der Kategorie *Ja* zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=3,78 [1,12; 12,80]; p=0,0324). In der Kategorie *Nein* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,20 [0,02; 1,80]; p=0,1510). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

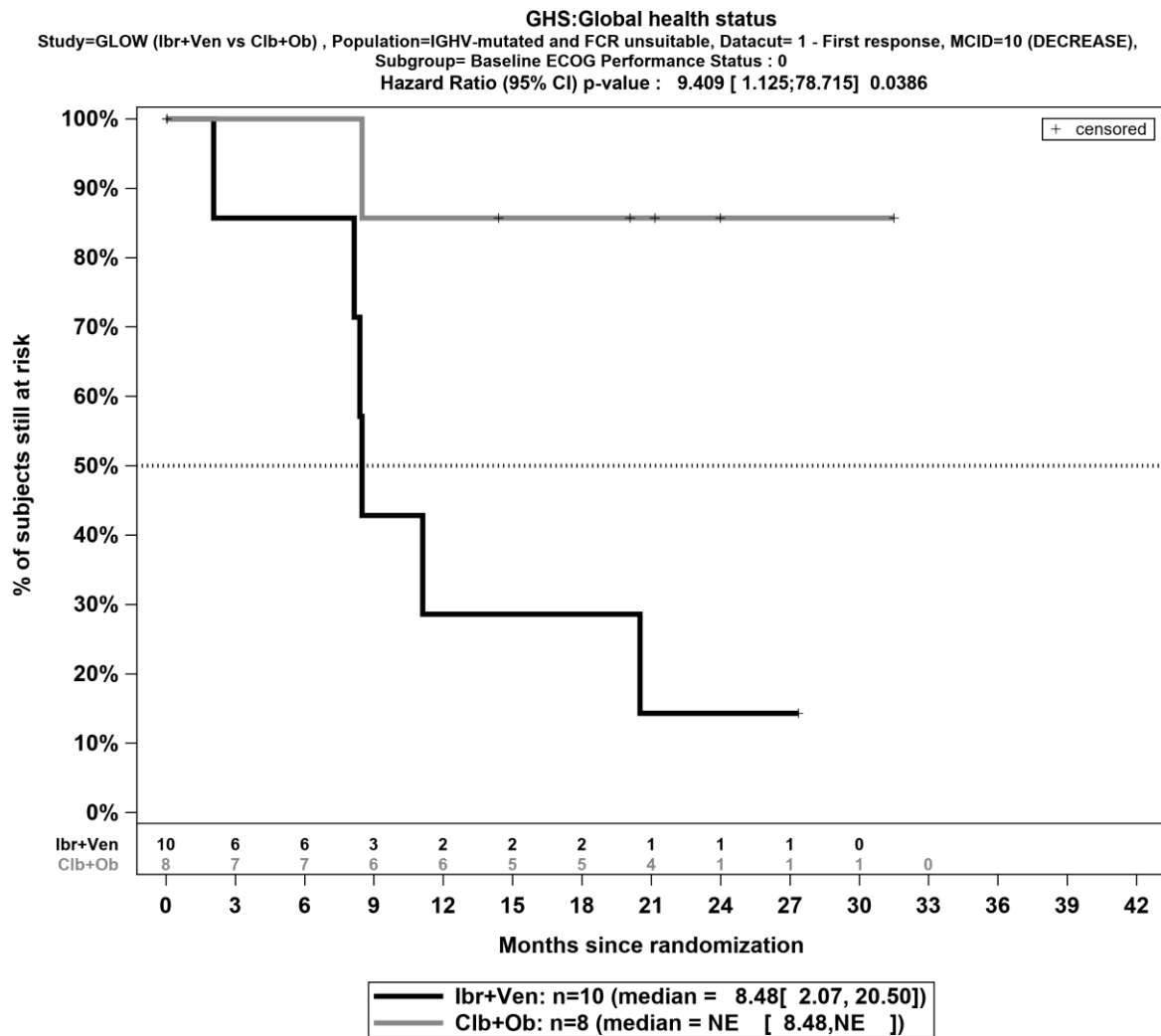


Abbildung 4-46: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Allgemeiner Gesundheitszustand – Erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 10*, Subgruppe: *ECOG-Status zur Baseline, Kategorie Status 0*, für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

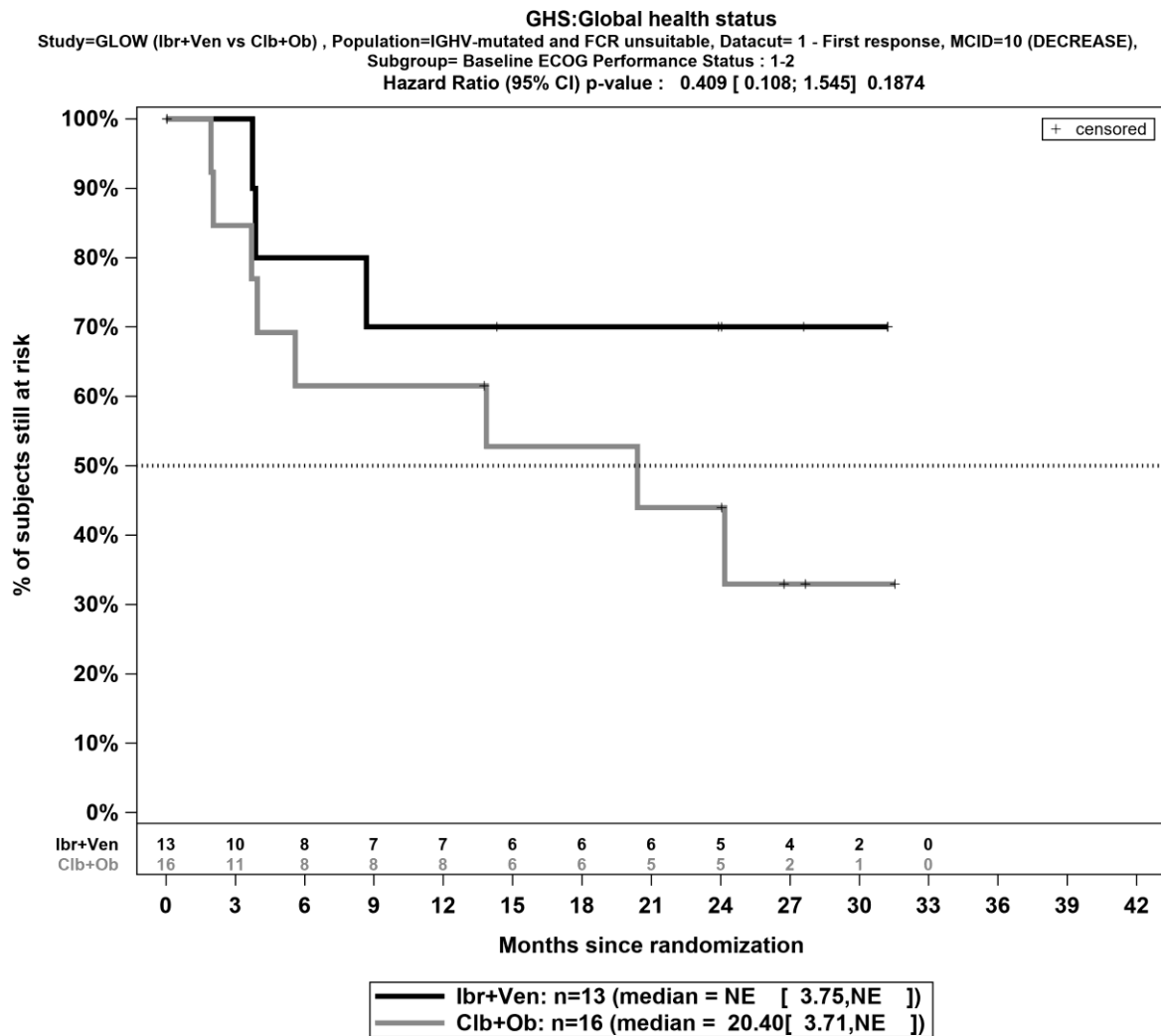


Abbildung 4-47: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Allgemeiner Gesundheitszustand – Erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 10*, Subgruppe: *ECOG-Status zur Baseline, Kategorie Status 1-2*, für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

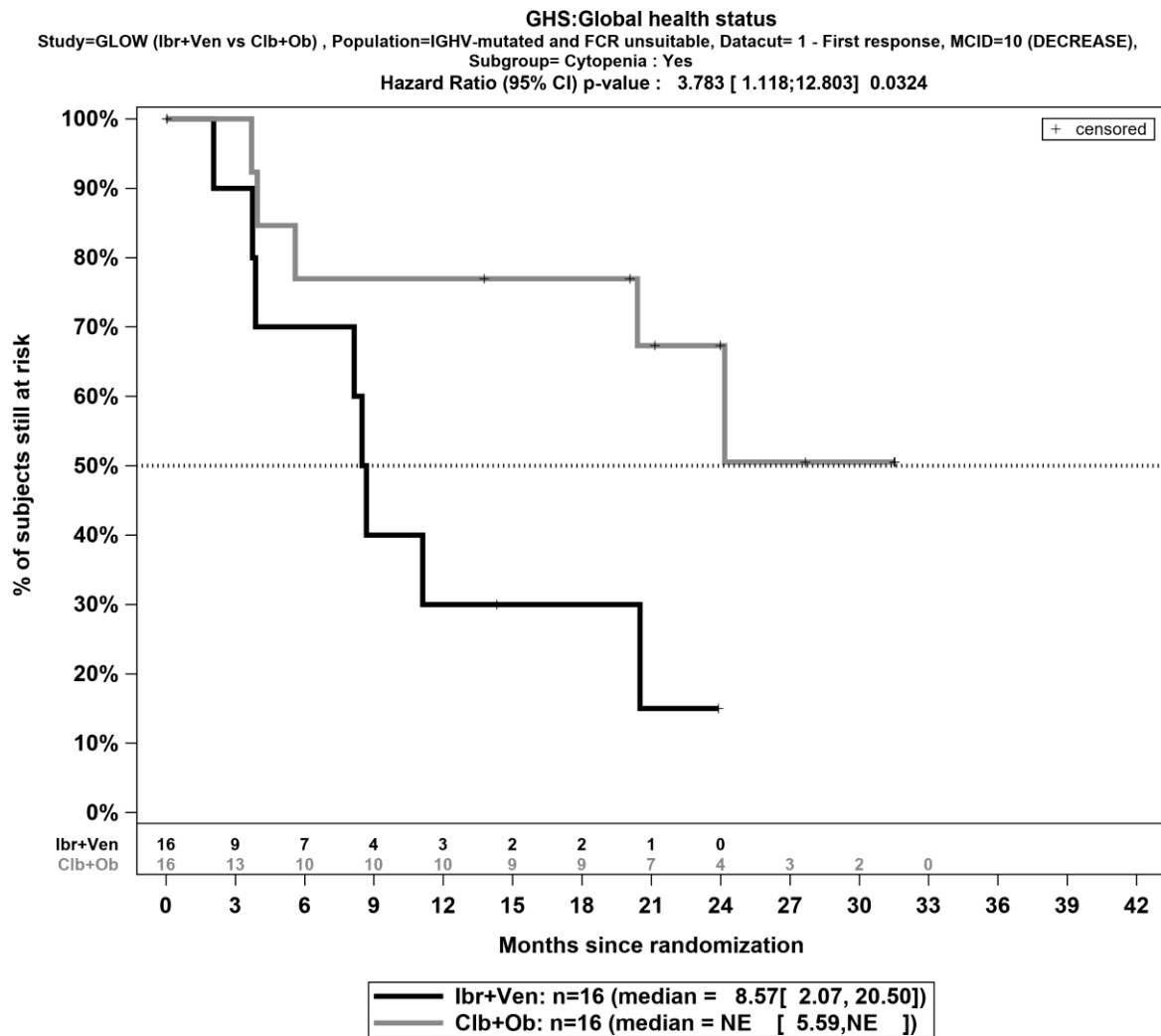


Abbildung 4-48: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Allgemeiner Gesundheitszustand – Erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 10*, Subgruppe: *Zytopenie*, Kategorie *Ja*, für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

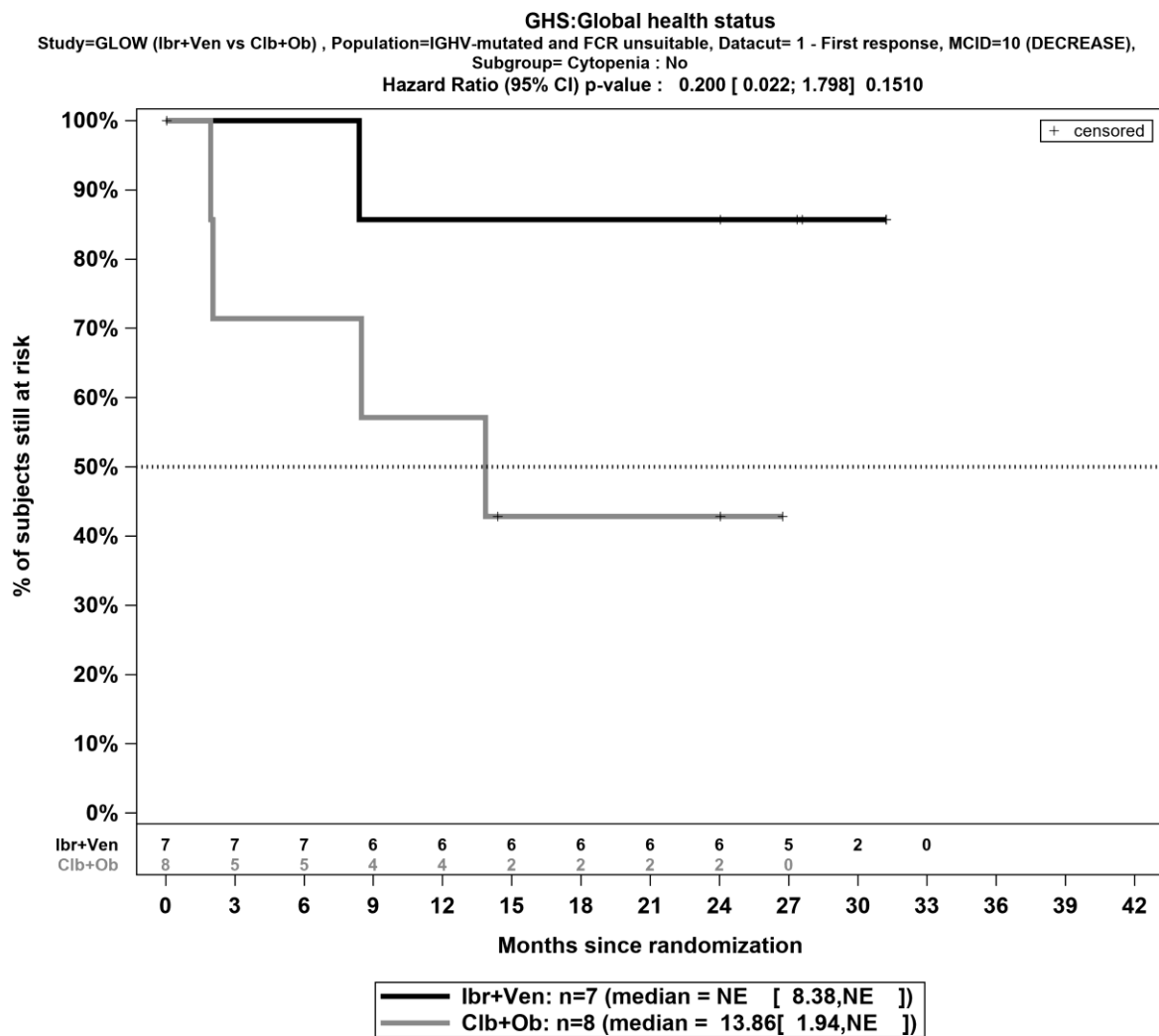


Abbildung 4-49: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Allgemeiner Gesundheitszustand – Erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 10*, Subgruppe: *Zytopenie*, Kategorie *Nein*, für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

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

Subgruppenanalyse zu Gesundheitsbezogene Lebensqualität – EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Rollenfunktion

Tabelle 4-95: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Rollenfunktion – Erste Verbesserung* für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus der Studie GLOW für die FCR-ungeeigneten Patienten mit mutiertem IGHV-Status

Subgruppe	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Rollenfunktion – Erste Verbesserung \geq Schwellenwert 10, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	10/23 (43,5%)	4,43 [1,97; NA]	11/24 (45,8%)	8,35 [2,04; NA]	0,91 [0,29; 2,87] p=0,8724	0,95 [0,50; 1,79] p=0,8711	-2,40% [-30,80%; 26,10%] p=0,8710	1,10 [0,47; 2,60] p=0,8225
Rollenfunktion – Erste Verbesserung \geq Schwellenwert 10, Subgruppe: Beta2-Microglobulin, Interaktion: p=0,0317								
$\leq 3,5$ mg/L	5/5 (100,0%)	3,71 [1,91; NA]	2/7 (28,6%)	NA [2,04; NA]	NA [NA; NA] NA	3,50 [1,08; 11,29] p=0,0361	71,40% [38,00%; 100,00%] p<0,0001	9,72 [1,10; 85,93] p=0,0408
> 3,5 mg/L	5/18 (27,8%)	NA [1,94; NA]	9/17 (52,9%)	5,31 [1,91; NA]	0,34 [0,08; 1,39] p=0,1344	0,53 [0,22; 1,25] p=0,1459	-25,20% [-56,60%; 6,30%] p=0,1172	0,58 [0,19; 1,73] p=0,3274
<p>a: Analyse-Population: Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status). b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. d: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen. Ein HR>1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Venetoclax an.</p> <p>Abkürzungen: <i>EORTC QLQ-C30</i>: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; IGHV: Immunoglobulin heavy-chain variable region; L: Liter; MCID: Minimaler klinisch bedeutsamer Unterschied (<i>Minimal Clinically Important Difference</i>); mg: Milligramm; vs.: versus.</p> <p>Quelle: (56)</p>								

Zum ersten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Rollenfunktion – Erste Verbesserung* \geq *Schwellenwert 10* in der Analyse der Subgruppe *Beta2-Microglobulin* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0317. In der Kategorie $\leq 3,5$ mg/L zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=9,72 [1,10; 85,93]; p=0,0408). In der Kategorie $> 3,5$ mg/L zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,58 [0,19; 1,73]; p=0,3274). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

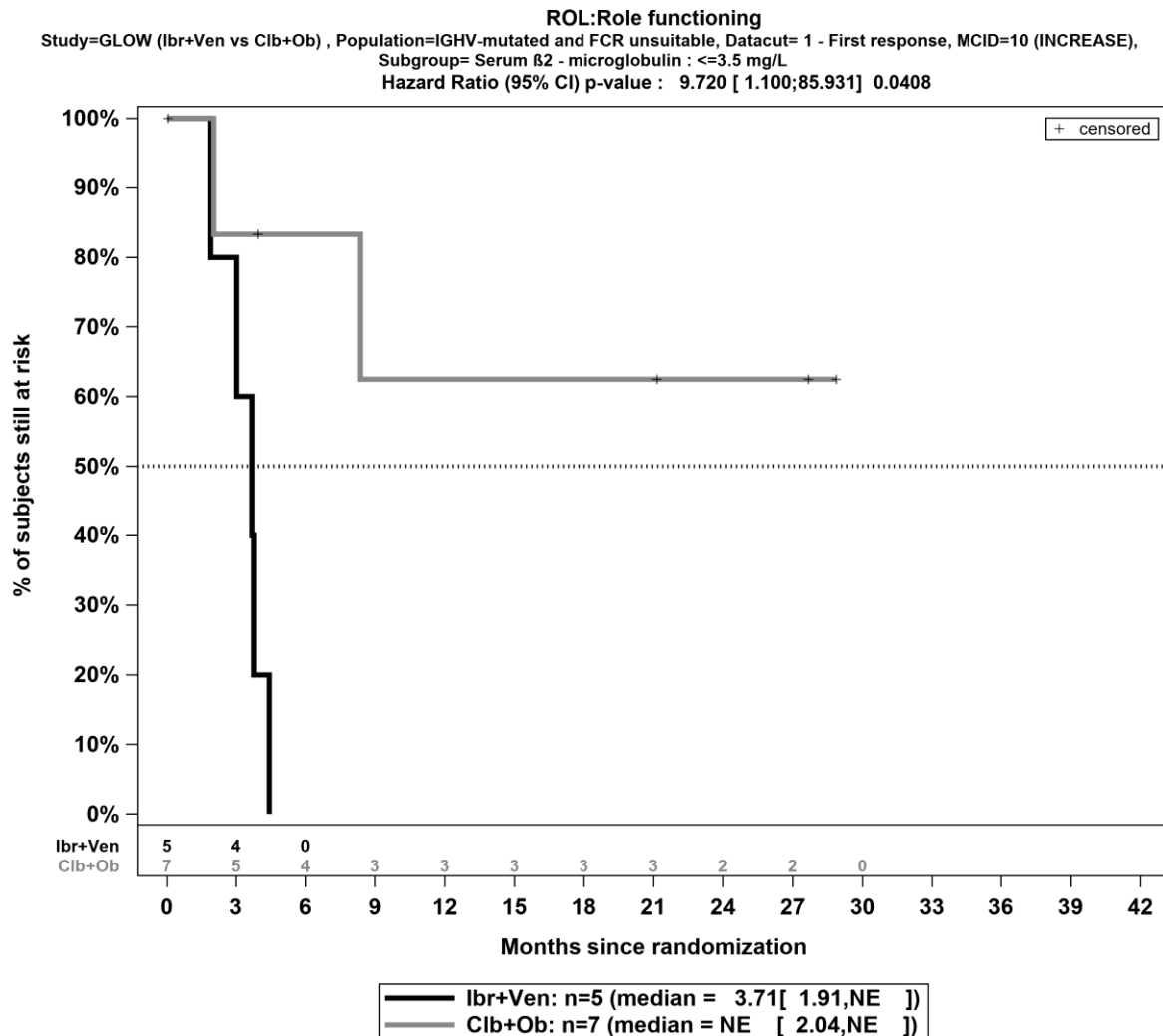


Abbildung 4-50: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Rollenfunktion – Erste Verbesserung* \geq *Schwellenwert 10*, Subgruppe: *Beta2-Microglobulin*, Kategorie $\leq 3,5$ mg/L, für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

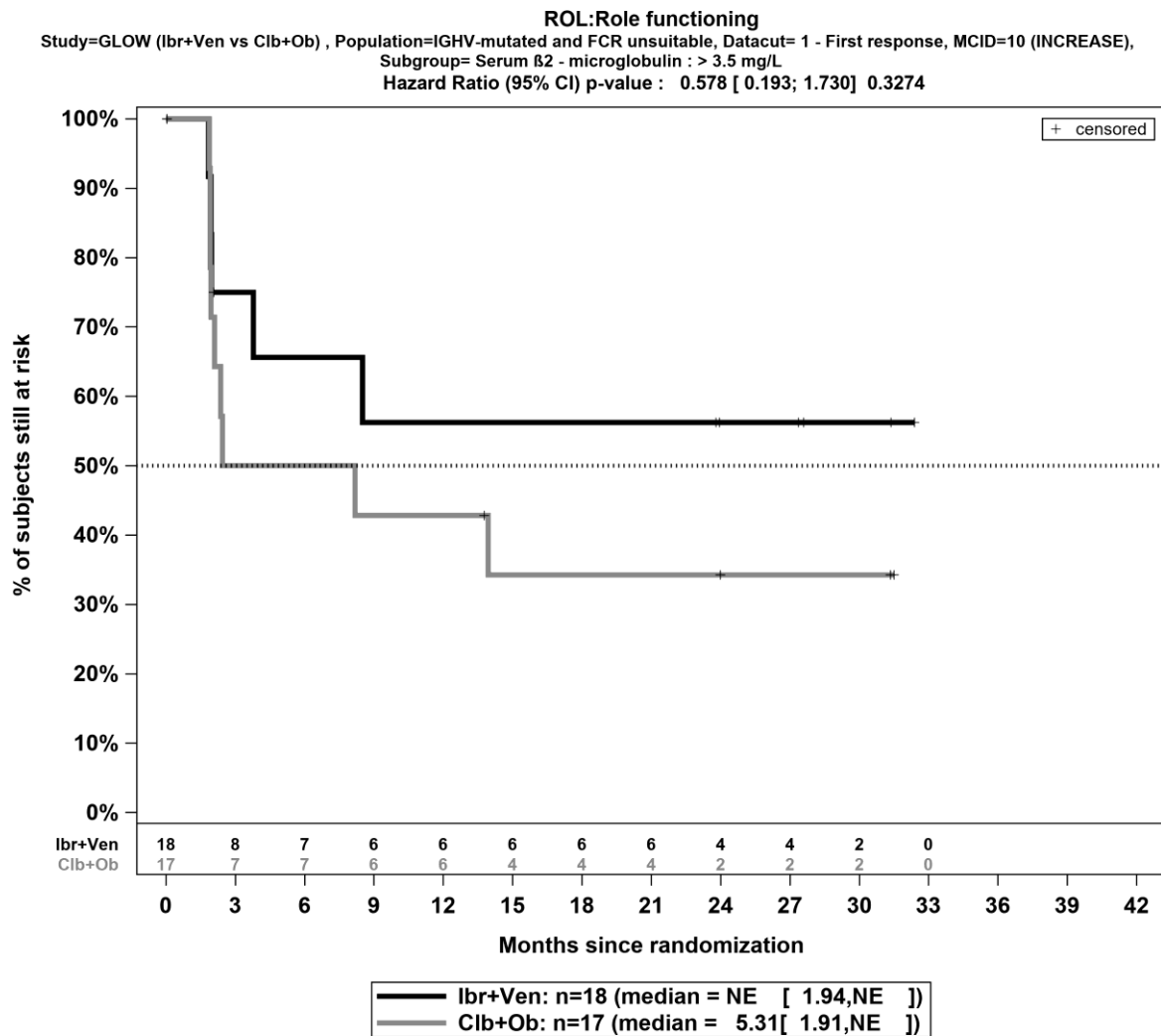


Abbildung 4-51: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Rollenfunktion – Erste Verbesserung* \geq Schwellenwert 10, Subgruppe: *Beta2-Microglobulin*, Kategorie > 3,5 mg/L, für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

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

Tabelle 4-96: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Rollenfunktion – Erste Verschlechterung* für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus der Studie GLOW für die FCR-ungeeigneten Patienten mit mutiertem IGHV-Status

Subgruppe	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Rollenfunktion – Erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 10, Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	11/23 (47,8%)	14,16 [3,75; NA]	12/24 (50,0%)	7,24 [2,53; NA]	0,92 [0,29; 2,88] p=0,8828	0,96 [0,53; 1,72] p=0,8816	-2,20% [-30,80%; 26,40%] p=0,8815	0,96 [0,42; 2,18] p=0,9230
Rollenfunktion – Erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 10, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0317								
Männlich	5/15 (33,3%)	NA [2,07; NA]	5/10 (50,0%)	3,71 [1,87; NA]	0,50 [0,10; 2,58] p=0,4142	0,67 [0,26; 1,72] p=0,4012	-16,70% [-55,80%; 22,40%] p=0,4036	0,42 [0,12; 1,48] p=0,1766
Weiblich	6/8 (75,0%)	5,52 [1,87; 14,16]	7/14 (50,0%)	24,18 [2,37; NA]	3,00 [0,44; 20,32] p=0,2623	1,50 [0,78; 2,90] p=0,2279	25,00% [-14,80%; 64,80%] p=0,2186	2,50 [0,80; 7,79] p=0,1138
Rollenfunktion – Erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 10, Subgruppe: CIRS, Interaktion: p=0,0261								
≤ 6	7/10 (70,0%)	12,60 [2,07; 14,82]	3/10 (30,0%)	NA [1,87; NA]	5,44 [0,80; 36,87] p=0,0812	2,33 [0,83; 6,54] p=0,1069	40,00% [-0,20%; 80,20%] p=0,0510	3,06 [0,77; 12,08] p=0,1108
> 6	4/13 (30,8%)	NA [1,87; NA]	9/14 (64,3%)	5,62 [2,14; 24,18]	0,25 [0,05; 1,23] p=0,0874	0,48 [0,19; 1,18] p=0,1102	-33,50% [-69,00%; 2,00%] p=0,0642	0,40 [0,12; 1,33] p=0,1363

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

Subgruppe	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
<p>a: Analyse-Population: Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status). b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. d: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen. Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Venetoclax an.</p> <p>Abkürzungen: <i>EORTC QLQ-C30</i>: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; IGHV: Immunoglobulin heavy-chain variable region; MCID: Minimaler klinisch bedeutsamer Unterschied (<i>Minimal Clinically Important Difference</i>); vs.: versus.</p> <p>Quelle: (56)</p>								

Zum ersten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Rollenfunktion – Erste Verschlechterung* \geq *Schwellenwert 10* in der Analyse der Subgruppe *Geschlecht* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0317. In der Kategorie *Männlich* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,42 [0,12; 1,48]; p=0,1766). In der Kategorie *Weiblich* zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=2,50 [0,80; 7,79]; p=0,1138). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

Zum ersten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Rollenfunktion – Erste Verschlechterung* \geq *Schwellenwert 10* in der Analyse der Subgruppe *CIRS* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0261. In der Kategorie ≤ 6 zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=3,06 [0,77; 12,08]; p=0,1108). In der Kategorie > 6 zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,40 [0,12; 1,33]; p=0,1363). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

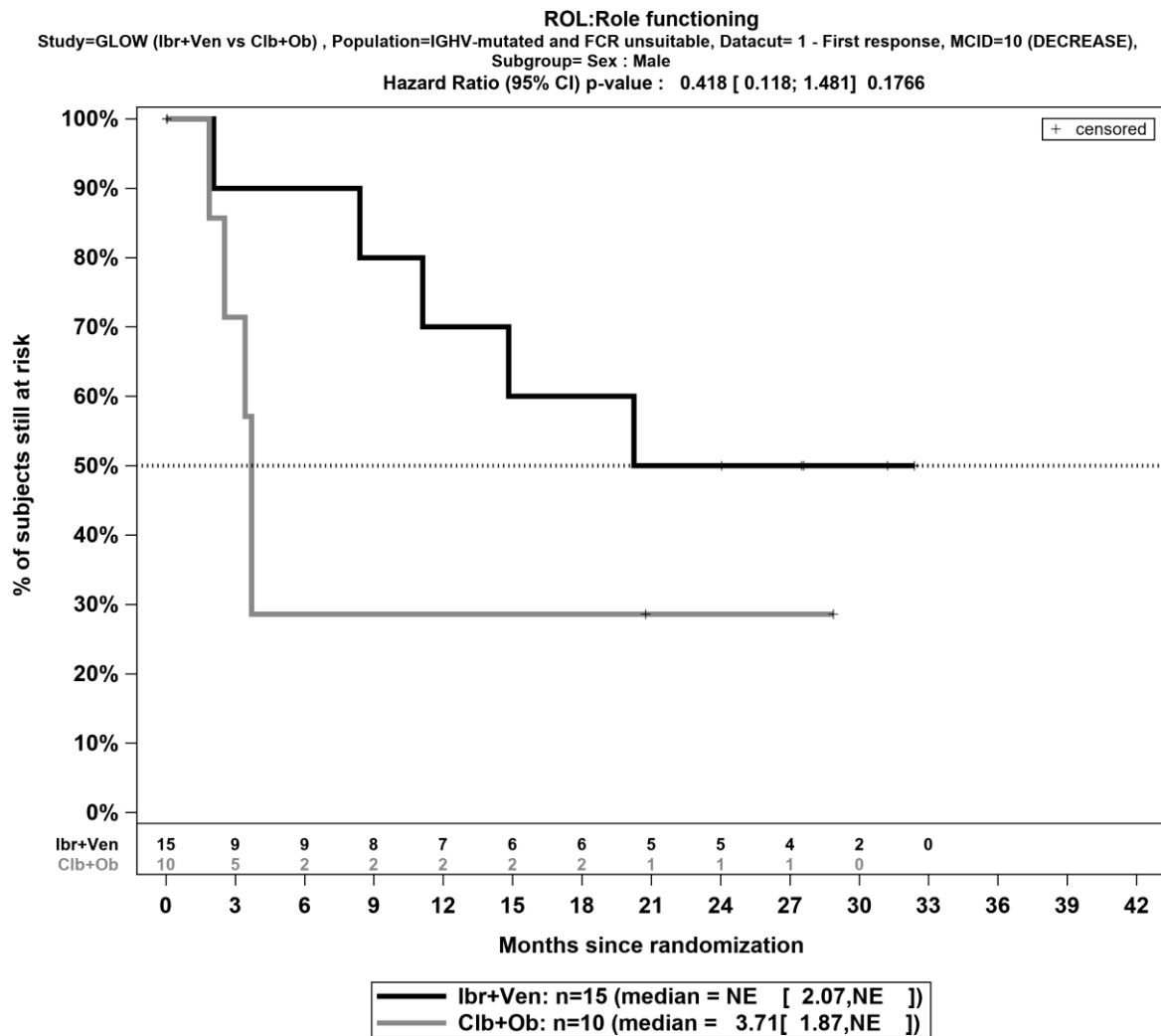


Abbildung 4-52: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Rollenfunktion – Erste Verschlechterung* \geq Schwellenwert 10, Subgruppe: *Geschlecht*, Kategorie *Männlich*, für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

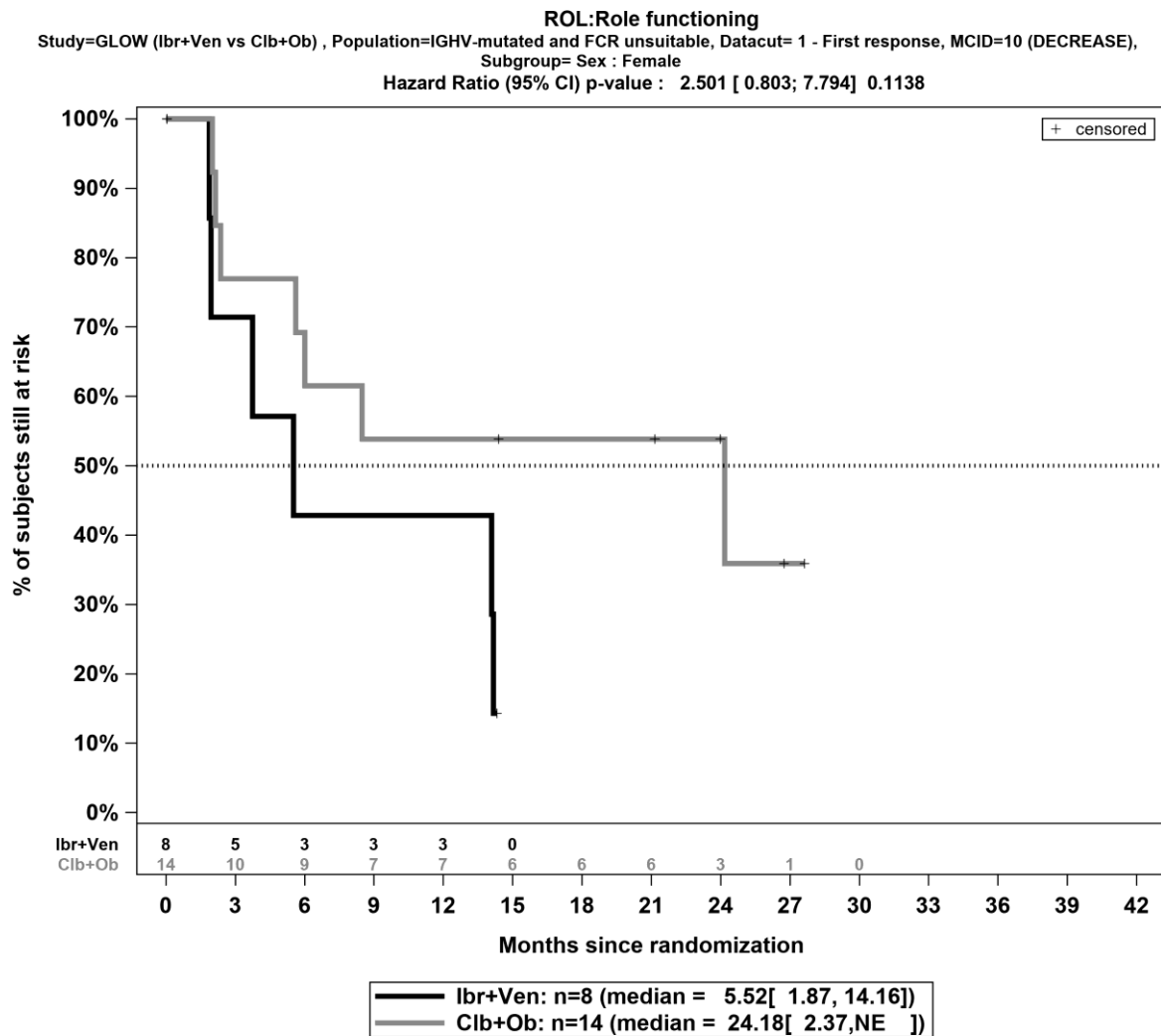


Abbildung 4-53: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Rollenfunktion – Erste Verschlechterung* \geq Schwellenwert 10, Subgruppe: *Geschlecht*, Kategorie *Weiblich*, für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

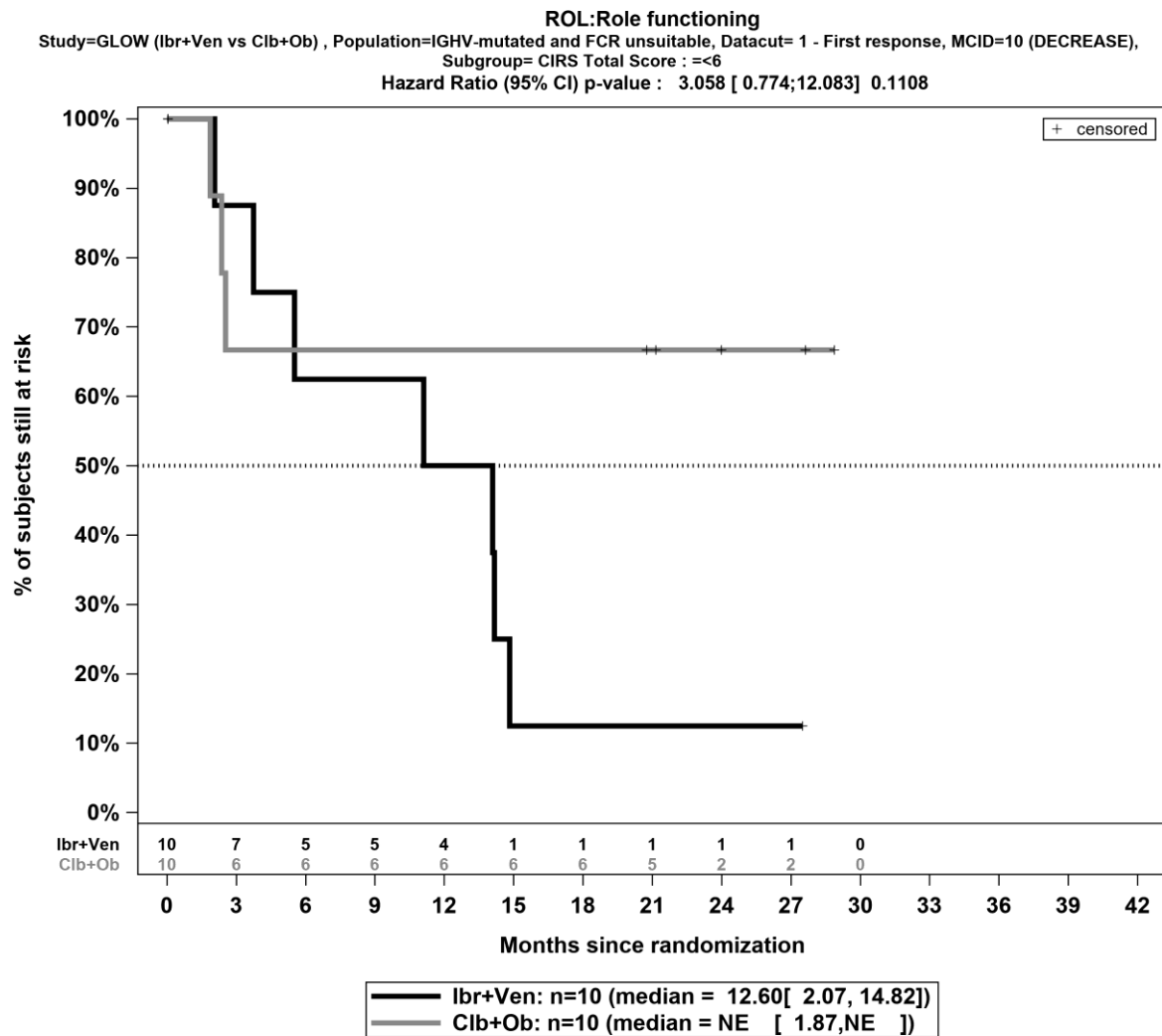


Abbildung 4-54: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Rollenfunktion – Erste Verschlechterung* \geq Schwellenwert 10, Subgruppe: CIRS, Kategorie ≤ 6 , für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

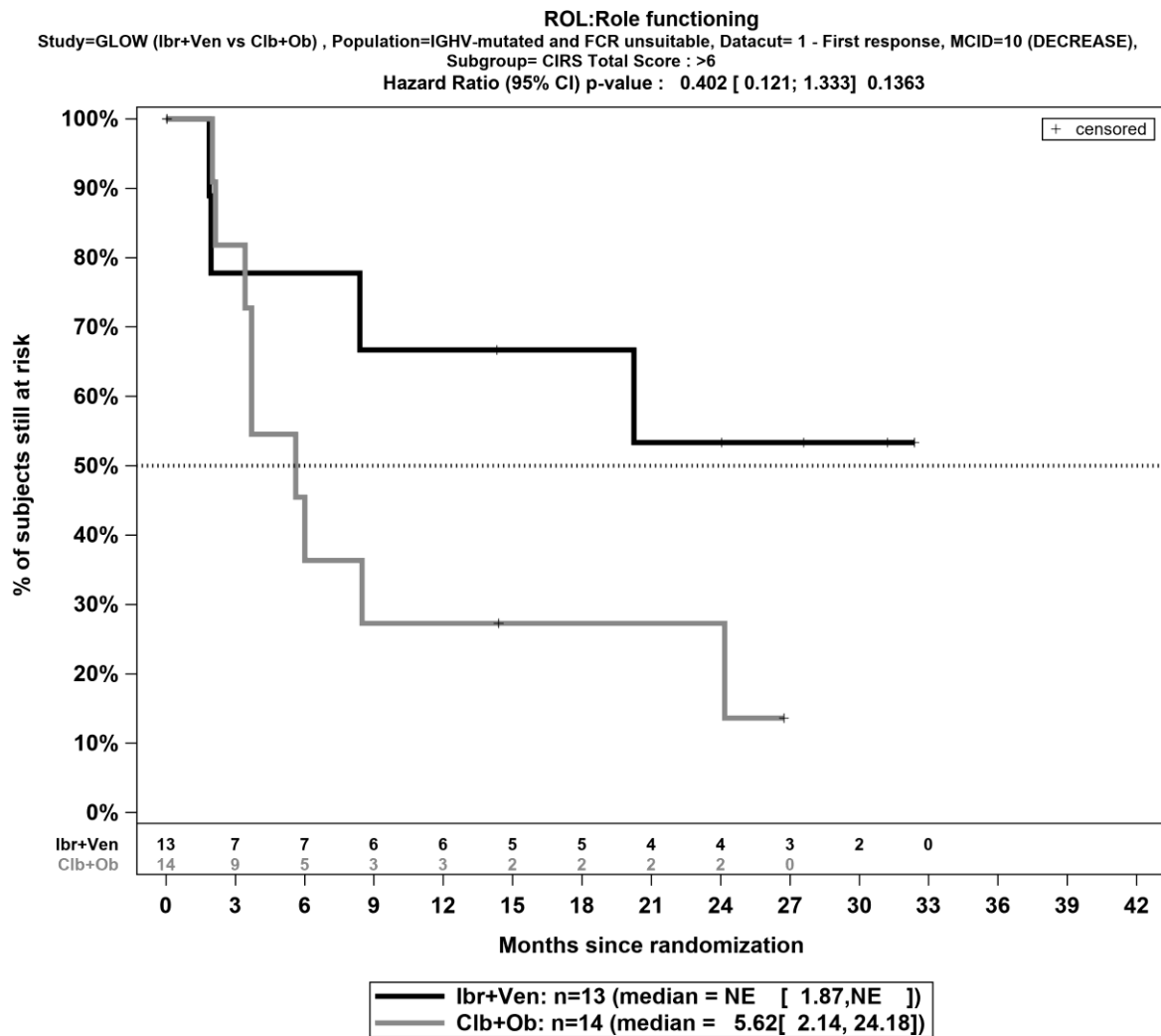


Abbildung 4-55: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Rollenfunktion – Erste Verschlechterung* \geq Schwellenwert 10, Subgruppe: CIRS, Kategorie >6, für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – Unerwünschte Ereignisse

Subgruppenanalyse zu Unerwünschte Ereignisse – Signifikante SOC

Tabelle 4-97: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt *schwerer UE \geq CTCAE Grad 3 – Signifikante SOC* für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt

Subgruppe	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3): SOC und PT Ebene), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	10/23 (43,5%)	11,99 [5,58; NA]	17/24 (70,8%)	3,29 [0,49; NA]	0,32 [0,10; 1,06] p=0,0607	0,61 [0,36; 1,04] p=0,0722	-27,40% [-54,60%; -0,10%] p=0,0489	0,25 [0,10; 0,61] p=0,0025
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3): SOC und PT Ebene), Subgruppe: Kreatinin-Clearance zur Baseline, Interaktion: p=0,0349								
<60	7/13 (53,8%)	8,89 [3,52; NA]	4/8 (50,0%)	8,28 [0,03; NA]	1,17 [0,20; 6,80] p=0,8672	1,08 [0,46; 2,54] p=0,8653	3,80% [-40,10%; 47,80%] p=0,8639	0,49 [0,12; 2,01] p=0,3224
≥ 60	3/10 (30,0%)	NA [1,05; NA]	13/16 (81,3%)	2,53 [0,26; 3,68]	0,10 [0,02; 0,63] p=0,0104	0,37 [0,14; 0,98] p=0,0453	-51,30% [-85,50%; -17,00%] p=0,0034	0,19 [0,05; 0,68] p=0,0108

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

Subgruppe	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
<p>a: Analyse-Population: Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status).</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.</p> <p>d: 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 + Venetoclax an.</p> <p>Abkürzungen: Abkürzungen: PT: Bevorzugter Begriff (<i>Preferred Term</i>); SOC: Systemorganklasse (<i>System Organ Class</i>); UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus.</p> <p>Quelle: (54)</p>								

Zum vierten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3))*: SOC und PT Ebene – Subgruppen) in der Analyse der Subgruppe *Kreatinin-Clearance zur Baseline* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0349. In der Kategorie <60 zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,49 [0,12; 2,01]; p=0,3224). In der Kategorie ≥ 60 zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,19 [0,05; 0,68]; p=0,0108). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

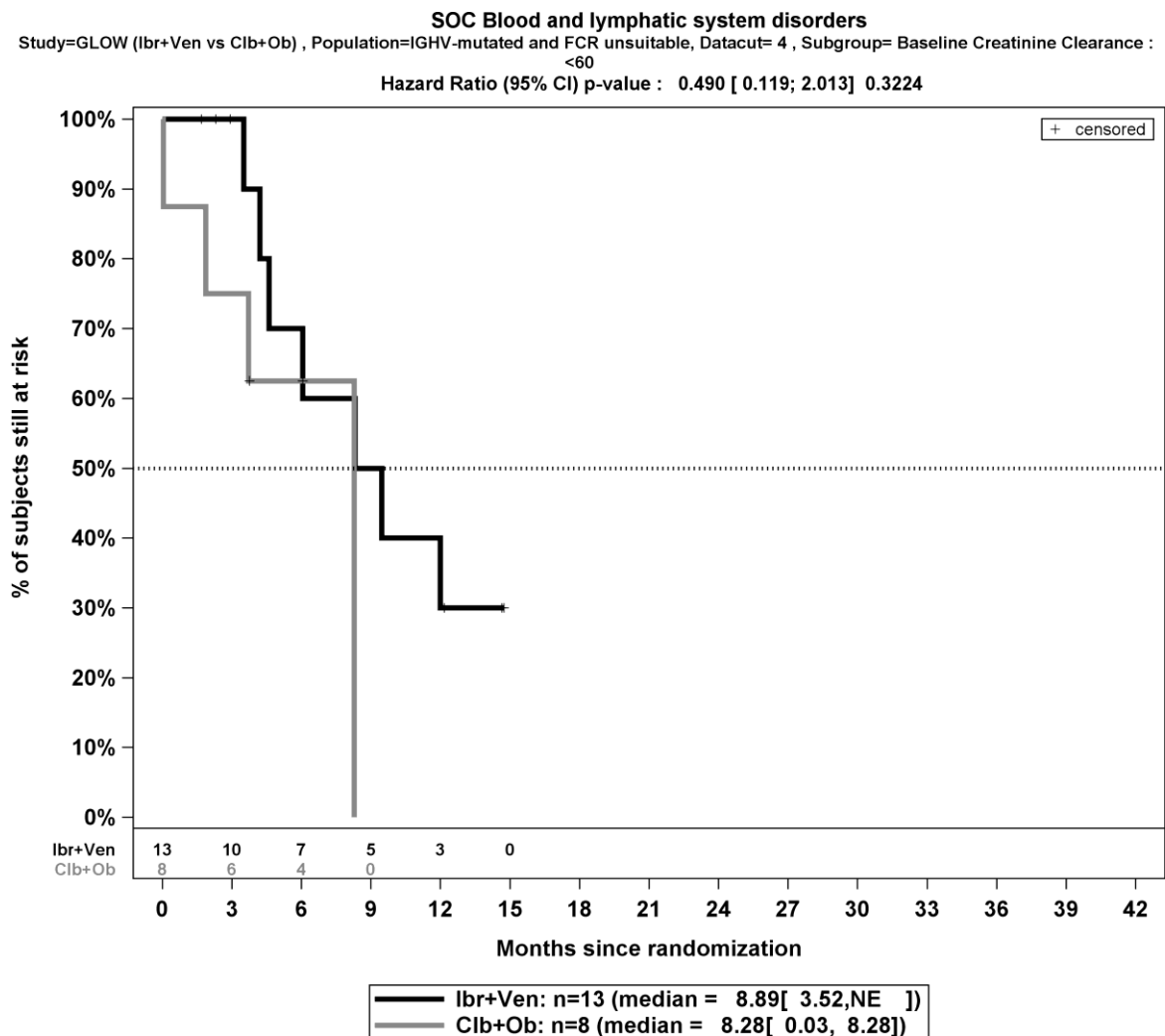


Abbildung 4-56: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3))*, Subgruppe: *Kreatinin-Clearance zur Baseline*, Kategorie <60 , für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt

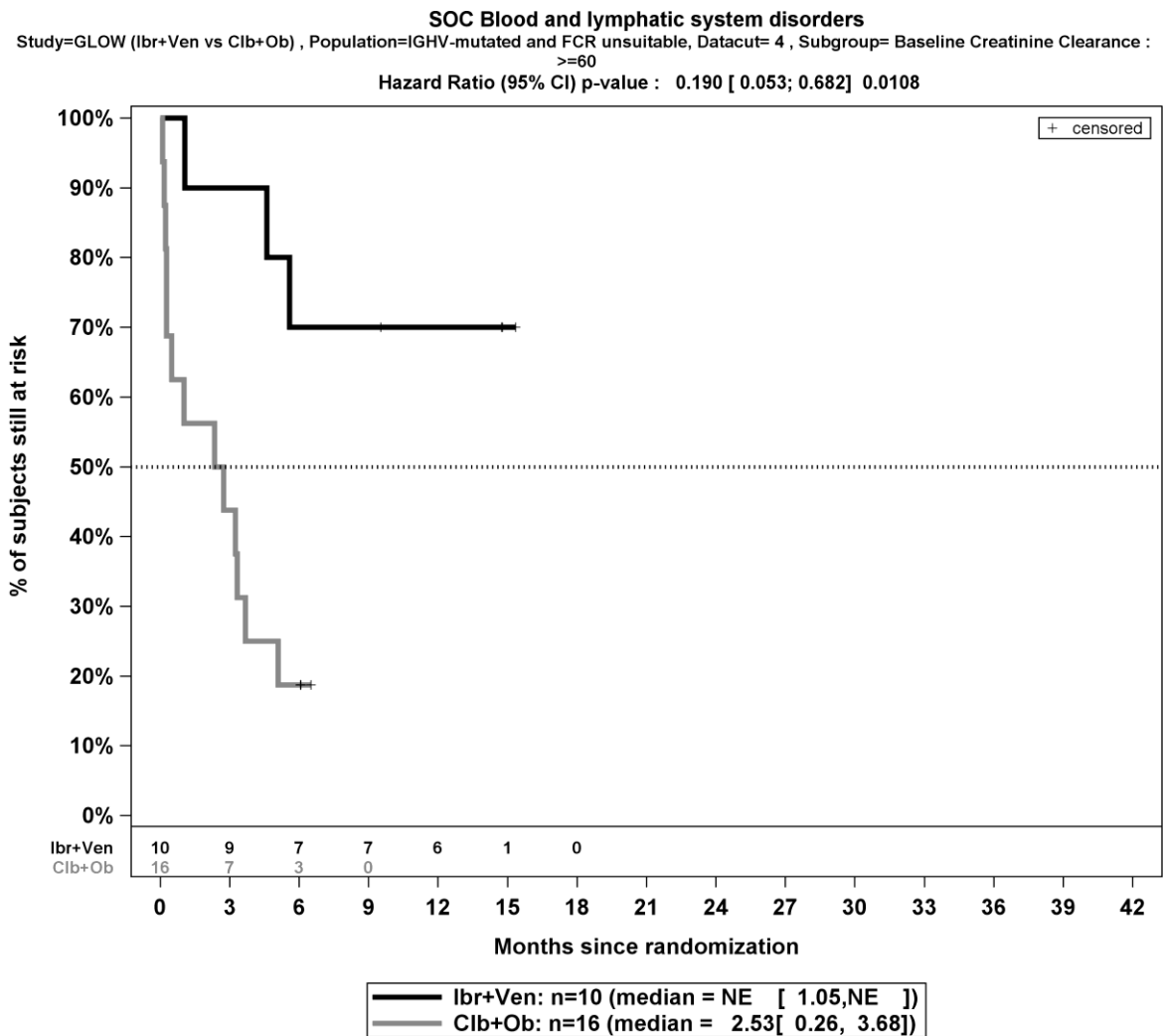


Abbildung 4-57: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3))*, Subgruppe: *Kreatinin-Clearance zur Baseline, Kategorie ≥ 60* , für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt

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

Subgruppenanalyse zu Unerwünschte Ereignisse – Signifikante PT

Tabelle 4-98: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt *Jegliche unerwünschte – Signifikante PT* für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel,

4. Datenschnitt

Subgruppe	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Neutropenie (Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	11/23 (47,8%)	9,23 [5,29; NA]	16/24 (66,7%)	3,52 [1,28; NA]	0,46 [0,14; 1,49] p=0,1964	0,72 [0,43; 1,20] p=0,2036	-18,80% [-46,60%; 9,00%] p=0,1840	0,31 [0,13; 0,74] p=0,0086
Neutropenie (Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene), Subgruppe: Kreatinin-Clearance zur Baseline, Interaktion: p=0,0054								
<60	8/13 (61,5%)	7,18 [3,52; 11,11]	3/8 (37,5%)	8,28 [1,87; NA]	2,67 [0,43; 16,39] p=0,2959	1,64 [0,61; 4,43] p=0,3280	24,00% [-18,70%; 66,80%] p=0,2701	1,02 [0,24; 4,35] p=0,9830
≥60	3/10 (30,0%)	NA [5,29; NA]	13/16 (81,3%)	2,53 [0,26; 5,09]	0,10 [0,02; 0,63] p=0,0104	0,37 [0,14; 0,98] p=0,0453	-51,30% [-85,50%; -17,00%] p=0,0034	0,15 [0,04; 0,56] p=0,0048
<p>a: Analyse-Population: Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IG HV-Status). b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. d: 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 + Venetoclax an.</p> <p>Abkürzungen: Abkürzungen: PT: Bevorzugter Begriff (<i>Preferred Term</i>); SOC: Systemorganklasse (<i>System Organ Class</i>); UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus. Quelle: (54)</p>								

Zum vierten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Neutropenie (Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene)* in der Analyse der Subgruppe *Kreatinin-Clearance zur Baseline* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0054. In der Kategorie <60 zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=1,02 [0,24; 4,35]; p=0,9830). In der Kategorie ≥ 60 zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,15 [0,04; 0,56]; p=0,0048). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor.

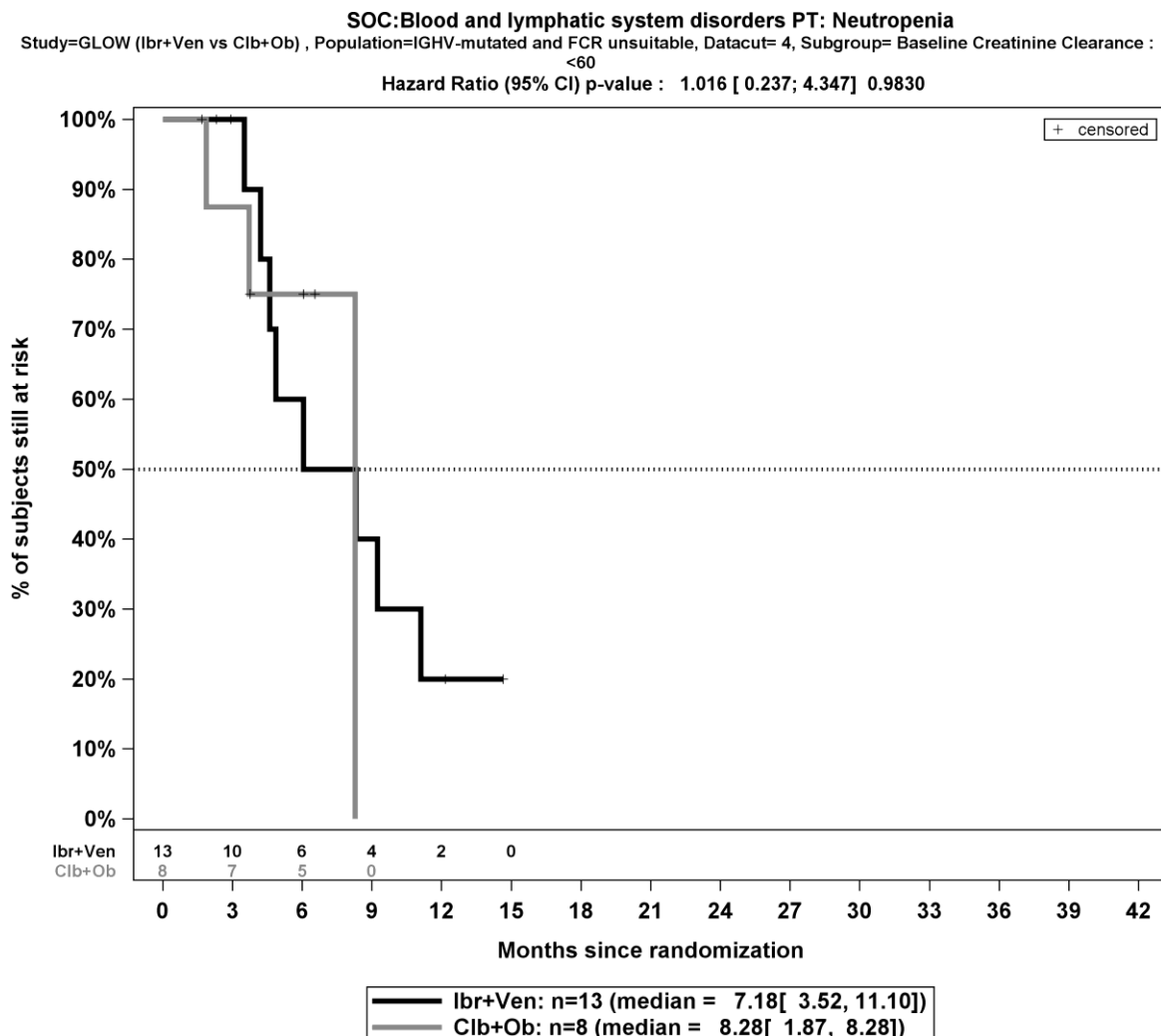


Abbildung 4-58: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Neutropenie (Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene)*, Subgruppe: *Kreatinin-Clearance zur Baseline*, Kategorie <60 , für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt

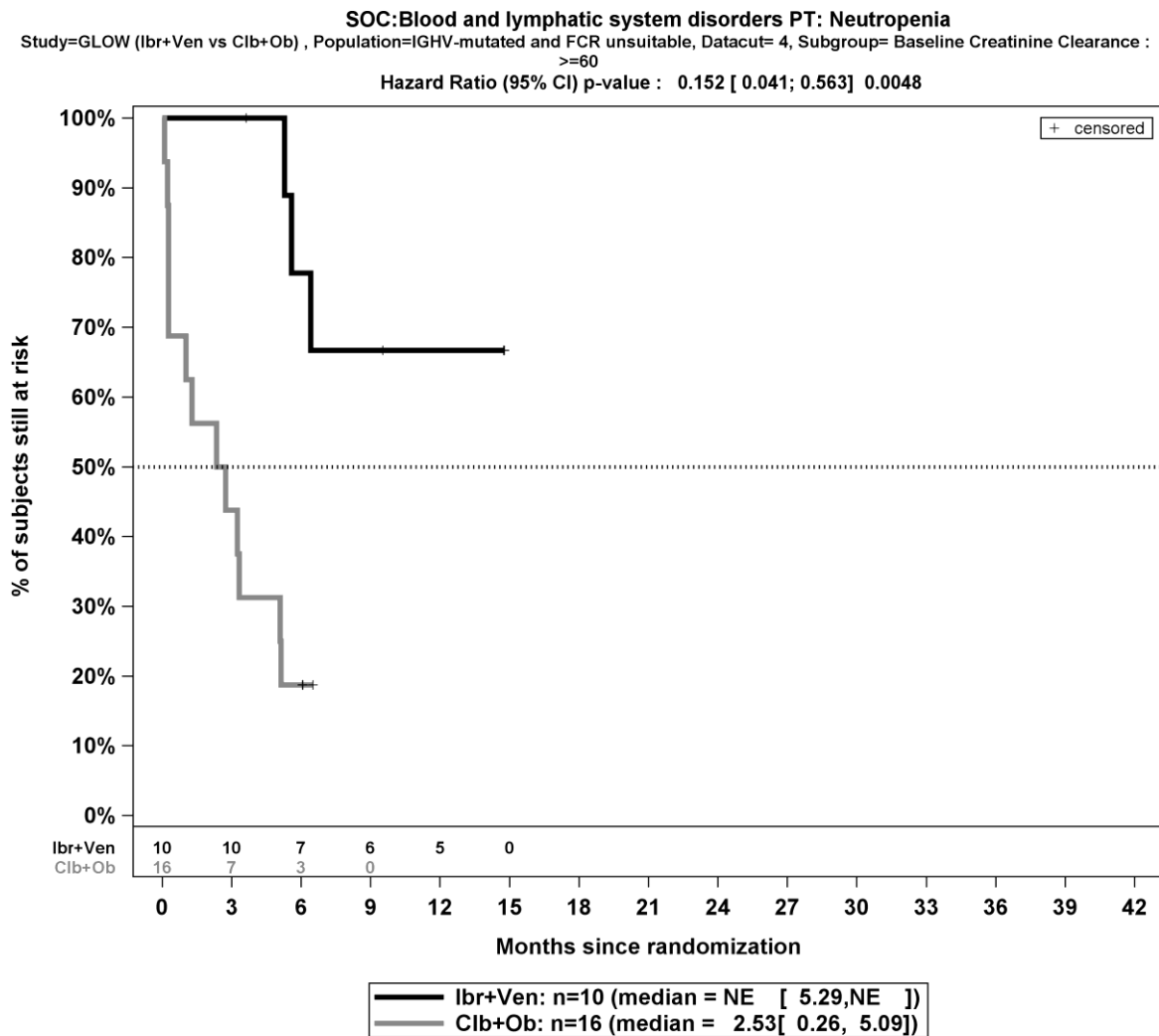


Abbildung 4-59: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Neutropenie (Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene)*, Subgruppe: *Kreatinin-Clearance zur Baseline, Kategorie ≥ 60* , für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt

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

Tabelle 4-99: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$ für den Endpunkt *schwerer UE \geq CTCAE Grad 3 – Signifikante PT* für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel,

4. Datenschnitt

Subgruppe	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Neutropenie (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3): SOC und PT Ebene), Subgruppe: Gesamt								
Gesamt	9/23 (39,1%)	NA [6,04; NA]	16/24 (66,7%)	3,70 [1,87; NA]	0,32 [0,10; 1,06] p=0,0613	0,59 [0,33; 1,05] p=0,0732	-27,50% [-55,00%; -0,10%] p=0,0493	0,22 [0,08; 0,59] p=0,0026
Neutropenie (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3): SOC und PT Ebene), Subgruppe: Kreatinin-Clearance zur Baseline, Interaktion: p=0,0062								
<60	7/13 (53,8%)	8,89 [3,52; NA]	3/8 (37,5%)	8,28 [1,87; 8,28]	1,94 [0,32; 11,76] p=0,4772	1,44 [0,51; 4,01] p=0,4897	16,30% [-26,80%; 59,50%] p=0,4575	0,76 [0,16; 3,49] p=0,7198
≥ 60	2/10 (20,0%)	NA [5,58; NA]	13/16 (81,3%)	2,99 [0,26; 5,09]	0,06 [0,01; 0,42] p=0,0026	0,25 [0,07; 0,87] p=0,0294	-61,30% [-92,60%; -29,90%] p=0,0001	0,10 [0,02; 0,48] p=0,0038
<p>a: Analyse-Population: Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status). b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. d: 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 + Venetoclax an.</p> <p>Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; PT: Bevorzugter Begriff (<i>Preferred Term</i>); SOC: Systemorganklasse (<i>System Organ Class</i>); UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus.</p> <p>Quelle: (54)</p>								

Zum vierten Datenschnitt ergibt sich für den Endpunkt *Neutropenie (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3): SOC und PT Ebene)* in der Analyse der Subgruppe *Kreatinin-Clearance zur Baseline* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0062. In der Kategorie <60 zeigt sich im Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,76 [0,16; 3,49]; p=0,7198). In der Kategorie ≥ 60 zeigt sich im Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR=0,10 [0,02; 0,48]; p=0,0038). Die Effektschätzer in den Kategorien sind gleichgerichtet. Formal liegt damit eine quantitative Interaktion vor.

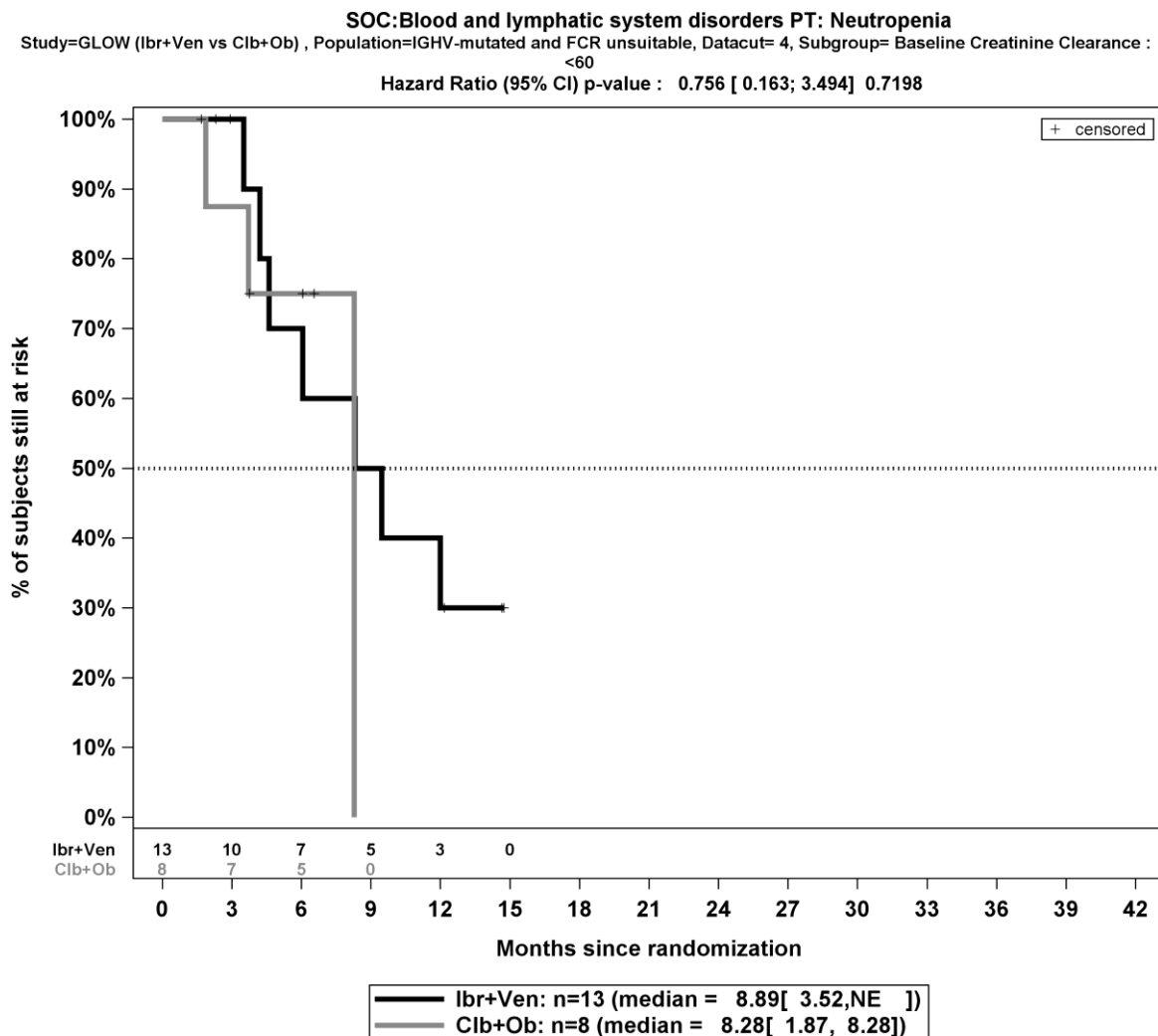


Abbildung 4-60: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Neutropenie (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3): SOC und PT Ebene)*, Subgruppe: *Kreatinin-Clearance zur Baseline*, Kategorie <60 , für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt

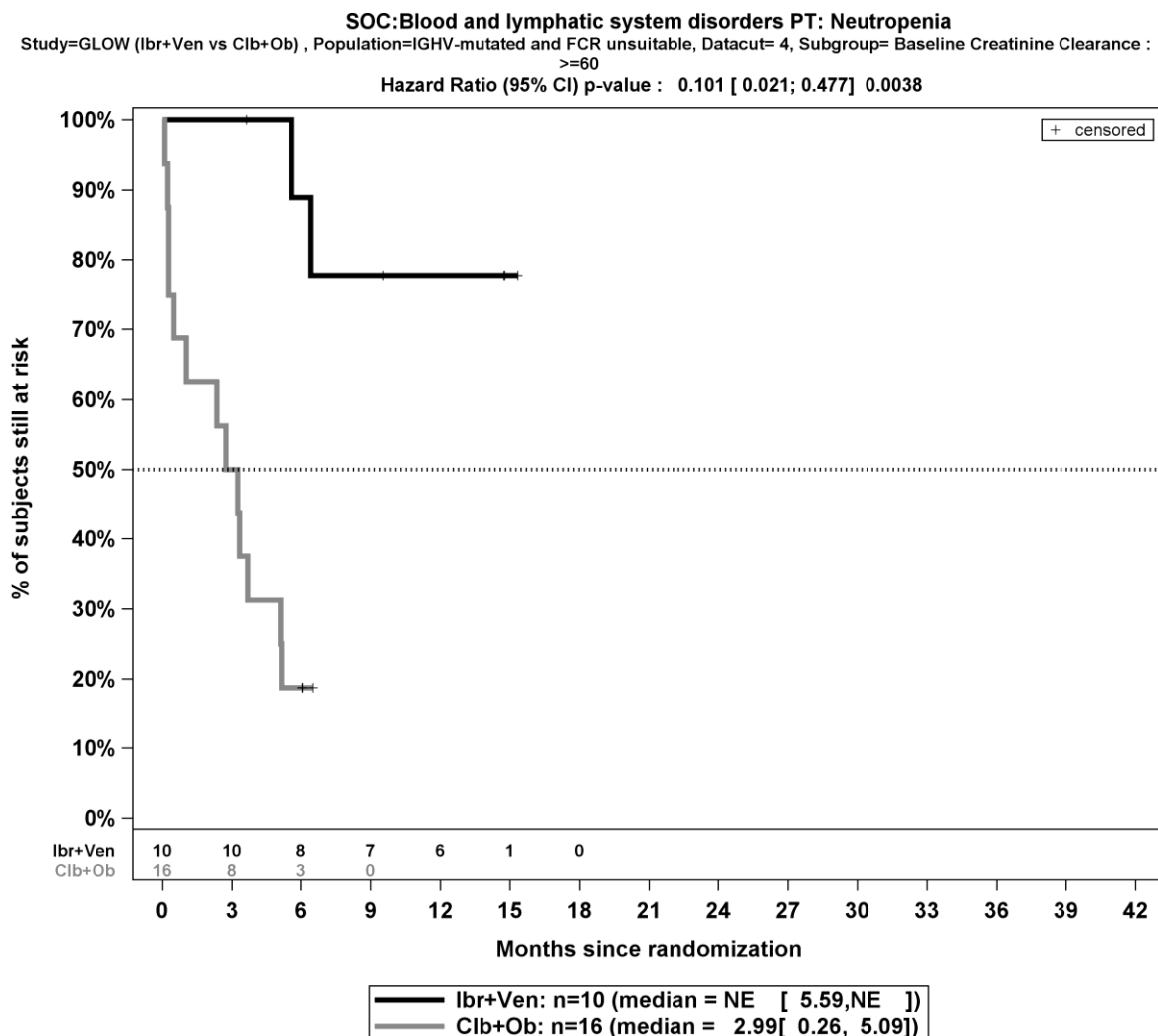


Abbildung 4-61: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Neutropenie (Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3))*: SOC und PT Ebene), Subgruppe: *Kreatinin-Clearance zur Baseline*, Kategorie ≥ 60 , für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt

4.3.1.3.2.3 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. Keine Patientengruppe profitiert stärker oder geringer von der Therapie mit Ibrutinib + Venetoclax im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Der Zusatznutzen wird daher ausschließlich basierend auf der Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten mit mutiertem IGHV-Status 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).

Tabelle 4-100: Liste der für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und der dazugehörigen Quellen

Studie GLOW 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)
<i>Studiendokumente</i>
Studienbericht GLOW (39)
Studienbericht Erratum GLOW (67)
Studienprotokoll GLOW (68)
Statistischer Analyseplan GLOW (69)
Zusatzanalysen Janssen-Cilag GmbH 2022 (50-60)
<i>Publikationen</i>
Kater et al., 2022 (1)
<i>Studienregistereinträge</i>
clinicaltrials.gov NCT03462719 (62)
WHO ICTRP NCT03462719, EUCTR2017-004699-77-BE, EUCTR2017-004699-77-GB (64-66)
EU CT EudraCT 2017-004699-77 (63)

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen 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*

Nicht zutreffend.

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.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-101: 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 4-102: 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.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-103: 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 4-104: 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.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-105: 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>	

Nicht zutreffend.

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

- *Homogenität der Ergebnisse: 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.

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1.1.

Nicht zutreffend.

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).

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-106: 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.

Nicht zutreffend.

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 4-107: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheitsbezogene 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 4-108: 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 4-109: 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.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1.1.**

Nicht zutreffend.

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).

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen 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

Nicht zutreffend.

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.

Nicht zutreffend.

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 4-110: 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 4-111: 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.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1.1.***

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 Venetoclax in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet ergibt sich aus der multizentrischen, randomisierten, aktiv-kontrollierten, offenen Phase III-Studie GLOW, einer der zwei Zulassungsstudien für Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax 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 Venetoclax im direkten Vergleich zu einer Therapie mit Chlorambucil + Obinutuzumab. Bei dem in der Studie GLOW zugrunde liegenden Behandlungsregime im Kontrollarm handelt es sich um ein in der klinischen Praxis in Deutschland zugelassenes und angewendetes Therapieschema. 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. Die Ergebnissicherheit der Studie GLOW wird insgesamt als sehr hoch eingeschätzt.

Zur Ableitung des Zusatznutzens werden die Endpunkte der Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit herangezogen. Der G-BA hat Chlorambucil + Obinutuzumab als zweckmäßige Vergleichstherapie für FCR-ungeeignete Patienten ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren festgelegt. Für diese Patienten wird ein Zuschnitt der Studie GLOW vorgenommen. Ein Zuschnitt der Studienpopulation geht häufig mit einer Verringerung der Power einher. Das IQWiG stellt in seinem Arbeitspapier Nr. 638 Testprozeduren (Anhebungsregeln) dar, um trotz des Powerverlusts für eine Teilpopulation der Studie tatsächlich existierende Wirksamkeitseffekte adäquat nachzuweisen und belegen zu können (3). Wie in den Abschnitten 4.2.5.2.4.1, 4.3.1.2.1.13 und 4.3.1.2.1.14 dargestellt, lässt sich die Anhebungsregel auf die Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten mit mutiertem IGHV-Status in der Studie GLOW anwenden. Damit ist die Aussagekraft der Gesamtstudie auf die relevante Teilpopulation übertragbar.

Das Verzerrungspotential auf Ebene des Endpunktes Gesamtüberleben sowie des Endpunktes progressionsfreies Überleben (IRC), und Zeit bis zur nachfolgenden CLL-Therapie wird als niedrig eingestuft. Das Verzerrungspotential der Endpunkte progressionsfreies Überleben (INV), EQ-5D VAS, EORTC QLQ-C30, FACIT-Fatigue sowie jegliche unerwünschten Ereignisse, schwere unerwünschte Ereignisse (\geq CTCAE-Grad 3), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen und unerwünschte Ereignisse einer schweren Blutung wird als hoch eingestuft. Auf Studienebene wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft.

In der Gesamtschau wird die Aussagekraft der Studie GLOW für die zu beantwortende Fragestellung mit einer hohen Ergebnissicherheit bewertet und ist damit mit einem Hinweis für einen Zusatznutzen verbunden.

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.

Da der G-BA innerhalb der zVT-Optionen Einschränkungen nach genetischen Risikofaktoren und FCR-Eignung vornimmt, wird aufgrund des Studienkomparators der Studie GLOW (Chlorambucil + Obinutuzumab) ein Zuschnitt der Gesamtpopulation vorgenommen. Mit den Daten der Studie GLOW ist es möglich durch einen entsprechenden Zuschnitt die relevante Population der FCR-ungeeigneten Patienten ohne Vorliegen genetischer Risikofaktoren darzustellen.

Relevante Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten mit mutiertem IGHV-Status

Für die Ableitung des Zusatznutzens wird ein Zuschnitt der Gesamtstudie herangezogen, der Patienten umfasst, die für eine Therapie mit FCR ungeeignet sind und einen mutierten IGHV-Status haben (Abschnitt 4.2.5.2.3). Für die Mortalität, Morbidität (PFS IRC, PFS INV) und Sicherheit und Verträglichkeit wird der 4. Datenschnitt und für die Morbidität (EQ-5D VAS, EORTC QLQ-C30 und FACIT-Fatigue) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) der 1. Datenschnitt betrachtet.

Aufgrund der unterschiedlich langen Beobachtungsdauern für den Kontroll- und Interventionsarm wird das HR für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Zur Prüfung der grundsätzlichen Anwendbarkeit der Anhebungsregel wurde zunächst das Vorliegen der inhaltlichen Voraussetzungen (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.14) und die klinische Übertragbarkeit (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.15) auf Gesamtstudienebene sichergestellt. Anschließend wurden die formalen Voraussetzungen für die Anwendbarkeit der Anhebungsregel für jeden Endpunkt geprüft. Für die Endpunkte, bei denen die formalen Voraussetzungen (Abschnitt 4.2.5.2.4.1) hierfür erfüllt sind und deren Ergebnisse inhaltlich interpretierbar sind, erfolgt die Ableitung des Zusatznutzens entsprechend der Anhebungsregel basierend auf dem 15% Signifikanzniveau. Für diese Endpunkte liegen homogene Effektschätzungen für die bewertungsrelevante und nicht-bewertungsrelevante Teilpopulation, sowie ein statistisch signifikanter Effekt in der Gesamtpopulation vor.

Tabelle 4-112: Übersicht der Studienergebnisse GLOW

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten GLOW – Teilpopulation FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status (Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab)	
Effektschätzer, 95%-KI, p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens / Schadens
Mortalität	
Gesamtüberleben 4. Datenschnitt	Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen
4,3% vs. 20,8% (1/23 vs. 5/24) Median: NA vs. NA HR=0,21 [0,02; 1,77], p=0,1499 AHR: Voraussetzungen für die Anwendung der AHR formal erfüllt, Anhebung des Signifikanzniveaus auf 15%	
Morbidität	
Progressionsfreies Überleben (IRC) 4. Datenschnitt (ergänzend dargestellt)	Kein Beleg für einen Zusatznutzen
8,7% vs. 54,2% (2/23 vs. 13/24) Median: N.A. vs. 36,764 Monate HR=0,13 [0,03; 0,56], p=0,0065	
Progressionsfreies Überleben (INV) 4. Datenschnitt (ergänzend dargestellt)	
8,7% vs. 54,2% (2/23 vs. 13/24) Median: N.A. vs. 40,35 Monate HR=0,13 [0,03; 0,59], p < 0,0077	

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten GLOW – Teilpopulation FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status (Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab)	
Effektschätzer, 95%-KI, p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens / Schadens
EQ-5D VAS 1. Datenschnitt	
<u>EQ 5D VAS - Erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 15:</u> 30,4% vs. 16,7% (7/23 vs. 4/24) Median: N.A. vs. NA HR=2,56 [0,74; 8,76], p=0,1357 AHR: Voraussetzungen für die Anwendung der AHR formal erfüllt, Anhebung des Signifikanzniveaus auf 15%	
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Verbesserung/Verschlechterung, Schwellenwert \geq 10 1. Datenschnitt	
<u>Erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 10: Diarrhoe</u> 47,8% vs. 20,8% (11/23 vs. 5/24) Median: 8,51 Monate vs. NA HR=3,11 [1,07; 9,00], p=0,0366 <u>Erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 10: Appetitlosigkeit</u> 43,5% vs. 20,8% (10/23 vs. 5/24) Median: 10,97 Monate vs. NA HR=2,87 [0,98; 8,40], p=0,0548 AHR: Voraussetzungen für die Anwendung der AHR formal erfüllt, Anhebung des Signifikanzniveaus auf 15% <u>Erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 10: Übelkeit und Erbrechen</u> 39,1% vs. 25,0% (9/23 vs. 6/24) Median: 13,83 Monate vs. NA HR=2,17 [0,77; 6,12], p=0,1443 AHR: Voraussetzungen für die Anwendung der AHR formal erfüllt, Anhebung des Signifikanzniveaus auf 15%	
FACIT-Fatigue 1. Datenschnitt	
Es liegen keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede für den FACIT-Fatigue vor.	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität 1. Datenschnitt	
EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand – Verbesserung / Verschlechterung Schwellenwert \geq 10	
Es liegen keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede für den EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen vor.	Kein Beleg für einen Zusatznutzen

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten GLOW – Teilpopulation FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status (Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab)	
Effektschätzer, 95%-KI, p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens / Schadens
Sicherheit und Verträglichkeit 4. Datenschnitt	
Jegliche UE (ergänzend dargestellt)	kein Beleg für einen Zusatznutzen oder Schaden
HR=0,36 [0,19; 0,68]; p=0,0017	
Schwerwiegende UE (SUE)	
HR=1,40 [0,53; 3,69]; p=0,4955	
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	
HR=0,67 [0,35; 1,32]; p=0,2465	
UE, die zum Therapieabbruch führen	
HR=0,55 [0,05; 6,07]; p=0,6260	
UE von besonderem Interesse (schwere Blutungen)	
Jegliche UE: 8,7% vs. 0,0% (2/23 vs. 0/24) HR=NA [NA; NA]	
Schwerwiegende UE (SUE): 8,7% vs. 0,0% (2/23 vs. 0/24) HR=NA [NA; NA]	
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3): 8,7% vs. 0,0% (2/23 vs. 0/24) HR=NA [NA; NA]	
UE, die zum Therapieabbruch führen: 0,0% vs. 0,0% (0/23 vs. 0/24) HR=NA [NA; NA]	
Weitere UE von Interesse: Blutungen	
Jegliche UE: 39,1% vs. 12,5% (9/23 vs. 3/24) HR=3,42 [0,91; 12,88]; p=0,0698	
Schwerwiegende UE (SUE): 8,7% vs. 0,0% (2/23 vs. 0/24) HR=NA [NA; NA]	
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3): 8,7% vs. 0,0% (2/23 vs. 0/24) HR=NA [NA; NA]	
UE, die zum Therapieabbruch führen: 0,0% vs. 0,0% (0/23 vs. 0/24) HR=NA [NA; NA]	

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten GLOW – Teilpopulation FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status (Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab)	
Effektschätzer, 95%-KI, p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens / Schadens
Weitere UE von Interesse: Tumorlysesyndrom	
<p>Jegliche UE: 0,0% vs. 4,2% (0/23 vs. 1/24) HR=0,00 [0,00; NA]; p=0,9984</p> <p>Schwerwiegende UE: 0,0% vs. 4,2% (0/23 vs. 1/24) HR=0,00 [0,00; NA]; p=0,9984</p> <p>Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3): 0,0% vs. 4,2% (0/23 vs. 1/24) HR=0,00 [0,00; NA]; p=0,9984</p> <p>UE, die zum Therapieabbruch führen: 0,0% vs. 0,0% (0/23 vs. 0/24) HR=NA [NA; NA]</p>	
Sonstige statistisch signifikante unerwünschte Ereignisse	
<p>SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes <i>Jegliche UE</i> HR=5,67 [1,88; 17,12] p=0,0021</p>	
<p>SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems <i>Jegliche UE</i> HR=0,44 [0,21; 0,91] p=0,0268 <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> HR=0,25 [0,10; 0,61] p=0,0025</p> <p style="padding-left: 40px;">PT Neutropenie <i>Jegliche UE</i> HR=0,31 [0,13; 0,74] p=0,0086 <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> HR=0,22 [0,08; 0,59] p=0,0026</p> <p style="padding-left: 40px;">PT Thrombozytopenie <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i> 0/23 (0,0%) vs. 5/24 (20,8%) HR=NA [NA; NA] p=0,9964</p>	
<p>PT Diarrhö <i>Jegliche UE</i> HR=17,80 [2,30; 137,72]; p=0,0058</p>	
<p>Abkürzungen: CLL: chronische lymphatische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; 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:</p>	

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten GLOW – Teilpopulation FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status (Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab)	
Effektschätzer, 95%-KI, p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens / Schadens
Odds Ratio; PFS: <i>progressionsfreies Überleben (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: versus.	

Mortalität

Gesamtüberleben

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

Zum 4. Datenschnitt sind in der relevanten Teilpopulation nach einer Nachbeobachtungsdauer von 46 Monaten insgesamt ein Todesfall (4,3%) im Ibrutinib + Venetoclax-Arm und fünf Todesfälle (20,8%) im Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm aufgetreten.

Für das Gesamtüberleben zeigt sich zum 4. Datenschnitt für die relevante Teilpopulation kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Signifikanzniveau 5% (HR=0,21 [0,02; 1,77], p=0,1499). Da für das Gesamtüberleben zum 4. Datenschnitt sowohl die formalen als auch die inhaltlichen Voraussetzungen für die Anwendung der Anhebungsregel erfüllt sind und die klinische Übertragbarkeit als sachgerecht angesehen werden kann, kann das Signifikanzniveau für die relevante Teilpopulation auf 15% angehoben werden. Für das Gesamtüberleben zeigt sich zum 4. Datenschnitt für die relevante Teilpopulation somit ein statistisch signifikanter Vorteil von Ibrutinib + Venetoclax gegenüber Chlorambucil + Obinutuzumab. Es zeigt sich eine bedeutsame und statistisch signifikante Reduktion des Sterberisikos um 79% gegenüber der zVT Chlorambucil + Obinutuzumab.

Die Sensitivitätsanalyse für das Gesamtüberleben (OS) ergibt einen mit der Hauptanalyse vergleichbaren Effektschätzer (HR=0,28 [0,06; 1,30], p=0,1036). Die Konsistenz der Ergebnisse erhöht die Robustheit der Aussage zum Überlebensvorteil durch die Kombination aus Ibrutinib und Venetoclax.

Da das Verzerrungspotenzial der Studie und des Endpunkts Gesamtüberleben insgesamt niedrig ist, kann in der Nutzenkategorie Mortalität ein Hinweis auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden. Aufgrund der bisher nicht erreichten deutlichen Verlängerung der Lebensdauer ergibt sich in der Kategorie **Mortalität** für die relevante Teilpopulation für Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax ein **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber Chlorambucil + Obinutuzumab.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Ergebnisse zum progressionsfreien Überleben werden ergänzend dargestellt.

Neben der Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit ist die Verlängerung der progressionsfreien Zeit ein zentrales Therapieziel bei der Behandlung der CLL. Neben dem Ansprechen dient das progressionsfreie Überleben als Indikator für die Wirksamkeit einer Therapie und für die mit der Therapie einhergehenden Krankheitskontrolle.

Das mediane progressionsfreie Überleben (IRC) wird zum 4. Datenschnitt in der relevanten Teilpopulation im Interventionsarm Ibrutinib + Venetoclax noch nicht erreicht. Im Kontrollarm Chlorambucil + Obinutuzumab beträgt das mediane progressionsfreie Überleben (IRC) 36,76 Monate (95%-KI [23,95; NA]).

Für das progressionsfreie Überleben (IRC) zeigt sich zum 4. Datenschnitt in der relevanten Teilpopulation ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Ibrutinib + Venetoclax im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab mit einer Hazard Ratio von 0,13 (95%-KI [0,03; 0,56], $p=0,0065$). Demnach verringert Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax das Risiko eine Krankheitsprogression zu erleiden bzw. zu versterben statistisch signifikant um 87% im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab.

Das mediane progressionsfreie Überleben (INV) wird zum 4. Datenschnitt in der relevanten Teilpopulation im Interventionsarm Ibrutinib + Venetoclax noch nicht erreicht. Im Kontrollarm Chlorambucil + Obinutuzumab beträgt das mediane progressionsfreie Überleben (INV) 40,35 Monate (95%-KI [31,08; NA]).

Für das progressionsfreie Überleben (INV) zeigt sich zum 4. Datenschnitt in der relevanten Teilpopulation ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Ibrutinib + Venetoclax im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab mit einer Hazard Ratio von 0,16 (95%-KI [0,04; 0,70], $p < 0,0155$). Demnach verringert Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax das Risiko eine Krankheitsprogression zu erleiden bzw. zu versterben statistisch signifikant um 84% im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab.

FACIT-Fatigue

Es liegen keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede für den Endpunkt FACIT-Fatigue vor.

EQ-5D VAS

In der VAS des EQ-5D schätzen die Studienteilnehmer ihren Gesundheitszustand auf einer Skala von 100 (bester Gesundheitszustand) bis 0 (schlechtester Gesundheitszustand) ein. Der EQ-5D VAS wird mit der Relevanzschwelle von 15 Punkten zum Nachweis des Zusatznutzens herangezogen.

Für die Auswertung der Zeit bis zur ersten Verbesserung, Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung und Verschlechterung, sowie Zeit bis zur bestätigten anhaltenden Verbesserung und Verschlechterung zeigt sich zum 1. Datenschnitt in der relevanten Teilpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Armen.

Für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung zeigt sich zum 1. Datenschnitt für die relevante Teilpopulation kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR=0,50 [0,20; 1,23], p=0,1298). Da für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung zum 1. Datenschnitt alle Voraussetzungen formal für die Anwendung der Anhebungsregel erfüllt sind, kann das Signifikanzniveau für die relevante Teilpopulation auf 15% angehoben werden. Für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung zeigt sich zum 1. Datenschnitt für die Teilpopulation somit ein statistisch signifikanter Nachteil von Ibrutinib + Venetoclax gegenüber Chlorambucil + Obinutuzumab.

Bei den anhaltenden und bestätigt anhaltenden Verschlechterungen liegen weder statistisch signifikante Ergebnisse vor, noch sind die Voraussetzungen für die Anhebungsregel erfüllt.

Eine potenziell informative Zensierung kann bei unverblindeten patientenberichteten Endpunkten vorliegen, weshalb eine Verzerrung des Endpunkts nicht ausgeschlossen werden kann. Da patientenberichtete Endpunkte nur bis zum 1. Datenschnitt erhoben wurden, liegt eine verkürzte Beobachtungsdauer vor. In der Gesamt- und Teilpopulation zeigen sich abnehmende Rücklaufquoten nach Zyklus 15, die im Kontrollarm jeweils unter 70% liegen und sich in der Gesamtpopulation stark zwischen den Armen unterscheiden.

Aufgrund der potenziell informativen Zensierung und der vorliegenden Einschränkungen bei den Rücklaufquoten sind die Ergebnisse der Teil- sowie der Gesamtpopulation für den Endpunkt EQ-5D VAS nur schwer interpretierbar. Daher ist auch die inhaltliche Übertragbarkeit für den Endpunkt EQ-5D VAS mit Unsicherheit behaftet, weshalb die Anwendung der Anhebungsregel trotz der Erfüllung der formalen Kriterien fraglich ist.

EORTC QLQ-C30 Symptomskalen

Die EORTC QLQ-C30 Symptomskalen werden mit dem Schwellenwert von 10 Punkten zum Nachweis des Zusatznutzens herangezogen.

Für die Auswertung der Zeit bis zur ersten Verbesserung, Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung und Verschlechterung sowie Zeit bis zur bestätigten anhaltenden Verbesserung und Verschlechterung zeigt sich zum 1. Datenschnitt in der relevanten Teilpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Armen.

Für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung zeigt sich zum 1. Datenschnitt für die relevante Teilpopulation ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen bei der Auswertung der Symptomskala Diarrhoe (HR=3,11 [1,07; 9,00], p=0,0366).

Für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung zeigt sich zum 1. Datenschnitt für die relevante Teilpopulation kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen bei der Auswertung für die Symptomskalen Appetitlosigkeit (HR=2,87 [0,98; 8,40], p=0,0548) und Übelkeit und Erbrechen (HR=2,17 [0,77; 6,12], p=0,1443). Da für diese Symptomskalen alle Voraussetzungen für die Anwendung der Anhebungsregel formal erfüllt sind, kann das Signifikanzniveau für die relevante Teilpopulation auf 15% angehoben werden.

Für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung zeigt sich zum 1. Datenschnitt für die relevante Teilpopulation somit ein statistisch signifikanter Nachteil von Ibrutinib + Venetoclax gegenüber Chlorambucil + Obinutuzumab in den EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Appetitlosigkeit, Übelkeit und Erbrechen sowie Diarrhoe.

In den anhaltenden und bestätigt anhaltenden Verschlechterungen liegen für Diarrhö, Appetitlosigkeit sowie Übelkeit und Erbrechen keine statistisch signifikanten Ergebnisse vor und die Voraussetzungen für die Anhebungsregel sind nicht erfüllt.

Eine potenziell informative Zensierung kann bei unverblindeten patientenberichteten Endpunkten vorliegen, weshalb eine Verzerrung des Endpunkts nicht ausgeschlossen werden kann. Da patientenberichtete Endpunkte nur bis zum 1. Datenschnitt erhoben wurden, liegt zudem eine verkürzte Beobachtungsdauer vor. In der Gesamt- und Teilpopulation zeigen sich abnehmende Rücklaufquoten nach Zyklus 15, die im Kontrollarm jeweils unter 70% liegen und sich in der Gesamtpopulation stark zwischen den Armen unterscheiden.

Aufgrund der potenziell informativen Zensierung und der vorliegenden Einschränkungen bei den Rücklaufquoten sind die Ergebnisse der Teil- sowie der Gesamtpopulation für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 nur schwer interpretierbar. Daher ist auch die inhaltliche Übertragbarkeit für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 mit Unsicherheit behaftet, weshalb die Anwendung der Anhebungsregel trotz der Erfüllung der formalen Kriterien fraglich ist.

Zusammenfassung Morbidität

In der Nutzenkategorie **Morbidität** ergibt sich für die relevante Teilpopulation für Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax **kein Beleg für einen Zusatznutzen** gegenüber Chlorambucil + Obinutuzumab. Die Ergebnisse des ergänzend dargestellten Endpunktes PFS unterstützen den in der Mortalität gezeigten Vorteil von Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax. Signifikant weniger Patienten im Ibrutinib + Venetoclax-Arm erleiden einen Progress, und bis zum 4. Datenschnitt hat noch kein Patient in der relevanten Teilpopulation eine Folgetherapie gestartet. Durch die zeitliche Begrenzung der Ibrutinib + Venetoclax Therapie erfahren die Patienten eine therapiefreie Zeit ohne Nebenwirkungen. Zudem wird durch die zeitliche Begrenzung der Therapie das Risiko einer Bildung von Resistenzmutationen reduziert. Die bisherige Datenlage deutet darauf hin, dass die Bildung von Resistenzen in der befristeten Therapiezeit nicht auftritt (siehe Modul 3). Die Vermeidung von Resistenzmutationen eröffnet die Möglichkeit eine erneute Behandlung mit Ibrutinib oder Venetoclax in einer späteren Therapielinie in Erwägung zu ziehen.

Für die Symptomskala Diarrhoe zeigt sich für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung zum 1. Datenschnitt ein Nachteil für die relevante Teilpopulation. Unter Berücksichtigung der Anhebungsregel zeigen sich formal für den EQ-5D VAS sowie die Symptomskalen Appetitlosigkeit sowie Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 ebenfalls signifikante Nachteile in der Zeit bis zur ersten Verschlechterung. Diese Unterschiede zeigen sich nicht bei der Betrachtung der anhaltenden oder bestätigt anhaltenden Verschlechterung. Da die patientenberichteten Endpunkte nur bis zum 1. Datenschnitt erhoben wurden, liegt eine verkürzte Beobachtungsdauer vor. Aufgrund der nach Zyklus 15 in Teil- und Gesamtpopulation abnehmenden und in der Gesamtpopulation sehr unterschiedlichen Rücklaufquoten ist die Interpretierbarkeit der patientenberichteten Endpunkte insgesamt deutlich eingeschränkt und die Anwendbarkeit der Anhebungsregel inhaltlich fraglich. Die vorliegenden Unterschiede zum Nachteil der Kombination aus Ibrutinib + Venetoclax rechtfertigen daher keine Herabstufung des Zusatznutzens.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen

Die EORTC QLQ-C30 Symptomskalen werden mit dem Schwellenwert von 10 Punkten zum Nachweis des Zusatznutzens herangezogen.

Es liegen keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen vor.

In der Nutzenkategorie **gesundheitsbezogene Lebensqualität** ergibt sich für die Teilpopulation für Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax weder ein Vor- noch ein Nachteil und daher **kein Beleg für einen Zusatznutzen** gegenüber Chlorambucil + Obinutuzumab.

Sicherheit und Verträglichkeit

Die mediane Nachbeobachtungsdauer für die Sicherheitsendpunkte beträgt in der relevanten Teilpopulation zum 4. Datenschnitt 14,8 Monate im Ibrutinib + Venetoclax-Arm und 6,1 Monate im Chlorambucil + Obinutuzumab-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 unerwünschten Ereignisse

Ergebnisse zum Endpunkt jegliche unerwünschten Ereignisse werden ergänzend dargestellt.

Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ibrutinib + Venetoclax und Chlorambucil + Obinutuzumab bei jeglichen unerwünschten Ereignissen. Das Hazard Ratio beträgt 0,36 (95%-KI [0,19; 0,68]; p=0,0017).

Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax verringert somit das Risiko jeglicher unerwünschten Ereignisse um 64% im Vergleich zu Chlorambucil + Obinutuzumab.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ibrutinib + Venetoclax und Chlorambucil + Obinutuzumab bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen. Das Hazard Ratio beträgt 1,40 (95%-KI [0,53; 3,69]; p=0,4955).

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)

Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ibrutinib + Venetoclax und Chlorambucil + Obinutuzumab bei schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad ≥ 3). Das Hazard Ratio beträgt 0,67 (95%-KI [0,35; 1,32]; p=0,2465).

Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen

Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ibrutinib + Venetoclax und Chlorambucil + Obinutuzumab bei unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führen. Das Hazard Ratio beträgt 0,55 (95%-KI [0,05; 6,07]; p=0,6260).

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Schwere Blutungen)

Ein unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (schwere Blutungen) ist im Ibrutinib + Venetoclax-Arm bei 2 Patienten und im Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm bei keinem Patienten aufgetreten.

Bei den unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse (schwere Blutungen) im Ibrutinib + Venetoclax-Arm handelte es sich um die PT Hämaturie, Hämoptoe und Ekchymose (je 1 Ereignis).

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

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 (6, 70).

Weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Blutungen

Für die relevante Teilpopulation zeigt sich, dass bei SMQ Blutungen (unter Ausschluss von Laborbegriffen) auf Basis von CTCAE jeglichen Grades im Ibrutinib + Venetoclax-Arm bei 39,1 % der Patienten und im Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm bei 12,5 % der Patienten Ereignisse aufgetreten sind. Zum 4. Datenschnitt hat in beiden Studienarmen kein Patient die Therapie aufgrund eines Ereignisses bei SMQ Blutungen (unter Ausschluss von Laborbegriffen) abgebrochen.

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 (6, 70).

Die Ereignisse in der relevanten Teilpopulation bei SMQ Blutungen (unter Ausschluss von Laborbegriffen) auf Basis von CTCAE jeglichen Grades treten seltener auf als in der im EPAR dargestellten Vergleichspopulation (40).

Weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse: Tumorlysesyndrom

Unter Venetoclax können schwere Nebenwirkungen auftreten, zu denen ein Tumorlysesyndrom gehört. Um die Häufigkeit und Schwere eines Tumorlysesyndroms zu vermindern, wird Ibrutinib vor Venetoclax-Gabe als Lead-In (3 Zyklen) verabreicht. Bei der Beurteilung des Risikos eines TLS zu Studienbeginn wiesen 25% der Patienten der Studie GLOW eine hohe Tumorlast auf. Nach dem Ibrutinib Lead-In (3 Zyklen) hatten noch 2% der Patienten eine hohe Tumorlast. Für einige Patienten bedeutet dies weniger umfangreiche Überwachung während der Aufdosierung von Venetoclax sowie die Vermeidung von Krankenhausaufenthalten. In der Studie GLOW wurden bis zum 4. Datenschnitt im Ibrutinib+Venetoclax-Arm keine Unerwünschten Ereignisse des Tumorlysesyndroms berichtet. Im Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm ist in der relevanten Teilpopulation ein Ereignis aufgetreten.

Sonstige statistisch signifikante unerwünschte Ereignisse

SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

In der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes zeigt sich ein statistisch signifikanter Nachteil von Ibrutinib + Venetoclax gegenüber Chlorambucil + Obinutuzumab bei jeglichen unerwünschten Ereignissen. Das Hazard Ratio beträgt 5,67 (95%-KI [1,88; 17,12] p=0,0021).

In der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes ist im Ibrutinib + Venetoclax-Arm bei 3 Studienteilnehmern (13,0%) und im Chlorambucil + Obinutuzumab-Arm bei keinem Studienteilnehmer (0,0%) ein Ereignis in der Kategorie schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) aufgetreten. Eine zeitadjustierte Analyse kann aufgrund fehlender Ereignisse im Kontrollarm nicht durchgeführt werden. In der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes sind in beiden Behandlungsarmen keine Ereignisse in den Kategorien schwerwiegende UE und UE, die zum Therapieabbruch führen, aufgetreten.

Der Nachteil in der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes betrifft ausschließlich nicht-schwere UE; es traten keine schweren oder schwerwiegenden UE auf.

Das Ergebnis in der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes wird maßgeblich durch den PT Ausschlag getrieben, der bereits in der Vergangenheit beim Einsatz von Ibrutinib beobachtet wurde und bekannt ist. In der Fachinformation zu Ibrutinib wird Hautausschlag im Sicherheitsprofil zu den häufigsten Nebenwirkungen aufgezählt. Dies ist gut behandelbar und führt in der Studie GLOW nicht zu vermehrten Therapieabbrüchen.

SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

In der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Ibrutinib + Venetoclax gegenüber Chlorambucil + Obinutuzumab bei schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE Grad ≥ 3). Das Hazard Ratio beträgt 0,25 (95%-KI [0,10; 0,61] $p=0,0025$). Damit verringert Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax für die SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems das Risiko ein schweres unerwünschtes Ereignis (CTCAE Grad ≥ 3) zu erleiden um 75% im Vergleich zur Chemo-Immuntherapie Chlorambucil + Obinutuzumab.

Auch auf Ebene jeglicher unerwünschten Ereignisse zeigt sich in der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems ein statistisch signifikanter Vorteil von Ibrutinib + Venetoclax gegenüber Chlorambucil + Obinutuzumab. Das Hazard Ratio beträgt 0,44 (95%-KI [0,21; 0,91] $p=0,0268$).

Innerhalb der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems treten signifikante Unterschiede zum Vorteil von Ibrutinib + Venetoclax beim PT Neutropenie sowohl auf Ebene der schweren unerwünschten Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3) auf (HR=0,22 [0,08; 0,59] $p=0,0026$) als auch auf Ebene jeglicher UE (HR=0,31 [0,13; 0,74] $p=0,0086$).

Neutropenien gehören zu den typischen Nebenwirkungen von Chemo-Immuntherapien bei der Behandlung der CLL und können ein erhöhtes Risiko für Infektionen zur Folge haben. Insgesamt verringert Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax für die PT Neutropenie das Risiko ein schweres unerwünschtes Ereignis (CTCAE-Grad ≥ 3) zu erleiden um 78% im Vergleich zur Chemo-Immuntherapie Chlorambucil + Obinutuzumab.

PT Diarrhö

Im PT Diarrhö tritt ein statistisch signifikanter Nachteil von Ibrutinib + Venetoclax gegenüber Chlorambucil + Obinutuzumab bei jeglichen unerwünschten Ereignissen auf. Das Hazard Ratio beträgt 17,80 [2,30; 137,72]; $p=0,0058$. In den schweren und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen sowie bei den unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führen zeigt sich für diese PT kein signifikanter Unterschied.

Übelkeit und Diarrhoe gehören zu den häufigsten Nebenwirkungen, sowohl unter Ibrutinib als auch unter Venetoclax, wobei diese bekannt und gut behandelbar sind sowie in der Studie GLOW nicht zu vermehrten Therapieabbrüchen führen. In einer Auswertung der Studie CAPTIVATE lösten sich die Nebenwirkungen Übelkeit und Diarrhoe bei 95-96% der Patienten (71).

Zusammenfassung Sicherheit und Verträglichkeit

Im Vergleich von Ibrutinib + Venetolcax und Chlorambucil + Obinutuzumab zeigt sich in der zeitadjustierten Analyse ein Vorteil von Ibrutinib in Kombination mit Venetolcax gegenüber der Chemo-Immuntherapie Chlorambucil + Obinutuzumab bei den schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE Grad ≥ 3) für die SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems und den PT Neutropenie. Für die SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes sowie die PT Diarrhö zeigt sich in der zeitadjustierten Analyse ein Nachteil von Ibrutinib in Kombination mit Venetolcax gegenüber der Chemo-Immuntherapie Chlorambucil + Obinutuzumab bei den jeglichen unerwünschten Ereignissen.

Das Sicherheitsprofil von Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax bei der Erstlinienbehandlung von CLL entspricht den bekannten Sicherheitsprofilen von Ibrutinib und Venetoclax (1). In der relevanten Teilpopulation sind keine schweren (CTCAE-Grad ≥ 3) oder schwerwiegenden unerwünschten kardialen Ereignisse aufgetreten. Es sind keine neuen Sicherheitssignale aufgetreten (1).

Zusammenfassend lässt sich für Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax in der Nutzenkategorie **Sicherheit und Verträglichkeit kein Beleg für einen höheren oder geringeren Schaden** ableiten.

Gesamtschau

Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax zeigt in der Teilpopulation der FCR-geeigneten Patienten mit mutiertem IGHV-Status eine bedeutsame und statistisch signifikante Reduktion des Sterberisikos um 79% gegenüber der zVT Chlorambucil + Obinutuzumab. Aufgrund der bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens in der Nutzenkategorie **Mortalität** ergibt sich ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Dem stehen **keine Nachteile** aus den Nutzenkategorien der **Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie der Sicherheit und Verträglichkeit** entgegen, die eine Herabstufung des Zusatznutzens rechtfertigen würden. Durch die zeitliche Begrenzung der Therapie mit Ibrutinib und Venetoclax erfahren die Patienten eine therapiefreie Zeit ohne Nebenwirkungen. Zudem wird durch die zeitliche Begrenzung der Therapie das Risiko einer Bildung von Resistenzmutationen, durch die ein erneuter erfolgreicher Einsatz von Ibrutinib oder Venetoclax im Fall eines Rezidivs in Frage gestellt wird, verringert. Die Möglichkeit, Patienten mit Ibrutinib oder Venetoclax als hochwirksamen und leitlinienkonformen Therapien in späteren Linien erneut zu therapieren, könnte somit durch den zeitlich begrenzten Einsatz der Kombination aus Ibrutinib und Venetoclax in der ersten Therapielinie verbessert werden.

Zusammenfassend ergibt sich für die Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten mit mutiertem IGHV-Status aufgrund einer bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens und der hohen Aussagekraft der Studie GLOW in der **Gesamtschau ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-113: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status	Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen

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 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). 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) (Burzykowski 2006¹⁹) 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 2006²⁰) 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:

¹⁷ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁸ 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.

¹⁹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 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. Kater AP, Owen C, Moreno C, Follows G, Munir T, Levin M-D, et al. *Fixed-Duration Ibrutinib-Venetoclax in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia and Comorbidities*. NEJM Evidence. 2022;1(7).
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschuss*. Stand 17 August 2022.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). *Untersuchung der statistischen Eigenschaften von Verfahren zur Übertragbarkeit von Studienergebnissen auf Teilpopulationen*. IQWiG-Berichte – Nr 6382018.
4. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH). *S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) - Langversion 1.0*. 2018.
5. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). *Chronische Lymphatische Leukämie (CLL) - Leitlinie*. 2020. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-lymphatische-leukaemie-ctl/@guideline/html/index.html>.
6. Janssen-Cilag International NV. *Fachinformation IMBRUVICA® 140 mg/-280 mg/-420 mg/-560 mg*. Stand: Dezember 2022. 2022.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2021-B-181. Ibrutinib zur Behandlung chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)*. 2021.

8. Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S, Littlewood A, Marshall C, Metzendorf M-I, et al. *Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies*. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.2 (updated February 2021): Cochrane; 2021. www.training.cochrane.org/handbook.
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. Schulz KF, Altman DG, Moher D, Group C. *CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials*. Int J Surg. 2011;9(8):672-7.
11. Bundesministerium für Justiz. *Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung vom 28. Dezember 2010 (BGBl. I S. 2324), die zuletzt durch Artikel 13 des Gesetzes vom 9. August 2019 (BGBl. I S. 1202) geändert worden ist*. 2019. https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statis-tiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/Januar_bis_Mai_2022_bf.pdf.
12. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner 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(12):5446-56.
13. 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.
14. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Oncology Center of Excellence, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). *Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics - Guidance for Industry* 2018.
15. European Medicines Agency (EMA). *Appendix 1 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man Methodological consideration for using progression-free survival (PFS) or disease-free survival (DFS) in confirmatory trials* 2012.
16. 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.
17. 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: metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom (mHSPC))* 2018. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2652/2016-07-21_AM-RL-XII_Ibrutinib_D-212_BAnz.pdf.
18. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Acalabrutinib (Chronische lymphatische Leukämie, Kombination mit Obinutuzumab, Erstlinie)*. 2021. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2652/2016-07-21_AM-RL-XII_Ibrutinib_D-212_BAnz.pdf.
19. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). *Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie 2013. Eine Standortbestimmung*. Gesundheitspolitische Schriftenreihe der DGHO 2013.

20. European Medicines Agency (EMA). *Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products*. 2020.
21. Tam CS, Allan JN, Siddiqi T, Kipps TJ, Jacobs R, Opat S, et al. *Fixed-duration ibrutinib plus venetoclax for first-line treatment of CLL: primary analysis of the CAPTIVATE FD cohort*. *Blood*. 2022;139(22):3278-89.
22. Croner LJ, Allan JN, Jain N, Seymour JF, Eckert K, Cheung LWK, et al. *P670: Absence of Btk, Bcl2, and Plcg2 Mutations in Relapsing Chronic Lymphocytic Leukemia (ClI) after First-Line Treatment with Fixed-Duration Ibrutinib (I) Plus Venetoclax (V)*. *HemaSphere*. 2022;6:568-9.
23. Hurst NP, Kind P, Ruta D, Hunter M, Stubbings A. *Measuring health-related quality of life in rheumatoid arthritis: validity, responsiveness and reliability of EuroQol (EQ-5D)*. *Br J Rheumatol*. 1997;36(5):551-9.
24. 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 Venetoclax (neues Anwendungsgebiet: chronische lymphatische Leukämie, Kombination mit Rituximab)*. 2019. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2652/2016-07-21_AM-RL-XII_Ibrutinib_D-212_BAnz.pdf.
25. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). *Allgemeine Methoden - Version 6.1 vom 24.01.2022*. 2022.
26. Rabin R, de Charro F. *EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group*. *Ann Med*. 2001;33(5):337-43.
27. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo - Wirkstoff: Ivacaftor*. 2012. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2652/2016-07-21_AM-RL-XII_Ibrutinib_D-212_BAnz.pdf.
28. Ludwig K, Graf von der Schulenburg JM, Greiner W. *German Value Set for the EQ-5D-5L*. *Pharmacoeconomics*. 2018;36(6):663-74.
29. König HH, Ulshofer A, Gregor M, von Tirpitz C, Reinshagen M, Adler G, et al. *Validation of the EuroQol questionnaire in patients with inflammatory bowel disease*. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2002;14(11):1205-15.
30. de Boer AG, van Lanschot JJ, Stalmeier PF, van Sandick JW, Hulscher JB, de Haes JC, et al. *Is a single-item visual analogue scale as valid, reliable and responsive as multi-item scales in measuring quality of life?* *Qual Life Res*. 2004;13(2):311-20.
31. Fayers P, Aaronson N, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A. *The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual*. 3. ed: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; 2001.
32. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. *The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology*. *J Natl Cancer Inst*. 1993;85(5):365-76.
33. Hays RD, Hayashi T, Carson S, Ware JE. *User's Guide for the Multitrait Analysis Program (MAP)*. A RAND Note 1988.
34. Groenvold M, Klee MC, Sprangers MAG, Aaronson NK. *Validation of the EORTC QLQ-C30 quality of life questionnaire through combined qualitative and quantitative assessment of patient-observer agreement*. *Journal of Clinical Epidemiology*. 1997;50(4):441-50.

35. Hjermstad MJ, Fossa SD, Bjordal K, Kaasa S. *Test/retest study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality-of-Life Questionnaire*. *J Clin Oncol*. 1995;13(5):1249-54.
36. Cella D, Lai JS, Chang CH, Peterman A, Slavin M. *Fatigue in cancer patients compared with fatigue in the general United States population*. *Cancer*. 2002;94(2):528-38.
37. Curt GA, Breitbart W, Cella D, Groopman JE, Horning SJ, Itri LM, et al. *Impact of cancer-related fatigue on the lives of patients: new findings from the Fatigue Coalition*. *Oncologist*. 2000;5(5):353-60.
38. National Comprehensive Cancer Network. *Clinical practice guidelines in oncology (NCCN guidelines). Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma*. 2022 [8. September 2021]. <https://www.nccn.org/guidelines/nccn-guidelines/guidelines-detail?category=1&id=147>.
39. Janssen Research & Development. *Clinical Study Report - 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 Leukemia (CLL)/Small Lymphocytic Lymphoma (SLL) - GLOW*. 2021.
40. European Medicines Agency (EMA). *Assessment report - Imbruvica - International non-proprietary name: ibrutinib - Procedure No. EMEA/H/C/003791/II/0070*. 2022.
41. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie, in Kombination mit Obinutuzumab)*. 2020. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2652/2016-07-21_AM-RL-XII_Ibrutinib_D-212_BAnz.pdf.
42. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet)*. 2016. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4102/2016-12-15_AM-RL-XII_Ibrutinib_nAWG_D-249_TrG.pdf.
43. Rosenquist R, Ghia P, Hadzidimitriou A, Sutton LA, Agathangelidis A, Baliakas P, et al. *Immunoglobulin gene sequence analysis in chronic lymphocytic leukemia: updated ERIC recommendations*. *Leukemia*. 2017;31(7):1477-81.
44. Niemann CU, Munir T, Moreno C, Owen C, Follows GA, Benjamini O, et al., editors. *93 Residual Disease Kinetics Among Patients with High-Risk Factors Treated with First-Line Fixed-Duration Ibrutinib Plus Venetoclax (Ibr+Ven) Versus Chlorambucil Plus Obinutuzumab (Clb+O): The Glow Study*. 64th ASH Annual Meeting and Exposition; 2022; New Orleans, Louisiana.
45. Adaptive Biotechnologies. *The clonoSEQ® Report | clonoSEQ® MRD for Clinicians 2022* [2.12.2022]. <https://www.clonoseq.com/the-clonoseq-report>.
46. 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;17(7):928-42.
47. Miller MD, Towers A. *A MANUAL OF GUIDELINES FOR SCORING THE CUMULATIVE ILLNESS RATING SCALE FOR GERIATRICS (CIRS-G)* 1991.
48. Genzyme Europe B.V. *Fachinformation Fludara®*. Stand: November 2018. 2018.

49. Schoenfeld D. *Partial residuals for the proportional hazards regression model*. Biometrika. 1982;69(1):239-41.
50. Janssen-Cilag GmbH. *Janssen Zusatzanalysen der GLOW Studie, Wirksamkeitsendpunkte & Patientencharakteristika, Teilpopulation und Gesamtpopulation, 4. Datenschnitt*. 2022.
51. Janssen-Cilag GmbH. *Janssen Zusatzanalysen der GLOW Studie, Sicherheitsendpunkte, Gesamtpopulation, 4. Datenschnitt*. 2022.
52. Janssen-Cilag GmbH. *Janssen Zusatzanalysen der GLOW Studie, Sicherheitsendpunkte, Teilpopulation, 4. Datenschnitt*. 2022.
53. Janssen-Cilag GmbH. *Janssen Zusatzanalysen der GLOW Studie, Sicherheitsendpunkte SOC und PT, Gesamtpopulation, 4. Datenschnitt*. 2022.
54. Janssen-Cilag GmbH. *Janssen Zusatzanalysen der GLOW Studie, Sicherheitsendpunkte SOC und PT, Teilpopulation, 4. Datenschnitt*. 2022.
55. Janssen-Cilag GmbH. *Janssen Zusatzanalysen der GLOW Studie, Patientenberichtete Endpunkte, erste Responderanalysen, Gesamtpopulation, 1. Datenschnitt*. 2022.
56. Janssen-Cilag GmbH. *Janssen Zusatzanalysen der GLOW Studie, Patientenberichtete Endpunkte, erste Responderanalysen, Teilpopulation, 1. Datenschnitt*. 2022.
57. Janssen-Cilag GmbH. *Janssen Zusatzanalysen der GLOW Studie, Patientenberichtete Endpunkte, anhaltende Responderanalysen, Gesamtpopulation, 1. Datenschnitt*. 2022.
58. Janssen-Cilag GmbH. *Janssen Zusatzanalysen der GLOW Studie, Patientenberichtete Endpunkte, anhaltende Responderanalysen, Teilpopulation, 1. Datenschnitt*. 2022.
59. Janssen-Cilag GmbH. *Janssen Zusatzanalysen der GLOW Studie, Patientenberichtete Endpunkte, bestätigte anhaltende Responderanalysen, Gesamtpopulation, 1. Datenschnitt*. 2022.
60. Janssen-Cilag GmbH. *Janssen Zusatzanalysen der GLOW Studie, Patientenberichtete Endpunkte, bestätigte anhaltende Responderanalysen, Teilpopulation, 1. Datenschnitt*. 2022.
61. Munir T, Moreno C, Owen C, Follows G, Benjamini O, Janssens A, et al. *CLL-106 First Prospective Data on Minimal Residual Disease Outcomes After Fixed-Duration Ibrutinib Plus Venetoclax Versus Chlorambucil Plus Obinutuzumab for First-Line Treatment of CLL in Older Adult or Unfit Patients: The GLOW Study*. Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia. 2022;22(Supplement 2):S264-S5.
62. Janssen Research Development LLC, Pharmacyclics LLC. *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)*. 2022.
63. Janssen-Cilag International NV. *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 Leukemia (CLL)/Small Lymphocytic Lymphoma (SLL)*. 2018(2017-004699-77).
64. Janssen Research Development LLC. *WHO ICTRP: 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)*. 2022.
65. 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)*. 2022.

66. 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)*. 2020.
67. Janssen Research & Development. *Erratum Ito Clinical Study Report dated 12 November 2021 - 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 Leukemia (CLL)/Small Lymphocytic Lymphoma (SLL) - GLOW*. 2021.
68. Janssen Research & Development. *54179060CLL3011 - Protocol and Amendments*. 2020.
69. Janssen Research & Development. *Statistical Analysis Plan - 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 Leukemia (CLL)/Small Lymphocytic Lymphoma (SLL)*. 2021.
70. Janssen-Cilag International NV. *European Union Risk Management Plan (EU-RMP) IMBRUVICA (Ibrutinib)*. Stand: November 2022. 2022.
71. Pharmacyclics LLC. *Clinical Study Report - PHASE 2 STUDY OF THE COMBINATION OF IBRUTINIB PLUS VENETOCLAX IN SUBJECTS WITH TREATMENT-NAIVE CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA / SMALL LYMPHOCYTIC LYMPHOMA - PCYC-1142-CA; PHASE 2*. 2021.

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 ²¹] – 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

²¹ 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	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials October 2022	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	05.12.2022	
Zeitsegment	Komplette Datenbank bis Datum der Suche	
Suchfilter	Kein Suchfilter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Ibrutinib.mp.	717
2	Imbruvica.mp.	28
3	(CRA032765 or CRA-032765 or "CRA 032765").mp.	0
4	(PCI32765 or PCI-32765 or "PCI 32765").mp.	32
5	[936563-96-1.rn.]	0
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	721
7	exp Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell/	549
8	exp Leukemia, B-Cell/	560
9	(chronic* adj4 (lymph* adj leuk?em*)).mp.	1905
10	(chronic* adj4 ((B-cell or B-lymph*) adj leuk?em*)).mp.	1
11	((small cell or small B-cell) adj4 lymph*).mp.	160
12	(lymphocyt* adj lymphom*).mp.	381
13	(CLL or SLL).ti,ab.	1703
14	7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13	2618
15	6 and 14	459
16	remove duplicates from 15	249

Datenbankname	MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions (R) 1946 to December 01, 2022	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	05.12.2022	
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Cochrane 2021 (8) Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (9)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Ibrutinib.mp.	3329
2	Imbruvica.mp.	43
3	(CRA032765 or CRA-032765 or "CRA 032765").mp.	1
4	(PCI32765 or PCI-32765 or "PCI 32765").mp.	3
5	936563-96-1.rn.	0
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	3337
7	exp Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell/	18308
8	exp Leukemia, B-Cell/	19741
9	(chronic* adj4 (lymph* adj leuk?em*)).mp.	25467
10	(chronic* adj4 ((B-cell or B-lymph*) adj leuk?em*)).mp.	309
11	((small cell or small B-cell) adj4 lymph*).mp.	1632
12	(lymphocyt* adj lymphom*).mp.	2645
13	(CLL or SLL).ti,ab.	16924
14	7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13	34712
15	6 and 14	1695
16	randomized controlled trial.pt.	581864
17	controlled clinical trial.pt.	95114
18	randomi#ed.ab.	697796
19	placebo.ab.	233655
20	clinical trials as topic.sh.	200628
21	randomly.ab.	396632
22	trial.ti.	274832
23	16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22	1532352
24	exp animals/ not humans.sh.	5070072
25	23 not 24	1411990
26	randomized controlled trial.pt.	581864
27	randomi#ed.mp.	1033712
28	placebo*.mp.	255758
29	26 or 27 or 28	1108418

30	15 and 25	210
31	15 and 29	128
32	30 or 31	219
33	limit 32 to (english or german)	217
34	remove duplicates from 33	216

Datenbankname	Embase 1974 to 2022 December 01	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	05.12.2022	
Zeitsegment	1974 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (9)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp ibrutinib/	10613
2	Ibrutinib.mp.	11114
3	Imbruvica.mp.	320
4	(CRA032765 or CRA-032765 or "CRA 032765").mp.	0
5	(PCI32765 or PCI-32765 or "PCI 32765").mp.	464
6	936563-96-1.rn.	9652
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	11229
8	exp chronic lymphatic leukemia/	51571
9	exp B cell leukemia/	6848
10	exp lymphocytic lymphoma/	1582
11	(chronic* adj4 (lymph* adj leuk?em*)).mp.	51847
12	(chronic* adj4 ((B-cell or B-lymph*) adj leuk?em*)).mp.	369
13	((small cell or small B-cell) adj4 lymph*).mp.	2455
14	(lymphocyt* adj lymphom*).mp.	5000
15	(CLL or SLL).ti,ab.	32642
16	8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15	72044
17	7 and 16	6017
18	random*.tw.	1864176
19	placebo*.mp.	505956
20	double-blind*.tw.	236139
21	18 or 19 or 20	2135791
22	17 and 21	633
23	22 not Medline.cr.	628
24	limit 23 to (english or german)	624
25	remove duplicates from 24	454

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	https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Eingabeoberfläche	Advanced Search
Datum der Suche	05.12.2022
Suchstrategie	IBRUTINIB OR IMBRUVICA OR PCI32765 OR PCI-32765 OR CRA032765 OR CRA-032765 [<i>Advanced Search, Other Terms</i>]
Treffer	399

Studienregister	<i>EU Clinical Trials Register</i>
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	05.12.2022
Suchstrategie	IBRUTINIB OR IMBRUVICA OR PCI32765 OR PCI-32765 OR CRA032765 OR CRA-032765 [<i>SearchTerm</i>]
Treffer	109

Studienregister	<i>International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO)</i>
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/
Datum der Suche	05.12.2022
Suchstrategie	IBRUTINIB OR IMBRUVICA OR PCI32765 OR PCI-32765 OR CRA032765 OR CRA-032765 [<i>Standard Search, SearchTerm</i>]
Treffer	469

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.	Ausgeschlossene Dokumente (bibliografische Angaben)	Ausschlussgrund
1	Fakhri B, Andreadis C. <i>CLL14 Trial: Fixed-Duration Chemotherapy-Free Regimen for Frail Patients with Treatment-Naive CLL</i> . <i>Oncology</i> (Williston Park, NY). 2019;33(11).	Intervention
2	Michallet AS, Quinquenel A, Letestu R, Le Garff-Tavernier M, Subtil F, Elsensohn MH, et al. <i>Preliminary Results of the Filo Phase 2 Trial for Untreated Fit Patients with Intermediate Risk Chronic Lymphocytic Leukemia Comparing Ibrutinib Plus Venetoclax (IV) Versus FCR</i> . <i>Blood</i> . 2021;138(Supplement 1):641.	Publikationstyp
3	Munir T, Moreno C, Owen C, Follows GA, Benjamini O, Janssens A, et al. <i>First Prospective Data on Minimal Residual Disease (MRD) Outcomes after Fixed-Duration Ibrutinib Plus Venetoclax (Ibr+Ven) Versus Chlorambucil Plus Obinutuzumab (Clb+O) for First-Line Treatment of CLL in Elderly or Unfit Patients: The Glow Study</i> . <i>Blood</i> . 2021;138(Supplement 1):70.	Publikationstyp
4	O'Brien SM. <i>Lessons learned from the CAPTIVATE trial of ibrutinib plus venetoclax in CLL</i> . <i>Clinical advances in hematology & oncology : H&O</i> . 2021;19(10):636-638.	Publikationstyp
5	Starr P. <i>First-Line Fixed-Duration Ibrutinib plus Venetoclax Therapy Leads to Deep Remissions in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia</i> . <i>American health & drug benefits</i> . 2021;14:15.	Publikationstyp

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

Tabelle 4-114 (Anhang): Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zum zu bewertenden Arzneimittel

Register	Trefferzahl entsprechend Anhang 4-B	Ausgeschlossene Registereinträge	Eingeschlossene Registereinträge (Tabelle 4-9, Tabelle 4-100)
ClinicalTrials.gov	399	398	1
EU-CTR	109	108	1
WHO ICTRP	469	466	3
Summe	977	972	5

Tabelle 4-115 (Anhang): In Studienregistersuche(n) identifizierte, aber ausgeschlossene Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
<i>ClinicalTrials.gov</i>			
1	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
2	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
3	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
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	Intervention
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	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
7	NCT03207555	.Anderson Cancer Center. 2022 Jul 12. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib as Early Therapy in Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03207555	Intervention
8	NCT02629809	.Anderson Cancer Center. 2022 Aug 22. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib, Fludarabine Phosphate, Cyclophosphamide, and Obinutuzumab in Treating Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02629809	Intervention
9	NCT03128879	.Anderson Cancer Center. 2022 Sep 23. ClinicalTrials.gov: Venetoclax With Ibrutinib or Acalabrutinib in Pts. With High-risk CLL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03128879	Population
10	NCT04781855	.Anderson Cancer Center. 2022 Okt 14. ClinicalTrials.gov: Ipilimumab, Ibrutinib, and Nivolumab for the Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia and Richter Transformation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04781855	Intervention
11	NCT02756897	.Anderson Cancer Center. 2022 Okt 14. ClinicalTrials.gov: Venetoclax and Ibrutinib in Treating Patients With Chronic or Small Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02756897	Studientyp

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
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	NCT03770416	.Anderson Cancer Center National Cancer Institute (. 2021 Mrz 29. ClinicalTrials.gov: Nivolumab and Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Central Nervous System Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03770416	Population
14	NCT02532257	.Anderson Cancer Center National Cancer Institute (. 2022 Feb 7. 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
15	NCT02420912	.Anderson Cancer Center National Cancer Institute (. 2022 Mrz 7. ClinicalTrials.gov: Nivolumab and Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed, Refractory, or High-Risk Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia, Small Lymphocytic Lymphoma, or Richter Transformation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02420912	Population
16	NCT02636322	.Anderson Cancer Center National Cancer Institute (. 2022 Mrz 10. ClinicalTrials.gov: Smart Start: A Phase II Study of Rituximab, Lenalidomide, and Ibrutinib. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02636322	Intervention
17	NCT03710772	.Anderson Cancer Center National Cancer Institute (. 2022 Apr 15. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib, Rituximab, Venetoclax, and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Newly Diagnosed Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03710772	Population
18	NCT04189757	.Anderson Cancer Center National Cancer Institute (. 2022 Aug 24. ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib for the Treatment of Ibrutinib-Intolerant Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04189757	Population
19	NCT02427620	.Anderson Cancer Center National Cancer Institute (. 2022 Sep 1. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib, Rituximab, and Consolidation Chemotherapy in Treating Young Patients With Newly Diagnosed Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02427620	Population
20	NCT03219047	.Anderson Cancer Center National Cancer Institute (. 2022 Okt 13. ClinicalTrials.gov: Patient-Derived Xenografts in Personalizing Treatment for Patients With Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03219047	Population
21	NCT01880567	.Anderson Cancer Center National Cancer Institute (. 2022 Nov 3. 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
22	NCT02007044	.Anderson Cancer Center National Cancer Institute (. 2022 Nov 3. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib With or Without Rituximab in Treating Patients With Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02007044	Population
23	NCT03282396	.Anderson Cancer Center National Cancer Institute (. 2022 Nov 7. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib in Treating Participants With Untreated High Risk Smoldering Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03282396	Population
24	NCT02321540	.Anderson Cancer Center Pharmacyclics LLC.National Cancer Institute (. 2021 Sep 22. 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
25	NCT02858258	.Dreyling (co-chairman) LMU Klinikum European Mantle Cell Lymphoma Network. 2017 Dez 19. ClinicalTrials.gov: ASCT After a Rituximab/Ibrutinib/Ara-c Containing iNduction in Generalized Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02858258	Population
26	NCT03332498	.Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute Janssen Scientific Affairs LMS&DL. 2022 Jun 3. ClinicalTrials.gov: Pembrolizumab in Combination With Ibrutinib for Advanced, Refractory Colorectal Cancers. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03332498	Population
27	NCT03514017	.Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute Merck Sharp & Dohme LLC Janssen Scientific Affairs L. 2022 Nov 15. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib and PD-1 Blockade in High Risk Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03514017	Population
28	NCT02575300	.Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute Pharmacyclics LLC.. 2020 Sep 11. ClinicalTrials.gov: Phase II Study of Ibrutinib in Advanced Carcinoid and Pancreatic Neuroendocrine Tumors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02575300	Population
29	NCT03873493	AbbVie. 2021 Nov 23. ClinicalTrials.gov: A Study Evaluating the Efficacy of Venetoclax Plus Ibrutinib in Participants With T-cell Prolymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03873493	Population
30	NCT04477486	AbbVie. 2022 Apr 11. 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
31	NCT03310190	AbbVie. 2022 Jul 11. ClinicalTrials.gov: Study to Describe the Management and the Use of Healthcare Resources in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Initiating Venetoclax in Routine Clinical Practice. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03310190	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
32	NCT05105841	AbbVie. 2022 Aug 3. ClinicalTrials.gov: Study to Assess Change in Disease Activity and Adverse Events of Oral Venetoclax in Combination With Intravenous (IV) Obinutuzumab or Oral Ibrutinib in Adult Participants With Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)/Small Lymphocytic Lymphoma (SLL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05105841	Vergleichstherapie
33	NCT05283720	AbbVie G. 2022 Nov 25. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate Adverse Events and Change in Disease Activity of Subcutaneous (SC) Epcoritamab in Combination With Oral and Intravenous Anti-Neoplastic Agents in Adult Participants With Non-Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05283720	Intervention
34	NCT04375397	AbbVie Janssen Research & Development LLC. 2022 Jun 1. 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
35	NCT02141282	AbbVie R. 2022 Jan 11. 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
36	NCT04665115	Academic and Community Cancer Research United National Cancer Institute (NCI). 2022 Aug 3. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib for the Treatment of Patients With B-Cell Malignancies Who Are Infected With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04665115	Population
37	NCT04659044	Academic and Community Cancer Research United National Cancer Institute (NCI). 2022 Aug 26. ClinicalTrials.gov: Polatuzumab Vedotin, Venetoclax, and Rituximab and Hyaluronidase Human for the Treatment of Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04659044	Population
38	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
39	NCT02717611	Acerta Pharma BV. 2022 Sep 7. 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
40	NCT02477696	Acerta Pharma BV. 2022 Sep 16. ClinicalTrials.gov: Study of Acalabrutinib (ACP-196) Versus Ibrutinib in Previously Treated Subjects With High Risk CLL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02477696	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
41	NCT02029443	Acerta Pharma BV. 2022 Nov 25. ClinicalTrials.gov: ACP-196 (Acalabrutinib), a Novel Bruton Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, for Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia, Richter's Syndrome or Prolymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02029443	Intervention
42	NCT03684694	ADC Therapeutics SA. 2022 Jul 25. 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
43	NCT03702725	Alliance Foundation. 2022 Jul 15. ClinicalTrials.gov: Study of Ibrutinib in Combination With Revlimid/Dexamethasone in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03702725	Population
44	NCT03478514	Alliance Foundation. 2022 Sep 19. ClinicalTrials.gov: Phase II Palbociclib +Ibrutinib in Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03478514	Population
45	NCT03267186	Andrew Rezvani National Institutes of Health (NIH) Pharmacyclics LLC.Stanford University. 2021 Feb 2. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib in Preventing Acute Leukemia in Patients After Reduced-Intensity Conditioning and Stem Cell Transplant. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03267186	Population
46	NCT03149315	Ann & Robert. 2018 Nov 16. ClinicalTrials.gov: Inhibition of Anaphylaxis by Ibrutinib. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03149315	Population
47	NCT01644253	Aptevo T. 2021 Mai 20. ClinicalTrials.gov: Phase 1b Safety and Efficacy Study of TRU-016. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01644253	Intervention
48	NCT04477291	Aptose Biosciences Inc.. 2022 Mrz 8. ClinicalTrials.gov: A Study of CG-806 in Patients With Relapsed or Refractory AML or Higher-Risk MDS. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04477291	Population
49	NCT03162536	ArQule I. 2022 Sep 7. ClinicalTrials.gov: A Study of Nemtabrutinib (MK-1026) (ARQ 531) in Participants With Selected Hematologic Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03162536	Intervention
50	NCT04494503	Ascentage Pharma Group Inc.. 2022 Sep 23. ClinicalTrials.gov: Study of APG2575 Single Agent and Combination Therapy in Patients With Relapsed/Refractory CLL/SLL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04494503	Population
51	NCT04260217	Ascentage Pharma Group Inc.. 2022 Okt 24. ClinicalTrials.gov: APG-2575 Single Agent or in Combination With Ibrutinib or Rituximab in Patients With Waldenström Macroglobulinemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04260217	Population
52	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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
53	NCT04938141	AstraZeneca. 2022 Nov 28. ClinicalTrials.gov: MEOI and HRQoL in CLL Patients Treated With BTKis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04938141	Intervention
54	NCT04848493	Azienda Unit Iá Sanitaria Locale Reggio Emilia Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori MICHISRRECI. 2021 Apr 22. ClinicalTrials.gov: National Project on Vaccines, COVID-19 and Frail Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04848493	Population
55	NCT02824029	Barbara Ann Karmanos Cancer Institute National Cancer Institute (. 2022 Nov 30. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02824029	Population
56	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
57	NCT03734016	BeiGene. 2021 Dez 6. ClinicalTrials.gov: A Study of Zanubrutinib (BGB-3111) Versus Ibrutinib in Participants With Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03734016	Population
58	NCT03053440	BeiGene. 2022 Jul 7. ClinicalTrials.gov: A Study Comparing BGB-3111 and Ibrutinib in Participants With Waldenström's Macroglobulinemia (WM). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03053440	Population
59	NCT04116437	BeiGene. 2022 Sep 8. 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
60	NCT04939363	Bnai Zion Medical Center Tel-Aviv Sourasky Medical Center. 2021 Dez 7. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Obinutuzumab, Ibrutinib, and Venetoclax in Patients With Richter's Syndrome;. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04939363	Population
61	NCT02759016	Boehringer I. 2020 Sep 29. 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
62	NCT02997761	Brian Jonas National Cancer Institute (NCI) Pharmacoclytics LLC.University of California D. 2022 Jun 6. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib and Blinatumomab in Treating Patients With Relapsed or Refractory B Acute Lymphoblastic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02997761	Population
63	NCT03359460	Brian Jonas Pharmacoclytics LLC.Celgene National Cancer Institute (NCI) University of California D. 2021 Okt 19. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib and Lenalidomide in Treating Patients With Myelodysplastic Syndrome. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03359460	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
64	NCT02553941	Brian Jonas Pharmacy LLC. University of California D. 2022 Okt 6. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib and Azacitidine for Treatment of Higher Risk Myelodysplastic Syndrome. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02553941	Population
65	NCT02414022	Canadian Cancer Trials Group. 2022 Jun 16. ClinicalTrials.gov: Economic Analysis of Alliance A041202 CLL Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02414022	Studientyp
66	NCT02436707	Canadian Cancer Trials Group Janssen LRPAKTI. 2022 Mai 10. ClinicalTrials.gov: Novel Combination Therapy in the Treatment of Relapsed and Refractory Aggressive B-Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02436707	Population
67	NCT04994626	Cancer Institute and Hospital CAoMS. 2021 Aug 6. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib Combined With Rituximab for Treatment of Relapsed Refractory MYD88 and CD79A/B (or CD79B Alone) DLBCL Who Have Received at Least Two Prior Therapies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04994626	Population
68	NCT03535350	Case Comprehensive Cancer Center. 2022 Jul 14. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib With Radiation and Temozolomide in Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03535350	Population
69	NCT04704323	Catapult T. 2022 Sep 15. ClinicalTrials.gov: CAP-100 for Subjects With Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04704323	Population
70	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
71	NCT02406742	Celgene. 2021 Sep 20. ClinicalTrials.gov: A Phase 1/2, Open-label, Dose Finding Study to Evaluate CC-122 in Combination With Ibrutinib and Obinutuzumab in Subjects With Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02406742	Intervention
72	NCT02733042	Celgene. 2022 Feb 1. ClinicalTrials.gov: A Study to Determine Dose, Safety, and Efficacy of Durvalumab as Monotherapy and in Combination Therapy in Subjects With Lymphoma or Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02733042	Intervention
73	NCT03310619	Celgene. 2022 Okt 3. ClinicalTrials.gov: A Safety and Efficacy Trial of JCAR017 Combinations in Subjects With Relapsed/Refractory B-cell Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03310619	Population
74	NCT05610228	Centre Hospitalier Univ. 2022 Nov 9. ClinicalTrials.gov: Study of the Metabolism in the Lymphatic Niche of CLL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05610228	Population
75	NCT04263480	Christian Buske Amgen Janssen LUoU. 2022 Mrz 28. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Carfilzomib in Combination With Ibrutinib vs Ibrutinib in Waldenström's Macroglobulinemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04263480	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
76	NCT03620903	Christian Buske University of Ulm ClinAssess Zentrum für Klinische Studien Ulm Hoffmann-La Roche Johnson & Johnson. 2022 Mrz 8. ClinicalTrials.gov: Efficacy of First Line B-RI for Treatment Naive Waldenström's Macroglobulinemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03620903	Population
77	NCT03479268	City of Hope Medical Center National Cancer Institute (NCI). 2022 Mai 13. ClinicalTrials.gov: Pevonedistat and Ibrutinib in Treating Participants With Relapsed or Refractory CLL or Non-Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03479268	Population
78	NCT03440567	City of Hope Medical Center National Cancer Institute (NCI). 2022 Aug 2. 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
79	NCT02744612	City of Hope Medical Center National Cancer Institute (NCI). 2022 Sep 2. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib and Brentuximab Vedotin in Treating Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02744612	Population
80	NCT02419560	Craig Portell MAUoV. 2022 Mai 24. ClinicalTrials.gov: Optimal Dose Finding Study ABT-199 and Ibrutinib in MCL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02419560	Population
81	NCT03328078	Curis I. 2022 Nov 17. ClinicalTrials.gov: A Study of CA-4948 in Patients With Relapsed or Refractory Hematologic Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03328078	Population
82	NCT01614821	Dana-Farber Cancer Institute. 2020 Jan 21. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib (PCI-32765) in Waldenström's Macroglobulinemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01614821	Population
83	NCT03225716	Dana-Farber Cancer Institute. 2022 Jun 22. ClinicalTrials.gov: A Study of Ulocuplumab And Ibrutinib in Symptomatic Patients With Mutated CXCR4 Waldenström's Macroglobulinemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03225716	Population
84	NCT05521178	Dana-Farber Cancer Institute. 2022 Aug 30. ClinicalTrials.gov: Cardiotoxicities in Patients Receiving BTKi. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05521178	Studientyp
85	NCT02604511	Dana-Farber Cancer Institute. 2022 Sep 28. ClinicalTrials.gov: Study of Ibrutinib in Patients With Symptomatic, Previously Untreated Waldenström's Macroglobulinemia, and Impact on Tumor Genomic Evolution Using Whole Genome Sequencing. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02604511	Population
86	NCT04273139	Dana-Farber Cancer Institute. 2022 Nov 4. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib + Venetoclax in Untreated WM. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04273139	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
87	NCT02787369	Dana-Farber Cancer Institute Acetylon Pharmaceuticals Incorporated. 2022 Jun 15. ClinicalTrials.gov: ACY-1215 in Combination With BCR Pathway Inhibitors in Relapsed CLL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02787369	Population
88	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	Population
89	NCT02537613	Dana-Farber Cancer Institute Genentech I. 2022 Sep 30. ClinicalTrials.gov: A Study of Ibrutinib + Obinutuzumab in Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02537613	Population
90	NCT04421560	Dana-Farber Cancer Institute Merck Sharp & Dohme LLC. 2022 Nov 29. ClinicalTrials.gov: Pembrolizumab, Ibrutinib and Rituximab in PCNSL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04421560	Population
91	NCT02251548	Dana-Farber Cancer Institute Pharmacyclics LLC.The Leukemia and Lymphoma Society Blood Cancer Research Partnership. 2022 Okt 25. 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
92	NCT02268851	Dana-Farber Cancer Institute TG Therapeutics ITLaLSBCRP. 2022 Sep 14. 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
93	NCT03689894	Dartmouth-Hitchcock Medical Center. 2021 Okt 4. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib Plus Rituximab for cGVHD Following Allo-SCT. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03689894	Population
94	NCT03454165	Dartmouth-Hitchcock Medical Center. 2022 Aug 11. ClinicalTrials.gov: A Study of BNC105P Combined With Ibrutinib. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03454165	Population
95	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
96	NCT03919214	Duke University Duke Institute for Health Innovation. 2022 Jan 25. ClinicalTrials.gov: Hypertension Management in Cancer Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03919214	Population
97	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
98	NCT02914327	Esanex Inc.. 2018 Jul 30. ClinicalTrials.gov: Safety and Activity of SNX-5422 Plus Ibrutinib in CLL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02914327	Intervention

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
99	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
100	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
101	NCT04407845	European Georges PH. 2020 Jun 9. ClinicalTrials.gov: Atrial Fibrillation in Patients Receiving Ibrutinib. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04407845	Intervention
102	NCT05052385	European Society for Blood and Marrow Transplantation Mallinckrodt. 2022 Jun 23. ClinicalTrials.gov: ECP Combination Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05052385	Population
103	NCT03633045	Federal State Budgetary Institution. 2020 Feb 10. ClinicalTrials.gov: Observational Study of Ibrutinib Use in CLL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03633045	Intervention
104	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
105	NCT03731234	Fondazione Italiana Linfomi ONLUS Janssen-Cilag. 2022 Mrz 22. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib + R-CHOP Followed by Ibrutinib Maintenance. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03731234	Population
106	NCT04198922	Fred Hutchinson Cancer Center. 2022 Nov 28. ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib for the Treatment of Chronic Graft Versus Host Disease. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04198922	Population
107	NCT02662296	Fred Hutchinson Cancer 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
108	NCT01865617	Fred Hutchinson Cancer Center National Cancer Institute (. 2022 Mai 25. ClinicalTrials.gov: Laboratory Treated T Cells in Treating Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia, Non-Hodgkin Lymphoma, or Acute Lymphoblastic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01865617	Population
109	NCT04010968	French Innovative Leukemia Organisation AbbVie Janssen-Cilag Ltd.. 2022 Jul 27. 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	Studienstatus

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
110	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	Population
111	NCT03734198	French Innovative Leukemia Org. 2022 Jun 28. 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
112	NCT05621148	French Innovative Leukemia Org. 2022 Nov 17. ClinicalTrials.gov: REfractorinesS to Ibrutinib BTKi and Systemic Targeted Therapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05621148	Population
113	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
114	NCT02956382	Georgetown University AbbVie Pharmacyclics LLC.Hackensack Meridian Health. 2022 Jul 8. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib and Venetoclax in Relapsed and Refractory Follicular Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02956382	Population
115	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
116	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
117	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
118	NCT02863718	German CLL Study Group Janssen-Cilag Ltd.. 2022 Nov 7. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib in Previously Untreated Binet Stage A Chronic Lymphocytic Leukemia With Risk of Disease Progression. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02863718	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
119	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. 2022 Okt 19. 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
120	NCT04608318	German CLL Study Group Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland (HOVON) Nordic CLL Study Group (NCLLSG) Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK) Cancer Trials Ireland Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto (GIMEMA) Grupo Esp. 2022 Jan 24. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib Monotherapy Versus Fixed-duration Venetoclax Plus Obinutuzumab Versus Fixed-duration Ibrutinib Plus Venetoclax in Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukaemia (CLL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04608318	Studienstatus
121	NCT05360758	Grupo Argentino de Tratamiento de la Leucemia Aguda. 2022 Mai 4. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib Adapted to Response in Patients With CLL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05360758	Studientyp
122	NCT03755947	Grupo Cooperativo de Hemopatías Malignas. 2021 Feb 2. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib, Obinutuzumab and Venetoclax for Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03755947	Intervention
123	NCT02692248	Grupo España de Hematología. 2020 Aug 14. 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
124	NCT02682641	Grupo España de Hematología. 2021 Nov 4. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib in Combination With Rituximab in Patients With Indolent Clinical Forms of MCL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02682641	Population
125	NCT02232386	Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto. 2020 Okt 6. ClinicalTrials.gov: Phase 2 Study to Assess Activity & Safety of Front-line Ibrutinib + Rituximab in Unfit Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02232386	Intervention
126	NCT02388048	Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto. 2021 Sep 8. ClinicalTrials.gov: Ofatumumab & Ibrutinib + Allogeneic Bone Marrow Transplant or Consolidation in High Risk Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02388048	Intervention

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
127	NCT02582320	Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto. 2021 Sep 13. ClinicalTrials.gov: Clinical-biological Characteristics and Outcome of Chronic Lymphocytic Leukemia Under Ibrutinib-named Patient Program. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02582320	Intervention
128	NCT04640909	Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto. 2022 Jan 4. ClinicalTrials.gov: Impact of Treatment With Targeted Therapies on the Generation of CAR T Cells in CLL Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04640909	Intervention
129	NCT03528941	Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto. 2022 Mai 12. ClinicalTrials.gov: The Incidence of Hepatitis B Reactivations in Patients Affected by Chronic Lymphocytic Leukemia With Ibrutinib. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03528941	Intervention
130	NCT03136497	Hackensack Meridian Health Janssen Scientific Affairs LGI. 2022 Okt 10. 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
131	NCT02446236	Hackensack MH. 2022 Mai 5. ClinicalTrials.gov: Dose Finding Study of Ibrutinib Plus Lenalidomide / Rituximab in Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02446236	Population
132	NCT05348096	Hospital Universitario Dr.Jose E.Gonzalez. 2022 Apr 27. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Low-dose Ibrutinib and Itraconazole in Chronic Graft Versus Host Disease. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05348096	Population
133	NCT04514393	Huiqiang HG. 2022 Apr 7. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib With Methotrexate and Temozolomide for Patients With Newly Diagnosed Primary CNS Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04514393	Population
134	NCT02943473	Icahn School of Medicine at Mount Sinai Pharmacyclics LLC.. 2020 Dez 16. ClinicalTrials.gov: Study on the Effect of Ibrutinib on High Risk Smoldering Multiple Myeloma Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02943473	Population
135	NCT03424122	Incyte Corporation. 2022 Jun 29. 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
136	NCT03235544	Incyte Corporation. 2022 Jul 13. ClinicalTrials.gov: A Study of INCB050465 in Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma Previously Treated With or Without a Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03235544	Population
137	NCT03144674	Incyte Corporation. 2022 Jul 29. ClinicalTrials.gov: A Study of INCB050465 in Subjects With Relapsed or Refractory Marginal Zone Lymphoma (CITADEL-204). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03144674	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
138	NCT04509700	Incyte Corporation. 2022 Nov 14. ClinicalTrials.gov: Rollover Study to Provide Continued Treatment for Participants With B-Cell Malignancies Previously Enrolled in Studies of Parsaclisib (INCB050465). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04509700	Population
139	NCT02760485	Incyte Corporation. 2022 Nov 15. 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
140	NCT03112603	Incyte Corporation. 2022 Dez 1. 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
141	NCT04685915	Inhye Ahn MBDCI. 2022 Nov 18. ClinicalTrials.gov: Copanlisib Plus Ibrutinib or Acalabrutinib in R/R CLL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04685915	Population
142	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	Population
143	NCT04446962	Institut Curie National Cancer Institute. 2022 Dez 1. ClinicalTrials.gov: LOC-R01 Study of Lenalidomide and Ibrutinib in Association With Rituximab-Methotrexate Procarbazine Vincristin (R-MPV). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04446962	Population
144	NCT03469895	Institut Paoli-Calmettes CHU de Reims. 2018 Mrz 19. ClinicalTrials.gov: Autoimmune Cytopenia and BcR Inhibitors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03469895	Population
145	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
146	NCT04398459	Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital. 2022 Aug 29. ClinicalTrials.gov: The Safety and Efficacy of Ibrutinib in Refractory/Relapsed Autoimmune Hemolytic Anemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04398459	Population
147	NCT04992377	Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital Xian-Janssen Pharmaceutical Ltd.. 2021 Aug 5. ClinicalTrials.gov: R-EPOCH in Combination With Ibrutinib for Patients With Classical RT of CLL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04992377	Intervention
148	NCT03697512	International Extranodal Lymphoma Study Group (. 2022 Nov 7. ClinicalTrials.gov: MALIBU Trial - Combination of Ibrutinib and Rituximab in Untreated Marginal Zone Lymphomas. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03697512	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
149	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
150	NCT04155710	Iovance Biotherapeutics I. 2022 Feb 2. ClinicalTrials.gov: Study of Autologous Peripheral Blood Lymphocytes in the Treatment of Patients With CLL or SLL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04155710	Population
151	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
152	NCT04852692	Janssen Korea L. 2022 Dez 2. ClinicalTrials.gov: A Study to Investigate the Comparative Effectiveness of Ibrutinib in Steroid Dependent/Refractory cGVHD Participants. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04852692	Population
153	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
154	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
155	NCT03474679	Janssen Pharmaceutical KK. 2022 Jan 3. 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
156	NCT04062448	Janssen Pharmaceutical KK. 2022 Dez 1. ClinicalTrials.gov: A Study of Ibrutinib in Combination With Rituximab, in Japanese Participants With Waldenström's Macroglobulinemia (WM). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04062448	Population
157	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
158	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
159	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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
160	NCT01767948	Janssen Research & Development L. 2014 Okt 7. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Pharmacokinetics of PCI-32765 in Participants With Varying Degrees of Hepatic Impairment. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01767948	Population
161	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
162	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
163	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
164	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
165	NCT02877225	Janssen Research & Development L. 2017 Mrz 10. ClinicalTrials.gov: Study to Assess the Bioequivalence of Ibrutinib 140 Milligram (mg) Tablet to 140 mg IMBRUVICA Capsule. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02877225	Population
166	NCT02381080	Janssen Research & Development L. 2017 Jun 26. ClinicalTrials.gov: Interaction Study of Ibrutinib and Cytochrome P450 (CYP) 3A Inhibitors in Participants With B-cell Malignancy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02381080	Intervention
167	NCT02743546	Janssen Research & Development L. 2017 Nov 24. ClinicalTrials.gov: Study of the Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Efficacy of Duvortuzumab (JNJ-64052781) Plus Ibrutinib in Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02743546	Intervention
168	NCT02841150	Janssen Research & Development L. 2018 Mrz 29. ClinicalTrials.gov: Study to Assess the Bioequivalence of Ibrutinib 560- Milligram (mg) Tablet to Four 140 -mg IMBRUVICA Capsules. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02841150	Population
169	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
170	NCT04042376	Janssen Research & Development L. 2022 Dez 2. 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
171	NCT04876092	Janssen Research & Development L. 2022 Dez 2. ClinicalTrials.gov: A Study of the MALT1 Inhibitor JNJ-67856633 and Ibrutinib in Combination in B-cell NHL and CLL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04876092	Intervention
172	NCT02329847	Janssen Research & Development LBS. 2022 Apr 22. 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
173	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
174	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
175	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
176	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
177	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
178	NCT01569750	Janssen Research & Development LPL. 2017 Aug 22. ClinicalTrials.gov: A Study Combining Ibrutinib With Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone in Patients With CD20-Positive B-Cell Non Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01569750	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
179	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
180	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
181	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
182	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
183	NCT01776840	Janssen Research & Development LPL. 2022 Nov 7. 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
184	NCT01804686	Janssen Research & Development LPL. 2022 Dez 2. ClinicalTrials.gov: A Long-term Extension Study of PCI-32765 (Ibrutinib). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01804686	Intervention
185	NCT02703272	Janssen Research & Development LPL. 2022 Dez 2. 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
186	NCT05564052	Janssen Research & Development LPL. 2022 Dez 2. ClinicalTrials.gov: A Study of Ibrutinib With Rituximab in Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05564052	Population
187	NCT01974440	Janssen Research & Development LPL. 2022 Dez 2. 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

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
188	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
189	NCT02559583	Janssen-Cilag Ltd.. 2016 Jul 20. ClinicalTrials.gov: Observational Study in Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL), Multiple Myeloma (MM) and Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL) in Latin America. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02559583	Studientyp
190	NCT03425591	Janssen-Cilag Ltd.. 2022 Okt 6. 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	Intervention
191	NCT03720561	Janssen-Cilag S. 2022 Jan 3. 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
192	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
193	NCT04771507	Jeanette Lundin Karolinska University Hospital. 2021 Feb 25. ClinicalTrials.gov: A Pilot Study on Intermittent Ibrutinib in Patients With Advanced-phase Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04771507	Intervention
194	NCT04439006	Jennifer Woyach Janssen Scientific Affairs LOSUCCC. 2022 Feb 28. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib for the Treatment of COVID-19 in Patients Requiring Hospitalization. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04439006	Population
195	NCT02303392	Jennifer Woyach Karyopharm Therapeutics Inc Ohio State University Comprehensive Cancer Center. 2022 Mai 2. 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
196	NCT03447808	Jennifer Woyach Ohio State University Comprehensive Cancer Center. 2022 Aug 23. ClinicalTrials.gov: Daratumumab and Ibrutinib in Treating Patients With Symptomatic Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03447808	Intervention
197	NCT02518555	Jennifer Woyach Pharmacyclics LLC.Ohio State University Comprehensive Cancer Center. 2022 Feb 28. 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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
198	NCT03476655	Johnson & Johnson Private Limited. 2020 Aug 7. 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
199	NCT03190330	Johnson & Johnson Private Limited. 2022 Dez 2. 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
200	NCT04115059	Jorge JC. 2022 Mrz 24. ClinicalTrials.gov: Dasatinib In Waldenström Macroglobulinemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04115059	Population
201	NCT04450173	Joseph Tuscano National Cancer Institute (NCI) Pharmacyclics LLC.Genentech IUoCD. 2022 Okt 26. ClinicalTrials.gov: Obinutuzumab, Ibrutinib, and Venetoclax for the Treatment of Previously Untreated Stage II-IV Follicular Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04450173	Population
202	NCT03153202	Joshua Brody Merck Sharp & Dohme LLC Icahn School of Medicine at Mount Sinai. 2022 Aug 24. ClinicalTrials.gov: Study to Evaluate the Safety and Preliminary Efficacy of Ibrutinib and Pembrolizumab in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) or Mantle Cell Lymphoma (MCL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03153202	Intervention
203	NCT03331198	Juno T. 2022 Nov 25. 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
204	NCT01589302	Kami Maddocks MOSUCCC. 2022 Jul 14. 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
205	NCT01479842	Kami Maddocks MPLOSUCCC. 2022 Jun 30. ClinicalTrials.gov: Rituxan/Bendamustine/PCI-32765 in Relapsed DLBCL, MCL, or Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01479842	Population
206	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
207	NCT04607772	Karyopharm Therapeutics Inc. 2022 Aug 31. ClinicalTrials.gov: Study of Selinexor in Combination With Backbone Treatments or Novel Therapies In Participants With Relapsed or Refractory (RR) Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04607772	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
208	NCT03943342	Kerry Rogers Janssen Research & Development LOSUCCC. 2021 Nov 5. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib and Venetoclax in Treating Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia After Ibrutinib Resistance. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03943342	Population
209	NCT02427451	Kerry Rogers Ohio State University Comprehensive Cancer Center. 2022 Nov 17. 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
210	NCT03624036	Kite AGCG. 2022 Nov 1. ClinicalTrials.gov: Safety and Tolerability of Brexucabtagene Autoleucel (KTE-X19) in Adults With Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia and Small Lymphocytic Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03624036	Population
211	NCT03740529	Loxo Oncology IELaC. 2022 Aug 17. ClinicalTrials.gov: A Study of Oral LOXO-305 in Patients With Previously Treated CLL/SLL or NHL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03740529	Population
212	NCT05254743	Loxo Oncology IELaC. 2022 Nov 14. ClinicalTrials.gov: A Study of Pirtobrutinib (LOXO-305) Versus Ibrutinib in Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)/Small Lymphocytic Lymphoma (SLL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05254743	Population
213	NCT04662255	Loxo Oncology IELaC. 2022 Nov 14. ClinicalTrials.gov: Study of BTK Inhibitor LOXO-305 Versus Approved BTK Inhibitor Drugs in Patients With Mantle Cell Lymphoma (MCL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04662255	Population
214	NCT04666038	Loxo Oncology IELaC. 2022 Nov 14. ClinicalTrials.gov: Study of LOXO-305 Versus Investigator's Choice (IdelaR or BR) in Patients With Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)/Small Lymphocytic Lymphoma (SLL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04666038	Population
215	NCT02689869	Ludwig-Maximilians - University of Munich Hoffmann-La Roche Janssen-Cilag. 2021 Mai 7. ClinicalTrials.gov: Combination of PCI-32765 With Obinutuzumab in Untreated Follicular Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02689869	Population
216	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
217	NCT02562898	Margaret Tempero Stand Up To Cancer Lustgarten Foundation University of California SF. 2021 Mai 6. 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
218	NCT02874404	Matthew Lunning DNCINuN. 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
219	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
220	NCT02332980	Mayo Clinic National Cancer Institute (. 2021 Aug 17. 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
221	NCT03021460	Mayo Clinic National Cancer Institute (. 2022 Mrz 14. 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
222	NCT04230304	Mayo Clinic National Cancer Institute (. 2022 Mrz 24. ClinicalTrials.gov: Daratumumab and Ibrutinib for the Treatment of Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia, DIRECT Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04230304	Population
223	NCT03015792	Mayo Clinic National Cancer Institute (. 2022 Mrz 24. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib, Lenalidomide, and Dexamethasone in Treating Patients With Multiple Myeloma Ineligible for Transplant. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03015792	Population
224	NCT02649387	Mayo Clinic National Cancer Institute (. 2022 Mrz 28. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib in Treating Minimal Residual Disease in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia After Front-Line Therapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02649387	Population
225	NCT03506373	Mayo Clinic National Cancer Institute (. 2022 Okt 10. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib and Ixazomib Citrate in Treating Patients With Newly Diagnosed, Relapsed or Refractory Waldenstrom Macroglobulinemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03506373	Population
226	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
227	NCT04016636	Mela Osorio Maria Jose Janssen-Cilag Ltd.. 2022 Mai 9. 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
228	NCT03295240	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2022 Feb 7. ClinicalTrials.gov: The Study of Bendamustine, Rituximab, Ibrutinib, and Venetoclax in Relapsed, Refractory Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03295240	Population
229	NCT04694560	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2022 Mrz 18. ClinicalTrials.gov: A Time-Limited Approach to Treatment With Ibrutinib for Chronic Lymphocytic Leukemia and Small Lymphocytic Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04694560	Intervention
230	NCT03877055	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2022 Apr 15. ClinicalTrials.gov: A Study of Copanlisib and Ibrutinib in Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03877055	Population
231	NCT03581942	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2022 Jul 28. ClinicalTrials.gov: Copanlisib With Ibrutinib for Patients With Recurrent/ Refractory Primary Central Nervous System Lymphoma (PCNSL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03581942	Population
232	NCT03703167	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2022 Aug 12. 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
233	NCT02756247	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2022 Okt 10. ClinicalTrials.gov: A Clinical Trial of Buparlisib and Ibrutinib in Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02756247	Population
234	NCT04212013	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2022 Nov 30. ClinicalTrials.gov: A Study of Ibrutinib With Rituximab in People With Untreated Marginal Zone Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04212013	Population
235	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
236	NCT03939182	Memorial Sloan Kettering Cancer Center Janssen Scientific Affairs LXPI. 2022 Aug 12. ClinicalTrials.gov: Abexinostat and Ibrutinib in Diffuse Large B-cell Lymphoma and Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03939182	Population
237	NCT02309580	Memorial Sloan Kettering Cancer Center Ohio State University Pharmacocyclics LLC.Janssen Biotech I. 2022 Nov 10. ClinicalTrials.gov: Study of Ibrutinib in Relapsed and Refractory T-cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02309580	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
238	NCT02315326	Memorial Sloan Kettering Cancer Center Pharmacyclics LLC.Janssen Biotech I. 2022 Jun 7. ClinicalTrials.gov: Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, Ibrutinib, in Patients With Newly Diagnosed or Refractory/Recurrent Primary Central Nervous System Lymphoma (PCNSL) and Refractory/Recurrent Secondary Central Nervous System Lymphoma (SCNSL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02315326	Population
239	NCT03684980	Memorial Sloan Kettering Cancer Center University of Alabama at Birmingham. 2022 Nov 2. ClinicalTrials.gov: LTA Pilot Study of Glucarpidase in Patients With Central Nervous System Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03684980	Population
240	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
241	NCT03422393	Michael Choi Pharmacyclics LLC.University of California SD. 2021 Mai 10. ClinicalTrials.gov: Venetoclax With High-dose Ibrutinib for CLL Progressing on Single Agent Ibrutinib. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03422393	Population
242	NCT02954406	Millennium Pharmaceuticals I. 2022 Feb 18. 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
243	NCT02639910	MorphoSys AG. 2021 Dez 20. 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
244	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
245	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
246	NCT03569137	Nantes University Hospital Vendee Departmental hospital center. 2018 Jun 26. ClinicalTrials.gov: Post-Ibrutinib Colitis and Intestinal Microbiota. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03569137	Population
247	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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
248	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
249	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
250	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
251	NCT03737981	National Cancer Institute (. 2022 Jul 20. 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
252	NCT01849263	National Cancer Institute (. 2022 Jul 28. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01849263	Population
253	NCT01955499	National Cancer Institute (. 2022 Jul 29. ClinicalTrials.gov: Lenalidomide and Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01955499	Population
254	NCT01841723	National Cancer Institute (. 2022 Aug 12. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed Hairy Cell Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01841723	Population
255	NCT02159755	National Cancer Institute (. 2022 Sep 16. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib and Palbociclib in Treating Patients With Previously Treated Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02159755	Population
256	NCT02581930	National Cancer Institute (. 2022 Sep 21. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib in Treating Patients With Refractory Metastatic Cutaneous Melanoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02581930	Population
257	NCT02160015	National Cancer Institute (. 2022 Sep 21. 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
258	NCT02048813	National Cancer Institute (. 2022 Sep 26. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib and Rituximab Compared With Fludarabine Phosphate, Cyclophosphamide, and Rituximab in Treating Patients With Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02048813	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
259	NCT01886859	National Cancer Institute (. 2022 Sep 26. 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
260	NCT01886872	National Cancer Institute (. 2022 Sep 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
261	NCT03220022	National Cancer Institute (. 2022 Nov 3. 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
262	NCT03701282	National Cancer Institute (. 2022 Nov 17. ClinicalTrials.gov: Assessing the Ability of Combination Treatment With Venetoclax to Permit Time Limited Therapy in Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03701282	Intervention
263	NCT04840602	National Cancer Institute (. 2022 Nov 17. ClinicalTrials.gov: Testing the Addition of a New Drug, Venetoclax, to the Usual Treatment (Ibrutinib and Rituximab) for Waldenström's Macroglobulinemia/Lymphoplasmacytic Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04840602	Population
264	NCT02443077	National Cancer Institute (. 2022 Nov 25. 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
265	NCT01829568	National Cancer Institute (NCI) Celgene Corporation. 2022 Aug 12. ClinicalTrials.gov: Rituximab, Lenalidomide, and Ibrutinib in Treating Patients With Previously Untreated Stage II-IV Follicular Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01829568	Population
266	NCT03223610	National Cancer Institute (NCI) National Institutes of Health Clinical Center (CC). 2022 Okt 5. ClinicalTrials.gov: Venetoclax, Ibrutinib, Prednisone, Obinutuzumab, and Revlimid (ViPOR) in Relapsed/Refractory B-cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03223610	Population
267	NCT04739813	National Cancer Institute (NCI) National Institutes of Health Clinical Center (CC). 2022 Okt 21. ClinicalTrials.gov: Venetoclax, Ibrutinib, Prednisone, Obinutuzumab, and Revlimid in Combination With Polatuzumab (ViPOR-P) in Relapsed/Refractory B-cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04739813	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
268	NCT02203526	National Cancer Institute (NCI) National Institutes of Health Clinical Center (CC). 2022 Nov 2. 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
269	NCT03964090	National Cancer Institute (NCI) National Institutes of Health Clinical Center (CC). 2022 Nov 14. 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
270	NCT05211336	National Cancer Institute (NCI) National Institutes of Health Clinical Center (CC). 2022 Nov 18. ClinicalTrials.gov: Venetoclax, Ibrutinib, Prednisone, Obinutuzumab, and Revlimid With Nivolumab (VIPOR-Nivo) for Diffuse Large B-cell Lymphoma Involving the Central Nervous System. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05211336	Population
271	NCT04294641	National Cancer Institute (NCI) National Institutes of Health Clinical Center (CC). 2022 Dez 2. ClinicalTrials.gov: Front Line Ibrutinib for Newly Diagnosed Chronic Graft-Versus Host Disease. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04294641	Population
272	NCT01500733	National Heart LaBINNIoHCCC. 2021 Dez 6. ClinicalTrials.gov: PCI-32765 for Special Cases of Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01500733	Intervention
273	NCT03702231	National Heart LaBINNIoHCCC. 2022 Jan 14. 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
274	NCT03685708	National Heart LaBINNIoHCCC. 2022 Feb 8. 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
275	NCT04209621	National Heart LaBINNIoHCCC. 2022 Mrz 9. ClinicalTrials.gov: Duvelisib for Ibrutinib-Resistant Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04209621	Population
276	NCT02514083	National Heart LaBINNIoHCCC. 2022 Mrz 22. ClinicalTrials.gov: A Phase II Study Using Ibrutinib and Short-Course Fludarabine in Treatment-Naive CLL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02514083	Intervention
277	NCT03204188	National Heart LaBINNIoHCCC. 2022 Aug 3. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib, Fludarabine, and Pembrolizumab in High-Risk or Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03204188	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
278	NCT04522284	National University Hospital ST. 2022 Jan 5. ClinicalTrials.gov: PRECISE CURATE.AI Pilot Clinical Trial. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04522284	Population
279	NCT05214183	Nordic Lymphoma Group. 2022 Feb 14. ClinicalTrials.gov: Acalabrutinib and Rituximab in Elderly Patients With Untreated Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05214183	Population
280	NCT04235036	Northside Hospital I. 2022 Okt 20. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib and Rituxan for Chronic GVHD. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04235036	Population
281	NCT03145480	Northwell Health Pharmacyclics LLC. 2019 Feb 21. ClinicalTrials.gov: Study of Ibrutinib & Obinutuzumab With/Without CHOP for Richter's Transformation or Richter's Syndrome Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03145480	Population
282	NCT02242097	Northwestern University Janssen Scientific Affairs LNCIN. 2021 Mai 3. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib After Intensive Induction in Treating Patients With Previously Untreated Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02242097	Population
283	NCT03960840	Novartis PN. 2022 Feb 28. ClinicalTrials.gov: CD19-specific CAR-T Cells in CLL/SLL and DLBCL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03960840	Intervention
284	NCT03400176	Novartis PN. 2022 Mai 19. ClinicalTrials.gov: VAY736 in Combination With Ibrutinib in Patients With CLL on Ibrutinib. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03400176	Population
285	NCT03876028	Novartis PN. 2022 Aug 5. ClinicalTrials.gov: Study of Tisagenlecleucel in Combination With Ibrutinib in r/r Diffuse Large B-cell Lymphoma Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03876028	Population
286	NCT03570892	Novartis PN. 2022 Nov 2. ClinicalTrials.gov: Tisagenlecleucel in Adult Patients With Aggressive B-cell Non-Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03570892	Population
287	NCT02940301	Ohio State University Comprehensive Cancer Center. 2021 Mrz 26. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib and Nivolumab in Treating Patients With Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02940301	Population
288	NCT03513562	Ohio State University Comprehensive Cancer Center. 2022 Apr 15. ClinicalTrials.gov: Venetoclax and Ibrutinib in Treating in Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia and Ibrutinib Resistance Mutations. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03513562	Population
289	NCT02005289	Ohio State University Comprehensive Cancer Center MorphoSys AG. 2022 Feb 28. 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

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
290	NCT03525925	Ohio State University Comprehensive Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2021 Feb 24. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib and Nivolumab in Treating Participants With Metastatic Solid Tumors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03525925	Population
291	NCT02736617	OHSU Knight Cancer Institute Genentech IOHaSU. 2022 Jan 5. ClinicalTrials.gov: Obinutuzumab in Combination With Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02736617	Population
292	NCT02827617	Oncology Institute of Southern Switzerland. 2022 Apr 20. 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	Population
293	NCT05431179	Oncternal Therapeutics I. 2022 Jun 24. ClinicalTrials.gov: A Study of Zilovertamab and Ibrutinib in Patients With Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05431179	Population
294	NCT03088878	Oncternal Therapeutics ICIfRMCUoCSDPL. 2022 Jun 22. ClinicalTrials.gov: A Study of Cirmtuzumab and Ibrutinib in Patients With B-Cell Lymphoid Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03088878	Intervention
295	NCT04758975	Paolo Ghia IRCCS San Raffaele. 2022 Apr 5. ClinicalTrials.gov: Venetoclax, Rituximab and Ibrutinib in TN Patients With CLL Undetectable Minimal Residual Disease (uMRD) in Treatment-naïve Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04758975	Intervention
296	NCT04754035	Paolo Ghia IRCCS San Raffaele. 2022 Apr 11. ClinicalTrials.gov: Clinical Study With Ibrutinib and Venetoclax for Patients With Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04754035	Population
297	NCT04908228	Paolo Ghia IRCCS San Raffaele. 2022 Apr 11. ClinicalTrials.gov: Fixed-duration Therapy With Ibrutinib and Obinutuzumab (GA-101) in Treatment-naïve Patients With CLL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04908228	Intervention
298	NCT05491044	Peking University People's Hospital. 2022 Aug 8. ClinicalTrials.gov: A Study of Orelabrutinib in CLL/SLL Patients Who Are Slowly Responding to Ibrutinib. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05491044	Intervention
299	NCT05495828	Peking University People's Hospital. 2022 Aug 10. ClinicalTrials.gov: Orelabrutinib Therapy in Patients With r/r B-cell Lymphoma Intolerant to Other Bruton Tyrosine Kinase Inhibitors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05495828	Population
300	NCT02757040	Peking University People's Hospital Beijing Hospital. 2016 Apr 29. ClinicalTrials.gov: Combination of Ibrutinib and As2O3 in the Treatment of CLL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02757040	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
301	NCT05406154	Peking University Third Hospital Peking Union Medical College Hospital The Second Affiliated Hospital of Dalian Medical University Peking University First Hospital Beijing Tongren Hospital Beijing Hospital Beijing Tsinghua Changgeng Hospital China-Japan. 2022 Jun 6. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib Combined With Bendamustine and Rituximab in Newly Diagnosed Mantle Cell Lymphoma Patients Who Aged > 65 Years. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05406154	Population
302	NCT05429918	Peking University Third Hospital The Second Affiliated Hospital of Dalian Medical University Peking University First Hospital Beijing Hospital Beijing Tsinghua Changgeng Hospital China-Japan Friendship Hospital Chinese PLA General Hospital First Affiliate. 2022 Jun 23. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib Combined With R-CHOP/R-DHAP in Newly Diagnosed Mantle Cell Lymphoma Patients Who Aged ≥65 Years. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05429918	Population
303	NCT02471391	Peter MacCallum Cancer Centre. 2022 Mai 5. ClinicalTrials.gov: ABT-199 & Ibrutinib in Mantle Cell Lymphoma (AIM). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02471391	Population
304	NCT04234061	Peter MacCallum Cancer Centre. 2022 Nov 7. 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
305	NCT03280160	PETHEMA Foundation. 2022 Sep 16. ClinicalTrials.gov: Protocol GELLC-7: Ibrutinib Followed by Ibrutinib Consolidation in Combination With Ofatumumab. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03280160	Population
306	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
307	NCT01105247	Pharmacyclics LLC. 2014 Mrz 31. ClinicalTrials.gov: Safety of PCI-32765 in Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01105247	Intervention
308	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
309	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
310	NCT02351037	Pharmacyclics LLC. 2018 Aug 14. ClinicalTrials.gov: Study of Ibrutinib in Subjects With Acute Myeloid Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02351037	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
311	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
312	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
313	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
314	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
315	NCT02264574	Pharmacyclics LLC. 2020 Sep 21. ClinicalTrials.gov: A Multi-Center Study of Ibrutinib in Combination With Obinutuzumab Versus Chlorambucil in Combination With Obinutuzumab in Patients With Treatment naïve Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) or Small Lymphocytic Lymphoma (SLL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02264574	Intervention
316	NCT02436668	Pharmacyclics LLC. 2020 Dez 30. 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
317	NCT01962792	Pharmacyclics LLC. 2021 Dez 21. ClinicalTrials.gov: Study of BTK Inhibitor, Ibrutinib in Combination With Carfilzomib in Subjects With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01962792	Population
318	NCT02947347	Pharmacyclics LLC. 2022 Sep 9. ClinicalTrials.gov: Study of Ibrutinib and Rituximab in Treatment Naïve Follicular Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02947347	Population
319	NCT02599324	Pharmacyclics LLC. 2022 Okt 26. ClinicalTrials.gov: Study to Evaluate Ibrutinib Combination Therapy in Patients With Selected Gastrointestinal and Genitourinary Tumors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02599324	Population
320	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
321	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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
322	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
323	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
324	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
325	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
326	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
327	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
328	NCT02165397	Pharmacyclics LLC.Janssen Research & Development L. 2021 Mrz 3. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib With Rituximab in Adults With Waldenström's Macroglobulinemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02165397	Population
329	NCT02910583	Pharmacyclics LLC.Janssen Research & Development L. 2022 Feb 18. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib Plus Venetoclax in Subjects With Treatment-naive Chronic Lymphocytic Leukemia /Small Lymphocytic Lymphoma (CLL/SLL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02910583	Vergleichstherapie
330	NCT02959944	Pharmacyclics LLC.Janssen Research & Development L. 2022 Feb 22. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib in Combination With Corticosteroids vs Placebo in Combination With Corticosteroids in Participants With New Onset Chronic Graft Versus Host Disease (cGVHD). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02959944	Population
331	NCT01724346	Pharmacyclics LLC.Janssen Research & Development L. 2022 Jul 18. 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	Intervention

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
332	NCT03790332	Pharmacyclics LLC.Janssen Research & Development L. 2022 Jul 18. 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
333	NCT03112174	Pharmacyclics LLC.Janssen Research & Development L. 2022 Sep 10. ClinicalTrials.gov: Study of Ibrutinib Combined With Venetoclax in Subjects With Mantle Cell Lymphoma (SYMPATICO). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03112174	Population
334	NCT02077166	Pharmacyclics LLC.Janssen Research & Development LCC. 2022 Feb 4. 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
335	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
336	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
337	NCT03229200	Pharmacyclics Switzerland GmbH Janssen Biotech Ii&J. 2022 Nov 23. ClinicalTrials.gov: Extended Treatment Protocol for Subjects Continuing to Benefit From Ibrutinib. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03229200	Intervention
338	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
339	NCT03323151	PrECOG LLCT. 2022 Nov 21. ClinicalTrials.gov: A Study of Ixazomib and Ibrutinib in Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03323151	Population
340	NCT03129828	Prof.Dr.Clemens Schmitt Charite University BGJL. 2022 Aug 11. 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	Intervention
341	NCT02623010	Rabin Medical Center. 2022 Mai 10. ClinicalTrials.gov: Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor Ibrutinib as Maintenance Treatment in Elderly Patients With Primary CNS Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02623010	Population
342	NCT02927964	Robert Lowsky Janssen LNCINTLaLSRTFSU. 2022 Jun 16. 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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
343	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
344	NCT02267590	Royal Marsden NHS Foundation Trust University Hospital Plymouth NHS Trust Cambridge University Hospitals NHS Foundation Trust. 2014 Okt 17. ClinicalTrials.gov: Tissue Collection for Biomarkers Determining Resistance to Ibrutinib. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02267590	Population
345	NCT04025593	Ruijin H. 2020 Nov 19. ClinicalTrials.gov: Biomarker Guided Treatment in DLBCL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04025593	Population
346	NCT03949062	Ruijin H. 2021 Feb 17. ClinicalTrials.gov: Study Evaluating the Safety and Efficacy of iR2 in Untreated and Unfit Elderly Patients With DLBCL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03949062	Population
347	NCT04061850	Samsung Medical Center. 2020 Okt 22. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib for Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04061850	Population
348	NCT02670616	Samsung Medical Center. 2020 Okt 22. 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
349	NCT04129710	Second Affiliated Hospital SoMZURHTFAHoNUFMUHRHSTRHSPHC. 2021 Jul 16. 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
350	NCT03370185	SecuraBio. 2021 Mrz 17. ClinicalTrials.gov: Phase 2 Study of Duvelisib in Previously Treated Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia /Small Lymphocytic Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03370185	Population
351	NCT03198026	Sidney Kimmel Cancer Center at Thomas Jefferson University Genentech IPLTJU. 2022 Okt 3. ClinicalTrials.gov: Obinutuzumab and Ibrutinib as Front Line Therapy in Treating Patients With Indolent Non-Hodgkin's Lymphomas. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03198026	Population
352	NCT02955628	Singapore General Hospital Janssen L. 2017 Feb 14. ClinicalTrials.gov: RICE-ibrutinib in Relapsed DLBCL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02955628	Population
353	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

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
354	NCT03045328	Steven E.Coutre Stanford University. 2021 Sep 29. ClinicalTrials.gov: Venetoclax and Ibrutinib in Patients With Relapsed/Refractory CLL or SLL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03045328	Population
355	NCT03226301	Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland Nordic CLL Study Group. 2022 Aug 2. ClinicalTrials.gov: A Prospective, Multicenter, Phase-II Trial of Ibrutinib Plus Venetoclax in Patients With Creatinine Clearance >= 30 ml/Min Who Have Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (RR-CLL) With or Without TP53 Aberrations. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03226301	Population
356	NCT04639362	Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland Nordic Lymphoma Group. 2021 Aug 23. ClinicalTrials.gov: CLL Induction Treatment With Venetoclax and Ibrutinib, Followed by Ibrutinib and Obinutuzumab in Patients With MRD. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04639362	Intervention
357	NCT02352558	Sumitomo Pharma Oncology I. 2022 Apr 5. ClinicalTrials.gov: A Study of BBI608 in Adult Patients With Advanced, Refractory Hematologic Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02352558	Population
358	NCT03572634	Sumitomo Pharma Oncology I. 2022 Apr 6. 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
359	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
360	NCT03708003	Swiss Group for Clinical Cancer Research. 2022 Mrz 11. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib lead-in Followed by Venetoclax Plus Ibrutinib in Patients With RR CLL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03708003	Population
361	NCT02356458	Swiss Group for Clinical Cancer Research European Mantle Cell Lymphoma Network. 2022 Mrz 11. ClinicalTrials.gov: Combination of Ibrutinib and Bortezomib to Treat Patients With Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02356458	Population
362	NCT02451111	Swiss Group for Clinical Cancer Research Nordic Lymphoma Group. 2022 Jul 5. ClinicalTrials.gov: Rituximab With or Without Ibrutinib for Patients With Advanced Follicular Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02451111	Population
363	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
364	NCT02301156	TG Therapeutics I. 2022 Mai 20. ClinicalTrials.gov: Ublituximab in Combination With Ibrutinib Versus Ibrutinib Alone in Participants With Previously Treated High-Risk Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02301156	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
365	NCT02742090	TG Therapeutics I. 2022 Jun 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
366	NCT02013128	TG Therapeutics I. 2022 Okt 24. ClinicalTrials.gov: Ublituximab + Ibrutinib in Select B-cell Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02013128	Intervention
367	NCT04016805	TG Therapeutics I. 2022 Nov 21. ClinicalTrials.gov: Study to Assess the Efficacy and Safety of Ublituximab and Umbralisib in Subjects With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Currently Treated With Ibrutinib, Acalabrutinib or Venetoclax. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04016805	Population
368	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
369	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	Intervention
370	NCT02542514	The Lymphoma Academic Research Org. 2022 Apr 14. ClinicalTrials.gov: Study of Ibrutinib in Patients With Relapsed or Refractory Primary Central Nervous Lymphoma or Intraocular Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02542514	Population
371	NCT04802590	The Lymphoma Academic Research Organisation Institute of Cancer Research UK. 2022 Mrz 18. ClinicalTrials.gov: Study of Ibrutinib + CD20 Antibody and Venetoclax in Patients With Untreated Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04802590	Population
372	NCT02991638	The University of Hong Kong Janssen L. 2018 Apr 12. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Ibrutinib in Patients With CLL and Other Indolent B-cell Lymphomas Who Are Chronic Hepatitis B Virus Carriers or Occult Hepatitis B Virus Carriers. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02991638	Population
373	NCT05106296	Theodore S.Johnson Augusta University. 2022 Apr 1. ClinicalTrials.gov: Chemo-immunotherapy Using Ibrutinib Plus Indoximod for Patients With Pediatric Brain Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05106296	Population
374	NCT04548648	UNC Lineberger Comprehensive Cancer Center. 2022 Mrz 25. ClinicalTrials.gov: A Pilot Study of Acalabrutinib in Relapsed/Refractory Primary and Secondary CNS Lymphomas. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04548648	Population
375	NCT04061512	University College L.J.L. 2020 Dez 17. 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

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
376	NCT03751410	University Hospital. 2018 Dez 19. ClinicalTrials.gov: Chronic Ibrutinib Therapy Effect on Left Atrial Function. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03751410	Intervention
377	NCT03399513	University Hospital Muenster Janssen-Cilag. 2022 Mai 25. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib and Standard Immuno-Chemotherapy in Younger, High-Risk Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03399513	Population
378	NCT02824159	University Hospital T. 2020 Dez 28. ClinicalTrials.gov: Association Between Side Effects Occurrence and Concentrations of Ibrutinib and Idelalisib. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02824159	Intervention
379	NCT04985214	University Hospital T. 2022 Apr 29. ClinicalTrials.gov: Assessment of the Quality of Life of Patients With Lymphomas Treated With Oral Therapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04985214	Intervention
380	NCT05350826	University Hospital T. 2022 Aug 1. ClinicalTrials.gov: Evaluation of the Ambulatory Medical Assistance Nurse Program in Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05350826	Intervention
381	NCT04688385	University Hospital Tuebingen. 2022 Nov 3. ClinicalTrials.gov: Personalized Multi-peptide Vaccination in CLL Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04688385	Intervention
382	NCT02899078	University of California DPL. 2022 Feb 10. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib and Nivolumab in Treating Patients With Previously-Treated Metastatic Kidney Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02899078	Population
383	NCT03646461	University of California SDPL. 2022 Jan 13. ClinicalTrials.gov: Trial of Ibrutinib Combined With Nivolumab or Cetuximab to Treat Recurrent/Metastatic HNSCC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03646461	Population
384	NCT02315768	University of California SDPL. 2022 Jul 5. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib in Combination With GA101 (Obinutuzumab) in Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02315768	Intervention
385	NCT02626884	University of Cologne. 2021 Apr 8. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib in Relapsed Nodular Lymphocyte-predominant Hodgkin Lymphoma (NLPHL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02626884	Population
386	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
387	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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
388	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
389	NCT02758665	University of Ulm German CLL Study Group Roche Pharma AG Janssen-Cilag Ltd. AbbVie. 2021 Okt 5. ClinicalTrials.gov: Trial of Ibrutinib Plus Venetoclax Plus Obinutuzumab in Patients With CLL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02758665	Intervention
390	NCT05099471	University of Ulm Institute for Medical Informatics BaEUoMZfKSUAPUHCK. 2022 Nov 9. ClinicalTrials.gov: Efficacy of Venetoclax in Combination With Rituximab in Waldenström's Macroglobulinemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05099471	Population
391	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
392	NCT02207062	University of Washington Janssen Pharmaceuticals. 2022 Sep 29. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Transformed Indolent B-cell Non-Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02207062	Population
393	NCT03379428	US Oncology Research AbbVie Pharmacyclics LLC.. 2022 Dez 1. ClinicalTrials.gov: Trial of Ibrutinib Plus Trastuzumab in HER2-amplified Metastatic Breast Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03379428	Population
394	NCT02869633	Vanderbilt-Ingram Cancer Center National Cancer Institute (. 2022 Mai 11. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib in Treating Patients With Refractory or Relapsed Lymphoma After Donor Stem Cell Transplant. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02869633	Population
395	NCT02643667	Washington University School of Medicine Pharmacyclics LLC.. 2022 Aug 18. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib as Neoadjuvant Therapy in Localized Prostate Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02643667	Population
396	NCT03679624	Weill Medical College of Cornell University Janssen Scientific Affairs LMC. 2021 Dez 22. ClinicalTrials.gov: Daratumumab Plus Ibrutinib in Patients With Waldenström's Macroglobulinemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03679624	Population
397	NCT04274738	X4 Pharmaceuticals. 2022 Nov 16. 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
398	NCT05506410	Zhengzhou University. 2022 Aug 18. ClinicalTrials.gov: A Clinical Study of Hanlikang and BTK Inhibitors in the Treatment of Newly Diagnosed Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05506410	Population
<i>EU Clinical Trials Register</i>			
399	2018-002179-17	AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG. 2020 Jul 1. 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
400	2021-005725-24	AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG. 2022 Apr 25. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase 1b/2, Open-Label Study to Evaluate Safety and Tolerability of Epcoritamab in Combination with Anti-Neoplastic Agents in Subjects with Non-Hodgkin Lymphoma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-005725-24	Intervention
401	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
402	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
403	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
404	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 (LOTIS-3). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002625-38	Population
405	2020-006075-15	Amsterdam UMC. 2021 Mrz 25. ClinicalTrialsRegister.eu: Convalescent Antibody-Mediated Treatment of COVID-19 Infections in Patients with B-cell dysfunction, a Randomized Trial. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-006075-15	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
406	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
407	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
408	2014-003056-31	Celgene Corporation. 2015 Aug 24. 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
409	2015-003516-21	Celgene International II S . 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
410	2021-003815-25	CellPoint BV. 2022 Feb 21. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase I/II study to evaluate the feasibility, safety and preliminary efficacy of point-of-care manufactured anti-CD19 CAR T in subjects with relapsed or refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (C.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003815-25	Population
411	2015-003429-32	Charit ® - Univ. 2017 Feb 9. ClinicalTrialsRegister.eu: Ô_ oIbrutinib (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 Ô%Ñ 2Ô_. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003429-32	Population
412	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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
413	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
414	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	Intervention
415	2015-000684-13	FONDAZIONE GIMEMA (GRUPPO ITALIANO MALATTIE EMATOLOGICHE DELL' ADULTO) FRANCO MANDELLI ONLUS. 2015 Sep 18. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase II study of the combination of Ofatumumab and Ibrutinib followed by allogeneic bone marrow transplant or consolidation for pretreated high risk patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000684-13	Intervention
416	2015-005273-20	Fondazione Italiana Linfomi ONLU. 2016 Feb 11. ClinicalTrialsRegister.eu: Multicenter phase II single arm open-label study on the feasibility, safety and efficacy of combination of CHOP-21 supplemented with Obinutuzumab and Ibrutinib in untreated young high risk Diffus.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005273-20	Population
417	2017-005137-23	Fondazione Italiana Linfomi ONLU. 2019 Feb 7. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase II multicenter single arm study to evaluate the efficacy and safety of ibrutinib in combination to rituximab-CHOP followed by ibrutinib maintenance in untreated patients with Activated-B-Cell.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005137-23	Population
418	2016-004937-26	Fundaci n 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	Population
419	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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
420	2015-004158-17	GELTAMO (Grupo Cooperativo Español de Linfoma/Trasplante Autólogo de Mantle Cell Lymphoma). 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
421	2020-000848-57	Genmab A. 2020 Aug 19. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 1b/2, Open-Label, Safety and Efficacy Study of Epcoritamab (GEN3013; DuoBody TCR-CD3 X CD20) in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia and Richter's Syndrome. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000848-57	Population
422	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
423	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
424	2019-002528-34	HOVON Foundation. 2020 Okt 1. ClinicalTrialsRegister.eu: First line treatment with Venetoclax and ibrutinib induction followed by obinutuzumab intensification exclusively in CLL/SLL Patients not in complete remission and/or with detectable bone marrow mi. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002528-34	Intervention
425	2018-002364-44	IELSG - INTERNATIONAL EXTRANODAL LYMPHOMA STUDY GROUP. 2020 Jan 27. ClinicalTrialsRegister.eu: MALIBU trial - Phase II study of combination ibrutinib and rituximab in untreated marginal zone lymphomas. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002364-44	Population
426	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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
427	2019-004948-30	Incyte Corporation. 2020 Jul 23. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2, Open-Label, Multicenter, Rollover Study to Provide Continued Treatment for Participants With Advanced Malignancies Previously Enrolled in Studies of Parsaclisib (INCB050465). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004948-30	Population
428	2019-003632-23	Institut C. 2020 Jun 17. ClinicalTrialsRegister.eu: LOC-R01: Randomized Phase IB/II Study of escalating doses of Lenalidomide and Ibrutinib in association with R-MPV as a targeted induction treatment for patients aged 18 to 60 with a newly diagnosed.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003632-23	Population
429	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
430	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
431	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	Intervention
432	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
433	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

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
434	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.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003093-27	Population
435	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
436	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
437	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
438	2022-000364-21	Janssen-Cilag International NV. 2022 Okt 26. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Controlled, Open-label, Multicenter, Inferentially Seamless Phase 2/3 Study of Ibrutinib in Combination With Rituximab Versus Physician's Choice of Lenalidomide Plus Rituximab or Bort.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-000364-21	Population
439	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
440	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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
441	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
442	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
443	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
444	2021-000468-32	Kooperativn ǁ Is. 2021 Sep 17. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase II, open-label, study of polatuzumab-vedotin in combination with bendamustine and rituximab for patients with mantle cell lymphoma, who relapse after previous therapy with Bruton tyrosine k.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000468-32	Population
445	2020-004583-26	LAVA Therapeutics NV. 2022 Mrz 8. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 1 and 2a open-label study to evaluate the safety, tolerability, pharmacokinetics, pharmacodynamics, immunogenicity and antitumor activity of LAVA-051 in patients with relapsed or refractory.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004583-26	Population
446	2020-004553-72	Loxo Oncology I. 2021 Jul 14. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3 Open-Label, Randomized Study of LOXO-305 versus Investigator Choice of BTK Inhibitor in Patients with Previously Treated BTK Inhibitor Na ǁeve Mantle Cell Lymphoma (BRUIN MCL-321). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004553-72	Population
447	2021-003206-41	Loxo Oncology I. 2022 Jul 11. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3 Open-Label, Randomized Study of Pirtobrutinib (LOXO-305) versus Ibrutinib in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (BRUIN-CLL-314). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003206-41	Population
448	2013-000771-33	LYSARC. 2014 Jul 24. ClinicalTrialsRegister.eu: BIBLOS (BTK Inhibition in B-cell LymphomaS). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000771-33	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
449	2020-004910-37	LYSARC. 2021 Mai 10. ClinicalTrialsRegister.eu: A randomized phase II trial evaluating Ibrutinib plus CD20 Ab and Ibrutinib-Venetoclax plus CD20 Ab in patients with untreated mantle cell lymphoma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004910-37	Population
450	2021-006030-40	Med.Univ.Wien K. 2022 Mai 31. ClinicalTrialsRegister.eu: EFFICACY OF POLATUZUMAB, BENDAMUSTINE AND RITUXIMAB IN PATIENTS WITH RELAPSED/REFRACTORY MANTLE CELL LYMPHOMA Ô_ ‘ A SINGLE CENTER PHASE II TRIAL. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-006030-40	Population
451	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
452	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
453	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
454	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
455	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
456	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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
457	2016-004707-32	OSPEDALE SAN RAFF. 2017 Mai 10. ClinicalTrialsRegister.eu: A Multi-Center, Open Label, Uncontrolled, Phase 2a Clinical Trial Evaluating the Safety and Efficacy of the Addition of Ibrutinib to Venetoclax through a MRD-guided Approach in Relapsed/Refractory .. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004707-32	Population
458	2017-001099-49	OSPEDALE SAN RAFF. 2018 Jul 12. ClinicalTrialsRegister.eu: Clonal evolution in progressive CLL patients harboring subclonal TP53 aberrations treated with ibrutinib first-line. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001099-49	Population
459	2020-004409-30	OSPEDALE SAN RAFF. 2021 Mai 27. ClinicalTrialsRegister.eu: Venetoclax and delayed rituximab with ibrutinib consolidation aiming at undetectable minimal residual disease (uMRD) in treatment-naïve patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004409-30	Intervention
460	2021-000311-23	OSPEDALE SAN RAFF. 2021 Jun 4. ClinicalTrialsRegister.eu: Fixed-duration therapy with ibrutinib and obinutuzumab (GA-101) in treatment-naïve patients with CLL. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000311-23	Intervention
461	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
462	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-naïve Chronic Lymphocytic L.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003967-23	Intervention
463	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
464	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 Ly.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004476-19	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
465	2012-003968-44	Pharmacyclics LLC. 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 (Ibrutinib versus Chlo.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003968-44	Intervention
466	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
467	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
468	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
469	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
470	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
471	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
472	2016-002293-12	Pharmacyclics LLC. 2017 Mrz 6. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase 2 study of the combination of ibrutinib plus venetoclax in subjects with treatment-na eve chronic lymphocytic leukemia / small lymphocytic lymphoma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002293-12	Vergleichstherapie

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
473	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
474	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
475	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
476	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
477	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
478	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
479	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
480	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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
481	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
482	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
483	2018-001850-80	Skåne University Hospital. 2021 Apr 7. ClinicalTrialsRegister.eu: Acalabrutinib and rituximab in elderly patients with untreated mantle cell lymphoma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001850-80	Population
484	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
485	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
486	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
487	2017-003133-28	Universität zu Kö. 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
488	2018-003270-27	Universität zu Kö. 2020 Mai 26. ClinicalTrialsRegister.eu: A prospective, open-label, multicenter phase-II trial to evaluate the efficacy and safety of a sequential regimen of bendamustine followed by obinutuzumab (GA101), zanubrutinib (BGB-3111) and ve-n.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003270-27	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
489	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
490	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
491	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 \leq 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
492	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
493	2018-003526-88	University Hospital Ulm. 2020 Dez 15. ClinicalTrialsRegister.eu: Efficacy and safety of Carfilzomib in combination with Ibrutinib vs. Ibrutinib alone in Waldenström's Macroglobulinemia (CZAR-1). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003526-88	Population
494	2015-000832-13	University Hospitals Plymouth NHS Trust. 2015 Sep 30. ClinicalTrialsRegister.eu: Randomised, open label study of rituximab/ibrutinib vs rituximab/chemotherapy in older patients with untreated mantle cell lymphoma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000832-13	Population
495	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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
496	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
497	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
498	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 investigatio.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004401-40	Population
499	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
500	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
501	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
502	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
503	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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
504	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) ve.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004936-36	Intervention
505	2019-003854-99	University of Cologne. 2021 Jun 11. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase 3 multicentre, randomized, prospective, open-label trial of Ibrutinib monotherapy versus fixed-duration Venetoclax plus Obinutuzumab versus fixed-duration Venetoclax plus Ibrutinib in patie.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003854-99	Studienstatus
506	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
<i>International Clinical Trials Registry Platform (WHO)</i>			
507	NCT03873493	AbbVie. 2021 Nov 29. WHO ICTRP: A Study Evaluating the Efficacy of Venetoclax Plus Ibrutinib in Participants With T-cell Prolymphocytic Leukemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03873493	Population
508	NCT04477486	AbbVie. 2022 Apr 19. 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
509	NCT04375397	AbbVie. 2022 Jun 13. 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
510	NCT05105841	AbbVie. 2022 Aug 15. WHO ICTRP: Study to Assess Change in Disease Activity and Adverse Events of Oral Venetoclax in Combination With Intravenous (IV) Obinutuzumab or Oral Ibrutinib in Adult Participants With Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)/Small Lymphocytic Lymphoma (SLL). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05105841	Vergleichstherapie

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
511	NCT05283720	AbbVie. 2022 Nov 28. WHO ICTRP: A Study to Evaluate Adverse Events and Change in Disease Activity of Subcutaneous (SC) Epcoritamab in Combination With Oral and Intravenous Anti-Neoplastic Agents in Adult Participants With Non-Hodgkin Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05283720	Intervention
512	EUCTR2021-005725-24-ES	AbbVie DG;Co.KG. 2022 Mai 2. WHO ICTRP: This study is to evaluate the safety and tolerability of Epcoritamab in Combination with Anti-Neoplastic Agents in Subjects with Non-Hodgkin Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-005725-24-ES	Intervention
513	EUCTR2021-005725-24-DK	AbbVie DG;Co.KG. 2022 Aug 8. WHO ICTRP: This study is to evaluate the safety and tolerability of Epcoritamab in Combination with Anti-Neoplastic Agents in Subjects with Non-Hodgkin Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-005725-24-DK	Intervention
514	NCT04665115	Academic and Community Cancer Research United. 2022 Aug 15. WHO ICTRP: Ibrutinib for the Treatment of Patients With B-Cell Malignancies Who Are Infected With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04665115	Population
515	NCT02735876	Acerta Pharma BV. 2016 Mai 23. 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
516	EUCTR2014-005530-64-GB	Acerta Pharma BV. 2019 Feb 28. 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
517	EUCTR2015-005317-68-GB	Acerta Pharma BV. 2020 Jul 27. 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
518	NCT02477696	Acerta Pharma BV. 2022 Feb 7. WHO ICTRP: Study of Acalabrutinib (ACP-196) Versus Ibrutinib in Previously Treated Subjects With High Risk CLL. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02477696	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
519	NCT02717611	Acerta Pharma BV. 2022 Sep 19. 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
520	NCT03684694	ADC Therapeutics SA. 2022 Jul 29. 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
521	NCT03702725	Alliance Foundation. 2022 Jul 29. 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
522	NCT03478514	Alliance Foundation. 2022 Sep 26. WHO ICTRP: Phase II Palbociclib +Ibrutinib in Mantle Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03478514	Population
523	NCT02950038	Anderson Cancer Center. 2017 Dez 16. 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
524	NCT02801578	Anderson Cancer Center. 2020 Dez 12. 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
525	NCT03232307	Anderson Cancer Center. 2020 Dez 12. 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
526	NCT02272686	Anderson Cancer Center. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Ibrutinib Post Stem Cell Transplantation (SCT) in Double-Hit B-Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02272686	Population
527	NCT01520519	Anderson Cancer Center. 2020 Dez 12. 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	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
528	NCT01752426	Anderson Cancer Center. 2020 Dez 12. 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
529	NCT02269085	Anderson Cancer Center. 2020 Dez 12. 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
530	NCT03770416	Anderson Cancer Center. 2021 Apr 12. 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
531	NCT02636322	Anderson Cancer Center. 2021 Jun 28. WHO ICTRP: Smart Start: A Phase II Study of Rituximab, Lenalidomide, and Ibrutinib. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02636322	Intervention
532	NCT02321540	Anderson Cancer Center. 2021 Okt 4. 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
533	NCT02532257	Anderson Cancer Center. 2022 Feb 21. 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
534	NCT02420912	Anderson Cancer Center. 2022 Mrz 14. 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	Population
535	NCT03710772	Anderson Cancer Center. 2022 Apr 25. 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
536	NCT03207555	Anderson Cancer Center. 2022 Jul 29. WHO ICTRP: Ibrutinib as Early Therapy in Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03207555	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
537	NCT02629809	Anderson Cancer Center. 2022 Aug 29. 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
538	NCT04189757	Anderson Cancer Center. 2022 Sep 5. WHO ICTRP: Acalabrutinib for the Treatment of Ibrutinib-Intolerant Mantle Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04189757	Population
539	NCT02427620	Anderson Cancer Center. 2022 Sep 12. 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
540	NCT03128879	Anderson Cancer Center. 2022 Okt 3. WHO ICTRP: Venetoclax With Ibrutinib or Acalabrutinib in Pts. With High-risk CLL. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03128879	Population
541	NCT04781855	Anderson Cancer Center. 2022 Okt 24. WHO ICTRP: Ipilimumab, Ibrutinib, and Nivolumab for the Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia and Richter Transformation. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04781855	Intervention
542	NCT03219047	Anderson Cancer Center. 2022 Okt 24. 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
543	NCT02756897	Anderson Cancer Center. 2022 Okt 24. WHO ICTRP: Venetoclax and Ibrutinib in Treating Patients With Chronic or Small Lymphocytic Leukemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02756897	Studientyp
544	NCT01880567	Anderson Cancer Center. 2022 Nov 14. 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
545	NCT03282396	Anderson Cancer Center. 2022 Nov 14. 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
546	NCT02007044	Anderson Cancer Center. 2022 Nov 14. 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
547	NCT03267186	Andrew R. 2021 Feb 8. 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
548	NCT03149315	Ann & Robert HLCH. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Inhibition of Anaphylaxis by Ibrutinib. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03149315	Population
549	NCT01644253	Aptevo T. 2021 Jun 7. WHO ICTRP: Phase 1b Safety and Efficacy Study of TRU-016. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01644253	Intervention
550	NCT04494503	Ascentage Pharma Group Inc.. 2022 Okt 3. WHO ICTRP: Study of APG2575 Single Agent and Combination Therapy in Patients With Relapsed/Refractory CLL/SLL. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04494503	Population
551	NCT04260217	Ascentage Pharma Group Inc.. 2022 Okt 31. 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
552	NCT02780830	AstraZeneca. 2016 Sep 26. 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
553	NCT04938141	AstraZeneca. 2022 Nov 7. WHO ICTRP: MEOI and HRQoL in CLL Patients Treated With BTKis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04938141	Intervention
554	ACTRN12615000551594	Australasian Leukaemia and Lymphoma Group. 2021 Sep 7. 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

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
555	ACTRN12618001541291	Australasian Leukaemia and Lymphoma Group. 2022 Aug 9. WHO ICTRP: A study of the use of Ibrutinib in combination with donated immune cells in patients with Epstein-Barr Virus positive lymphomas. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12618001541291	Population
556	NCT02824029	Barbara Ann Karmanos Cancer Institute. 2022 Jul 29. WHO ICTRP: Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02824029	Population
557	NCT02455297	Bayer. 2017 Dez 16. 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
558	NCT03734016	BeiGene. 2021 Dez 13. 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
559	NCT04116437	BeiGene. 2022 Sep 19. 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
560	EUCTR2018-001366-42-FR	BeiGene L. 2018 Nov 12. 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
561	EUCTR2018-001366-42-ES	BeiGene L. 2019 Feb 28. 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
562	EUCTR2016-002980-33-DE	BeiGene Ltd.. 2022 Mrz 28. 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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
563	ChiCTR2000037921	Beijing Tongren Hospital affiliated to Capital Medical University. 2020 Nov 16. WHO ICTRP: Treatment of vitreoretinal lymphoma with BTK inhibitors: a prospective, single-center, single-arm, open phase II clinical study. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000037921	Population
564	NCT04939363	Bnai Zion Medical Center. 2021 Dez 21. WHO ICTRP: A Prospective, Phase-II Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Obinutuzumab, Ibrutinib, and Venetoclax in Patients With Richter's Syndrome. GIVeRS Protocol: On Behalf of the Israeli CLL Study Group. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04939363	Population
565	NCT02759016	Boehringer I. 2020 Dez 12. 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
566	NCT03359460	Brian J. 2021 Okt 26. WHO ICTRP: Ibrutinib and Lenalidomide in Treating Patients With Myelodysplastic Syndrome. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03359460	Population
567	NCT02997761	Brian J. 2022 Jun 13. 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
568	NCT02553941	Brian J. 2022 Okt 17. WHO ICTRP: Ibrutinib and Azacitidine for Treatment of Higher Risk Myelodysplastic Syndrome. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02553941	Population
569	NCT02436707	Canadian Cancer Trials Group. 2022 Mai 23. 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
570	NCT02414022	Canadian Cancer Trials Group. 2022 Jun 27. WHO ICTRP: Economic Analysis of Alliance A041202 CLL Study. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02414022	Studientyp
571	NCT03535350	Case Comprehensive Cancer Center. 2022 Jul 29. 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
572	NCT02341781	Celgene. 2017 Dez 16. 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
573	NCT02406742	Celgene. 2020 Dez 12. 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
574	NCT02733042	Celgene. 2022 Feb 7. 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
575	NCT03310619	Celgene. 2022 Okt 10. WHO ICTRP: A Safety and Efficacy Trial of JCAR017 Combinations in Subjects With Relapsed/Refractory B-cell Malignancies. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03310619	Population
576	EUCTR2014-003056-31-AT	Celgene Corporation. 2017 Aug 21. 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
577	EUCTR2015-003516-21-GB	Celgene International II S . 2020 Dez 14. 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
578	NCT02575300	Center and Research Institute. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Phase II Study of Ibrutinib in Advanced Carcinoid and Pancreatic Neuroendocrine Tumors. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02575300	Population
579	NCT03332498	Center and Research Institute. 2022 Jun 13. WHO ICTRP: Pembrolizumab in Combination With Ibrutinib for Advanced, Refractory Colorectal Cancers. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03332498	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
580	NCT03514017	Center and Research Institute. 2022 Nov 21. WHO ICTRP: Ibrutinib and PD-1 Blockade in High Risk Lymphocytic Leukemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03514017	Population
581	NCT04994626	Chinese Academy of Medical Sciences. 2021 Aug 17. WHO ICTRP: Ibrutinib Combined With Rituximab for Treatment of Relapsed Refractory MYD88 and CD79A/B (or CD79B Alone) DLBCL Who Have Received at Least Two Prior Therapies. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04994626	Population
582	KCT0004518	Chonnam National University Hospital Hwasun Hospital. 2019 Dez 16. 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
583	NCT04263480	Christian B. 2021 Sep 13. WHO ICTRP: Efficacy of Carfilzomib in Combination With Ibrutinib in Waldenström's Macroglobulinemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04263480	Population
584	NCT03620903	Christian B. 2022 Mrz 21. WHO ICTRP: Efficacy of First Line B-RI for Treatment Naive Waldenström's Macroglobulinemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03620903	Population
585	EUCTR2014-003740-13-FR	CHU dN. 2015 Okt 12. 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
586	EUCTR2015-005572-17-FR	CHU TOUL. 2020 Aug 10. 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
587	NCT03479268	City of Hope Medical Center. 2022 Mai 23. 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
588	NCT03440567	City of Hope Medical Center. 2022 Aug 15. 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
589	NCT02744612	City of Hope Medical Center. 2022 Sep 12. 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
590	NCT03129828	Clemens S. 2022 Aug 22. 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	Intervention
591	NCT02419560	Craig Portell MD. 2022 Mai 30. WHO ICTRP: Optimal Dose Finding Study ABT-199 and Ibrutinib in MCL. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02419560	Population
592	NCT03328078	Curis I. 2022 Nov 28. WHO ICTRP: A Study of CA-4948 in Patients With Relapsed or Refractory Hematologic Malignancies. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03328078	Population
593	NCT02268851	Dana-Farber Cancer Institute. 2020 Dez 12. 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
594	NCT04043845	Dana-Farber Cancer Institute. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: ERK ½ Signaling in Ibrutinib Resistant B-cell Malignancies. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04043845	Population
595	NCT01614821	Dana-Farber Cancer Institute. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Ibrutinib (PCI-32765) in Waldenström's Macroglobulinemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01614821	Population
596	NCT02604511	Dana-Farber Cancer Institute. 2021 Jun 7. WHO ICTRP: Study of Ibrutinib in Patients With Symptomatic, Previously Untreated Waldenström's Macroglobulinemia, and Impact on Tumor Genomic Evolution Using Whole Genome Sequencing. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02604511	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
597	NCT02251548	Dana-Farber Cancer Institute. 2022 Mrz 21. 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
598	NCT02787369	Dana-Farber Cancer Institute. 2022 Jun 27. WHO ICTRP: ACY-1215 in Combination With BCR Pathway Inhibitors in Relapsed CLL. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02787369	Population
599	NCT04421560	Dana-Farber Cancer Institute. 2022 Jul 29. WHO ICTRP: Pembrolizumab, Ibrutinib and Rituximab in PCNSL. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04421560	Population
600	NCT05521178	Dana-Farber Cancer Institute. 2022 Sep 5. WHO ICTRP: Cardiotoxicities in Patients Receiving BTKi. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05521178	Studientyp
601	NCT02537613	Dana-Farber Cancer Institute. 2022 Okt 10. 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
602	NCT04273139	Dana-Farber Cancer Institute. 2022 Nov 14. WHO ICTRP: Ibrutinib + Venetoclax in Untreated WM. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04273139	Population
603	NCT03689894	Dartmouth-Hitchcock Medical Center. 2021 Okt 11. WHO ICTRP: Ibrutinib Plus Rituximab for cGVHD Following Allo-SCT. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03689894	Population
604	NCT03454165	Dartmouth-Hitchcock Medical Center. 2022 Aug 22. WHO ICTRP: A Study of BNC105P Combined With Ibrutinib. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03454165	Population
605	NCT04066920	Deok-Hwan Y. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: IBER Salvage Treatment Followed by Ibrutinib Maintenance for Relapsed or Refractory PCNSL. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04066920	Population
606	DRKS00009776	Dreyling M. 2022 Nov 14. 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

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
607	NCT02614508	Emory University. 2020 Dez 12. 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
608	NCT02973399	Esanex Inc.. 2020 Dez 12. 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
609	NCT02914327	Esanex Inc.. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Safety and Activity of SNX-5422 Plus Ibrutinib in CLL. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02914327	Intervention
610	NCT03827603	Eugene N. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Ibrutinib in Steroid Refractory Autoimmune Hemolytic Anemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03827603	Population
611	NCT04407845	European Georges PH. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Atrial Fibrillation in Patients Receiving Ibrutinib. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04407845	Intervention
612	NCT05052385	European Society for Blood and Marrow Transplantation. 2022 Jun 27. WHO ICTRP: ECP Combination Study. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05052385	Population
613	NCT03633045	Federal State Budgetary Institution. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Observational Study of Ibrutinib Use in CLL. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03633045	Intervention
614	NCT02670317	Fondazione Italiana Linfomi ONLU. 2017 Dez 16. 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
615	NCT03731234	Fondazione Italiana Linfomi ONLU. 2022 Apr 4. WHO ICTRP: Ibrutinib + R-CHOP Followed by Ibrutinib Maintenance. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03731234	Population
616	NCT02662296	Fred Hutchinson Cancer Research Center. 2017 Dez 16. 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

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
617	NCT02666898	French Innovative Leukemia Org. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Phase II Trial GA101 Inbrutinib B CLL. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02666898	Intervention
618	NCT03502876	French Innovative Leukemia Org. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Tolerance and Resistance to Ibrutinib in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03502876	Population
619	NCT04010968	French Innovative Leukemia Org. 2022 Aug 15. 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	Studienstatus
620	NCT03734198	French Innovative Leukemia Org. 2022 Jul 29. 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
621	NCT05621148	French Innovative Leukemia Org. 2022 Nov 28. WHO ICTRP: REfractorinesS to Ibrutinib BTKi and Systemic Targeted Therapy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05621148	Population
622	EUCTR2016-004937-26-ES	Fundaci n PETH. 2017 Aug 21. 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	Population
623	EUCTR2015-005390-21-ES	GELTAMO. 2022 Apr 19. 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
624	EUCTR2015-004158-17-ES	GELTAMO (Grupo Cooperativo Espa ol de Llinfoma/Trasplante Aut logo de M @dula. 2016 Apr 11. 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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
625	NCT02200848	Georgetown University. 2020 Dez 12. 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
626	NCT02956382	Georgetown University. 2022 Jul 29. WHO ICTRP: Ibrutinib and Venetoclax in Relapsed and Refractory Follicular Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02956382	Population
627	NCT02345863	German CLL Study Group. 2020 Dez 12. 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
628	NCT02689141	German CLL Study Group. 2020 Dez 12. 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
629	DRKS00011771	German CLL Study Group. 2022 Nov 14. 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
630	NCT02863718	German CLL Study Group. 2022 Nov 14. 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
631	NCT05360758	Grupo Argentino de Tratamiento de la Leucemia Aguda. 2022 Mai 9. WHO ICTRP: Ibrutinib Adapted to Response in Patients With CLL. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05360758	Studientyp
632	NCT03755947	Grupo Cooperativo de Hemopatías Malignas. 2021 Feb 16. WHO ICTRP: Ibrutinib, Obinutuzumab and Venetoclax for Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03755947	Intervention

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
633	NCT02692248	Grupo Espanol dL. 2020 Dez 12. 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
634	NCT02682641	Grupo Espanol dL. 2021 Nov 15. 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
635	NCT02232386	Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto. 2020 Dez 12. 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	Intervention
636	NCT02582320	Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto. 2021 Sep 20. 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
637	NCT02388048	Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto. 2021 Sep 20. 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
638	NCT03528941	Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto. 2022 Mai 23. 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
639	NCT02446236	Hackensack MH. 2022 Mai 16. 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
640	NCT03136497	Hackensack MH. 2022 Okt 17. 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
641	NCT05348096	Hospital Universitario Dr.Jose E.Gonzalez. 2022 Mai 2. WHO ICTRP: Efficacy and Safety of Low-dose Ibrutinib and Itraconazole in Chronic Graft Versus Host Disease. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05348096	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
642	NTR6249	HOVON Data Center. 2022 Mai 30. 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
643	EUCTR2015-002855-85-NL	HOVON Foundation. 2017 Mai 8. 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
644	EUCTR2019-002528-34-NL	HOVON Foundation. 2021 Aug 2. WHO ICTRP: Effect of treatment of patients with CLL/SLL with venetoclax and ibrutinib induction followed by ibrutinib and obinutuzumab in patients with residual disease. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-002528-34-NL	Intervention
645	EUCTR2016-002599-29-DK	HOVON Foundation. 2022 Apr 19. 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
646	NCT04514393	Huiqiang H. 2022 Apr 19. WHO ICTRP: Ibrutinib With Methotrexate and Temozolomide for Patients With Newly Diagnosed Primary CNS Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04514393	Population
647	NCT02943473	Icahn School of Medicine at Mount Sinai. 2020 Dez 12. 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
648	EUCTR2017-002773-19-BE	Incyte Corporation. 2019 Jan 7. 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
649	EUCTR2017-002773-19-GB	Incyte Corporation. 2019 Feb 28. 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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
650	EUCTR2019-004948-30-FR	Incyte Corporation. 2021 Apr 5. WHO ICTRP: A Phase 2, Open-Label, Multicenter, Rollover Study to Provide Continued Treatment for Participants With B-Cell Malignancies Previously Enrolled in Studies of Parsaclisib (INCB050465). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004948-30-FR	Population
651	NCT03112603	Incyte Corporation. 2021 Mai 17. 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
652	NCT03424122	Incyte Corporation. 2022 Jul 29. 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
653	NCT02760485	Incyte Corporation. 2022 Nov 28. 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
654	NCT04685915	Inhye Ahn MD. 2022 Nov 28. WHO ICTRP: Copanlisib Plus Ibrutinib or Acalabrutinib in R/R CLL. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04685915	Population
655	NCT02557516	Innate P. 2020 Dez 12. 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	Population
656	EUCTR2019-003632-23-FR	Institut C. 2021 Apr 5. WHO ICTRP: Lenalidomide and Ibrutinib in association with R-MPV first-line treatment of Primary Central Nervous System Lymphoma for patients aged 18 to 60. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003632-23-FR	Population
657	NCT04446962	Institut C. 2022 Mai 2. 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	Population
658	NCT03469895	Institut P. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Autoimmune Cytopenia and BcR Inhibitors. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03469895	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
659	NCT03980002	Institute of Hematology;Blood DH. 2020 Dez 12. 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
660	NCT04992377	Institute of Hematology;Blood DH. 2021 Aug 10. WHO ICTRP: R-EPOCH in Combination With Ibrutinib for Patients With Classical RT of CLL. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04992377	Intervention
661	NCT04398459	Institute of Hematology;Blood DH. 2022 Sep 5. WHO ICTRP: The Safety and Efficacy of Ibrutinib in Refractory/Relapsed Autoimmune Hemolytic Anemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04398459	Population
662	NCT03697512	International Extranodal Lymphoma Study Group (. 2022 Nov 14. WHO ICTRP: MALIBU Trial - Combination of Ibrutinib and Rituximab in Untreated Marginal Zone Lymphomas. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03697512	Population
663	NCT01833039	Janssen Biotech I. 2020 Dez 12. 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
664	NCT04852692	Janssen Korea L. 2022 Nov 14. WHO ICTRP: A Study to Investigate the Comparative Effectiveness of Ibrutinib in Steroid Dependent/Refractory cGVHD Participants. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04852692	Population
665	NCT02169180	Janssen Pharmaceutical KK. 2017 Dez 16. 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
666	JPRN-JapicCTI-163120	Janssen Pharmaceutical KK. 2019 Jul 16. 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
667	NCT02556892	Janssen Pharmaceutical KK. 2020 Dez 12. 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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
668	NCT01704963	Janssen Pharmaceutical KK. 2020 Dez 12. 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
669	NCT03474679	Janssen Pharmaceutical KK. 2022 Jan 10. 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
670	JPRN-UMIN000021963	Janssen Pharmaceutical KK. 2022 Apr 6. WHO ICTRP: Special Drug Use-Results Survey for IMBRUVICA Capsules 140 mg. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000021963	Population
671	JPRN-UMIN000028130	Janssen Pharmaceutical KK. 2022 Apr 6. 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
672	JPRN-JapicCTI-183936	Janssen Pharmaceutical KK. 2022 Jul 6. 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
673	NCT04062448	Janssen Pharmaceutical KK. 2022 Aug 22. 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
674	NCT01969266	Janssen R;Development LLC. 2015 Feb 19. 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
675	NCT01866033	Janssen R;Development LLC. 2015 Feb 19. 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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
676	NCT01626651	Janssen R;Development LLC. 2015 Feb 19. 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
677	NCT01763021	Janssen R;Development LLC. 2015 Feb 19. 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
678	NCT01674322	Janssen R;Development LLC. 2015 Feb 19. 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
679	NCT01820936	Janssen R;Development LLC. 2015 Feb 19. 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
680	NCT01767948	Janssen R;Development LLC. 2015 Feb 19. 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	Population
681	NCT02390609	Janssen R;Development LLC. 2016 Jan 4. 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
682	NCT02638116	Janssen R;Development LLC. 2016 Apr 25. 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
683	NCT02271438	Janssen R;Development LLC. 2016 Jun 13. 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
684	NCT01599949	Janssen R;Development LLC. 2016 Jun 13. 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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
685	NCT01569750	Janssen R;Development LLC. 2017 Dez 16. 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
686	NCT02381080	Janssen R;Development LLC. 2017 Dez 16. 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	Intervention
687	NCT02743546	Janssen R;Development LLC. 2017 Dez 16. 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
688	NCT02877225	Janssen R;Development LLC. 2017 Dez 16. 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	Population
689	NCT01611090	Janssen R;Development LLC. 2020 Dez 12. 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
690	NCT01973387	Janssen R;Development LLC. 2020 Dez 12. 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
691	NCT01855750	Janssen R;Development LLC. 2020 Dez 12. 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
692	NCT03301207	Janssen R;Development LLC. 2020 Dez 12. 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
693	NCT02841150	Janssen R;Development LLC. 2020 Dez 12. 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	Population
694	NCT02703272	Janssen R;Development LLC. 2021 Jul 12. 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
695	NCT02329847	Janssen R;Development LLC. 2022 Mai 2. 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
696	NCT04042376	Janssen R;Development LLC. 2022 Nov 14. 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
697	NCT05564052	Janssen R;Development LLC. 2022 Nov 14. WHO ICTRP: A Study of Ibrutinib With Rituximab in Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05564052	Population
698	NCT01974440	Janssen R;Development LLC. 2022 Nov 14. 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
699	NCT01776840	Janssen R;Development LLC. 2022 Nov 14. 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
700	NCT04876092	Janssen R;Development LLC. 2022 Nov 14. WHO ICTRP: A Study of the MALT1 Inhibitor JNJ-67856633 and Ibrutinib in Combination in B-cell NHL and CLL. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04876092	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
701	NCT02437019	Janssen-Cilag Farmaceutica Ltd. 2017 Dez 16. 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
702	EUCTR2012-004097-26-BE	Janssen-Cilag International NV. 2016 Aug 8. 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
703	EUCTR2012-000601-74-SE	Janssen-Cilag International NV. 2017 Jul 24. 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
704	EUCTR2012-000600-15-BE	Janssen-Cilag International NV. 2019 Feb 28. 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
705	EUCTR2013-000959-40-HU	Janssen-Cilag International NV. 2019 Jun 30. 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
706	EUCTR2012-004225-24-GB	Janssen-Cilag International NV. 2020 Feb 1. WHO ICTRP:. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004225-24-GB	Intervention
707	EUCTR2012-004056-11-SE	Janssen-Cilag International NV. 2022 Feb 7. 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
708	NCT03425591	Janssen-Cilag Ltd.. 2022 Okt 17. 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	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
709	NCT03720561	Janssen-Cilag S. 2022 Jan 10. 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
710	NCT02415608	Jason RG. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Ibrutinib in Treating Patients With Advanced Systemic Mastocytosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02415608	Population
711	NCT04771507	Jeanette L. 2021 Mrz 8. WHO ICTRP: A Pilot Study on Intermittent Ibrutinib in Patients With Advanced-phase Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04771507	Intervention
712	NCT02518555	Jennifer W. 2022 Mrz 7. 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
713	NCT04439006	Jennifer W. 2022 Mrz 7. WHO ICTRP: Ibrutinib for the Treatment of COVID-19 in Patients Requiring Hospitalization. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04439006	Population
714	NCT02303392	Jennifer W. 2022 Mai 9. 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
715	NCT03447808	Jennifer W. 2022 Sep 5. WHO ICTRP: Daratumumab and Ibrutinib in Treating Patients With Symptomatic Chronic Lymphocytic Leukemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03447808	Intervention
716	NCT03476655	Johnson & Johnson Private Limited. 2020 Dez 12. 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
717	NCT03190330	Johnson & Johnson Private Limited. 2022 Nov 14. 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

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
718	CTRI/2019/04/018710	Johnson and Johnson Private Limited. 2021 Nov 24. 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
719	CTRI/2018/04/013317	Johnson and Johnson Private Limited. 2022 Okt 17. WHO ICTRP: Clinical Outcomes of Chronic Lymphocytic Leukemia (CCL) and Mantle Cell Lymphoma (MCL) Participants treated with Ibrutinib: An observational Retrospective Medical chart Review from India. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/04/013317	Intervention
720	NCT04115059	Jorge JC. 2022 Apr 4. WHO ICTRP: Dasatinib In Waldenström Macroglobulinemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04115059	Population
721	NCT04450173	Joseph T. 2022 Nov 7. 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
722	NCT03153202	Joshua B. 2022 Sep 5. 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
723	NCT03331198	Juno T. 2022 Nov 28. 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
724	NCT02950220	Kami M. 2020 Dez 12. 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
725	NCT01589302	Kami Maddocks MD. 2022 Jul 29. 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
726	NCT01479842	Kami Maddocks MD. 2022 Jul 29. 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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
727	NCT04607772	Karyopharm Therapeutics Inc. 2022 Sep 12. WHO ICTRP: Study of Selinexor in Combination With Backbone Treatments or Novel Therapies In Participants With Relapsed or Refractory (RR) Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04607772	Population
728	NCT03943342	Kerry R. 2021 Nov 8. 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
729	NCT02427451	Kerry R. 2022 Nov 28. 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
730	IRCT20200407046981N43	Kimia pC. 2022 Nov 21. WHO ICTRP: Study of absorption and elimination rate of Ibrutinib 140 -mg Capsules in comparison with Ibrutinib brand capsules (Imbruvica [®]). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20200407046981N43	Population
731	EUCTR2014-005164-15-DE	Klinikum der Univ. 2017 Okt 2. 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
732	EUCTR2014-001363-12-DE	Klinikum der Univ. 2022 Mai 30. 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=EUCTR2014-001363-12-DE	Population
733	EUCTR2020-004553-72-HU	Loxo Oncology I. 2021 Jun 28. WHO ICTRP: A clinical study to assess the effectiveness and safety of LOXO-305 compared to standard of care treatment chosen by the Investigator in patients with previously treated Mantle Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-004553-72-HU	Population
734	EUCTR2020-004553-72-IE	Loxo Oncology I. 2021 Jul 26. WHO ICTRP: A clinical study to assess the effectiveness and safety of LOXO-305 compared to standard of care treatment chosen by the Investigator in patients with previously treated Mantle Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-004553-72-IE	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
735	EUCTR2020-004553-72-NL	Loxo Oncology I. 2021 Aug 2. WHO ICTRP: A clinical study to assess the effectiveness and safety of LOXO-305 compared to standard of care treatment chosen by the Investigator in patients with previously treated Mantle Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-004553-72-NL	Population
736	EUCTR2020-004553-72-CZ	Loxo Oncology I. 2021 Okt 8. WHO ICTRP: A clinical study to assess the effectiveness and safety of LOXO-305 compared to standard of care treatment chosen by the Investigator in patients with previously treated Mantle Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-004553-72-CZ	Population
737	EUCTR2020-004553-72-PT	Loxo Oncology I. 2022 Jan 17. WHO ICTRP: A clinical study to assess the effectiveness and safety of LOXO-305 compared to standard of care treatment chosen by the Investigator in patients with previously treated Mantle Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-004553-72-PT	Population
738	EUCTR2020-004553-72-AT	Loxo Oncology I. 2022 Mai 16. WHO ICTRP: A clinical study to assess the effectiveness and safety of LOXO-305 compared to standard of care treatment chosen by the Investigator in patients with previously treated Mantle Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-004553-72-AT	Population
739	EUCTR2020-004553-72-DE	Loxo Oncology I. 2022 Aug 8. WHO ICTRP: A clinical study to assess the effectiveness and safety of LOXO-305 compared to standard of care treatment chosen by the Investigator in patients with previously treated Mantle Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-004553-72-DE	Population
740	NCT05254743	Loxo Oncology I. 2022 Nov 21. WHO ICTRP: A Study of Pirtobrutinib (LOXO-305) Versus Ibrutinib in Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)/Small Lymphocytic Lymphoma (SLL). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05254743	Population
741	NCT04662255	Loxo Oncology I. 2022 Nov 21. WHO ICTRP: Study of BTK Inhibitor LOXO-305 Versus Approved BTK Inhibitor Drugs in Patients With Mantle Cell Lymphoma (MCL). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04662255	Population
742	NCT02689869	Ludwig-Maximilians - University of Munich. 2021 Mai 17. WHO ICTRP: Combination of PCI-32765 With Obinutuzumab in Untreated Follicular Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02689869	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
743	DRKS00010504	Ludwig-Maximilians - University of Munich. 2022 Nov 14. 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
744	NCT02460276	Lund University Hospital. 2020 Dez 12. 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
745	EUCTR2020-004910-37-BE	LYSARC. 2022 Mai 30. WHO ICTRP: Study to compare the efficacy and safety of the combinaison of venetoclax+ibrutinib in patients with untreated mantle cell lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-004910-37-BE	Population
746	EUCTR2013-000771-33-BE	LYSARC. 2022 Aug 8. 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	Population
747	NCT02562898	Margaret T. 2020 Dez 12. 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
748	NCT02874404	Matthew Lunning DO. 2020 Dez 12. 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
749	NCT02989532	Mayo C. 2016 Dez 19. WHO ICTRP: Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02989532	Population
750	NCT03130348	Mayo C. 2020 Dez 12. 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
751	NCT02332980	Mayo C. 2021 Aug 24. 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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
752	NCT03021460	Mayo C. 2022 Mrz 21. 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
753	NCT04230304	Mayo C. 2022 Apr 4. 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
754	NCT02649387	Mayo C. 2022 Apr 4. 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	Population
755	NCT03015792	Mayo C. 2022 Apr 4. 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
756	NCT03506373	Mayo C. 2022 Okt 17. WHO ICTRP: Ibrutinib and Ixazomib Citrate in Treating Patients With Newly Diagnosed, Relapsed or Refractory Waldenstrom Macroglobulinemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03506373	Population
757	DRKS00025901	Medizin I. 2022 Nov 14. WHO ICTRP: Humoral and Cellular Immune Response to Commercially Available Vaccines Against SARS-CoV-2 (COVID-19) in Patients with Hematologic and Solid Malignancies. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00025901	Population
758	NCT02747732	Meirav Kedmi MD. 2020 Dez 12. 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
759	NCT04016636	Mela Osorio MJ. 2022 Mai 16. 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
760	NCT02966730	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Ibrutinib for Patients With Follicular Lymphoma Without Complete Response to Initial Chemoimmunotherapy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02966730	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
761	NCT04694560	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2021 Jun 7. WHO ICTRP: A Time-Limited Approach to Treatment With Ibrutinib for Chronic Lymphocytic Leukemia and Small Lymphocytic Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04694560	Intervention
762	NCT03295240	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2022 Feb 21. 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
763	NCT04212013	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2022 Mrz 21. 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
764	NCT03877055	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2022 Apr 25. WHO ICTRP: A Study of Copanlisib and Ibrutinib in Mantle Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03877055	Population
765	NCT02315326	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2022 Jun 20. WHO ICTRP: Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, Ibrutinib, in Patients With Newly Diagnosed or 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
766	NCT03581942	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2022 Aug 15. 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
767	NCT03939182	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2022 Aug 22. 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
768	NCT03703167	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2022 Aug 22. 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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
769	NCT02756247	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2022 Okt 17. WHO ICTRP: A Clinical Trial of Buparlisib and Ibrutinib in Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02756247	Population
770	NCT02309580	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2022 Nov 21. WHO ICTRP: Study of Ibrutinib in Relapsed and Refractory T-cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02309580	Population
771	NCT02611908	Michael C. 2020 Dez 12. 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
772	NCT03422393	Michael C. 2021 Mai 17. WHO ICTRP: Venetoclax With High-dose Ibrutinib for CLL Progressing on Single Agent Ibrutinib. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03422393	Population
773	NCT02954406	Millennium Pharmaceuticals I. 2020 Dez 12. 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
774	NCT03642236	Nanfeng Hospital of Southern Medical University. 2020 Dez 12. 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
775	NCT02558816	Nantes University Hospital. 2020 Dez 12. 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
776	NCT03569137	Nantes University Hospital. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Post-Ibrutinib Colitis and Intestinal Microbiota. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03569137	Population
777	NCT03093831	National Cancer Centre. 2020 Dez 12. 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

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
778	NCT02109224	National Cancer Institute (. 2015 Aug 31. 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
779	NCT02129062	National Cancer Institute (. 2017 Okt 19. 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
780	NCT03427398	National Cancer Institute (. 2018 Aug 20. WHO ICTRP: Ibrutinib in Treating Patients With Refractory Metastatic Cutaneous Melanoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03427398	Population
781	NCT02219737	National Cancer Institute (. 2020 Dez 12. 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
782	NCT03737981	National Cancer Institute (. 2022 Jul 29. 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
783	NCT01849263	National Cancer Institute (. 2022 Aug 15. WHO ICTRP: Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01849263	Population
784	NCT01955499	National Cancer Institute (. 2022 Aug 15. 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
785	NCT01841723	National Cancer Institute (. 2022 Aug 22. WHO ICTRP: Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed Hairy Cell Leukemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01841723	Population
786	NCT01829568	National Cancer Institute (. 2022 Aug 22. 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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
787	NCT02159755	National Cancer Institute (. 2022 Sep 26. WHO ICTRP: Ibrutinib and Palbociclib in Treating Patients With Previously Treated Mantle Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02159755	Population
788	NCT02048813	National Cancer Institute (. 2022 Okt 3. 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	Intervention
789	NCT02581930	National Cancer Institute (. 2022 Okt 3. WHO ICTRP: Ibrutinib in Treating Patients With Refractory Metastatic Cutaneous Melanoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02581930	Population
790	NCT01886859	National Cancer Institute (. 2022 Okt 3. 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
791	NCT02160015	National Cancer Institute (. 2022 Okt 3. 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
792	NCT01886872	National Cancer Institute (. 2022 Okt 3. 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
793	NCT03223610	National Cancer Institute (. 2022 Okt 17. 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
794	NCT04739813	National Cancer Institute (. 2022 Okt 31. WHO ICTRP: Venetoclax, Ibrutinib, Prednisone, Obinutuzumab, and Revlimid in Combination With Polatuzumab (ViPOR-P) in Relapsed/Refractory B-cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04739813	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
795	NCT03220022	National Cancer Institute (. 2022 Nov 14. 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
796	NCT02203526	National Cancer Institute (. 2022 Nov 14. 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
797	NCT03964090	National Cancer Institute (. 2022 Nov 21. 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
798	NCT03701282	National Cancer Institute (. 2022 Nov 28. WHO ICTRP: Assessing the Ability of Combination Treatment With Venetoclax to Permit Time Limited Therapy in Chronic Lymphocytic Leukemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03701282	Intervention
799	NCT04294641	National Cancer Institute (. 2022 Nov 28. WHO ICTRP: Front Line Ibrutinib for Newly Diagnosed Chronic Graft-Versus Host Disease. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04294641	Population
800	NCT02443077	National Cancer Institute (. 2022 Nov 28. 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
801	NCT04840602	National Cancer Institute (. 2022 Nov 28. WHO ICTRP: Testing the Addition of a New Drug, Venetoclax, to the Usual Treatment (Ibrutinib and Rituximab) for Waldenström's Macroglobulinemia/Lymphoplasmacytic Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04840602	Population
802	NCT05211336	National Cancer Institute (. 2022 Nov 28. WHO ICTRP: Venetoclax, Ibrutinib, Prednisone, Obinutuzumab, and Revlimid With Nivolumab (VIPOR-Nivo) for Diffuse Large B-cell Lymphoma Involving the Central Nervous System. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05211336	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
803	NCT04209621	National Heart LaBIN. 2021 Mai 24. WHO ICTRP: Duvelisib for Ibrutinib-Resistant Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04209621	Population
804	NCT02514083	National Heart LaBIN. 2021 Dez 13. WHO ICTRP: A Phase II Study Using Ibrutinib and Short-Course Fludarabine in Treatment-Naive CLL. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02514083	Intervention
805	NCT01500733	National Heart LaBIN. 2021 Dez 13. 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
806	NCT03204188	National Heart LaBIN. 2022 Aug 15. 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	Population
807	NCT04522284	National University Hospital S. 2021 Mrz 16. WHO ICTRP: PRECISE CURATE.AI Pilot Clinical Trial. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04522284	Population
808	EUCTR2013-005541-36-SE	Nordic Lymphoma Group. 2020 Nov 30. 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
809	NCT04235036	Northside Hospital I. 2022 Okt 31. WHO ICTRP: Ibrutinib and Rituxan for Chronic GVHD. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04235036	Population
810	NCT03145480	Northwell H. 2020 Dez 12. 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	Population
811	NCT02242097	Northwestern University. 2021 Mai 10. 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
812	NCT03960840	Novartis P. 2022 Mrz 7. WHO ICTRP: CD19-specific CAR-T Cells in CLL/SLL and DLBCL. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03960840	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
813	NCT03400176	Novartis P. 2022 Mai 30. WHO ICTRP: VAY736 in Combination With Ibrutinib in Patients With CLL on Ibrutinib. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03400176	Population
814	NCT03876028	Novartis P. 2022 Aug 15. 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
815	NCT03525925	Ohio State University Comprehensive Cancer Center. 2021 Mrz 8. WHO ICTRP: Ibrutinib and Nivolumab in Treating Participants With Metastatic Solid Tumors. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03525925	Population
816	NCT02940301	Ohio State University Comprehensive Cancer Center. 2021 Apr 12. 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
817	NCT02005289	Ohio State University Comprehensive Cancer Center. 2022 Mrz 7. 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
818	NCT03513562	Ohio State University Comprehensive Cancer Center. 2022 Apr 19. 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	Population
819	NCT02736617	OHSU Knight Cancer Institute. 2021 Jul 21. 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
820	JPRN-jRCT2021210055	Okubo S. 2022 Apr 6. WHO ICTRP: Previously Untreated CLL and SLL: Safety and Efficacy of Venetoclax in Combination with Obinutuzumab or Ibrutinib in Japanese Subjects. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2021210055	Vergleichstherapie
821	NCT02827617	Oncology Institute of Southern Switzerland. 2022 Mai 2. 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	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
822	NCT03420183	Oncternal Therapeutics I. 2019 Jan 14. WHO ICTRP: A Study of Cirmtuzumab and Ibrutinib in Patients With B-Cell Lymphoid Malignancies. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03420183	Intervention
823	NCT03088878	Oncternal Therapeutics I. 2022 Jun 27. WHO ICTRP: A Study of Cirmtuzumab and Ibrutinib in Patients With B-Cell Lymphoid Malignancies. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03088878	Intervention
824	NCT05431179	Oncternal Therapeutics I. 2022 Jul 29. WHO ICTRP: A Study of Zilovertamab and Ibrutinib in Patients With Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05431179	Population
825	EUCTR2016-004707-32-IT	OSPEDALE SAN RAFF. 2021 Aug 2. WHO ICTRP: Clinical trial with Ibrutinib and Venetoclax for patients with Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004707-32-IT	Population
826	EUCTR2017-001099-49-IT	OSPEDALE SAN RAFF. 2021 Aug 2. WHO ICTRP: therapy with ibrutinib for patients with Chronic lymphocytic leukemia with subclonal TP53 aberrations. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001099-49-IT	Population
827	EUCTR2021-000311-23-IT	OSPEDALE SAN RAFF. 2021 Aug 30. WHO ICTRP: Ibrutinib and Obinutuzumab as first-line treatment for patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-000311-23-IT	Intervention
828	EUCTR2020-004409-30-IT	OSPEDALE SAN RAFF. 2022 Mrz 2. WHO ICTRP: Treatment with venetoclax consolidated with ibrutinib and rituximab to increase the possibility of minimal residual disease in patient with chronic lymphocytic leukemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-004409-30-IT	Intervention
829	NCT04754035	Paolo G. 2022 Apr 19. WHO ICTRP: Clinical Study With Ibrutinib and Venetoclax for Patients With Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04754035	Population
830	NCT04908228	Paolo G. 2022 Apr 19. WHO ICTRP: Fixed-duration Therapy With Ibrutinib and Obinutuzumab (GA-101) in Treatment-naïve Patients With CLL. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04908228	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
831	NCT04758975	Paolo G. 2022 Apr 19. WHO ICTRP: Venetoclax, Rituximab and Ibrutinib in TN Patients With CLL Undetectable Minimal Residual Disease (uMRD) in Treatment-naïve Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04758975	Intervention
832	NCT02757040	Peking University People's Hospital. 2016 Mai 9. WHO ICTRP: Combination of Ibrutinib and As2O3 in the Treatment of CLL. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02757040	Intervention
833	NCT05491044	Peking University People's Hospital. 2022 Aug 15. WHO ICTRP: A Study of Orelabrutinib in CLL/SLL Patients Who Are Slowly Responding to Ibrutinib. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05491044	Intervention
834	NCT05406154	Peking University Third Hospital. 2022 Jun 13. WHO ICTRP: Ibrutinib Combined With Bendamustine and Rituximab in Newly Diagnosed Mantle Cell Lymphoma Patients Who Aged > 65 Years. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05406154	Population
835	NCT02471391	Peter MacCallum Cancer Centre. 2022 Mai 9. WHO ICTRP: ABT-199 & Ibrutinib in Mantle Cell Lymphoma (AIM). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02471391	Population
836	NCT04234061	Peter MacCallum Cancer Centre. 2022 Nov 14. 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
837	NCT03280160	PETHEMA Foundation. 2022 Sep 26. WHO ICTRP: Protocol GELLC-7: Ibrutinib Followed by Ibrutinib Consolidation in Combination With Ofatumumab. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03280160	Population
838	NCT00849654	Pharmacyclics. 2015 Feb 19. 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
839	NCT02587299	Pharmacyclics. 2015 Nov 2. WHO ICTRP: Study of Histone Deacetylase Inhibitor (HDACi) Abexinostat, Combined With Ibrutinib, in Subjects With R/R Lymphomas. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02587299	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
840	NCT02610998	Pharmacyclics. 2015 Nov 23. WHO ICTRP: Study of Histone Deacetylase Inhibitor (HDACi) Abexinostat, Combined With Ibrutinib, in Subjects With Relapsed/Refractory (R/R) Lymphomas. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02610998	Population
841	EUCTR2010-022939-11-GB	Pharmacyclics I. 2014 Mai 12. 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
842	EUCTR2013-005478-22-IT	Pharmacyclics I. 2021 Dez 21. WHO ICTRP: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study of Ibrutinib or Placebo in Combination With Rituximab in Subjects with Previously Treated Waldenstrom's Macroglobulinemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-005478-22-IT	Population
843	EUCTR2015-003656-40-ES	Pharmacyclics LLC. 2016 Apr 18. 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
844	NCT01217749	Pharmacyclics LLC. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: Efficacy and Safety Study of PCI-32765 Combine With Ofatumumab in CLL. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01217749	Intervention
845	NCT01236391	Pharmacyclics LLC. 2017 Okt 19. 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
846	NCT01292135	Pharmacyclics LLC. 2017 Okt 19. 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
847	NCT01105247	Pharmacyclics LLC. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: Safety of PCI-32765 in Chronic Lymphocytic Leukemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01105247	Intervention
848	EUCTR2017-000129-12-HU	Pharmacyclics LLC. 2017 Dez 11. 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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
849	NCT01722487	Pharmacyclics LLC. 2017 Dez 16. 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
850	NCT01325701	Pharmacyclics LLC. 2017 Dez 16. 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
851	EUCTR2015-002191-25-CZ	Pharmacyclics LLC. 2018 Aug 27. 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
852	EUCTR2015-002191-25-DE	Pharmacyclics LLC. 2019 Feb 28. 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
853	EUCTR2012-004476-19-GB	Pharmacyclics LLC. 2019 Feb 28. 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
854	EUCTR2017-004558-41-FR	Pharmacyclics LLC. 2019 Feb 28. 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
855	EUCTR2015-003656-40-GB	Pharmacyclics LLC. 2019 Apr 30. 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	Population
856	EUCTR2017-004558-41-ES	Pharmacyclics LLC. 2019 Apr 30. 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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
857	EUCTR2015-000905-38-DE	Pharmacyclics LLC. 2019 Jun 30. 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
858	EUCTR2014-002069-31-SE	Pharmacyclics LLC. 2019 Dez 16. 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
859	EUCTR2013-004341-17-GB	Pharmacyclics LLC. 2020 Mrz 18. 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
860	EUCTR2012-003968-44-GB	Pharmacyclics LLC. 2020 Apr 6. 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	Intervention
861	NCT02401048	Pharmacyclics LLC. 2020 Dez 12. 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
862	NCT02403271	Pharmacyclics LLC. 2020 Dez 12. 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
863	NCT02264574	Pharmacyclics LLC. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Multi-Center Study of Ibrutinib in Combination With Obinutuzumab Versus Chlorambucil in Combination With Obinutuzumab in Patients With Treatment naïve Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) or Small Lymphocytic Lymphoma (SLL). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02264574	Intervention
864	NCT01578707	Pharmacyclics LLC. 2020 Dez 12. 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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
865	NCT02142049	Pharmacyclics LLC. 2020 Dez 12. 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
866	NCT02077166	Pharmacyclics LLC. 2020 Dez 12. 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
867	NCT01109069	Pharmacyclics LLC. 2020 Dez 12. 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
868	NCT01980654	Pharmacyclics LLC. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Study of Ibrutinib in Combination With Rituximab in Previously Untreated Subjects With Follicular Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01980654	Population
869	NCT02351037	Pharmacyclics LLC. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Study of Ibrutinib in Subjects With Acute Myeloid Leukemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02351037	Population
870	NCT02436668	Pharmacyclics LLC. 2020 Dez 12. 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
871	NCT01962792	Pharmacyclics LLC. 2020 Dez 12. 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
872	NCT02195869	Pharmacyclics LLC. 2020 Dez 12. 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
873	NCT01478581	Pharmacyclics LLC. 2020 Dez 12. 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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
874	NCT01980628	Pharmacyclics LLC. 2020 Dez 12. 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
875	EUCTR2013-004341-17-BE	Pharmacyclics LLC. 2021 Apr 5. 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
876	NCT02959944	Pharmacyclics LLC. 2021 Jun 28. WHO ICTRP: Ibrutinib in Combination With Corticosteroids vs Placebo in Combination With Corticosteroids in Participants With New Onset Chronic Graft Versus Host Disease (cGVHD). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02959944	Population
877	NCT02910583	Pharmacyclics LLC. 2021 Jul 26. 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	Vergleichstherapie
878	EUCTR2016-003286-26-HU	Pharmacyclics LLC. 2022 Mrz 2. 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
879	EUCTR2016-003286-26-DE	Pharmacyclics LLC. 2022 Mrz 14. 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-DE	Population
880	EUCTR2016-003286-26-HR	Pharmacyclics LLC. 2022 Apr 4. 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-HR	Population
881	NCT02599324	Pharmacyclics LLC. 2022 Apr 4. 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
882	NCT01724346	Pharmacyclics LLC. 2022 Jul 29. 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	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
883	NCT03790332	Pharmacyclics LLC. 2022 Jul 29. 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
884	NCT02947347	Pharmacyclics LLC. 2022 Sep 19. WHO ICTRP: Study of Ibrutinib and Rituximab in Treatment Naïve Follicular Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02947347	Population
885	NCT03112174	Pharmacyclics LLC. 2022 Sep 19. 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
886	EUCTR2017-004558-41-DE	Pharmacyclics LLC (An AbbVie Company). 2022 Apr 19. 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
887	EUCTR2012-000694-23-GB	Pharmacyclics LLC an Abbvie Company. 2019 Feb 28. 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
888	EUCTR2016-004356-30-FR	Pharmacyclics SG. 2018 Jan 8. WHO ICTRP: Long-term safety of Ibrutinib. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004356-30-FR	Population
889	EUCTR2016-004356-30-CZ	Pharmacyclics SG. 2018 Jul 23. WHO ICTRP: Long-term safety of Ibrutinib. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004356-30-CZ	Population
890	EUCTR2015-005105-36-CZ	Pharmacyclics SG. 2019 Feb 28. 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
891	NCT02902965	Pharmacyclics SG. 2020 Dez 12. 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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
892	NCT03229200	Pharmacyclics SG. 2022 Nov 28. WHO ICTRP: Extended Treatment Protocol for Subjects Continuing to Benefit From Ibrutinib. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03229200	Intervention
893	ISRCTN11038174	Plymouth Hospitals NHS. 2019 Apr 29. WHO ICTRP: ENRICH Ibrutinib for untreated mantle cell lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN11038174	Population
894	NCT03323151	PrECOG LLC. 2022 Nov 28. WHO ICTRP: A Study of Ixazomib and Ibrutinib in Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03323151	Population
895	NCT02623010	Rabin Medical Center. 2022 Mai 23. 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
896	NCT02927964	Robert L. 2022 Jun 27. 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
897	NCT02267590	Royal Marsden NHS Foundation. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Tissue Collection for Biomarkers Determining Resistance to Ibrutinib. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02267590	Population
898	NCT02884453	Royal Marsden NHS Foundation. 2020 Dez 12. 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
899	NCT04025593	Ruijin H. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Biomarker Guided Treatment in DLBCL. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04025593	Population
900	NCT03949062	Ruijin H. 2021 Mrz 1. 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
901	KCT0002919	Samsung Medical Center. 2019 Mrz 11. 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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
902	KCT0004207	Samsung Medical Center. 2019 Aug 26. WHO ICTRP: Ibrutinib for mantle cell lymphoma: multicenter retrospective analysis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0004207	Population
903	NCT04061850	Samsung Medical Center. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Ibrutinib for Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04061850	Population
904	NCT02670616	Samsung Medical Center. 2020 Dez 12. 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
905	NCT04129710	Second Affiliated Hospital SoMZU. 2021 Jul 26. 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
906	NCT03198026	Sidney Kimmel Cancer Center at Thomas Jefferson University. 2022 Okt 10. 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
907	NCT02955628	Singapore General Hospital. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: RICE-ibrutinib in Relapsed DLBCL. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02955628	Population
908	NCT02635074	Steven E.Coutre. 2020 Dez 12. 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
909	NCT03045328	Steven E.Coutre. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Venetoclax and Ibrutinib in Patients With Relapsed/Refractory CLL or SLL. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03045328	Population
910	NCT04639362	Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland. 2021 Aug 30. WHO ICTRP: CLL Induction Treatment With Venetoclax and Ibrutinib, Followed by Ibrutinib and Obinutuzumab in Patients With MRD. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04639362	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
911	NCT03226301	Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland. 2022 Aug 15. 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
912	NCT02352558	Sumitomo Pharma Oncology I. 2022 Apr 19. WHO ICTRP: A Study of BBI608 in Adult Patients With Advanced, Refractory Hematologic Malignancies. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02352558	Population
913	NCT03572634	Sumitomo Pharma Oncology I. 2022 Apr 19. 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
914	NCT02912754	Sunnybrook Health Sciences Centre. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Ruxolitinib Combined With Ibrutinib in Chronic Lymphocytic Leukemia Patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02912754	Intervention
915	JPRN-jRCT2013210066	Suzuki K. 2022 Mrz 1. WHO ICTRP: Dose-finding study of YTB323 in CLL, DLBCL, and ALL. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2013210066	Intervention
916	ACTRN12618001798257	Swinburne University of Technology. 2019 Okt 28. WHO ICTRP: SAMSON: Trial of a nurse and pharmacist-led mobile health management system. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12618001798257	Intervention
917	NCT02356458	Swiss Group for Clinical Cancer Research. 2021 Jun 28. WHO ICTRP: Combination of Ibrutinib and Bortezomib to Treat Patients With Mantle Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02356458	Population
918	NCT03708003	Swiss Group for Clinical Cancer Research. 2022 Mrz 21. 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
919	NCT02451111	Swiss Group for Clinical Cancer Research. 2022 Jul 29. 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
920	NCT02006485	TG Therapeutics I. 2020 Dez 12. 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
921	NCT02301156	TG Therapeutics I. 2021 Dez 27. 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
922	NCT02013128	TG Therapeutics I. 2022 Okt 31. WHO ICTRP: Ublituximab + Ibrutinib in Select B-cell Malignancies. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02013128	Intervention
923	NCT04016805	TG Therapeutics I. 2022 Nov 28. WHO ICTRP: Study to Assess the Efficacy and Safety of Ublituximab and Umbralisib in Subjects With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Currently Treated With Ibrutinib, Acalabrutinib or Venetoclax. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04016805	Population
924	ChiCTR2100047687	the First Affiliated Hospital of Army Medical University P. 2022 Feb 28. WHO ICTRP: Clinical significance of targeting glioma with Ibrutinib. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100047687	Population
925	NCT04094051	The First Affiliated Hospital with Nanjing Medical University. 2020 Dez 12. 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
926	NCT02055924	The Lymphoma Academic Research Org. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibition in B-cell Lymphomas. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02055924	Intervention
927	NCT04802590	The Lymphoma Academic Research Org. 2021 Dez 21. WHO ICTRP: A Randomized Phase II Trial Evaluating Ibrutinib Plus CD20 Ab and Venetoclax in Patients With Untreated Mantle Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04802590	Population
928	NCT02542514	The Lymphoma Academic Research Org. 2022 Apr 19. 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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
929	EUCTR2015-005525-39-GB	The Royal Marsden NHS Foundation. 2016 Aug 8. 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
930	ChiCTR2100053513	The Second Affiliated Hospital of Nanchang University. 2022 Okt 4. WHO ICTRP: Prospective, controlled, multicenter real-world clinical study of zanubrutinib versus ibrutinib in maintenance monotherapy for chronic lymphocytic leukemia/small cell lymphoma and mantle cell lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100053513	Intervention
931	NCT02991638	The University of Hong Kong. 2020 Dez 12. 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	Population
932	DRKS00007710	Universität zu Kö. 2022 Nov 14. 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
933	EUCTR2018-003526-88-IT	UNIVERSITÄTSKLINIK ULM. 2021 Sep 7. WHO ICTRP: Efficacy and safety of Carfilzomib in combination with Ibrutinib vs. Ibrutinib alone in Waldenström's Macroglobulinemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003526-88-IT	Population
934	EUCTR2017-003256-22-DE	Universitätsklinikum Mü. 2021 Aug 17. 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
935	NCT04061512	University College L. 2020 Dez 12. 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
936	EUCTR2019-001261-33-GB	University College London. 2022 Nov 28. 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

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
937	NCT03751410	University Hospital. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Chronic Ibrutinib Therapy Effect on Left Atrial Function. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03751410	Intervention
938	NCT03399513	University Hospital Muenster. 2022 Jun 6. 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
939	NCT02824159	University Hospital T. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Association Between Side Effects Occurrence and Concentrations of Ibrutinib and Idelalisib. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02824159	Intervention
940	NCT04688385	University Hospital Tuebingen. 2022 Nov 14. WHO ICTRP: Personalized Multi-peptide Vaccination in CLL Patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04688385	Intervention
941	EUCTR2018-003526-88-GR	University Hospital Ulm. 2021 Jul 21. WHO ICTRP: Efficacy and safety of Carfilzomib in combination with Ibrutinib for patients with Waldenström's macroglobulinemia (CZAR-1). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003526-88-GR	Population
942	EUCTR2018-003526-88-DE	University Hospital Ulm. 2021 Nov 15. WHO ICTRP: Efficacy and safety of Carfilzomib in combination with Ibrutinib for patients with Waldenström's macroglobulinemia (CZAR-1). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003526-88-DE	Population
943	EUCTR2015-004606-41-DE	University Hospital Ulm. 2022 Mrz 21. WHO ICTRP: A PROSPECTIVE, OPEN-LABEL, MULTICENTRE PHASE-II TRIAL OF IBRUTINIB PLUS VENETOCLAX PLUS OBINUTUZUMAB IN PHYSICALLY FIT (CIRS = 6 > 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
944	EUCTR2012-003608-11-GB	University of Birmingham. 2014 Apr 7. WHO ICTRP: Assessing how the drug ibrutinib works in Chronic Lymphocytic Leukemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-003608-11-GB	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
945	EUCTR2015-005454-35-GB	University of Birmingham. 2017 Nov 6. 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
946	ISRCTN13751862	University of Birmingham. 2022 Mai 2. WHO ICTRP: Assessment of venetoclax in combination with Ibrutinib in patients with Chronic Lymphocytic Leukaemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN13751862	Population
947	ISRCTN14197181	University of Birmingham. 2022 Okt 24. WHO ICTRP: The impact of pausing BTKi therapy and responsiveness of vaccination in blood cancer patients: A randomised controlled study Ö_ ‘ the IMPROVE study. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN14197181	Intervention
948	ISRCTN12695354	University of Birmingham (UK). 2020 Aug 3. 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
949	NCT02899078	University of California D. 2022 Feb 21. WHO ICTRP: Ibrutinib and Nivolumab in Treating Patients With Previously-Treated Metastatic Kidney Cancer. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02899078	Population
950	NCT03646461	University of California SD. 2022 Jan 24. 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
951	NCT02315768	University of California SD. 2022 Jul 29. 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
952	EUCTR2014-000569-35-DE	University of Cologne. 2019 Nov 25. 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
953	EUCTR2014-000590-39-DE	University of Cologne. 2020 Mai 4. 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
954	NCT02626884	University of Cologne. 2021 Apr 19. WHO ICTRP: Ibrutinib in Relapsed Nodular Lymphocyte-predominant Hodgkin Lymphoma (NLPHL). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02626884	Population
955	EUCTR2015-004936-36-BE	University of Cologne. 2021 Aug 17. 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-BE	Intervention
956	EUCTR2015-004936-36-SE	University of Cologne. 2021 Aug 24. 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
957	EUCTR2013-003211-22-DE	University of Cologne. 2021 Okt 8. 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
958	ISRCTN51675454	University of Leeds. 2022 Okt 31. WHO ICTRP: A study comparing intermittent with continuous treatment with ibrutinib in chronic lymphocytic leukaemia (CLL). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN51675454	Intervention
959	ISRCTN01844152	University of Leeds (UK). 2021 Jan 25. WHO ICTRP: Front-line therapy in CLL: assessment of ibrutinib-containing regimens. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN01844152	Intervention
960	NCT02677948	University of Michigan Cancer Center. 2017 Dez 16. 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
961	NCT03617484	University of Michigan Rogel Cancer Center. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Bortezomib in Combination With Ibrutinib in Ibrutinib Relapsed Mantle Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03617484	Population
962	NCT02640209	University of Pennsylvania. 2020 Dez 12. 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
963	NCT02758665	University of Ulm. 2021 Okt 18. WHO ICTRP: Trial of Ibrutinib Plus Venetoclax Plus Obinutuzumab in Patients With CLL. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02758665	Intervention
964	DRKS00011773	University of Ulm. 2022 Nov 14. 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
965	NCT02815059	University of Utah. 2020 Dez 12. 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
966	NCT02207062	University of Washington. 2022 Okt 10. 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
967	NCT03379428	US OR. 2022 Mai 30. WHO ICTRP: Trial of Ibrutinib Plus Trastuzumab in HER2-amplified Metastatic Breast Cancer. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03379428	Population
968	NCT02869633	Vanderbilt-Ingram Cancer Center. 2022 Mai 23. 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
969	NCT02643667	Washington University School of Medicine. 2022 Aug 29. 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
970	NCT03679624	Weill Medical College of Cornell University. 2022 Jan 4. WHO ICTRP: Daratumumab Plus Ibrutinib in Patients With Waldenström's Macroglobulinemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03679624	Population
971	NCT04274738	X4 Pharmaceuticals. 2022 Nov 28. 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
972	ChiCTR1900027811	Xuan Wu Hospital CMU. 2019 Dez 10. WHO ICTRP: Ibrutinib, Rituximab and Methotrexate in Newly-dignosed 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>			

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 4-116 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 4-116 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-116 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Gesamtpopulation der Studie GLOW

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Zielsetzung und Fragestellung:</p> <p>Bewertung der Wirksamkeit von Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax im Vergleich zu Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab in Patienten mit unbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) oder kleinzelligem lymphozytischen Lymphom (SLL)</p> <p>Hypothese:</p> <p>Die Behandlung mit Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax verlängert das Progressionsfreie Überleben (PFS) im Vergleich zu einer Therapie mit Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab bei Patienten mit unbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) oder kleinzelligem lymphozytischen Lymphom (SLL)</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Allokation: randomisiert; Zuteilungsverhältnis: 1:1; Randomisierungseinheit: Studienteilnehmer; Stratifizierung der Randomisierung nach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Immunoglobulin heavy-chain variable region</i> (IGHV) Status (Mutiert, Unmutiert, Nicht auswertbar) • Zytogenetik: del11q <p>Verblindung: nicht verblindet (open-label)</p> <p>Design: zweiarmig, parallel, aktiv-kontrolliert</p> <p>Studienorganisation: multizentrisch, international</p> <p>Phase: III</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Originales Protokoll 12.01.2018</p> <p>Amendment 1 (06.06.2018):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Berücksichtigung des Feedbacks der Gesundheitsbehörde und Aktualisierung des Protokolls auf Grundlage pharmakokinetischer (PK) Ergebnisse aus der Phase-2-Studie von Ibrutinib + Venetoclax <p>Amendment 2 (22.01.2019):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anpassung der Behandlungsdauer im Behandlungsarm A (Ibrutinib plus Venetoclax) basierend auf den verfügbaren Phase II Studiendaten, deren Ergebnisse

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>darauf hindeuten, dass der Verzicht auf die letzten drei Zyklen (Zyklus 16-18) der Ibrutinib-Monotherapie im Anschluss an die Kombinationstherapie (Ibrutinib plus Venetoclax) angemessen ist.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aufnahme der Information über die Möglichkeit, Patienten, die nach der Ibrutinib + Venetoclax -Therapie in dieser Studie einen Rückfall oder ein Fortschreiten der Erkrankung erlitten haben, in eine klinische Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit einer erneuten Behandlung mit Ibrutinib aufzunehmen. • Geringfügige Überarbeitungen, die von einer Aufsichtsbehörde in Bezug auf Begleitmedikationen gefordert wurden. • Der 18-Monats-Zeitpunkt wurde gestrichen, um Verwechslungen mit Analysen der minimalen Resterkrankung (<i>Minimal Residual Disease</i>, MRD) zu vermeiden. <p>Amendment 3 (12.08.2019):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Es wurde eine nachfolgende Therapiephase hinzugefügt, in der geeignete Patienten, die nach Abschluss der Behandlungsphase mit entweder Ibrutinib plus Venetoclax (Behandlungsarm A) oder Obinutuzumab plus Chlorambucil (G-Clb; Behandlungsarm B) einen Progress erleiden, kontinuierlich mit Ibrutinib als Monotherapie behandelt werden können. • Es werden Daten zum Ansprechen sowie Biomarker-Proben gesammelt, um die Wirksamkeit einer nachfolgenden Ibrutinib Monotherapie bei Patienten zu evaluieren, die zuvor mit einer zeitlich befristeten Therapie von Ibrutinib + Venetoclax behandelt wurden. <p>Amendment 4 (19.12.2019):</p> <p>Aktualisierung der Sicherheitsinformationen zur Angleichung an die Ibrutinib Investigator's Brochure (IB), um Informationen über Schlaganfälle als neue Sicherheitsbeobachtung aus der Post-Marketing-Phase aufzunehmen und klarzustellen, dass die Messung von Puls/Herzfrequenz und Blutdruck bei jedem im Protokoll festgelegten Besuch erwartet wird.</p>
4	Probanden / Patienten	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 65 Jahre oder älter; jüngere Patienten (18 bis 64 Jahre) müssen mindestens eines der nachfolgenden Kriterien erfüllen <ol style="list-style-type: none"> a. <i>Cumulative Illness Rating Scale (CIRS)</i> > 6 b. Geschätzte <i>Kreatinin-Clearance (CrCl)</i> <70 mL/min (Cockcroft-Gault-Formel) 2. Diagnose von CLL/SLL in Übereinstimmung mit den <i>International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (iwCLL)</i>-Kriterien 3. Aktive CLL/SLL Erkrankung mit Behandlungsbedarf unter Erfüllung von mindestens einem der nachfolgenden iwCLL Kriterien: <ol style="list-style-type: none"> a. Nachweisbares progressives Knochenmarksversagen definiert durch die Ausbildung oder Verschlechterung einer Anämie und/oder Thrombozytopenie b. Massive (≥ 6cm unter dem linken Rippenbogen), progressive oder symptomatische Splenomegalie c. Massive Lymphknoten (längster Durchmesser mindestens 10 cm), oder progressive oder symptomatische Lymphadenopathie d. Progressive Lymphozytose mit einem Anstieg von mehr als 50% innerhalb von 2 Monaten oder eine Lymphozyten-Verdopplungszeit (LDT) von < 6 Monaten e. Konstitutionelle Symptome, definiert durch mindestens eines der folgenden krankheitsbezogenen Symptome: <ul style="list-style-type: none"> - Ungewollter Gewichtsverlust > 10% innerhalb von 6 Monaten vor der Screening-Phase - Signifikante Fatigue (Unfähigkeit zu Arbeiten oder normale Tätigkeiten auszuüben) - Fieber > 100,5°F oder 38,0°C für 2 Wochen oder länger ohne Anzeichen einer Infektion

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - Nachtschweiß für mehr als einen Monat ohne Anzeichen einer Infektion 4. Messbare Lymphknotenkrankheit durch Computertomographie (CT), definiert durch mindestens einen Lymphknoten mit einem längsten Durchmesser von > 1,5 cm 5. ECOG-Status ≤ 2 6. Angemessene Organfunktion, definiert durch die nachfolgenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> a. Absolute Anzahl an Neutrophilen ≥ 750 Zellen/μL unabhängig von unterstützenden Wachstumsfaktoren b. Anzahl an Thrombozyten ≥ 50.000 Zellen/μL unabhängig von unterstützenden Transfusionen für mindestens 7 Tage vor der Randomisierung c. Hämoglobin $> 8,0$ g/dL unabhängig von unterstützenden Transfusionen für mindestens 7 Tage vor der Randomisierung d. Alanin-Aminotransferase und Asparat-Aminotransferase $\leq 3,0$ x ULN e. Bilirubin $\leq 1,5$ x ULN (außer die Erhöhung des Bilirubinwertes ist auf das Gilbert's Syndrom zurückzuführen) f. Geschätzte <i>Kreatinin-Clearance</i> ≥ 30 mL/min (Cockcroft-Gault-Formel) 7. Prothrombin Zeit/<i>International Normalized Ratio</i> (INR) $< 1,5$ x ULN und Partielle Thromboplastinzeit (PTT) (aktivierte PTT, aPTT) $< 1,5$ x ULN (es sei denn, die Anomalien stehen in keinem Zusammenhang mit einer Koagulopathie oder Blutgerinnungsstörung) 8. Frauen im gebärfähigen Alter müssen zum Zeitpunkt des Screenings einen negativen, hochsensitiven Schwangerschaftstest über Serum (<input type="checkbox"/> <i>human chorionic gonadotropin</i> [<input type="checkbox"/>hCG]) oder Urin vorweisen 9. Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit jedem

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Medikament in dieser Studie und für bis zu 1 Monat nach der letzten Venetoclax-Dosis, 3 Monate nach der letzten Ibrutinib-Dosis, 6 Monate nach der letzten Chlorambucil-Dosis und 18 Monate nach der letzten Obinutuzumab-Dosis, in Übereinstimmung mit den örtlichen Vorschriften zur Anwendung von Empfängnisverhütungsmethoden bei Studienteilnehmerinnen eine hochwirksame, vorzugsweise anwenderunabhängige Methode der Empfängnisverhütung (Versagensrate von < 1% pro Jahr bei konsequenter und korrekter Anwendung) praktizieren. Frauen, die hormonelle Verhütungsmittel anwenden, sollten eine Barrieremethode hinzufügen</p> <p>10. Weibliche Patientinnen müssen zustimmen, während der Behandlung und 3 Monate nach der letzten Dosis Ibrutinib, 1 Monat nach der letzten Dosis Venetoclax, 6 Monate nach der letzten Dosis Chlorambucil und 18 Monate nach der letzten Dosis Obinutuzumab, keine Eizellen zum Zwecke der assistierten Reproduktion zu spenden</p> <p>11. Während der Behandlung und für mindestens 1 Spermatogenesezyklus (definiert als 90 Tage) nach Erhalt der letzten Dosis eines beliebigen Studienmedikaments müssen männliche Patienten zusätzlich zu einer anwenderunabhängigen hochwirksamen Verhütungsmethode:</p> <ol style="list-style-type: none"> a. eine Barrieremethode zur Empfängnisverhütung zustimmen (z. B. Kondom mit spermizidem Schaum/Gel/Film/Creme/Zäpfchen), wenn sie mit einer Frau im gebärfähigen Alter sexuell aktiv sind b. ein Kondom benutzen, wenn sie mit einer schwangeren Frau sexuell aktiv sind

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>c. zustimmen, kein Sperma zum Zweck der Fortpflanzung zu spenden</p> <p>12. Die Patienten müssen eine Einwilligungserklärung unterzeichnen, aus der hervorgeht, dass die teilnehmende Person den Zweck der Studie und die dafür erforderlichen Verfahren verstanden hat. Die Patienten müssen bereit und in der Lage sein, die in diesem Protokoll festgelegten Beschränkungen einzuhalten</p> <p>Ausschlusskriterien:</p> <p>Bei Erfüllung eines der nachfolgenden Kriterien, wird der Proband von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Vorherige antileukämische Therapie eines CLL oder SLL 2. Vorhandensein einer del17 oder bekannten TP53 Mutation (in >10% der Zellen) 3. Größerer chirurgischer Eingriff innerhalb der letzten 4 Wochen vor der ersten Dosis mit dem Studienmedikament 4. Bekannte Blutungsstörungen (z.B. von Willebrand-Erkrankungen oder Hämophilie) 5. Beteiligung des Zentralnervensystems oder Verdacht auf Richter-Syndrom 6. Eine individuelle Organ-/Systembeeinträchtigung von 4 gemäß der CIRS-Bewertung, mit Ausnahme des Augen-, Ohren-, Nasen-, Rachen- und Kehlkopfsystems, die die Fähigkeit zur Behandlung in dieser Studie einschränkt 7. Unkontrollierte autoimmune hämolytische Anämie oder autoimmune Thrombozytopenie (Coombs-Positivität bei fehlender Hämolyse ist kein Ausschlusskriterium) 8. Chronische Einnahme von Kortikosteroiden von mehr als 20 mg/Tag Prednison oder dessen Äquivalent innerhalb von 7 Tagen vor Beginn der Studienbehandlung 9. Frühere maligne Erkrankungen, außer:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> a. Behandlung einer malignen Erkrankung mit kurativer Intention und Abwesenheit einer aktiven Erkrankung für ≥ 24 Monate vor Randomisierung b. Adäquat behandelter Nicht-Melanom Hautkrebs oder Lentigo Maligna-Melanom ohne Hinweis auf eine Erkrankung c. Adäquat behandeltes Zervix-Karzinom <i>in situ</i> ohne Hinweis auf eine Erkrankung d. Maligne Erkrankung, die als geheilt gilt und bei dem das Risiko eines Rückfalls minimal ist <ul style="list-style-type: none"> 10. Impfung mit einem Lebendimpfstoff innerhalb der letzten 4 Wochen vor der Randomisierung 11. Vorkommen von Nieren-, neurologische, psychiatrische, endokrinologische, metabolische, immunologische oder hepatische Erkrankungen, die nach Meinung des Prüfers die Teilnahme an der Studie beeinträchtigen würden 12. Vorliegen einer aktiven, klinisch signifikanten Leberfunktionsstörung der <i>Child-Pugh</i>-Klassen B oder C gemäß der <i>Child-Pugh</i>-Klassifikation 13. Unkontrollierte aktive systemische Infektionen oder lebensbedrohliche Krankheiten, medizinische Zustände oder Funktionsstörungen von Organsystemen, die nach Ansicht des Prüfers die Sicherheit des Probanden gefährden, oder die Ergebnisse der Studie einem unangemessenen Risiko aussetzen könnten 14. Unfähigkeit Tablettenkapseln zu schlucken, Malabsorptionssyndrom oder Vorliegen einer Erkrankung, die die gastrointestinalen Funktionen signifikant beeinträchtigt 15. Vorkommen eines Schlaganfalls oder intrakraniellen Blutungen innerhalb der letzten 6 Monate vor Randomisierung 16. Gegenwärtig aktive und klinisch signifikante kardiovaskuläre Erkrankungen, wie unkontrollierte

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Herzrhythmusstörungen oder Herzinsuffizienz der Klasse 3 oder 4 (definiert durch die <i>New York Heart Association Functional Classification</i>) oder Vorkommen von Herzinfarkt, instabiler Angina oder akutem Koronarsyndrom innerhalb der letzten 6 Monate vor der Randomisierung</p> <p>17. Antikoagulation mit Warfarin oder gleichwertigen Vitamin-K-Antagonisten (z.B. Phenprocoumon) oder laufende Behandlung mit Mitteln, die als starke Cytochrom (CYP) P450 3A-Inhibitoren bekannt sind</p> <p>18. Positive Testung auf HIV in der Anamnese oder beim Screening</p> <p>19. Patienten, die positiv auf Hepatitis B Kernantikörper, Hepatitis B Oberflächenantigen (HBsAg) oder Hepatitis C Antikörper getestet sind, müssen vor der Aufnahme eine negative Untersuchung mittels Polymerasekettenreaktion (PCR) aufweisen (PCR-positive Patienten werden ausgeschlossen)</p> <p>20. Bekannte Allergie gegen Xanthinoxidase-Hemmer oder Rasburicase</p> <p>21. Weibliche Probanden, die schwanger sind, stillen oder planen, schwanger zu werden, während sie an dieser Studie teilnehmen oder bis zu 1 Monat nach der letzten Dosis von Venetoclax, 3 Monate nach der letzten Dosis von Ibrutinib, 6 Monate nach der letzten Dosis von Chlorambucil oder 18 Monate nach der letzten Dosis von Obinutuzumab</p> <p>22. Männliche Probanden, die planen, während der Teilnahme an dieser Studie oder innerhalb von 90 Tagen nach der letzten Dosis einer Studienbehandlung ein Kind zu zeugen</p> <p>23. Bekannte hereditäre Galaktose-Intoleranz, Lapp-Laktase-Mangel oder Glukose-Galaktose Malabsorption</p> <p>24. Jede Kontraindikation gegen eines der Studienmedikamente, einschließlich Überempfindlichkeit gegen den</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Wirkstoff oder gegen einen der Hilfsstoffe von Ibrutinib, Venetoclax, Obinutuzumab oder Chlorambucil
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Studienorganisation: multizentrisch, international Teilnehmende Länder (Anzahl Standort): Belgien (4), Kanada (5), Tschechien (5), Dänemark (5), Frankreich (5), Israel (5), Niederlande (4), Polen (5), Russland (6), Spanien (8), Schweden (2), Türkei (5), Großbritannien (7), USA (1)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Screening-Phase: Innerhalb von 30 Tagen vor Randomisierung.</p> <p>Behandlungszyklus:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jeder Behandlungszyklus umfasst 28 Tage • Behandlungsarm A (Ibrutinib + Venetoclax): Behandlung mit Ibrutinib (3 Zyklen) gefolgt von 12 Zyklen Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax. • Behandlungsarm B (G-Clb): Behandlung mit G-Clb für 6 Zyklen • Geeignete Probanden, die sich für die Teilnahme an der anschließenden Therapiephase entscheiden, erhalten Ibrutinib als Einzelwirkstoff <p><u>Behandlungsarm A (Ibrutinib + Venetoclax):</u></p> <p><i>Ibrutinib</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ibrutinib 420 mg (3 x 140 mg Kapseln) wird einmal täglich oral verabreicht, beginnend mit Zyklus 1, Tag 1 • Der Wirkstoff sollte jeweils zur selben Tageszeit mit einem Glas Wasser im Ganzen eingenommen werden • Bei Zyklen mit Venetoclax-Kombinationsbehandlung sollten Ibrutinib und Venetoclax gleichzeitig eingenommen werden mit einem Glas Wasser und einer Mahlzeit <p><i>Venetoclax</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Venetoclax wird einmal täglich oral verabreicht, beginnend mit Zyklus 4. Die Dosis wird schrittweise über 5 Wochen erhöht: <ul style="list-style-type: none"> ○ Zyklus 4, Tag 1-7: 20 mg/Tag ○ Zyklus 4, Woche 2: 50 mg/Tag ○ Zyklus 4, Woche 3: 100 mg/Tag

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Zyklus 4, Woche 4: 200 mg /Tag ○ Zyklus 5 und darüber hinaus: 400 mg/Tag ● Venetoclax sollte mit einem Glas Wasser und einer Mahlzeit eingenommen werden <p><u>Behandlungsarm B (Chlorambucil + Obinutuzumab):</u></p> <p><i>Obinutuzumab</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Zyklus 1: 100 mg an Tag 1 über 4 Std. je 25 mg 900 mg an Tag 2 je 50 mg bis max. 400 mg je Std. 1.000 mg an Tag 8 und 15 je 100 mg bis max. 400 mg je Stunde ● Zyklus 2-6: 1.000 mg an Tag 1 je 100 mg bis maximal 400 mg je Stunde <p><i>Chlorambucil</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Zyklus 1-6: orale Einnahme von 0,5 mg/kg KG p.o. an Tag 1 und Tag 15 auf leeren Magen ● An den Tagen, an denen die Einnahme von Chlorambucil und Obinutuzumab zusammenfällt, wird Chlorambucil im Studienzentrum verabreicht. An allen anderen Tagen kann Chlorambucil den Patienten zur Selbstverabreichung zur Verfügung gestellt werden <p>Follow-Up Phase:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Beginn mit Abbruch/ Beenden der Therapiephase, andauernd bis zum Todeseintritt, Rücknahme der Einwilligung, Verlust nach Follow-Up oder Beendigung der Studie ● Nach dem Fortschreiten der Krankheit wird alle 6 Monate (24 Wochen ± 7 Tage) bis zum Ende der Studie Kontakt aufgenommen <p>Nachfolgende Therapiephase: Patienten aus beiden Behandlungsarmen, welche eine progressive Erkrankung aufweisen können in die nachfolgende Therapiephase (Ibrutinib Monotherapie) eingeschlossen werden.</p>
6	Zielkriterien	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primäres Zielkriterium:</p> <p>Beurteilung des progressionsfreien Überlebens (PFS) bei Behandlung mit Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax im Vergleich zu Obinutuzumab in Kombination mit Chlorambucil (G-Clb), bewertet durch ein IRC (<i>Independent Review Committee</i>)</p> <p>Sekundäre Zielkriterien:</p> <p>Vergleich der Behandlungsgruppen bezüglich:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Minimale Resterkrankung (MRD-Negativität) • Gesamtansprechen (<i>Overall Response Rate, ORR</i>), bewertet durch IRC einschließlich der Dauer des Ansprechens (<i>Duration of Response, DOR</i>) • Vollständiges Ansprechen (<i>Complete Response, CR</i>) • Gesamtüberleben (<i>Overall Survival, OS</i>) • Zeit bis zur nachfolgenden CLL-Therapie (<i>Time to next treatment, TTNT</i>) • Patientenberichtete Endpunkte (PRO) des Gesundheitszustandes und Fatigue • Bewertung des Plasma-Talspiegels von Ibrutinib und Venetoclax bei gleichzeitiger Verabreichung (deskriptive Statistiken) • Sicherheitsprofil • Hämatologische Verbesserung <p>Explorative Zielkriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung von Molekular- und Proteinmarkern, die mit dem Ansprechen auf die Studienbehandlung und einem Rückfall in Verbindung stehen (<i>Next Generation Sequencing, NGS</i> und Analysen von Genexpressionsprofilen) • Untersuchung des Ansprechens auf eine anschließende Therapie mit Ibrutinib als Einzelwirkstoff (ORR) <p>Definitionen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS: Progressionsfreies Überleben ist ein kombinierter Endpunkt aus den Nutzenkategorien Mortalität und Morbidität (Ansprechen), basierend auf der IRC-Bewertung der Studienpopulation • MRD-Negativität: Anteil der Probanden, die einen MRD-negativen Krankheitsstatus

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>(d.h. < 1 CLL-Zelle pro 10.000 Leukozyten oder < 0,01%) im Knochenmark erreichen</p> <ul style="list-style-type: none"> • ORR: Anteil der Patienten mit vollständigem Ansprechen (<i>complete response</i>, CR), vollständigem Ansprechen mit unvollständiger Knochenmarksregeneration (<i>CR with incomplete bone marrow recovery</i>, CRi), nodularem partiellen Ansprechen (<i>nodular partial response</i>, nPR) oder partiellem Ansprechen (<i>partial response</i>, PR), für mindestens 2 Monate, basierend auf einer verblindeten unabhängigen Überprüfung; Dauer des Ansprechens: Dauer in Tagen ab dem Datum der ersten Dokumentation eines Ansprechens bis zum Datum des ersten dokumentierten Nachweises einer Krankheitsprogression (<i>progressive disease</i>, PD) oder Tod • OS: Zeitraum gemessen ab dem Datum der Randomisierung bis zum Tod aus jeglicher Ursache • TTNT: Die Zeit vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Beginn einer antileukämischen Therapie im Anschluss an die Studienbehandlung • Gesundheitszustand und Fatigue: Zeit bis zur Verschlechterung des funktionellen Status und der Fatigue, gemessen mit dem EuroQol-5 Dimensionen-5 Level Fragebogen (EQ-5D-5L), dem <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire</i> (EORTC QLQ)-C30 und der <i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy</i> (FACIT)-Fatigue Skala • Sicherheitsprofil: Sicherheitsparameter einschließlich Nebenwirkungen und Labortests • Hämatologische Verbesserung: Verbesserung von Hämoglobin und Blutplättchen über 56 Tage ohne Transfusionen oder Wachstumsfaktoren
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Ergänzung des folgenden explorativen Endpunktes: Untersuchung des Ansprechens auf eine anschließende Therapie mit Ibrutinib als Einzelwirkstoff (ORR). Grund für die Ergänzung

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		ist die Ergänzung einer nachfolgenden Therapiephase mit Ibrutinib als Monotherapie
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<ul style="list-style-type: none"> • Geplante Randomisierung von etwa 200 Patienten • Berechnung der Fallzahl unter Berücksichtigung von folgenden Annahmen: <ul style="list-style-type: none"> - Randomisierungsverhältnis 1:1 - Medianes PFS von 27 Monaten in Behandlungsarm B (Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab) - <i>Hazard Ratio</i> von 0,5 (Ibrutinib plus Venetoclax vs. Chlorambucil plus Obinutuzumab) • Unter der Annahme einer Rekrutierung von 20 Patienten pro Monat nehmen etwa 200 Patienten an der Studie teil, sodass 71 PFS-Ereignisse nach etwa 32 Monaten der Randomisierung des ersten Patienten erreicht werden • Darauf basierend besitzt die Studie mindestens 80% statistische Power, um ein statistisches Signifikanzlevel von 5% (2-seitig) bei einer exponentiellen PFS-Verteilung zu erreichen
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Vorzeitiger Abbruch der Studienbehandlung: Die Studienbehandlung wurde bei Auftreten eines der folgenden Ereignisse abgebrochen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Krankheitsprogression oder Rückfall • Unzumutbare Toxizität • Schwangerschaft • Widerrufen der Einverständniserklärung durch den Patienten • Entscheidung durch den Prüfarzt aus Sicherheitsgründen (z.B. Unerwünschte Ereignisse) die Therapie im Interesse des Patienten abubrechen <p>Ausschluss von der Studie Ein Proband wird automatisch aus der Studie ausgeschlossen, wenn einer der folgenden Gründe vorliegt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Lost to follow-up</i> • Widerrufen der Einverständniserklärung • Beendigung der Studie durch den Sponsor

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Zentral vergebene Randomisierungs-codes durch <i>Interactive Web Response System (IWRS)</i>
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Patienten wurden nach dem Zufallsprinzip einem von zwei Behandlungsarmen (IBR + VEN oder Clb + Ob) auf der Grundlage eines computergenerierten Randomisierungsplans der vor der Studie unter der Aufsicht des Sponsors erstellt wurde, zugeteilt. Die Patienten wurden mittels permutierter Blockrandomisierung zugeteilt und stratifiziert nach: <ul style="list-style-type: none"> • IGHV-Mutationsstatus (Mutiert vs. Unmutiert vs. Nicht auswertbar) • del11q (Ja vs. Nein)
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 ist denjenigen, die die Studie durchführen oder die Daten analysieren nicht bekannt
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung erfolgt mithilfe eines IWRS, welches die Gruppierung zuweist
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Nicht verblindet b) Nicht verblindet c) Teilweise nicht verblindet. IRC war hinsichtlich der Studienbehandlung verblindet
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Alle statistischen Hypothesentests und die 95% Konfidenzintervalle (KI) werden 2-seitig durchgeführt Analyse des primären Endpunkts: <ul style="list-style-type: none"> • Analyse auf Basis aller Patienten, die randomisiert wurden (<i>Intent-to-Treat (ITT) Population</i>) • PFS: Schätzung durch Kaplan-Meier-Methode

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>(Median und 95%-KI), Vergleich der Gruppen durch stratifizierten Log-Rank-Test, Hazard Ratio (HR) und 95%-KI basierend auf stratifizierter Cox Regressionsanalyse, zusätzliche Analysen durch nicht-stratifizierte Log-Rank Test und nicht-stratifiziertem Cox Regressionsmodell</p> <p>Analyse der sekundären Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • MRD-Negativität: Vergleich der Gruppen mittels Cochran-Mantel-Haenszel Chi Quadrat-Test • ORR (CR, Cri, nPR oder PR): Vergleich der Gruppen mittels Cochran-Mantel-Haenszel Chi Quadrat-Test • Hämatologische Verbesserung: Erhebung des Anteils der Patienten mit hämatologischer Verbesserung (Hämoglobin und Blutplättchen) und Vergleich in den Gruppen mittels Cochran-Mantel-Haenszel Chi Quadrat-Test • 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 (außer die Zahl der Ereignisse betrug weniger als 10% des ITT-Sets) • TTNT: Schätzung durch Kaplan-Meier-Methode (Median und 95%-KI), Vergleich der Gruppen durch stratifizierten Log-Rank-Test, Hazard Ratio (HR) und 95%-KI basierend auf stratifizierter Cox Regressionsanalyse, zusätzliche Analysen durch nicht-stratifizierte Log-Rank Test und nicht-stratifiziertem Cox Regressionsmodell • Reduzierung des Tumorlysesyndrom-Risikos: Bereitstellung deskriptiver Statistiken. <p>Analyse der Sicherheit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Analyse auf Basis aller Patienten die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (Ibrutinib, Venetoclax, Chlorambucil, oder Obinutuzumab) erhalten haben. Die Daten aus der nachfolgenden Therapiephase wurden separat analysiert • Zusammenfassung aller erhobener Sicherheitsdaten (unerwünschte Ereignisse, klinische Laboruntersuchungen und andere

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		sicherheitsbezogene Endpunkte) nach Behandlungsarmen unter Verwendung von deskriptiven Statistiken
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>PFS wurde in folgenden Subgruppen analysiert: Alter, Geschlecht, Ethnizität, Stadiumeinteilung nach RAI, Stadiumeinteilung nach Bidet, ECOG-Status, CIRS, Tumormasse (Bulky Disease), IGHV-Mutationsstatus, Chromosomenanomalie 11q, Hochrisiko-Population, Erhöhte LDH, Zytopenie, Beta2-Mikroglobulin,</p> <p>Safety wurde in folgenden Subgruppen analysiert: Alter, Geschlecht, Ethnizität, CrCl, Leberfunktion, Verabreichung von moderaten CYP3A-Inhibitoren, Verabreichung von starken CYP3A-Inhibitoren</p> <p>Demographische und Baseline Charakteristika wurden in folgenden Subgruppen analysiert: Alter, Geschlecht, Ethnizität, Diagnose, Stadiumeinteilung nach RAI, Stadiumeinteilung nach Bidet, CIRS</p>
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 + Venetoclax): a) n=106 b) n=106 c) n=106</p> <p>Behandlungsarm B (Chlorambucil + Obinutuzumab) a) n=105 b) n=105 c) n=105</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Behandlungsarm A (Ibrutinib + Venetoclax): Behandlung abgebrochen: n=24 Gründe für den Behandlungsabbruch:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Krankheitsprogression: n=3 • Unerwünschte Ereignisse: n=11 • Entschluss durch den Prüfarzt: n=2 • Tod: n=4 • Rücknahme der Einverständniserklärung durch den Patienten: n=4 <p>Behandlungsarm B (Chlorambucil + Obinutuzumab): Behandlung abgebrochen: n=5</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Gründe für den Behandlungsabbruch: <ul style="list-style-type: none"> • Krankheitsprogression: n=1 • Unerwünschte Ereignisse: n=2 • Entschluss durch den Prüfarzt: n=1 • Tod: n=0 • Rücknahme der Einverständniserklärung durch den Patienten: n=1
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienbeginn: Apr 2018 Primärer Datenschnitt: Feb 2021 Studienende: laufend
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie ist laufend
<p>a: nach CONSORT 2010.</p> <p>aPTT: aktivierte PTT; °C: Grad Celsius; CIRS: <i>Cumulative Illness Rating Scale</i>; CLL: chronisch lymphatische Leukämie; cm: Zentimeter; CR: vollständiges Ansprechen; CRi: vollständiges Ansprechen mit unvollständiger Knochenmarksregeneration; CT: Computertomographie; CYP: Cytochrom P; del11q: <i>deletion of the long arm of chromosome 11</i>; del17: <i>deletion of the short arm of chromosome 17</i>; dL: Deziliter; ECOG: <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>; EQ-5D-5L: <i>EuroQol 5 Dimension 5 Level questionnaire</i>; EORTC QLQ: <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire</i>; °F: Grad Fahrenheit; FACIT: <i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy</i>; g: Gramm; HBsAg: Hepatitis-B-Virus s-Antigen; HR: Hazard Ratio; G-Cbl: Obinutuzumab plus Chlorambucil; IB: Investigator's Broschüre; IGHV: <i>immunoglobulin heavy-chain variable region</i>; INR: <i>International Normalized Ratio</i>; IRC: <i>Independent Review Committee</i>; ITT: <i>Intent-to-Treat</i>; IWCLL: <i>International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia</i>; IWRS: <i>Interactive Web Response System</i>; KI: Konfidenzintervall; L: Liter; LDT: Lymphozyten-Verdopplungszeit; mg: Milligramm; mL: Milliliter; MRD: <i>Minimal Residual Disease</i>; nPR: nodulares partielles Ansprechen; NRS: <i>Next Generation Sequencing</i>; ORR: Gesamtansprechen; OS: Gesamtüberleben; PCR: Polymerasekettenreaktion; PD: <i>progressive disease</i>; PFS: Progressionsfreies Überleben; PR: Partielles Ansprechen; PTT: Partielle Thromboplastinzeit; SLL: kleinzelliges lymphozytisches Lymphom (<i>small lymphocytic lymphoma</i>); TP53: Tumor-Suppressor Protein 53; ULN: Obere Grenze des Normalbereichs (<i>Upper Limit of Normal</i>); □hCG: □ <i>human chorionic gonadotropin</i></p>		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

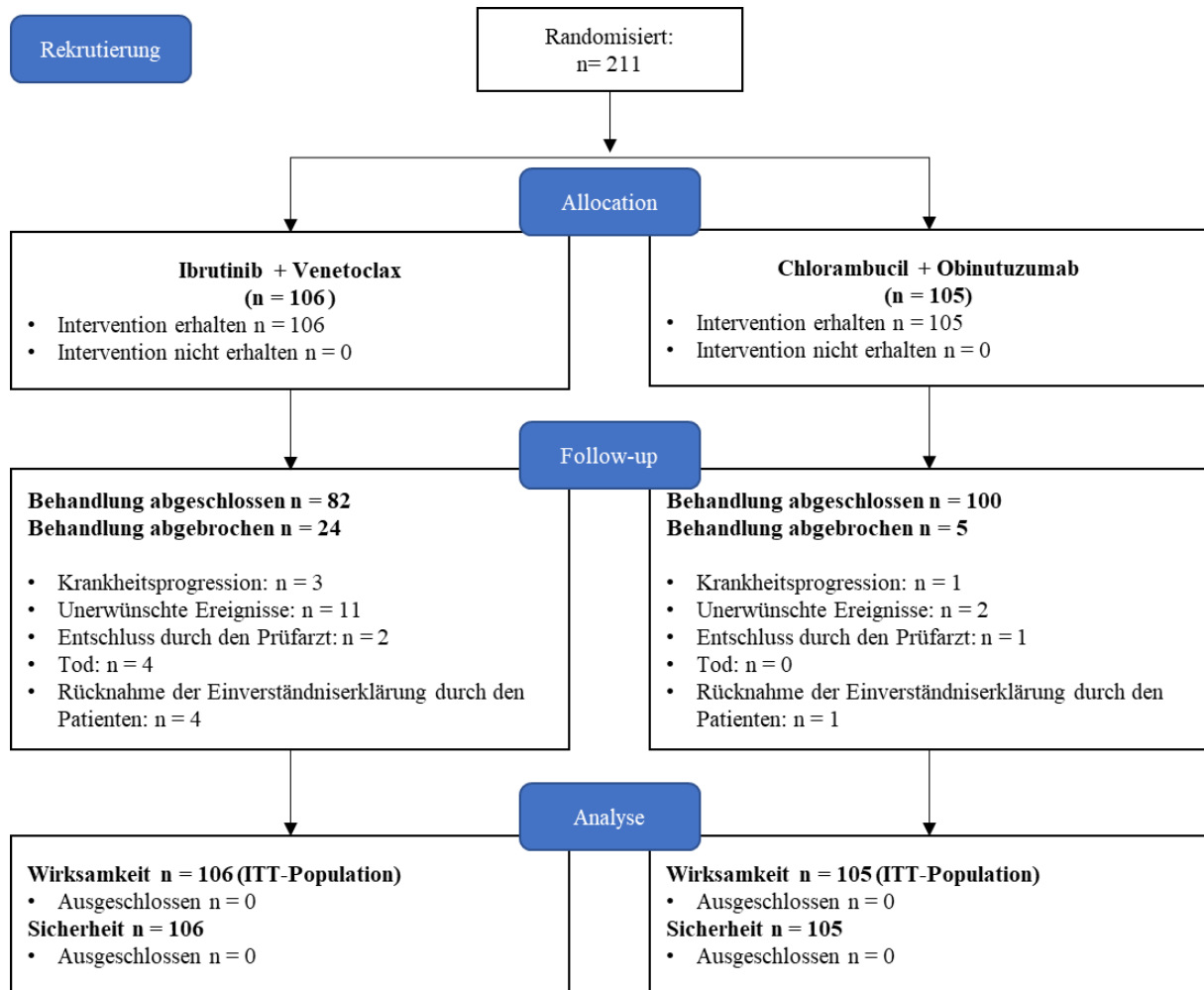


Abbildung 4-62: Patientenfluss der Studie GLOW

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 4-117 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie GLOW

Studie: GLOW

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll GLOW	A
Studienbericht GLOW	B
Studienregistereintrag clinicaltrials.gov, GLOW	C
Statistischer Analyseplan GLOW	D

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

A, B, C

Bei der Studie GLOW handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Die Randomisierung erfolgte anhand eines IWRS. Die Zuteilung zu den Behandlungsarmen war verdeckt. Stratifiziert wurde nach IGHV-Status (Mutiert vs. Unmutiert vs. Nicht auswertbar) und Vorliegen von del11q (Ja vs. Nein). Die Patienten wurden mit einem Zuteilungsverhältnis von 1:1 in den Behandlungsarm Ibrutinib + Venetoclax (Arm A) oder Chlorambucil + Obinutuzumab (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 Randomisierungscodes durch 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 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

Bei der Studie GLOW 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 (Ibrutinib + Venetoclax oral vs. Chlorambucil + Obinutuzumab intravenös).

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Bei der Studie GLOW handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Die behandelnden Personen sind demnach nicht verblindet. Eine Verblindung ist aufgrund der Unterschiede der Interventionen nicht möglich (Ibrutinib + Venetoclax oral vs. Chlorambucil + Obinutuzumab intravenös).

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, den Angaben in Studienregistern und Angaben auf clinicaltrials.gov keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Ebenso ist keine informative Zensurierung 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 hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie GLOW handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Die Randomisierung der eingeschlossenen Teilnehmer erfolgte mit Hilfe eines IWRS, wodurch eine adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz gegeben war. Die Patienten wurden mit einem Zuteilungsverhältnis von 1:1 in den Behandlungsarm Ibrutinib + Venetoclax (Arm A) oder Chlorambucil + Obinutuzumab (Arm B) randomisiert.Sowohl Studienteilnehmer als auch die behandelnden Personen sind nicht verblindet. Für den Endpunkt progressionsfreies Überleben erfolgte jedoch zusätzlich eine verblindete Bewertung durch das unabhängige Bewertungsgremium (IRC). Da sich der Einfluss des offenen Studiendesigns zwischen den Endpunkten unterscheidet, wurde eine mögliche Verzerrung durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit auf Endpunktebene behandelt. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es wurden auf Studienebene keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung, informative Zensierung oder sonstige verzerrende Aspekte identifiziert. Es werden keine sonstigen formalen oder inhaltlichen Aspekte identifiziert, die zu einer verzerrenden Darstellung der Ergebnisse führen. Das Verzerrungspotenzial der Studie GLOW 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 nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B

Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Die Analyse berücksichtigt alle randomisierten Patienten, die der Definition des Zuschnitts der FCR-ungeeigneten Patienten mit mutiertem IGHV-Status entsprechen, gemäß ihrer Zuteilung.

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, den Angaben in Studienregistern und Angaben auf clinicaltrials.gov 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 Studie GLOW handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Die Daten zum Gesamtüberleben werden unverblindet erhoben. Da bei dem Endpunkt Gesamtüberleben von einem objektivierbaren Endpunkt ausgegangen werden kann, spielt die Nicht-Verblindung der Endpunkterheber nur eine untergeordnete Rolle. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT Prinzip. Ein Abgleich des Studienprotokolls, Studienberichts und Angaben auf clinicaltrials.gov ergab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt, 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, B, C

Bei der Studie GLOW handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotential der Studie GLOW auf Studienebene ist niedrig. Das PFS ist ein kombinierter Endpunkt bestehend aus dem Eintreten der Krankheitsprogression oder des Todes. Die Daten zum PFS werden unverblindet erhoben. Dennoch wurden die erhobenen Daten zum progressionsfreien Überleben durch ein unabhängiges, verblindetes Komitee (IRC) beurteilt. Dadurch gilt der Endpunkterheber als verblindet. Der Eintritt des Todes ist ein objektives Kriterium, dessen Beurteilung frei von Subjektivität erfolgen kann und keiner Verblindung bedarf. Demzufolge kann der Endpunkt PFS (IRC) als verblindet erhoben angesehen werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
B

Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Die Analyse berücksichtigt alle randomisierten Patienten, die der Definition des Zuschnitts der FCR-ungeeigneten Patienten mit mutiertem IGHV-Status entsprechen, gemäß ihrer Zuteilung.

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):

1. IRC niedrig hoch

2. INV niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Bei der Studie GLOW handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Die Daten zum Endpunkt progressionsfreies Überleben werden unverblindet erhoben. Dennoch wurden die erhobenen Daten zum progressionsfreien Überleben zusätzlich durch ein IRC beurteilt. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Im relevanten Zuschnitt

werden alle randomisierten Patienten gemäß ihrer Zuteilung analysiert, folglich gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt. Ein Abgleich des Studienprotokolls, Studienberichts und Angaben auf clinicaltrials.gov ergab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt, so dass ein möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert, so dass das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt progressionsfreies Überleben nach Beurteilung durch ein IRC als niedrig anzusehen ist. Es kann bei der INV-Analyse nicht ausgeschlossen werden, dass eine ergebnisgesteuerte Bewertung des Endpunktes durch das offene Studiendesign vorliegt. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotential für die INV-Analyse als hoch verzerrt angesehen.

Endpunkt: Zeit bis zur nachfolgenden CLL-Therapie**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Bei der Studie GLOW handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Die Endpunkterheber (Patienten) sind demnach nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
B

Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Die Analyse berücksichtigt alle randomisierten Patienten, die der Definition des Zuschnitts der FCR-ungeeigneten Patienten mit mutiertem IGHV-Status entsprechen, gemäß ihrer Zuteilung.

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 Studie GLOW handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Im relevanten Zuschnitt werden alle randomisierten Patienten gemäß ihrer Zuteilung analysiert, folglich gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt. Ein Abgleich des Studienprotokolls, Studienberichts und Angaben auf clinicaltrials.gov ergab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt, so dass ein möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Aufgrund der objektiven Kriterien und der Dokumentation dieser, liegt der Initiierung einer nachfolgenden Therapie eine angemessene medizinische Rationale zugrunde, womit das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Zeit bis zur nachfolgenden CLL-Therapie als niedrig angesehen wird.

Endpunkt: EQ-5D VAS

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Bei der Studie GLOW handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Die Endpunkterheber (Patienten) sind demnach nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B

Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Die Analyse berücksichtigt alle randomisierten Patienten, die der Definition des Zuschnitts der FCR-ungeeigneten Patienten mit mutiertem IGHV-Status entsprechen, gemäß ihrer Zuteilung.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Sonstige verzerrende Aspekte können bei patientenberichteten Endpunkten in Form einer potenziell informativen Zensierung vorliegen, die ihrerseits einen Einfluss auf die Verzerrung des Endpunktes haben kann.

In der Gesamtpopulation beträgt die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes EQ-5D VAS zu Baseline in beiden Armen etwa 90% (88,7% im Interventionsarm, 92,4% im Kontrollarm). Im Interventionsarm liegt die Rücklaufquote bis disease evaluation visit (DE) 8 oberhalb von 70%, um danach auf unterhalb von 70% zu fallen. Im Kontrollarm liegt die Rücklaufquote bis DE 5 oberhalb von 70%, um danach auf unterhalb von 70% zu fallen. Im Durchschnitt beträgt die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes EQ-5D VAS zu Baseline 78,3% im Interventionsarm und 87,5% im Kontrollarm. Im Interventionsarm liegt die Rücklaufquote bis DE 6 oberhalb von 70%, um danach auf unterhalb von 70% zu fallen. Im Kontrollarm liegt die Rücklaufquote bis DE 5 oberhalb von 70%, um danach auf unterhalb von 70% zu fallen. Eine potenziell informative Zensierung kann nicht ausgeschlossen werden.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Bei der Studie GLOW handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Im relevanten Zuschnitt werden alle randomisierten Patienten gemäß ihrer Zuteilung analysiert, folglich gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt. Ein Abgleich des Studienprotokolls, Studienberichts und Angaben auf clinicaltrials.gov ergab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt, so dass ein möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Sonstige verzerrende Aspekte können bei patientenberichteten Endpunkten in Form einer potenziell informativen Zensierung vorliegen, die ihrerseits einen Einfluss auf die Verzerrung des Endpunktes haben kann. Aufgrund des offenen Studiendesigns wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt EQ-5D VAS als hoch angesehen.

Endpunkt: EORTC QLQ-C30 Symptomskalen**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Bei der Studie GLOW handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Die Endpunkterheber (Patienten) sind demnach nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
B

Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Die Analyse berücksichtigt alle randomisierten Patienten, die der Definition des Zuschnitts der FCR-ungeeigneten Patienten mit mutiertem IGHV-Status entsprechen, gemäß ihrer Zuteilung.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Sonstige verzerrende Aspekte können bei patientenberichteten Endpunkten in Form einer potenziell informativen Zensierung vorliegen, die ihrerseits einen Einfluss auf die Verzerrung des Endpunktes haben kann.

In der Gesamtpopulation beträgt die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes EORTC QLQ-C30 Symptomskalen zu Baseline in beiden Armen etwa 90% (91,5% im Interventionsarm, 93,3% im Kontrollarm). Im Interventionsarm liegt die Rücklaufquote bis DE 8 oberhalb von 70%, um danach auf unterhalb von 70% zu fallen. Im Kontrollarm liegt die Rücklaufquote bis DE 5 oberhalb von 70%, um danach auf unterhalb von 70% zu fallen. Im Durchschnitt beträgt die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes EORTC QLQ-C30 Symptomskalen zu Baseline 78,3% im Interventionsarm und 87,5% im Kontrollarm. Im Interventionsarm liegt die Rücklaufquote bis DE 6 oberhalb von 70%, um danach auf unterhalb von 70% zu fallen. Im Kontrollarm liegt die Rücklaufquote bis DE 5 oberhalb von 70%, um danach auf unterhalb von 70% zu fallen. Eine potenziell informative Zensierung kann nicht ausgeschlossen werden.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Bei der Studie GLOW handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Im relevanten Zuschnitt werden alle randomisierten Patienten gemäß ihrer Zuteilung analysiert, folglich gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt. Ein Abgleich des Studienprotokolls, Studienberichts und Angaben auf clinicaltrials.gov ergab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt, so dass ein möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Sonstige verzerrende Aspekte können bei patientenberichteten Endpunkten in Form einer potenziell informativen Zensierung vorliegen, die ihrerseits einen Einfluss auf die Verzerrung des Endpunktes haben kann. Aufgrund des offenen Studiendesigns wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Symptomskalen als hoch angesehen.

Endpunkt: EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Bei der Studie GLOW handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Die Endpunkterheber (Patienten) sind demnach nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B

Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Die Analyse berücksichtigt alle randomisierten Patienten, die der Definition des Zuschnitts der FCR-ungeeigneten Patienten mit mutiertem IGHV-Status entsprechen, gemäß ihrer Zuteilung.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Sonstige verzerrende Aspekte können bei patientenberichteten Endpunkten in Form einer potenziell informativen Zensierung vorliegen, die ihrerseits einen Einfluss auf die Verzerrung des Endpunktes haben kann. In der Gesamtpopulation beträgt die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen zu Baseline in beiden Armen etwa 90% (91,5% im Interventionsarm, 93,3% im Kontrollarm). Im Interventionsarm liegt die Rücklaufquote bis DE 8 oberhalb von 70%, um danach auf unterhalb von 70% zu fallen. Im Kontrollarm liegt die Rücklaufquote bis DE 5 oberhalb von 70%, um danach auf unterhalb von 70% zu fallen. Im Zuschnitt beträgt die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen zu Baseline 78,3% im Interventionsarm und 87,5% im Kontrollarm. Im Interventionsarm liegt die Rücklaufquote bis DE 6 oberhalb von 70%, um danach auf unterhalb von 70% zu fallen. Im Kontrollarm liegt die Rücklaufquote bis DE 5 oberhalb von 70%, um danach auf unterhalb von 70% zu fallen. Eine potenziell informative Zensierung kann nicht ausgeschlossen werden.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Bei der Studie GLOW handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Im relevanten Zuschnitt werden alle randomisierten Patienten gemäß ihrer Zuteilung analysiert, folglich gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt. Ein Abgleich des Studienprotokolls, Studienberichts und Angaben auf clinicaltrials.gov ergab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt, so dass ein möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Sonstige verzerrende Aspekte können bei patientenberichteten Endpunkten in Form einer potenziell informativen Zensierung vorliegen, die ihrerseits einen Einfluss auf die Verzerrung des Endpunktes haben kann. Aufgrund des offenen Studiendesigns wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt EORTC QLQ-C30

Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen als hoch angesehen.

Endpunkt: FACIT Fatigue**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Bei der Studie GLOW handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Die Endpunkterheber (Patienten) sind demnach nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
B

Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Die Analyse berücksichtigt alle randomisierten Patienten, die der Definition des Zuschnitts der FCR-ungeeigneten Patienten mit mutiertem IGHV-Status entsprechen, gemäß ihrer Zuteilung.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Sonstige verzerrende Aspekte können bei patientenberichteten Endpunkten in Form einer potenziell informativen Zensierung vorliegen, die ihrerseits einen Einfluss auf die Verzerrung des Endpunktes haben kann. In der Gesamtpopulation beträgt die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes FACIT-Fatigue zu Baseline in beiden Armen etwa 90% (88,7% im Interventionsarm, 93,3% im Kontrollarm). Im Interventionsarm liegt die Rücklaufquote bis DE 8 oberhalb von 70%, um danach auf unterhalb von 70% zu fallen. Im Kontrollarm liegt die Rücklaufquote bis DE 5 oberhalb von 70%, um danach auf unterhalb von 70% zu fallen. Im Durchschnitt beträgt die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes FACIT-Fatigue zu Baseline 78,3% im Interventionsarm und 87,5% im Kontrollarm. Im Interventionsarm liegt die Rücklaufquote bis DE 6 oberhalb von 70%, um danach auf unterhalb von 70% zu fallen. Im Kontrollarm liegt die Rücklaufquote bis DE 5 oberhalb von 70%, um danach auf unterhalb von 70% zu fallen. Eine potenziell informative Zensierung kann nicht ausgeschlossen werden.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Bei der Studie GLOW handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Im relevanten Zuschnitt werden alle randomisierten Patienten gemäß ihrer Zuteilung analysiert, folglich gilt das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt. Ein Abgleich des Studienprotokolls, Studienberichts und Angaben auf clinicaltrials.gov ergab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt, so dass ein möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Sonstige verzerrende Aspekte können bei patientenberichteten Endpunkten in Form einer potenziell informativen Zensierung vorliegen, die ihrerseits einen Einfluss auf die Verzerrung des Endpunktes haben kann. Aufgrund des offenen Studiendesigns wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt FACIT Fatigue als hoch angesehen.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Bei der Studie GLOW handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene Phase III-Studie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotenzial der Studie GLOW auf Studienebene ist niedrig. Die Endpunkterheber sind nicht verblindet. Der behandelnde Arzt dokumentiert die unerwünschten Ereignisse gemäß NCI CTCAE, woraus sie anschließend MedDRA kodiert werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Die Analyse berücksichtigt alle randomisierten Patienten, die der Definition des Zuschnitts der FCR-ungeeigneten Patienten mit mutiertem IGHV-Status entsprechen, gemäß ihrer Zuteilung.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

- ja nein **Jegliche unerwünschten Ereignisse**
- ja nein **Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)**
- ja nein **Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse**
- ja nein **Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen**
- ja nein **Unerwünschte Ereignisse einer schweren Blutung**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

- niedrig hoch **Jegliche unerwünschten Ereignisse**
- niedrig hoch **Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)**
- niedrig hoch **Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse**
- niedrig hoch **Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen**
- niedrig hoch **Unerwünschte Ereignisse einer schweren Blutung**

Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Bei der Studie GLOW handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, 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 bzw. IWCLL 2008 Kriterien, woraus sie anschließend MedDRA kodiert werden. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Ein Abgleich des Studienprotokolls, Studienberichts und

Angaben auf clinicaltrials.gov ergab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt, sodass ein möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Aufgrund der unterschiedlich langen Behandlungsdauern im Interventionsarm und im Kontrollarm kann ein Vergleich lediglich durch zeitadjustierte Analysen zwischen den beiden Armen hinsichtlich der Verträglichkeit vorgenommen werden. 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 unerwünschten Ereignisse, schwere unerwünschte Ereignisse (\geq CTCAE-Grad 3), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen und unerwünschte Ereignisse einer schweren Blutung als hoch eingestuft.

Anhang 4-G: Weitere UE von Interesse

In diesem Anhang sind SMQ Tumorlysesyndrom (unter Ausschluss von Laborbegriffen) sowie SMQ Blutungen (unter Ausschluss von Laborbegriffen) auf Basis von CTCAE jeglichen Grades berichtet für die Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten mit mutiertem IGHV-Status und die Gesamtpopulation aus der RCT für den 4. Datenschnitt dargestellt.

Ergebnisse für *Weitere UE von Interesse: Blutungen* für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt

Studie	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Jegliche unerwünschten Ereignisse: Blutungen								
GLOW	9/23 (39,1%)	NA [NA; NA]	3/ 24 (12.5%)	NA [NA; NA]	4,50 [1,03; 19,60] p= 0,0384	3,13 [0,97; 10,14] p= 0,0569	26,6% [2,7%; 50,6%] p=0,0292	3,42 [0,91; 12,88] p=0,0698
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: Blutungen								
GLOW	2/23 (8,7%)	NA [NA; NA]	0/24 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	8,7% [-2,8%; 20,2%] p=0,1389	NA [NA; NA] NA
Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3): Blutungen								
GLOW	2/23 (8,7%)	NA [NA; NA]	0/24 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	8,7% [-2,8%; 20,2%] p=0,1389	NA [NA; NA] NA
Unerwünschte Ereignisse: Blutungen, die zum Abbruch der Studienmedikation führen								
GLOW	0/23 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/24 (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

Studie	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
<p>a: Analyse-Population: Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status).</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.</p> <p>d: 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 + Venetoclax an.</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; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus.</p> <p>Quelle: (52)</p>								

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

Ergebnisse für *Weitere UE von Interesse: Blutungen* für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel,

4. Datenschnitt

Studie	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Jegliche unerwünschten Ereignisse: Blutungen								
GLOW	37/106 (34,9%)	NA [NA; NA]	8/105 (7,6%)	NA [NA; NA]	6,65 [2,89; 15,27] p<0,0001	4,57 [2,24; 9,34] p<0,0001	27,1% [16,8%; 37,5%] p<0,0001	4,10 [1,88; 8,97] p=0,0004
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: Blutungen								
GLOW	4/106 (3,8%)	NA [NA; NA]	0/105 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	3,8% [0,2%; 7,5%] p=0,0403	NA [NA; NA] NA
Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3): Blutungen								
GLOW	4/106 (3,8%)	NA [NA; NA]	1/105 (1,0%)	NA [NA; NA]	4,10 [0,46; 36,68] p=0,1734	4,02 [0,46; 35,39] p= 0,2095	2,9% [-1,2%; 7,0%] p=0,1709	4,12 [0,46; 36,88] p=0,2054
Unerwünschte Ereignisse: Tumorlysesyndrom, die zum Abbruch der Studienmedikation führen								
GLOW	0/106 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/105 (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

Studie	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
<p>a: Analyse-Population: Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status). b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. d: 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 + Venetoclax an.</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; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus.</p> <p>Quelle: (52)</p>								

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

Ergebnisse für *Weitere UE von Interesse: Tumorlysesyndrom* für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt

Studie	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Jegliche unerwünschten Ereignisse: Tumorlysesyndrom								
GLOW	0/23 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/24 (4,2%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-4,2% [-12,2%; 3,8%] p=0,3070	0,00 [0,00;] 0,9984
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: Tumorlysesyndrom								
GLOW	0/23 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/24 (4,2%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-4,2% [-12,2%; 3,8%] p=0,3070	0,00 [0,00;] 0,9984
Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3): Tumorlysesyndrom								
GLOW	0/23 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/24 (4,2%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-4,2% [-12,2%; 3,8%] p=0,3070	0,00 [0,00;] 0,9984
Unerwünschte Ereignisse: Tumorlysesyndrom, die zum Abbruch der Studienmedikation führen								
GLOW	0/23 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/24 (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

Studie	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
<p>a: Analyse-Population: Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status). b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. d: 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 + Venetoclax an.</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; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus.</p> <p>Quelle: (52)</p>								

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

Ergebnisse für *Weitere UE von Interesse: Tumorlysesyndrom* für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel,
4. Datenschnitt

Studie	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Jegliche unerwünschten Ereignisse: Tumorlysesyndrom								
GLOW	0/106 (0,0%)	NA [NA; NA]	6/105 (5,7%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-5,7% [-10,1%; -1,3%] p=0,0119	0,00 [0,00;] 0,9960
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: Tumorlysesyndrom								
GLOW	0/106 (0,0%)	NA [NA; NA]	3/105 (2,9%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-2,8% [-6,0%; 0,3%] p=0,0796	0,00 [0,00;] 0,9956
Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3): Tumorlysesyndrom								
GLOW	0/106 (0,0%)	NA [NA; NA]	6/105 (5,7%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-5,7% [-10,1%; -1,3%] p=0,0119	0,00 [0,00;] 0,9960
Unerwünschte Ereignisse: Tumorlysesyndrom, die zum Abbruch der Studienmedikation führen								
GLOW	0/106 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/105 (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

Studie	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
<p>a: Analyse-Population: Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status). b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. d: 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 + Venetoclax an.</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; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus.</p> <p>Quelle: (52)</p>								

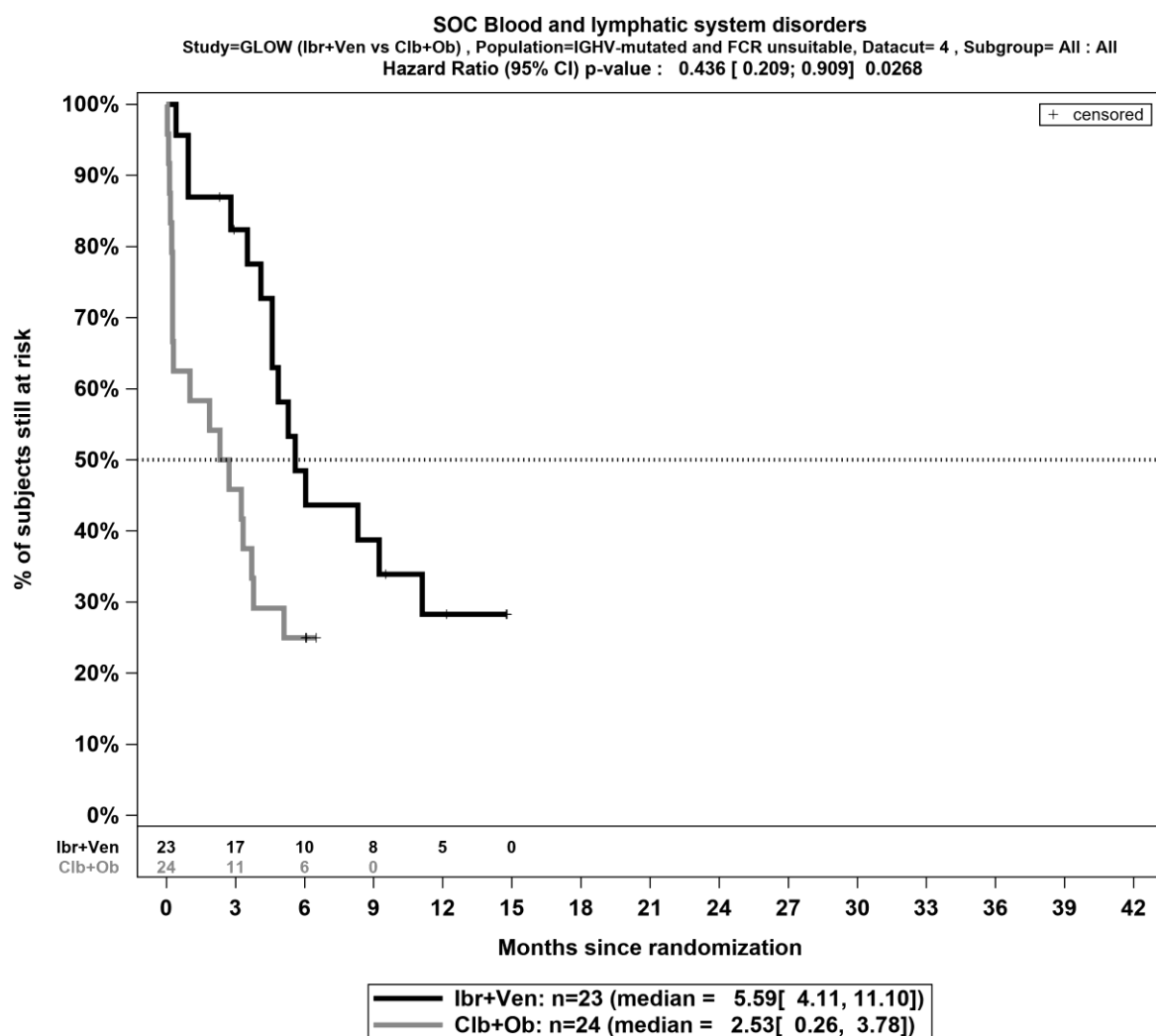
Anhang 4-H: Kaplan-Meier-Kurven SOC und PT für FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status

In diesem Anhang sind die Kaplan-Meier-Kurven aller zeitadjustierten Analysen zu den SOC und PT für die Population der FCR-ungeeigneten Patienten mit mutiertem IGHV-Status der Studie GLOW für den 4. Datenschnitt dargestellt.

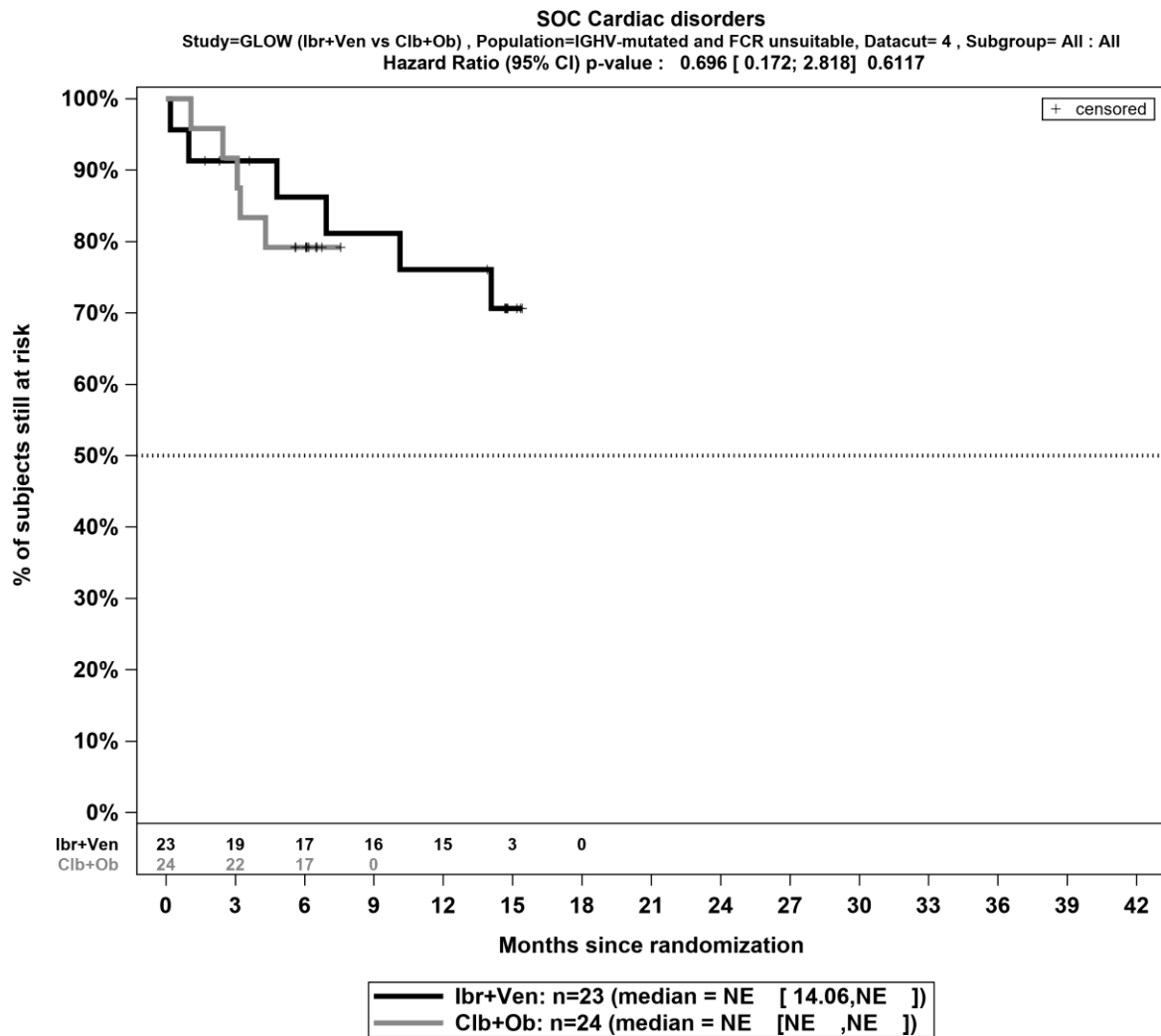
Alle in Anhang 4-H dargestellten Tabellen beziehen sich auf die Referenzen (54).

Studie GLOW, 4. Datenschnitt

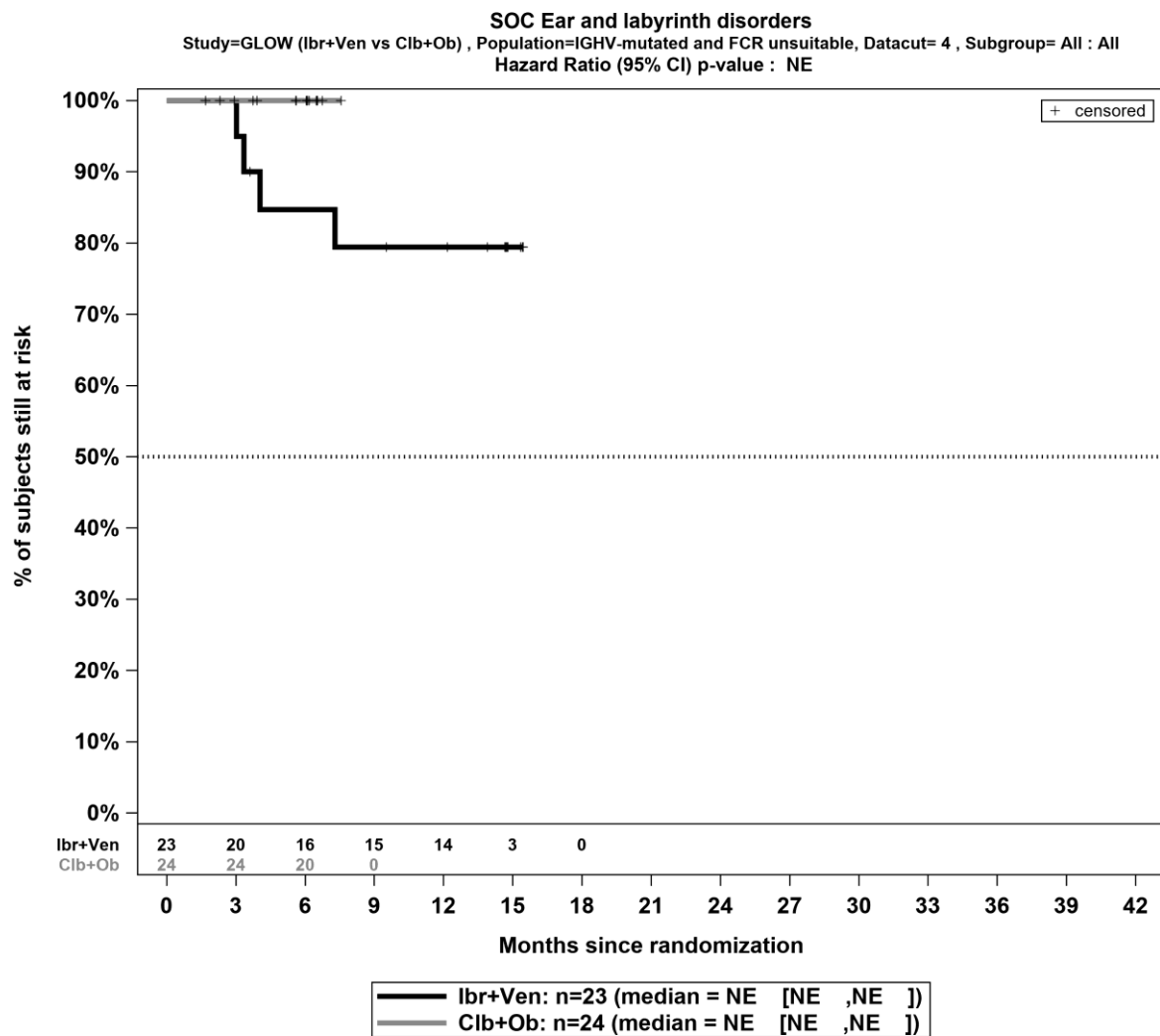
System-Organ-Klasse (SOC)



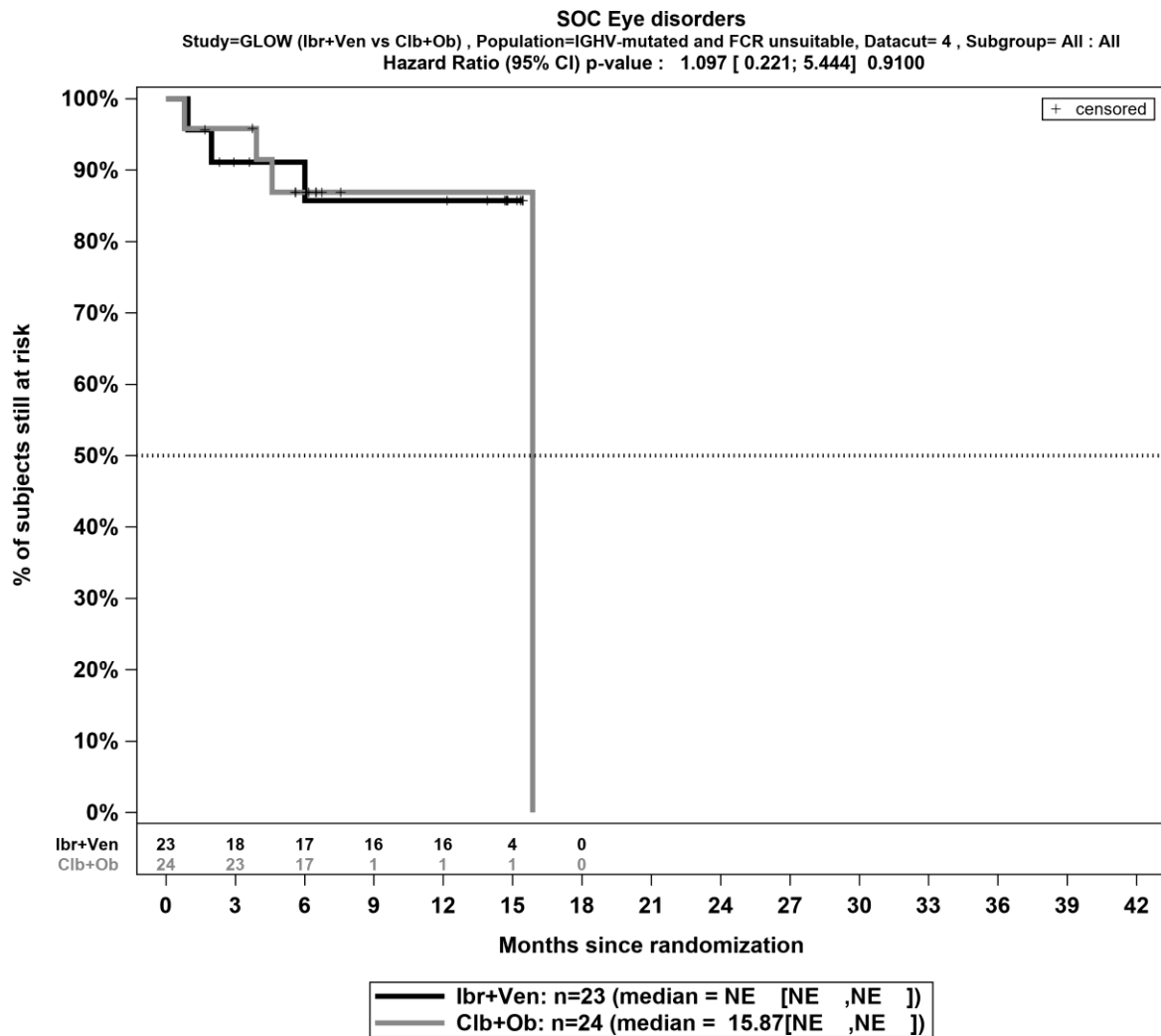
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems*, für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt



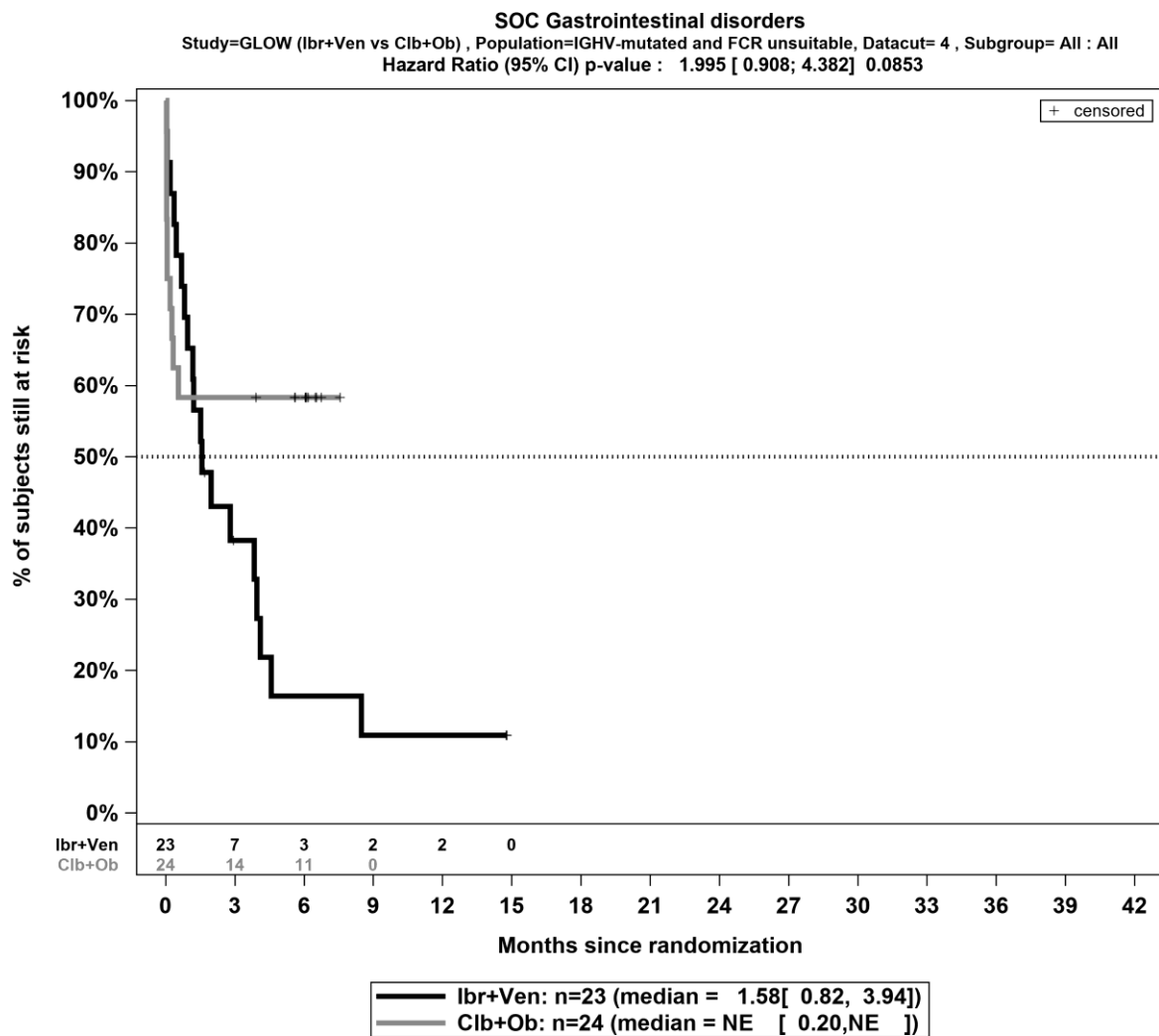
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - SOC Herzerkrankungen*, für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt



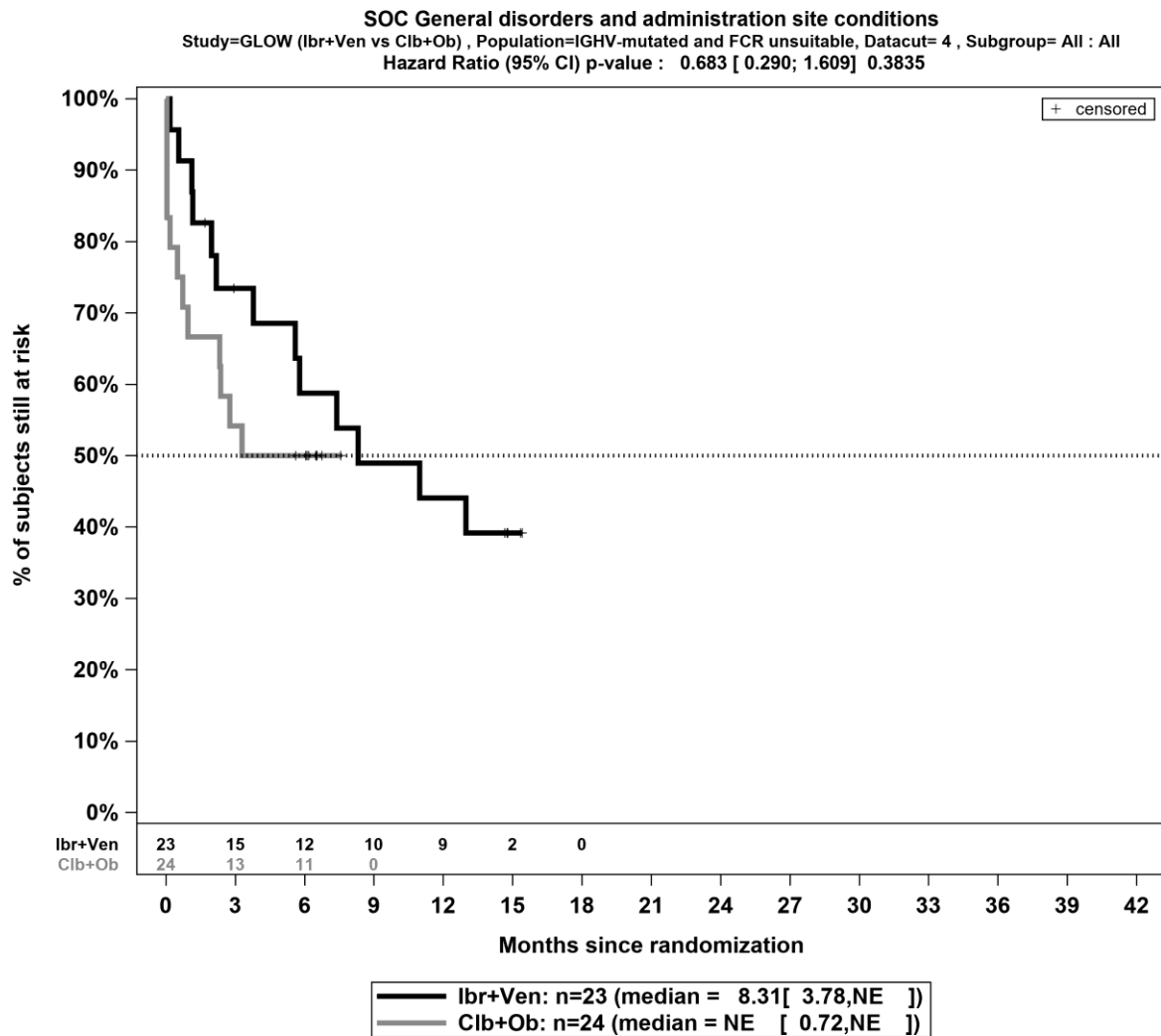
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths*, für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt



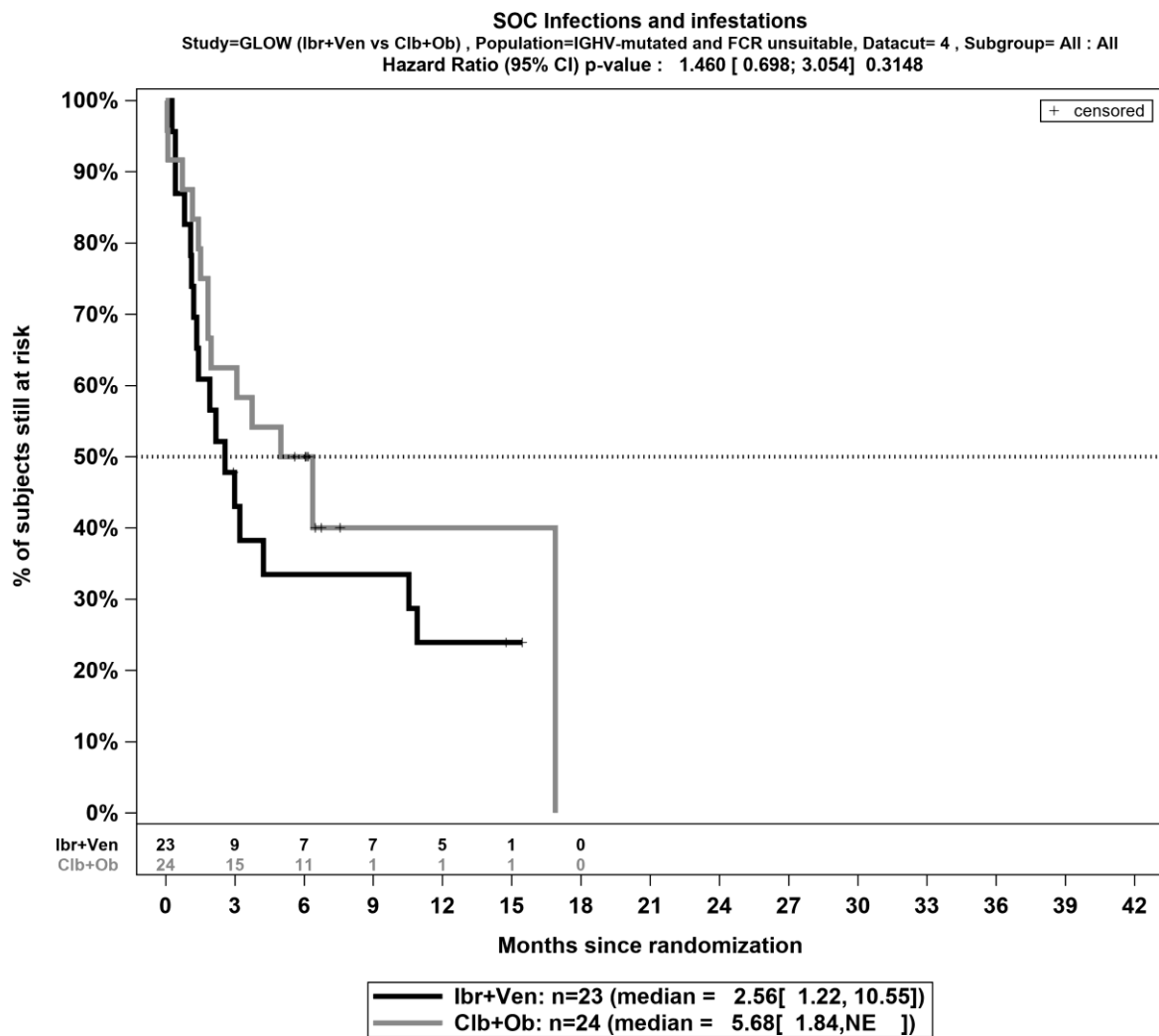
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - SOC Augenerkrankungen*, für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt



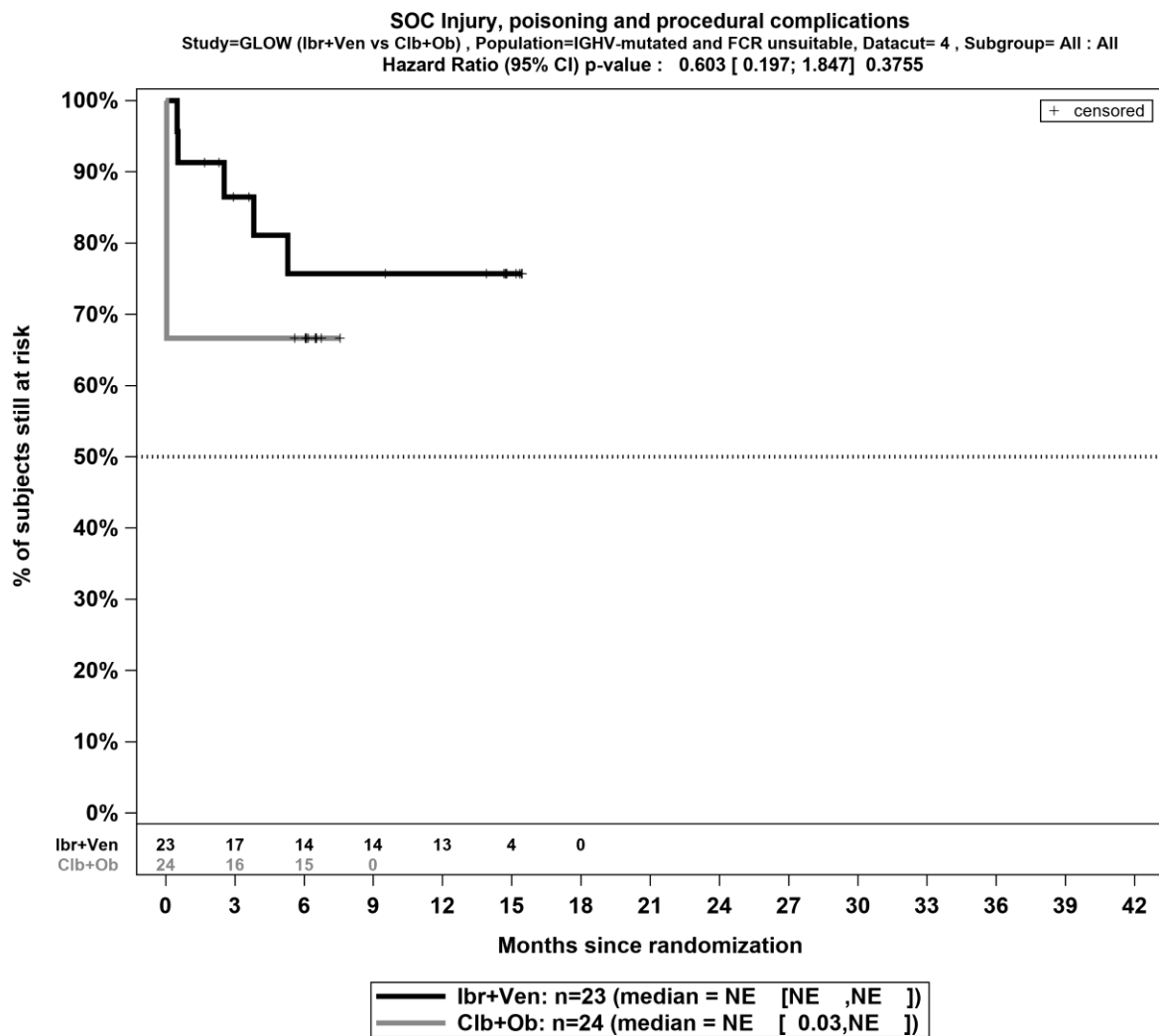
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts*, für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt



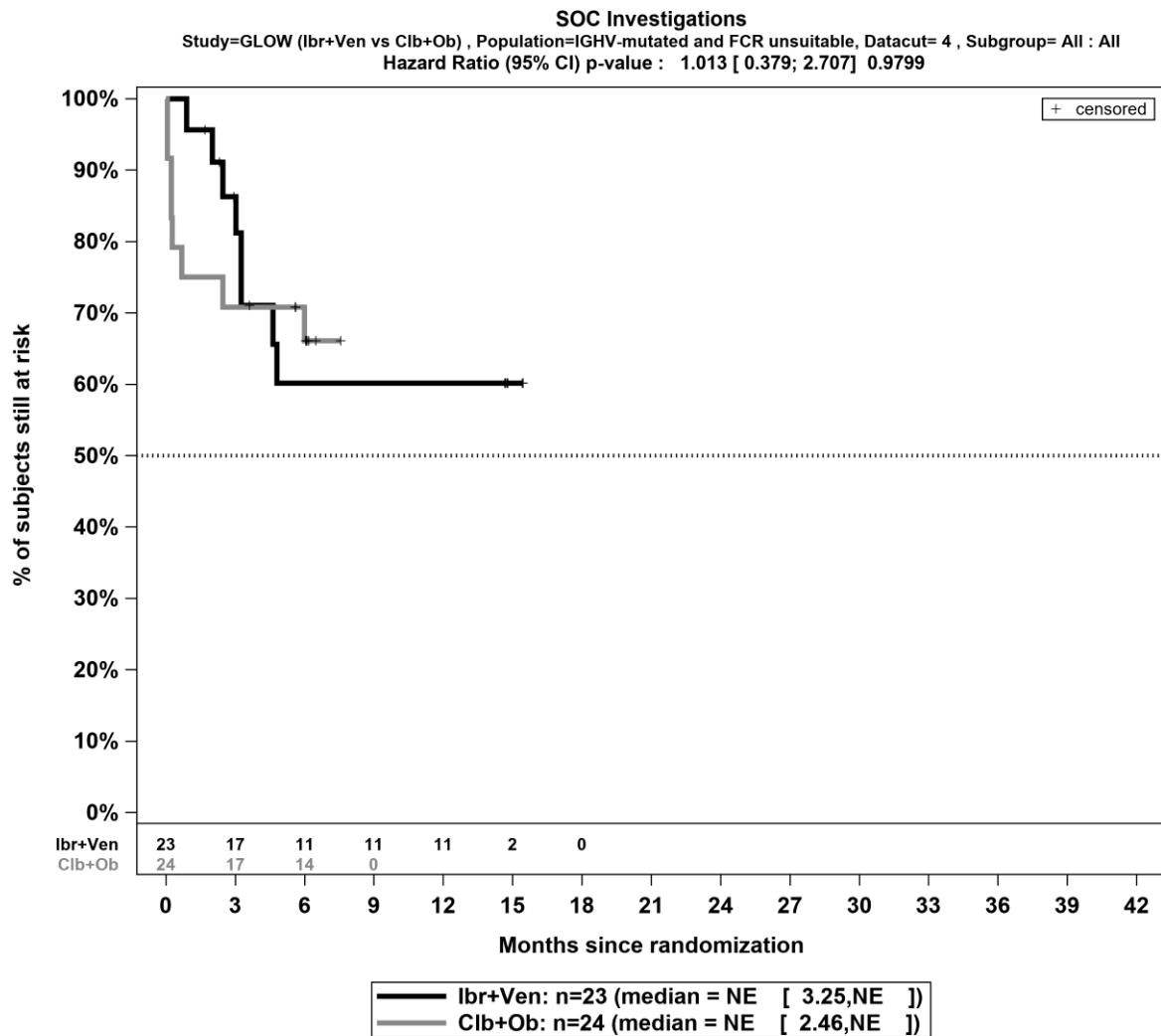
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*, für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt



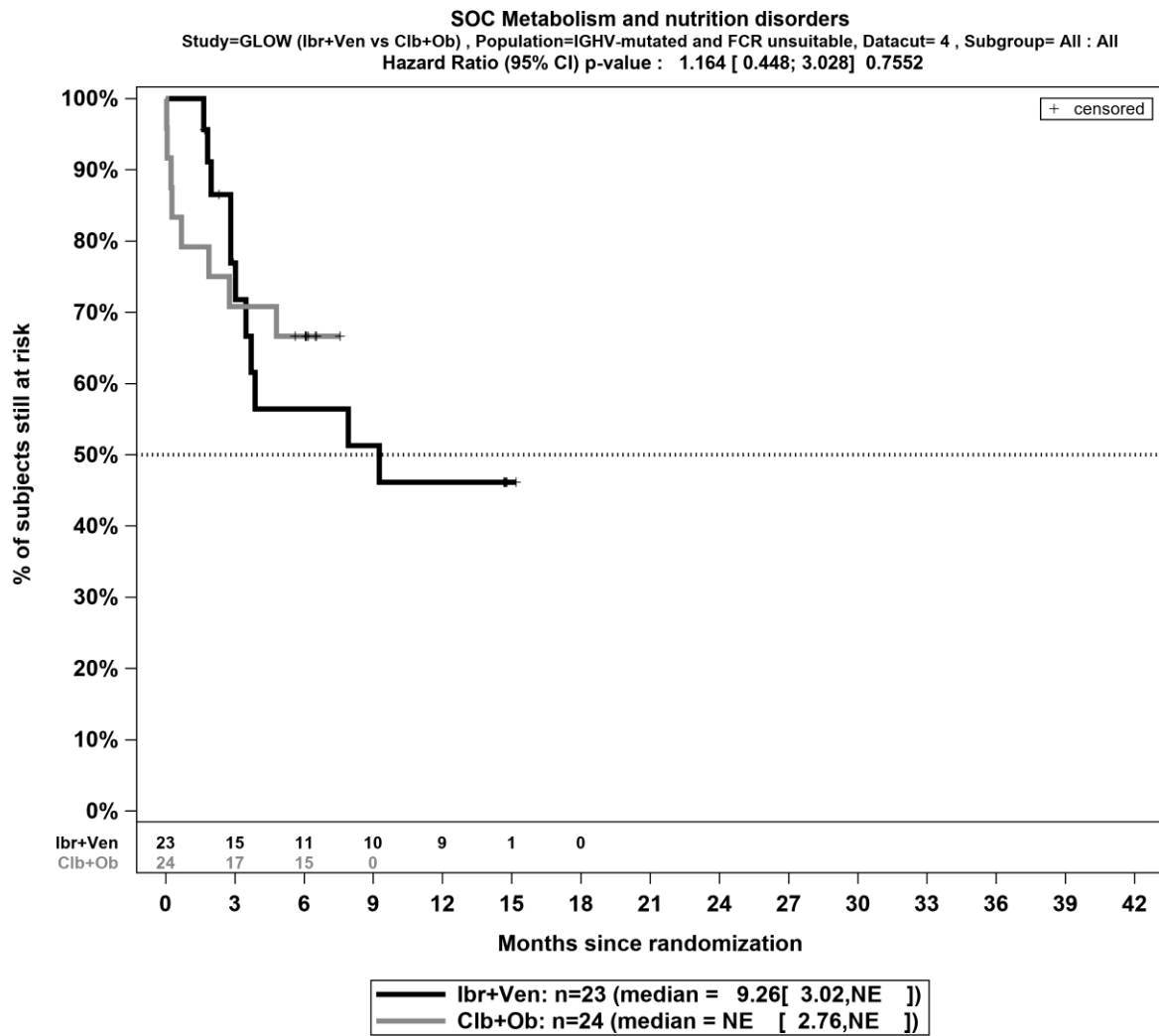
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen*, für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt



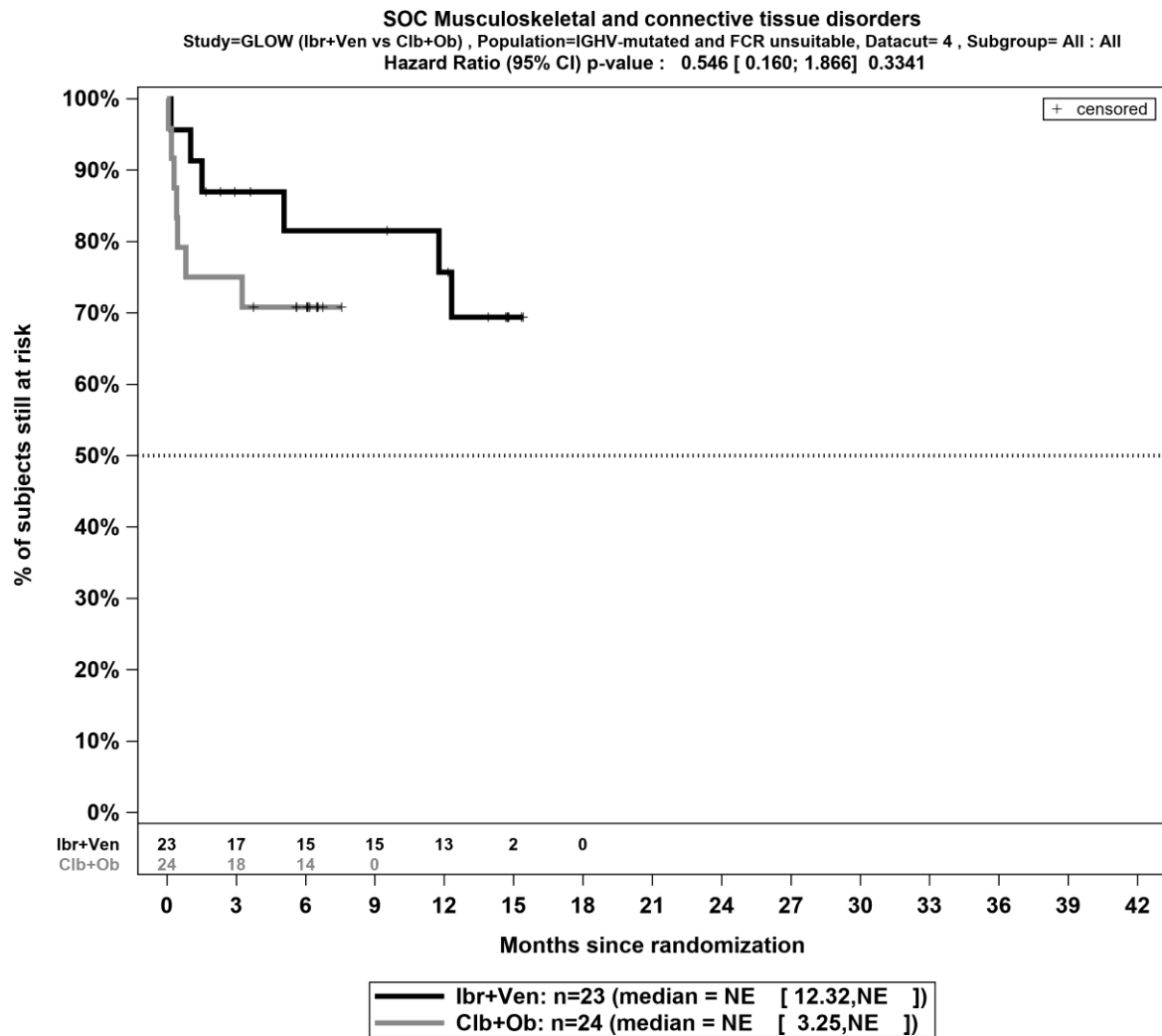
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen*, für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt



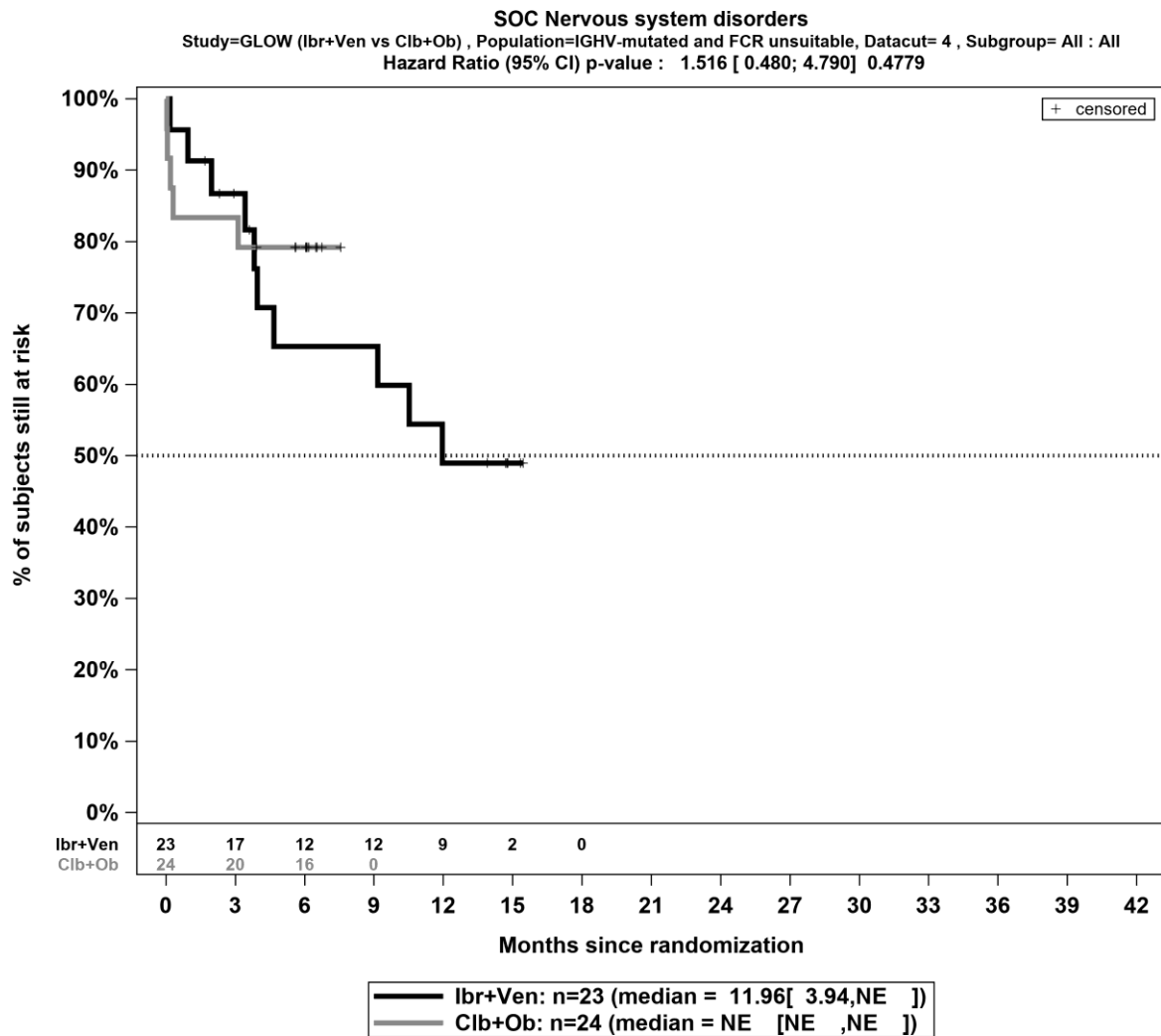
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - SOC Untersuchungen*, für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt



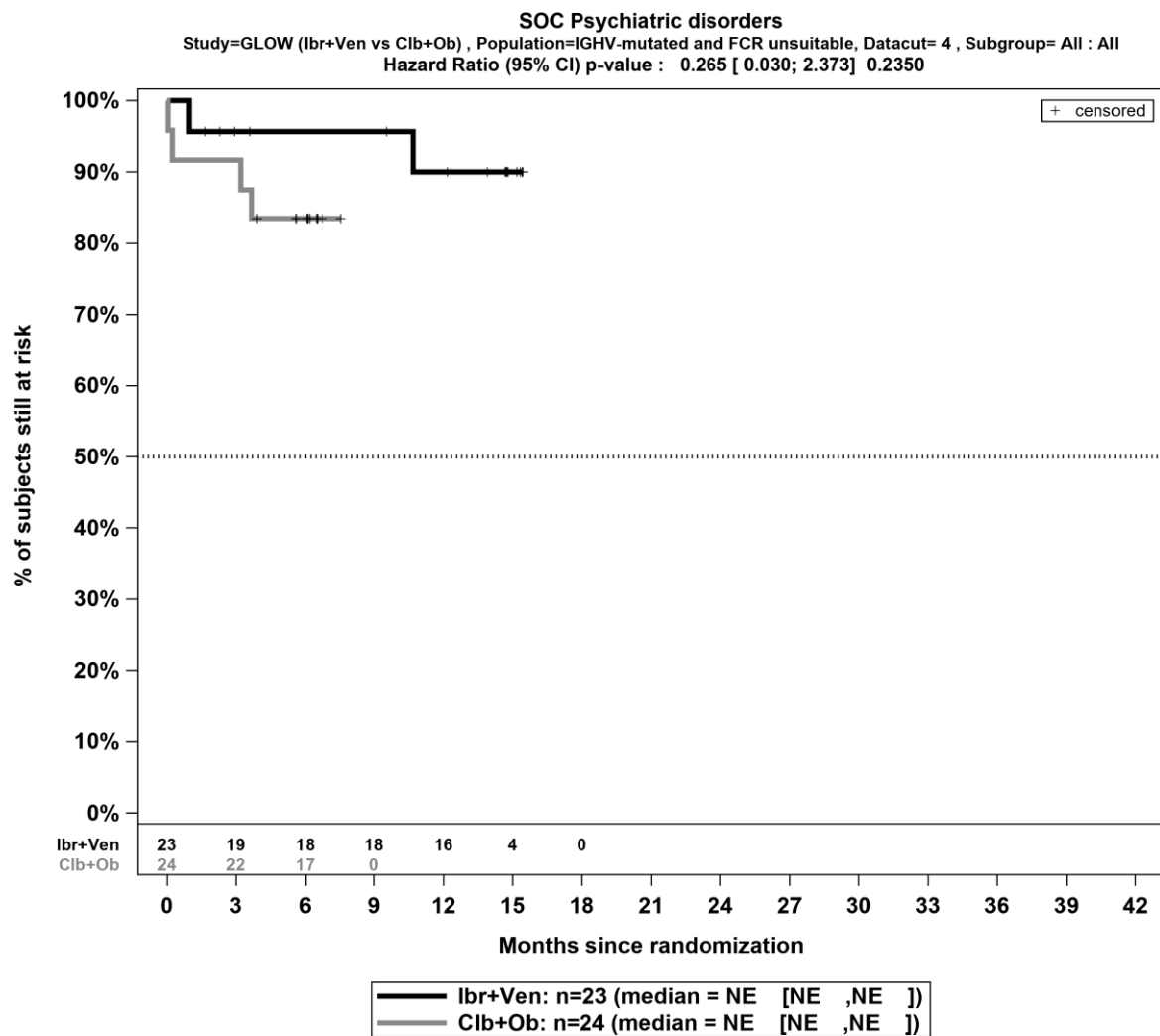
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen*, für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt



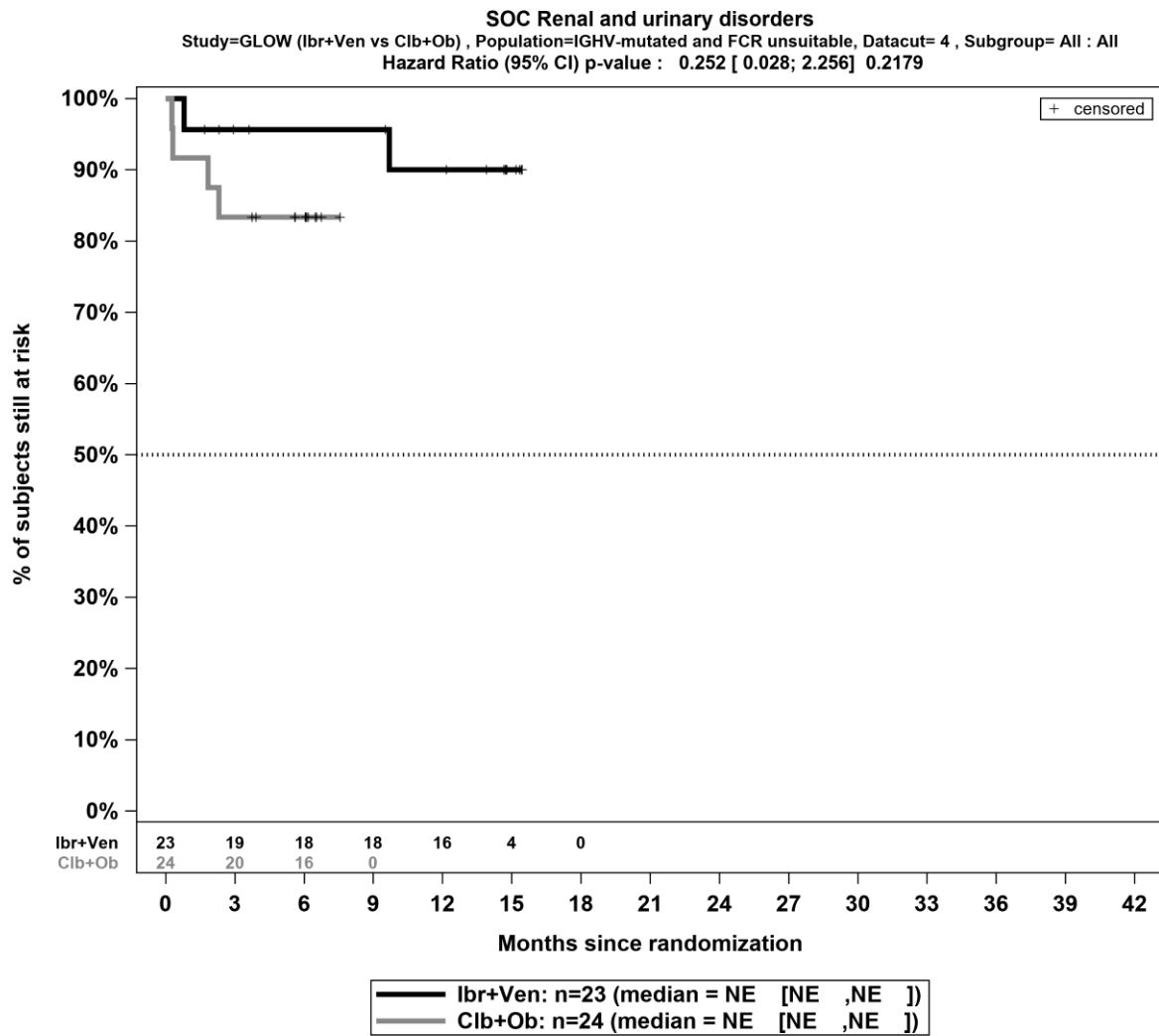
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen*, für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt



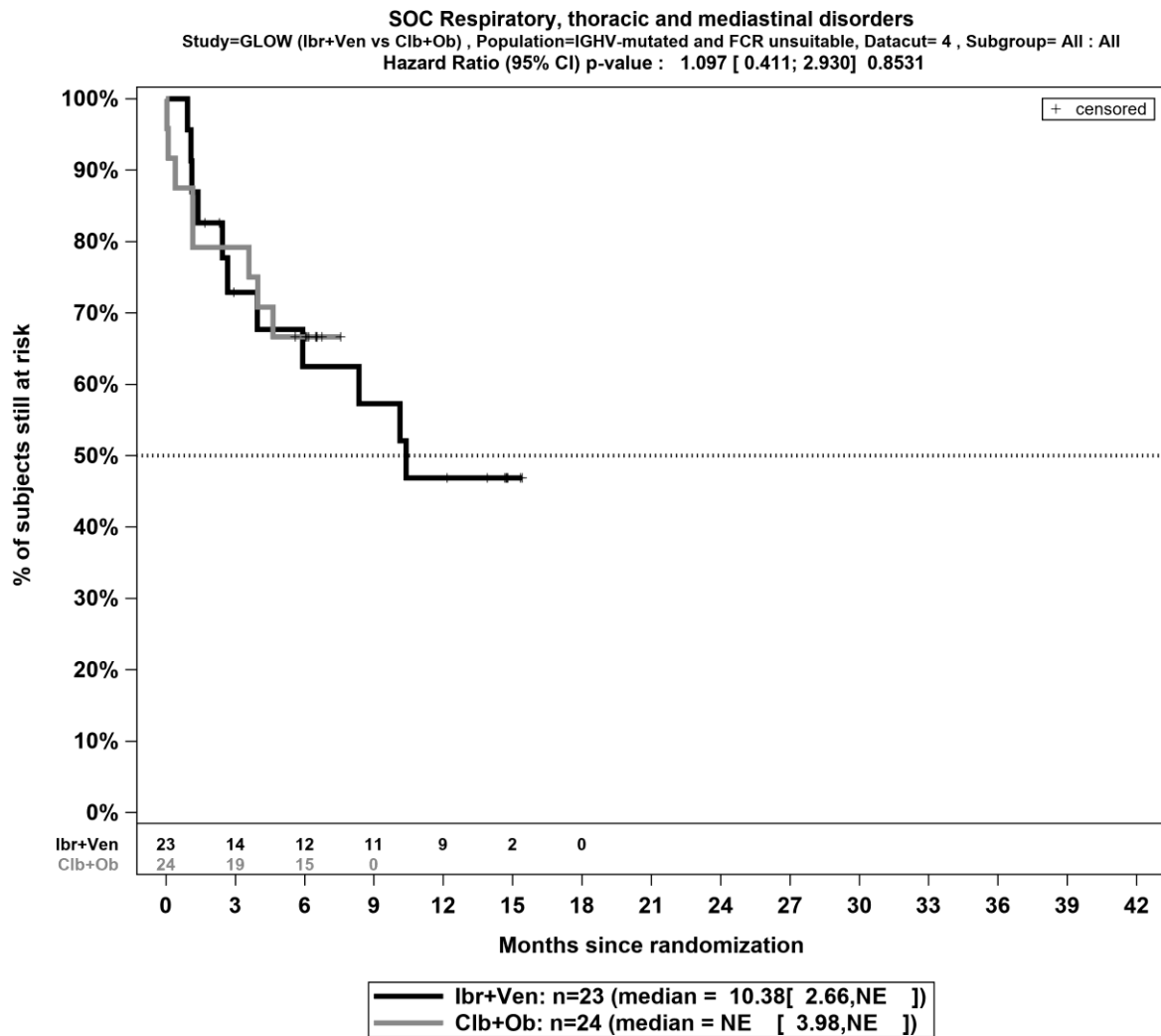
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - SOC Erkrankungen des Nervensystems*, für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt



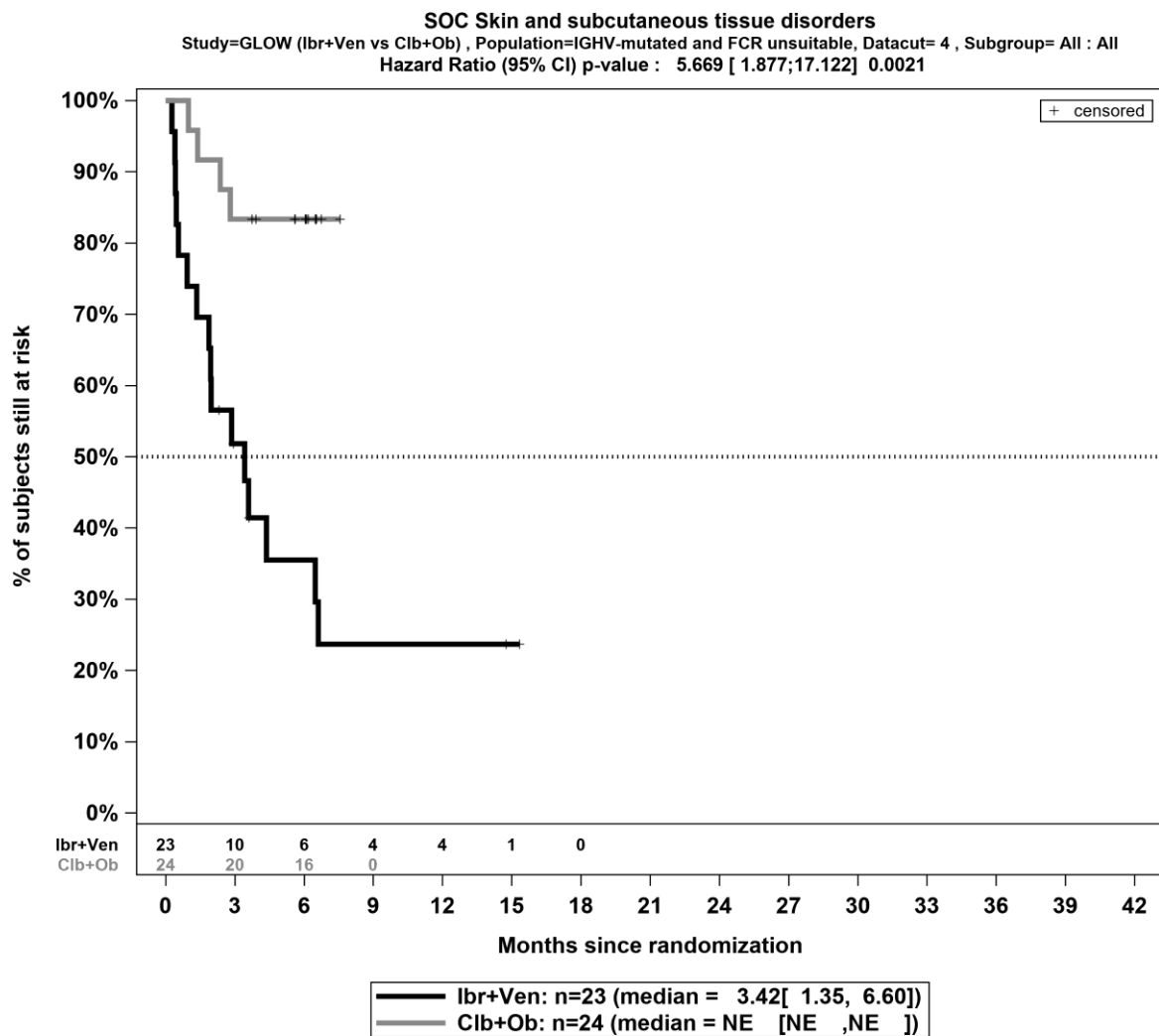
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - SOC Psychiatrische Erkrankungen*, für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt



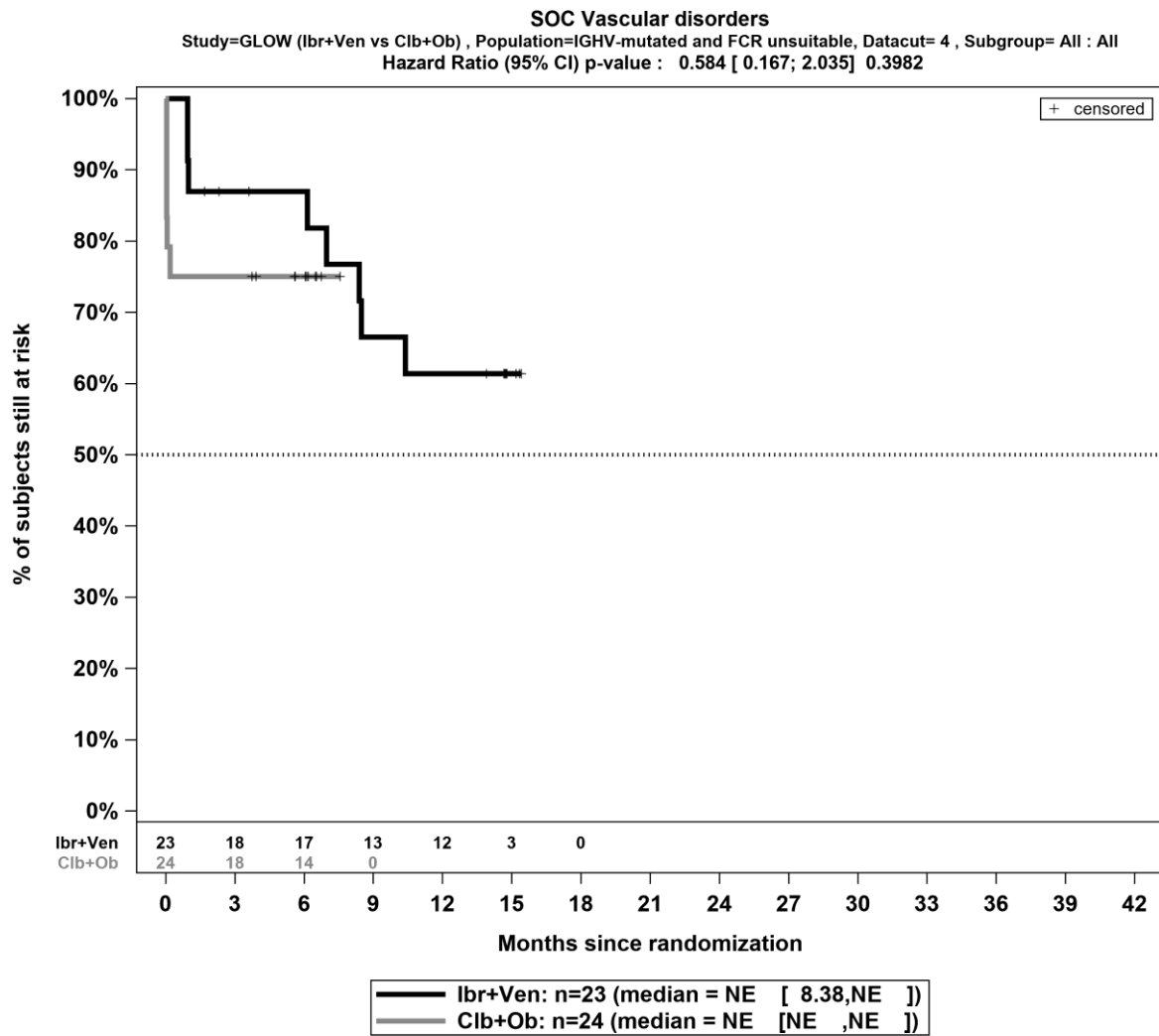
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege*, für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt



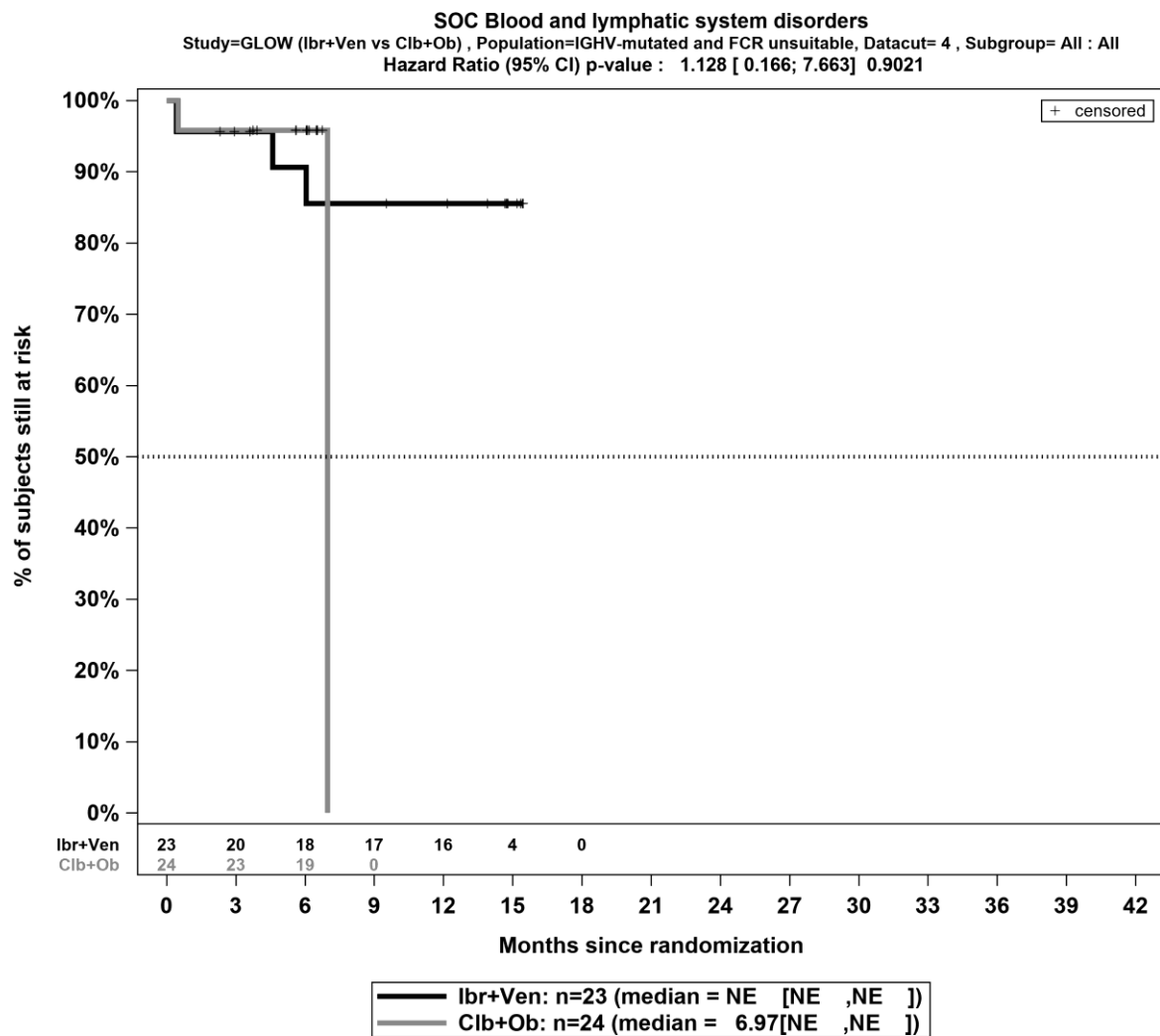
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums*, für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt



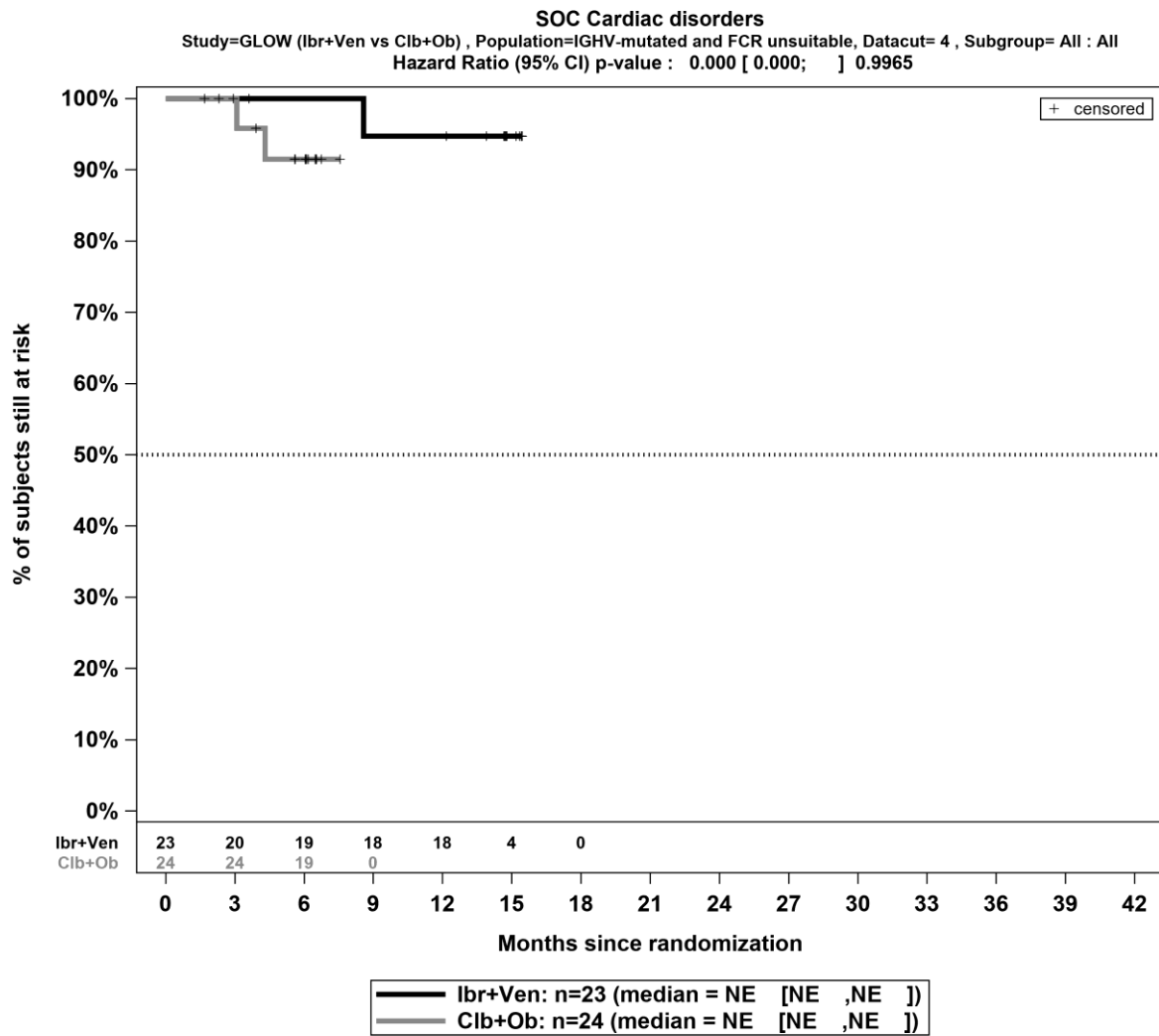
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes*, für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt



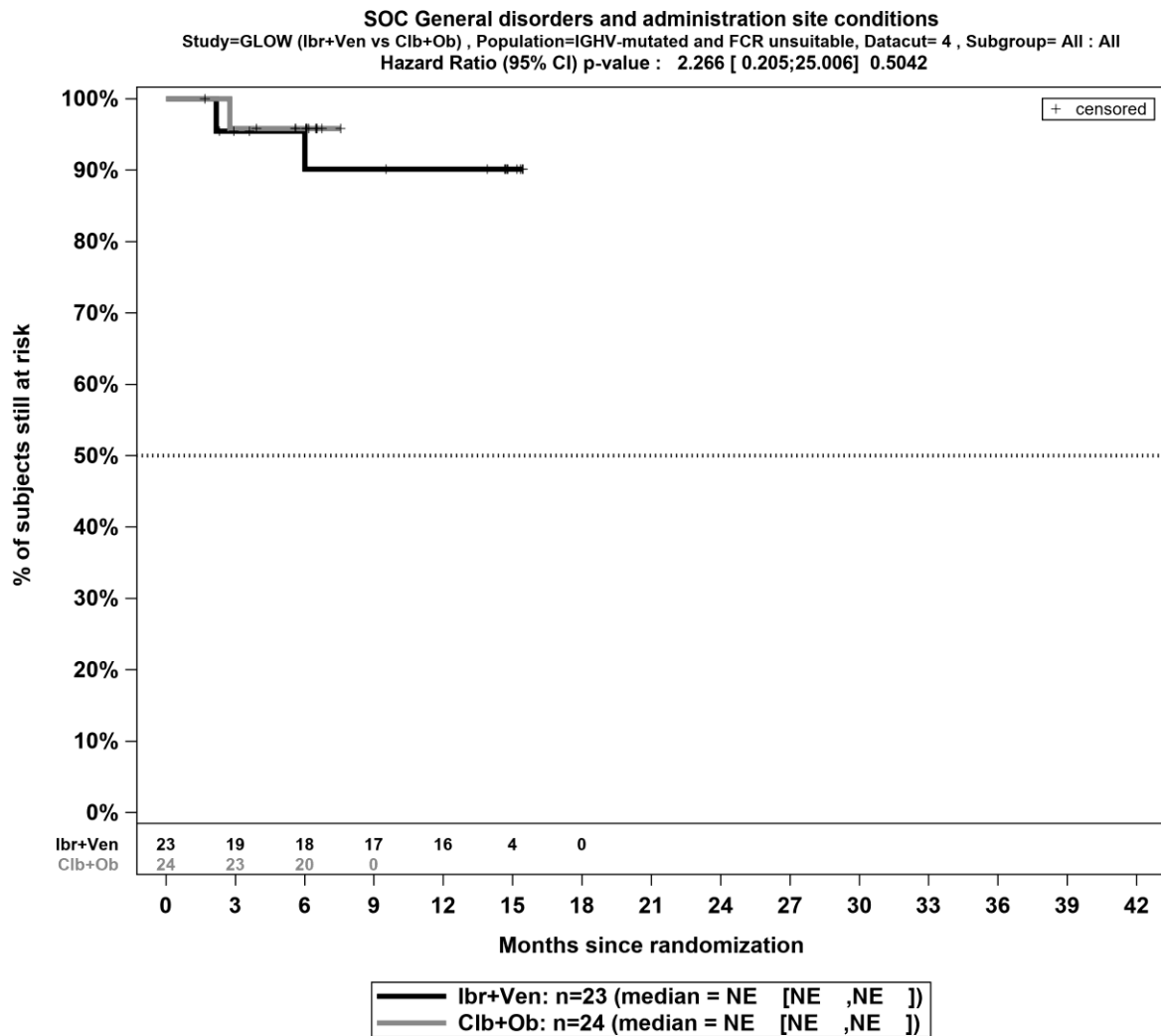
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE - SOC GefäÙerkrankungen*, für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt



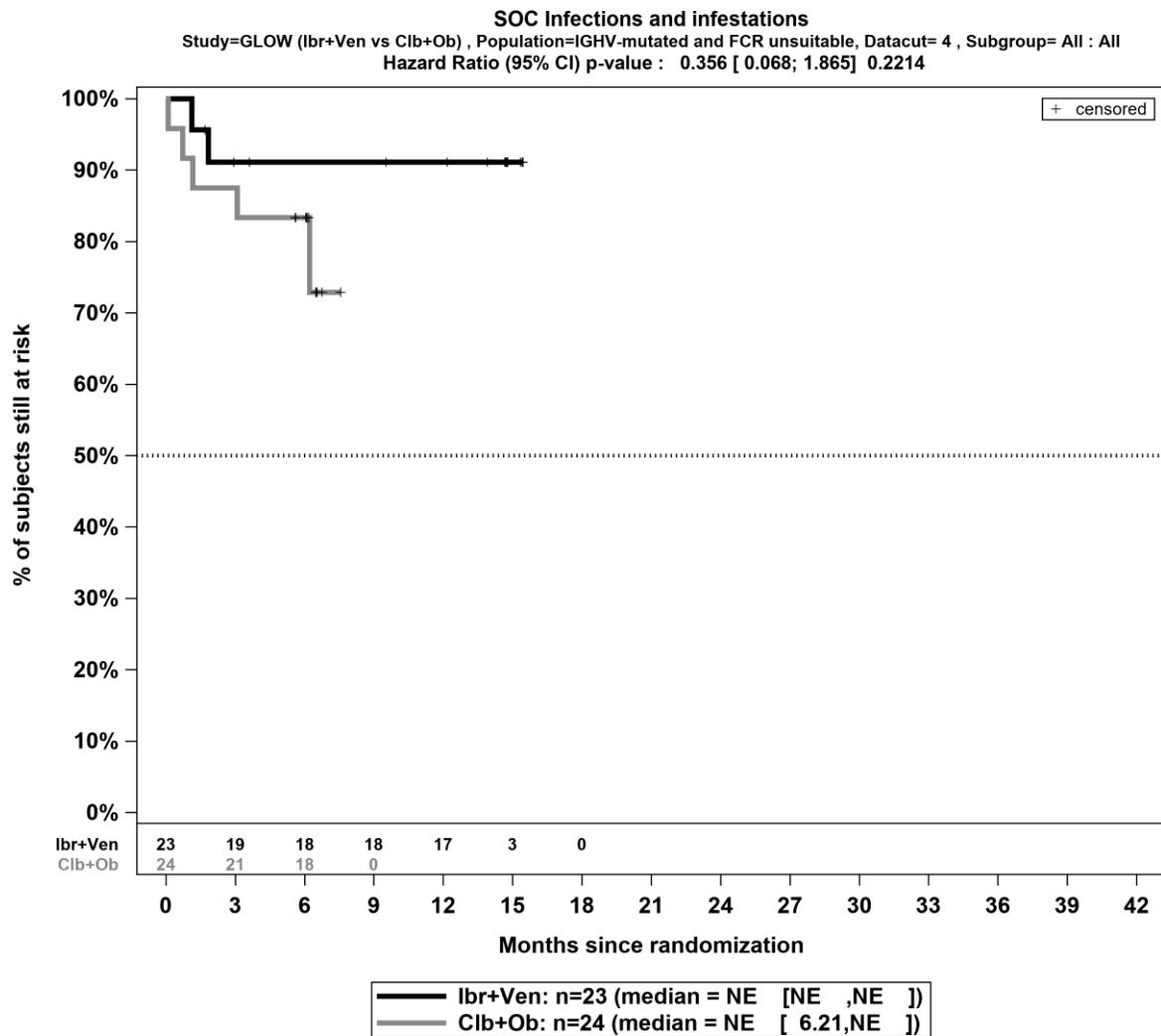
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE - SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems*, für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt



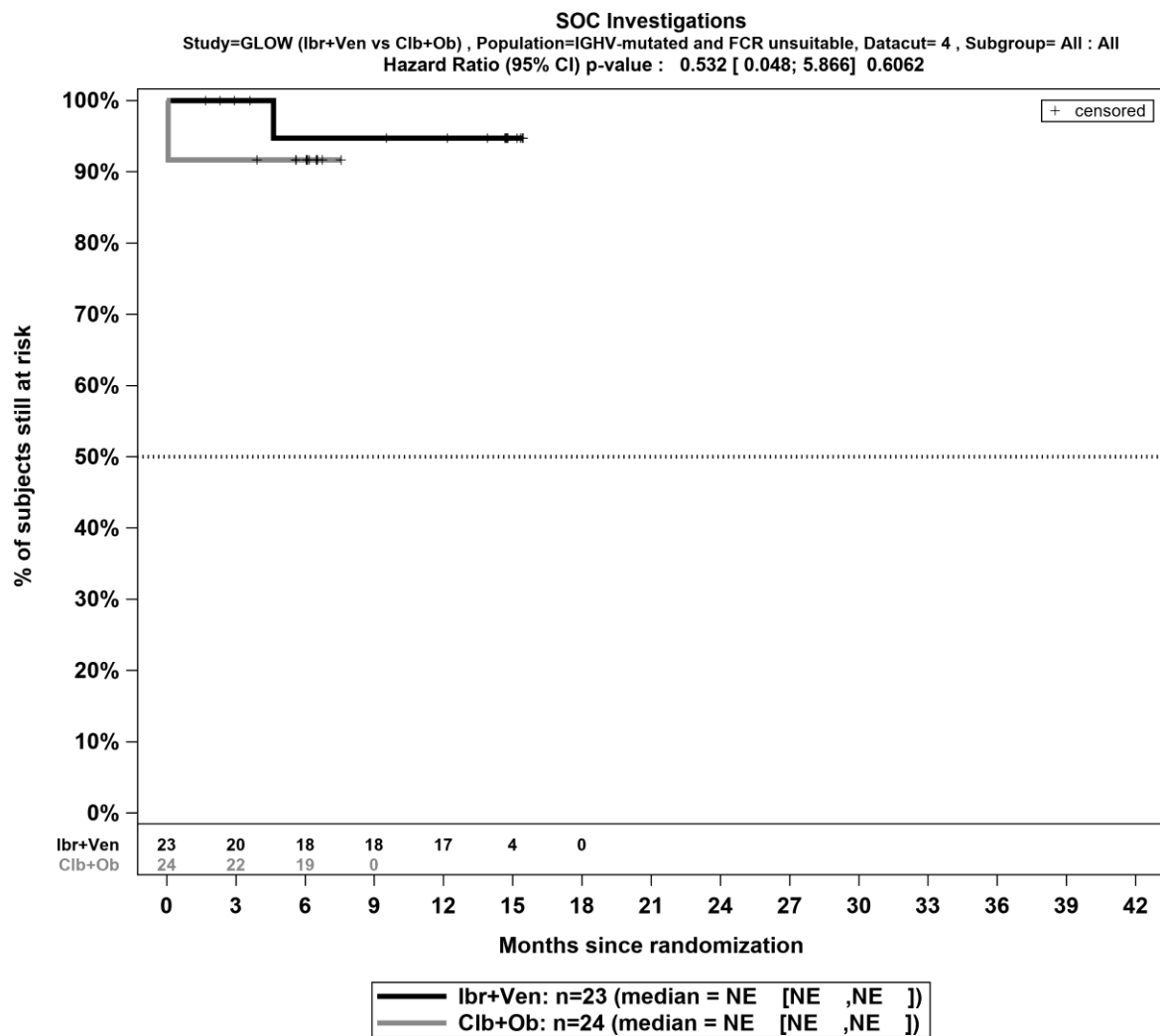
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE - SOC Herzerkrankungen*, für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt



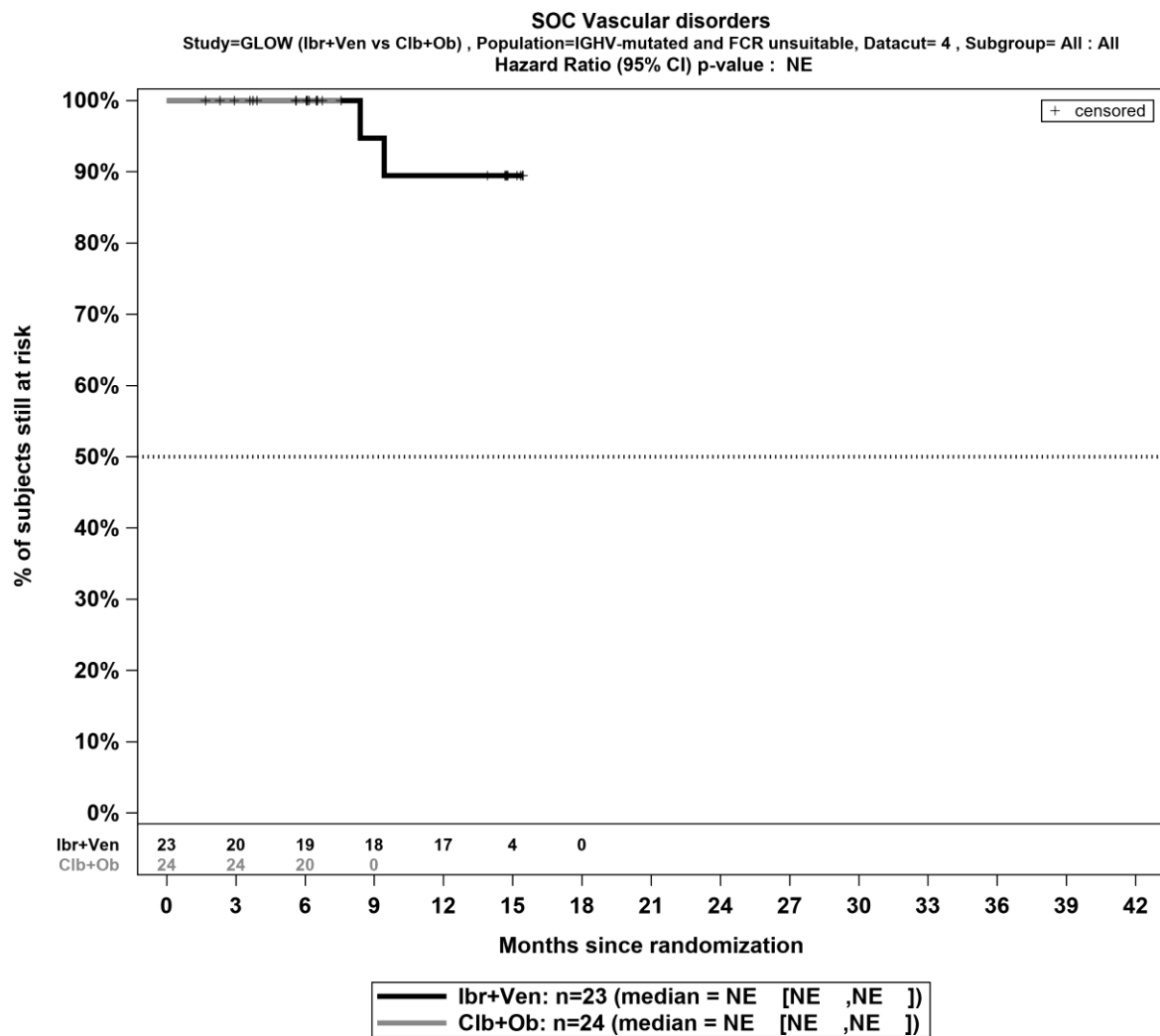
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE - SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*, für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt



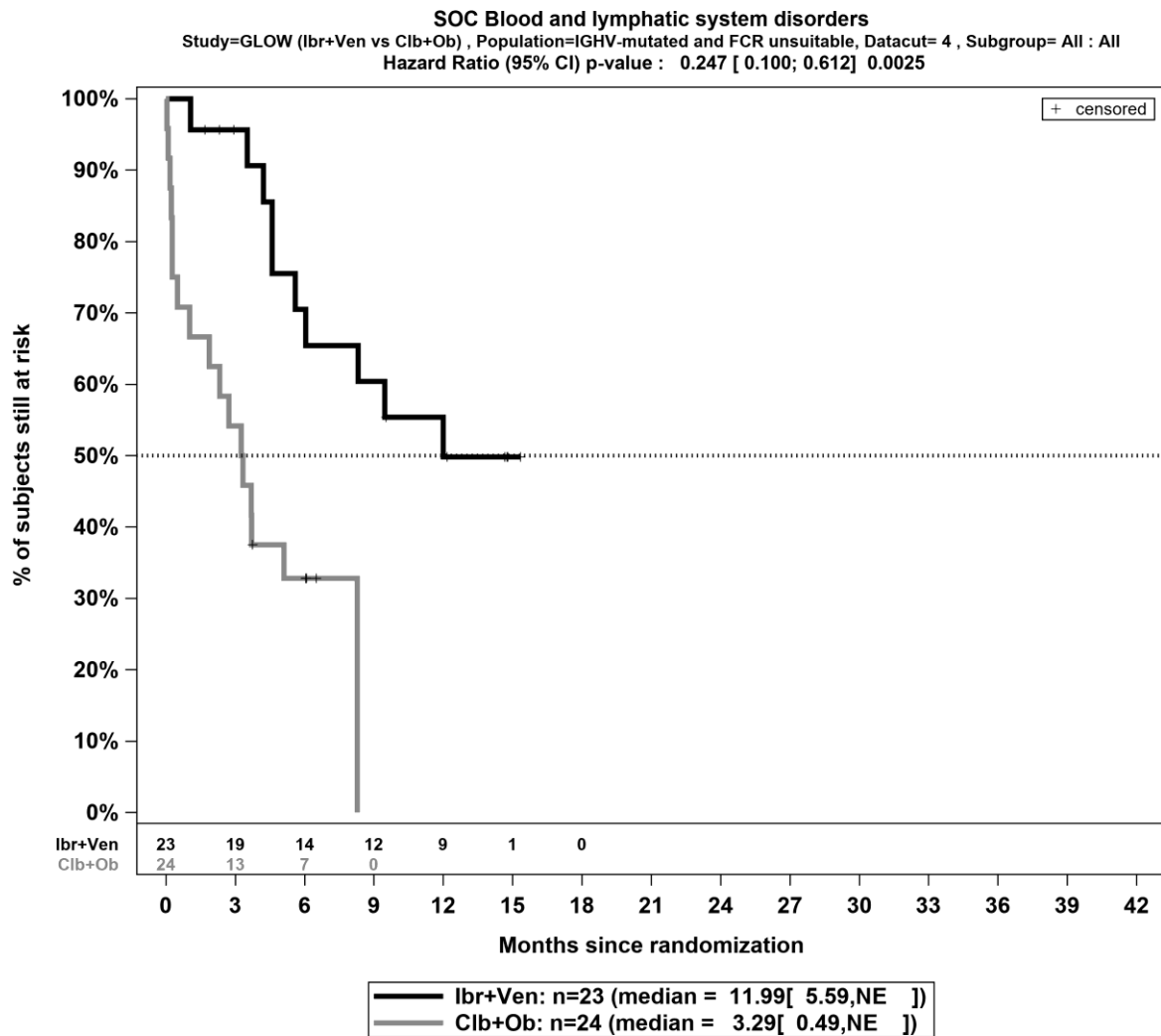
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE - SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen*, für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt



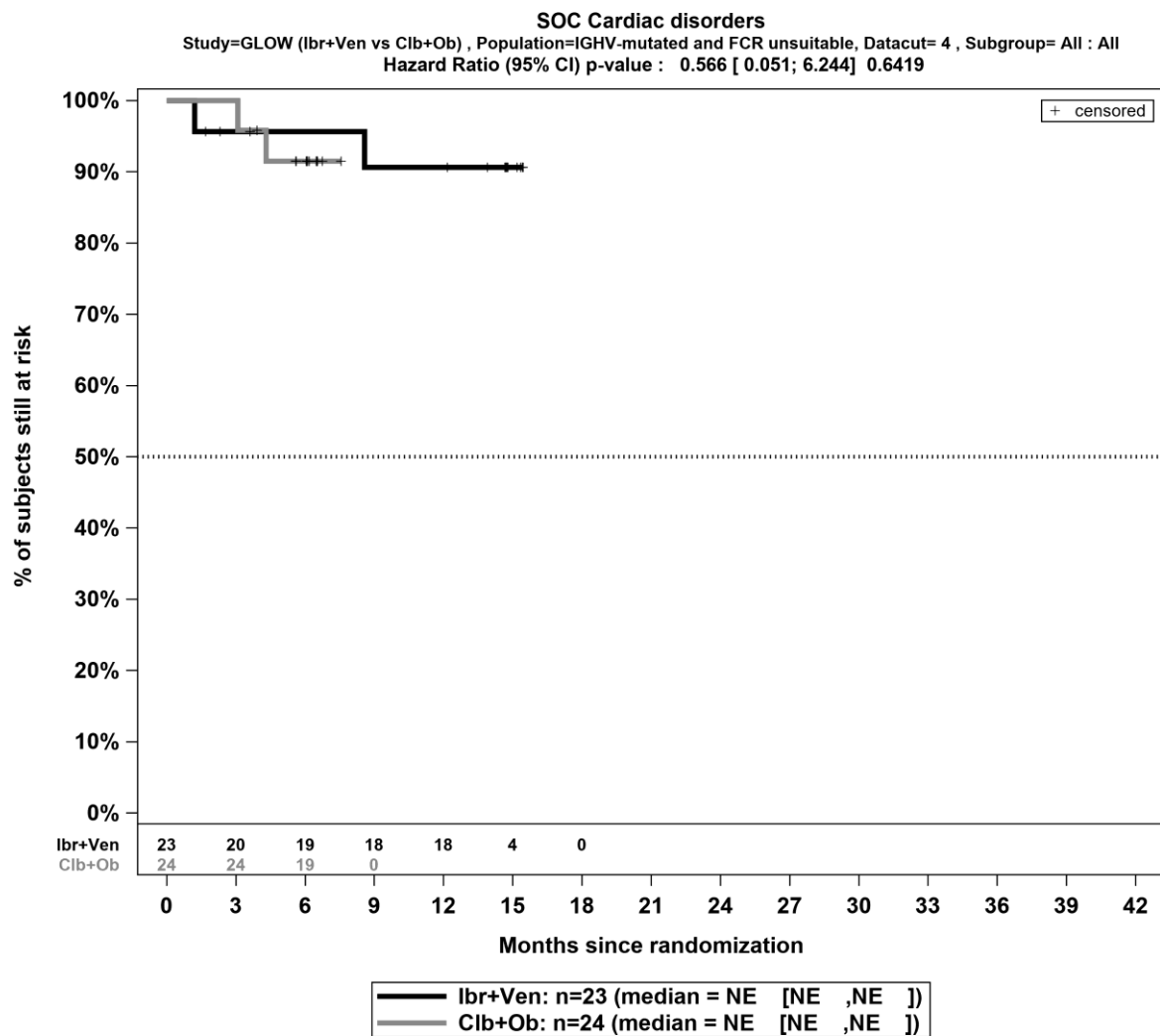
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE - SOC Untersuchungen*, für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt



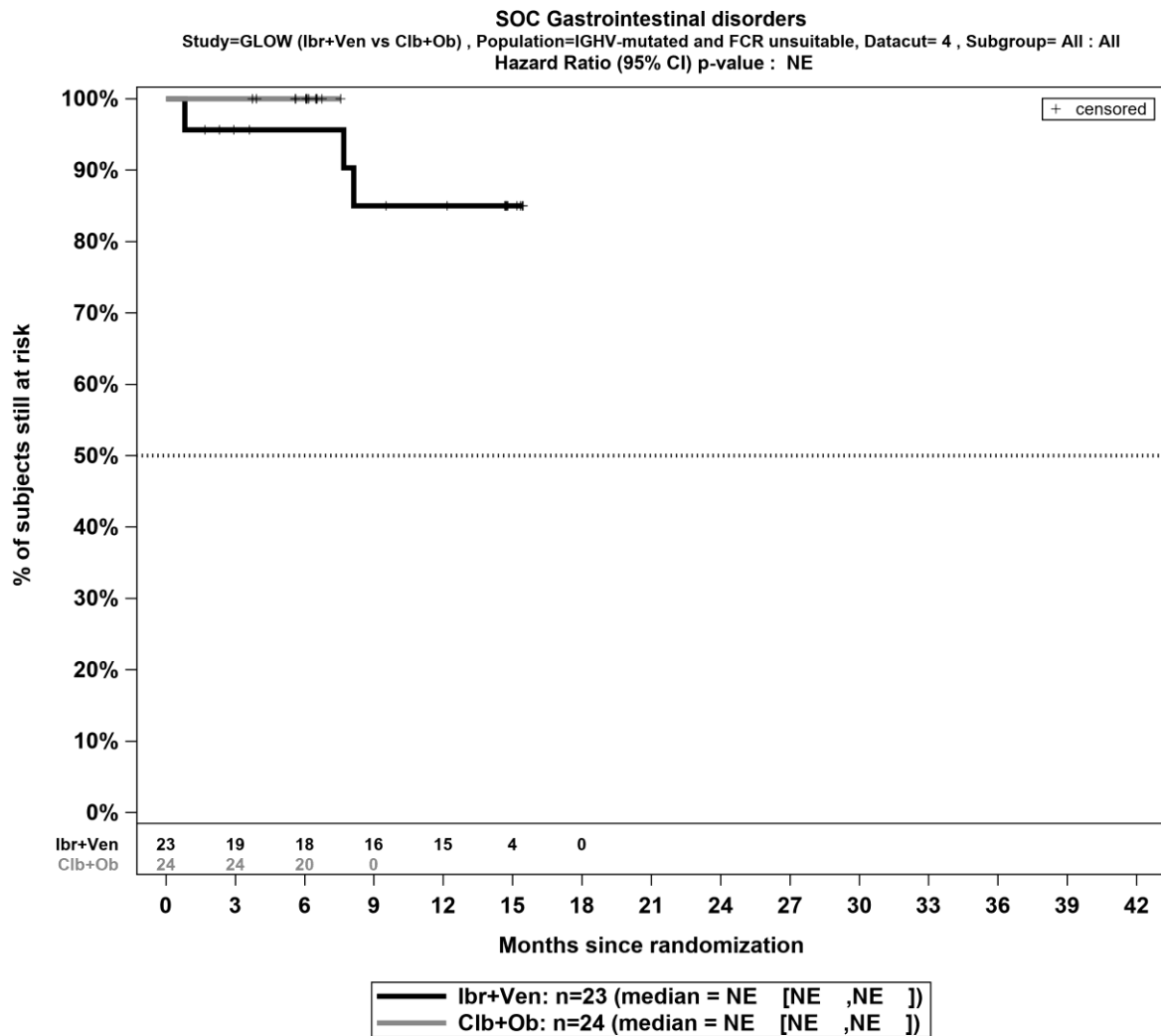
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE - SOC Gefäßerkrankungen*, für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt



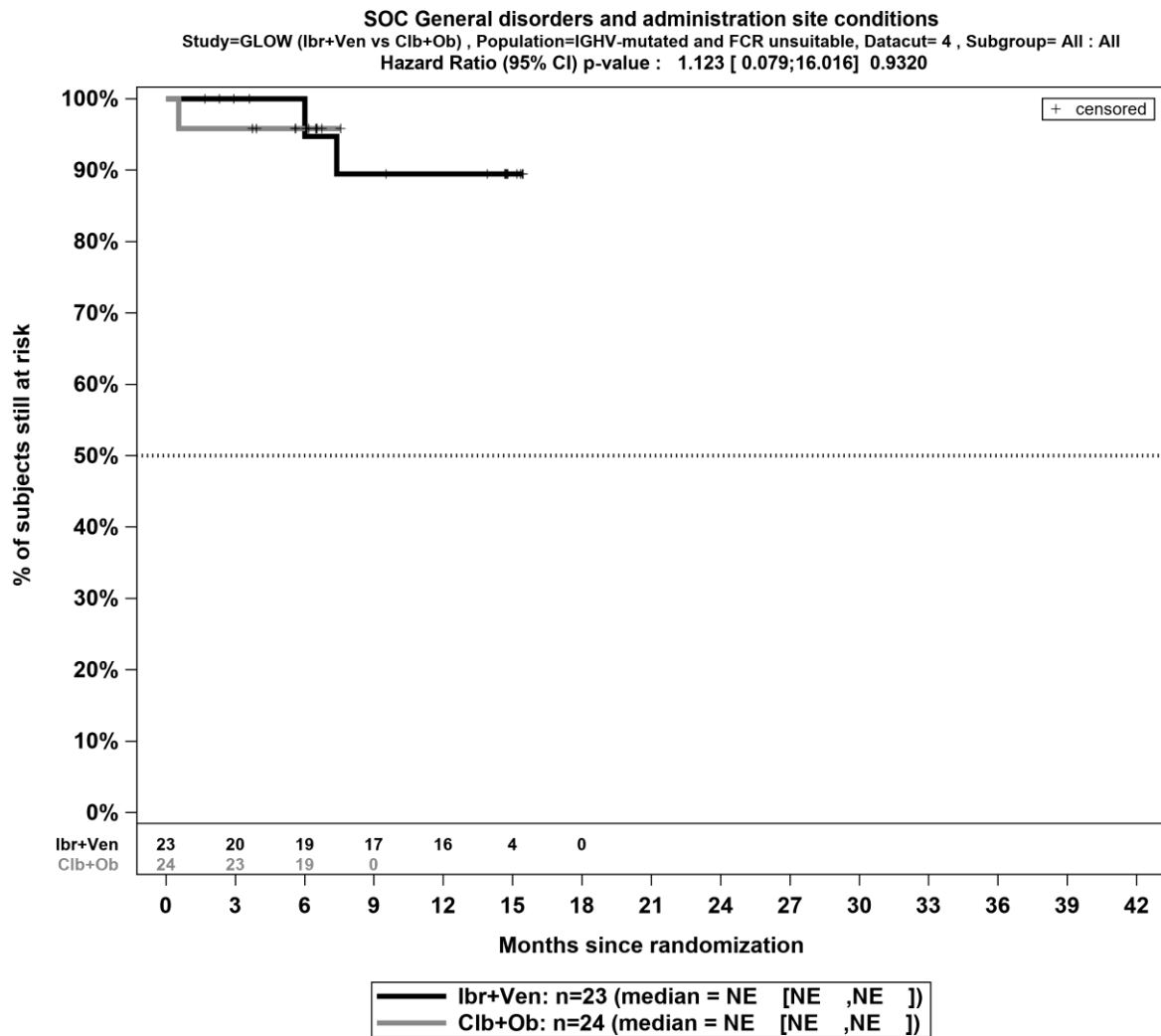
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3) - SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems*, für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt



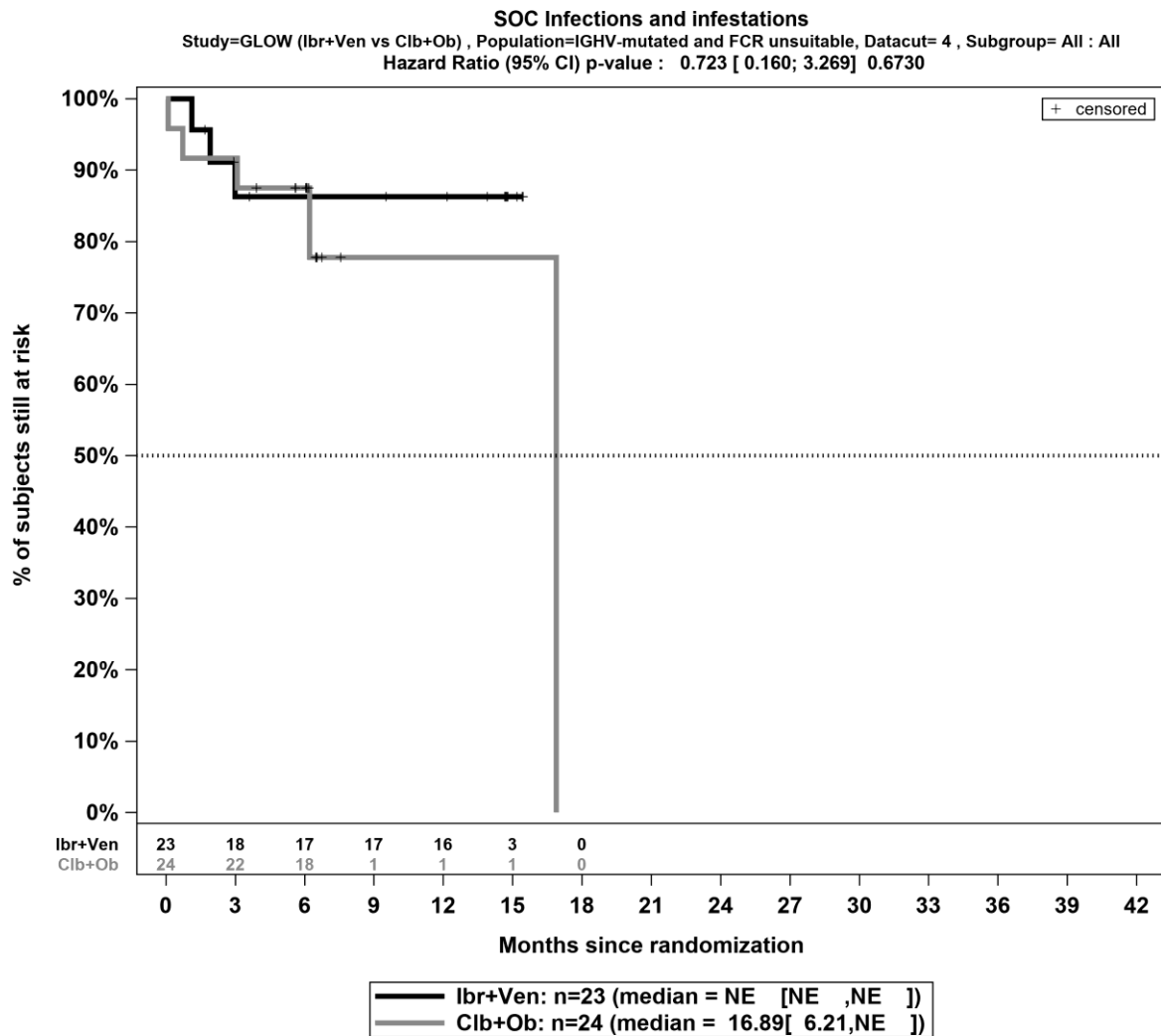
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3) - SOC Herzerkrankungen*, für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt



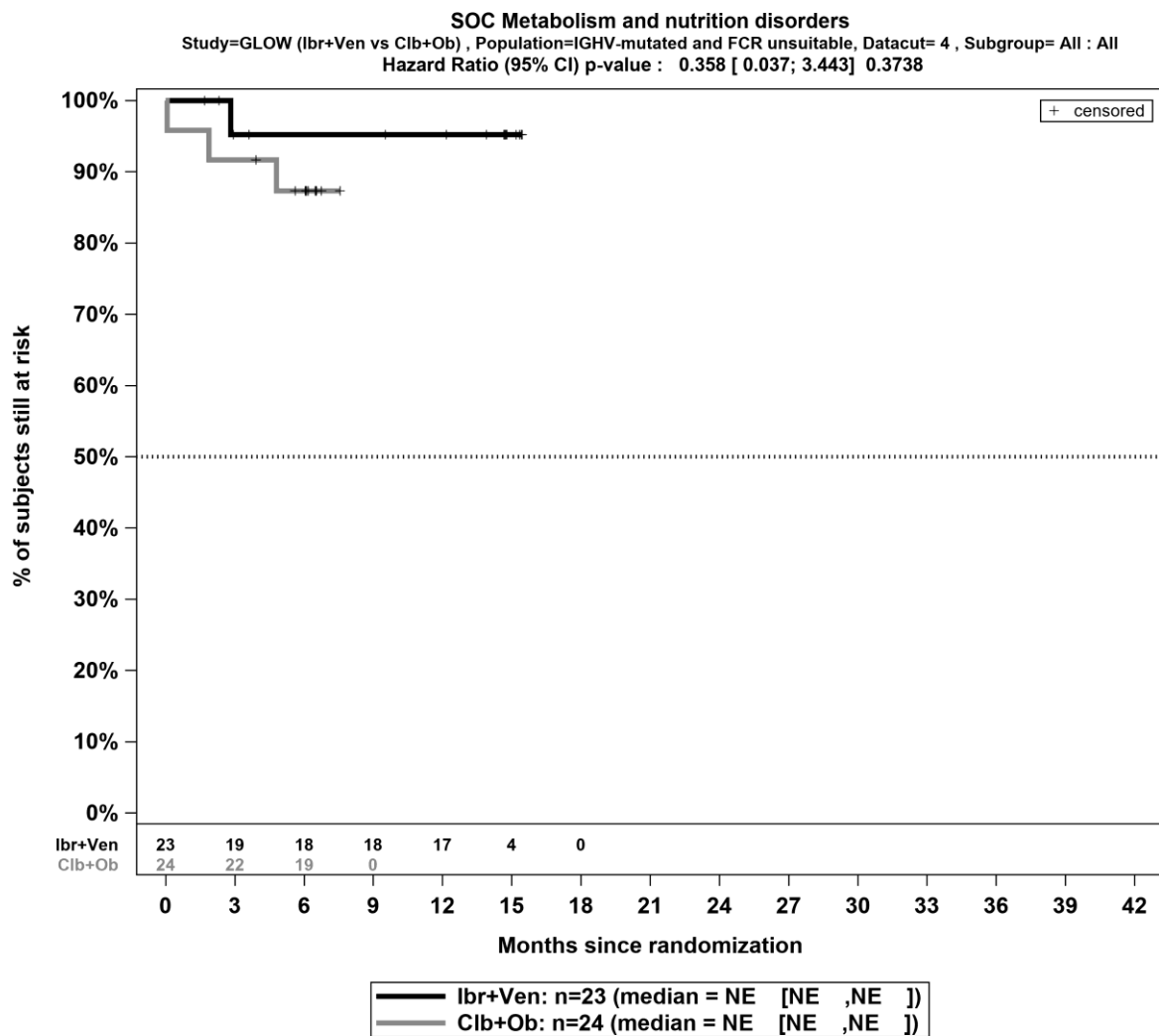
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3)* - *SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts*, für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt



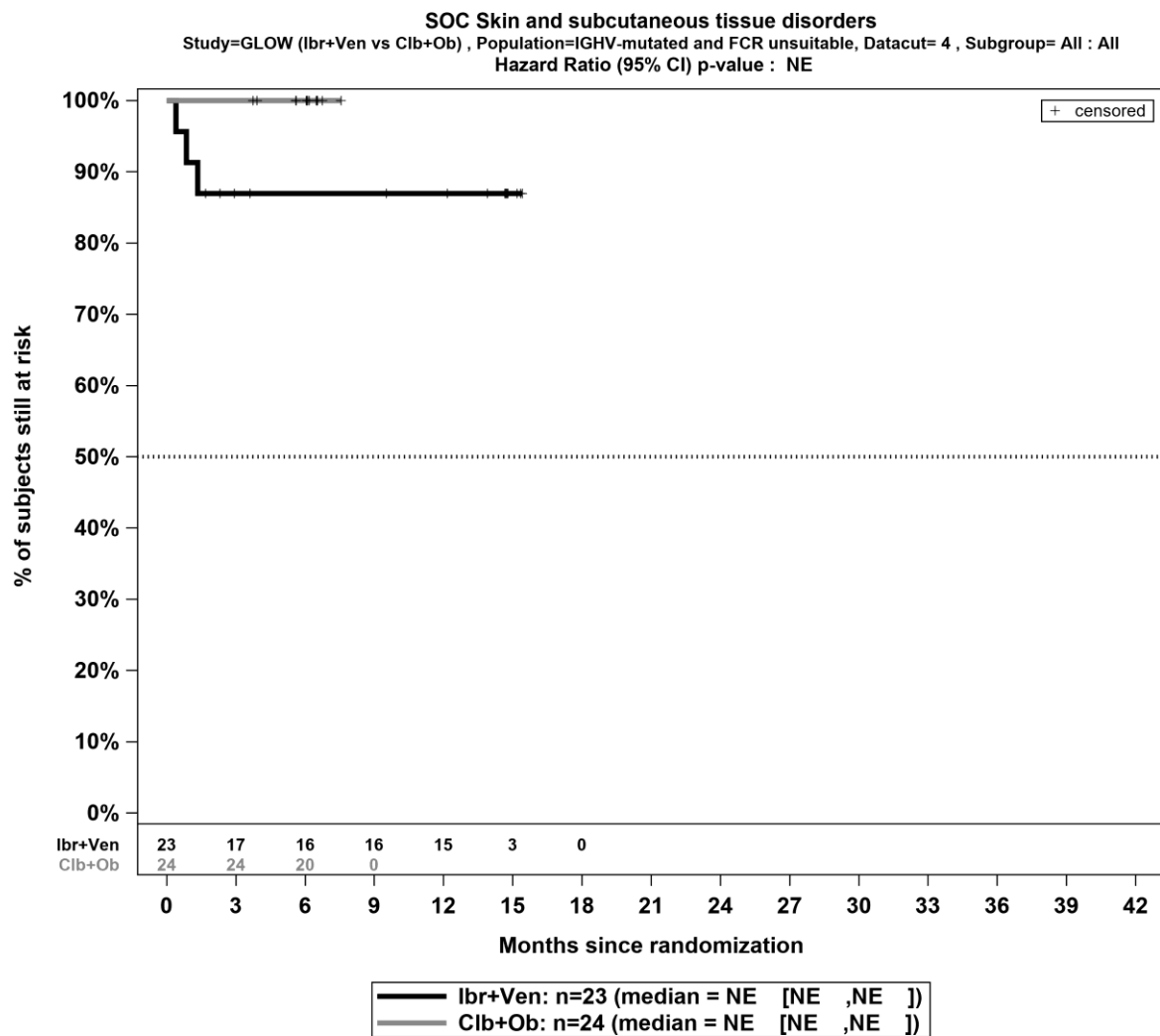
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3)* - SOC *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*, für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt



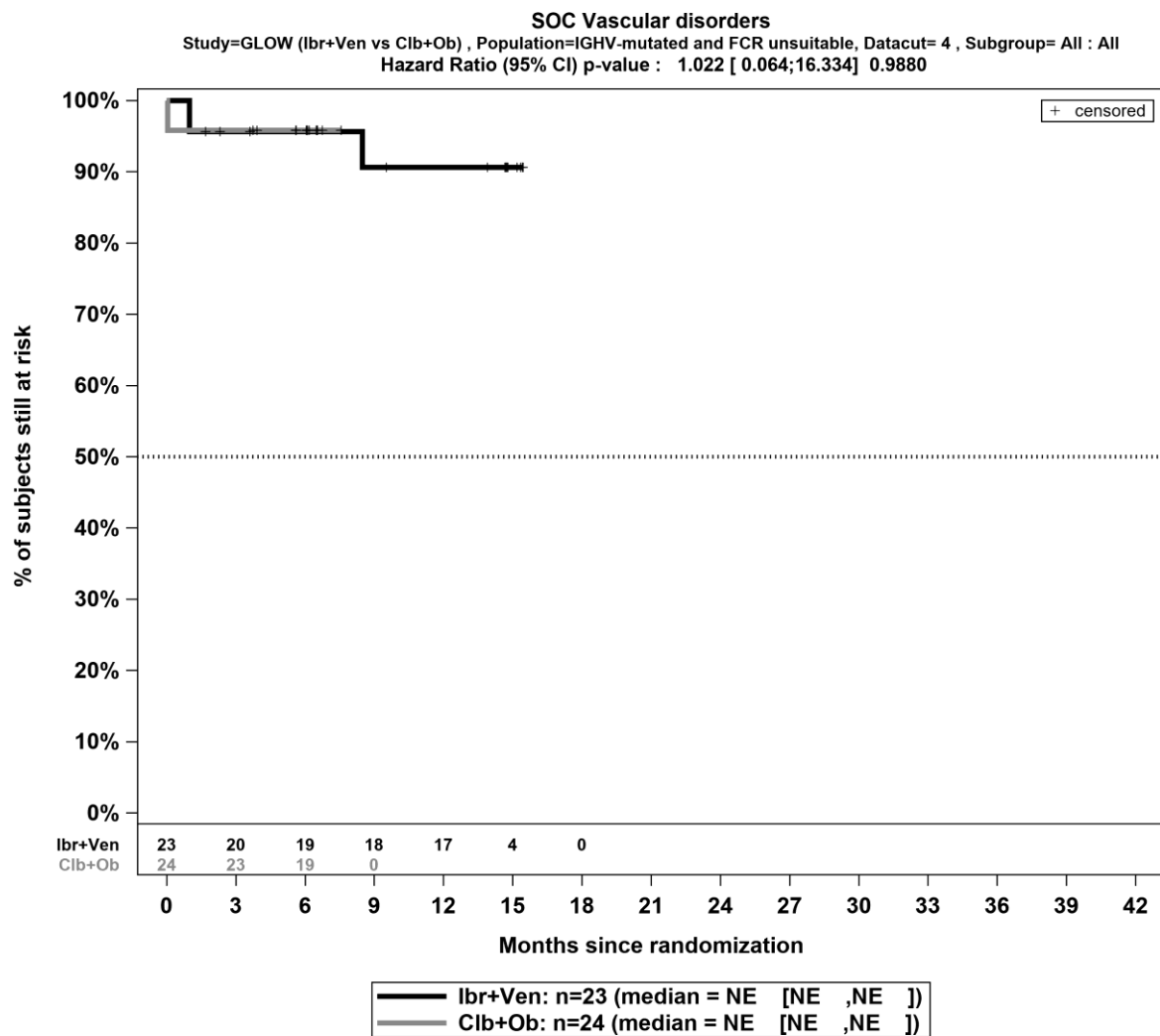
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3) – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen*, für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt



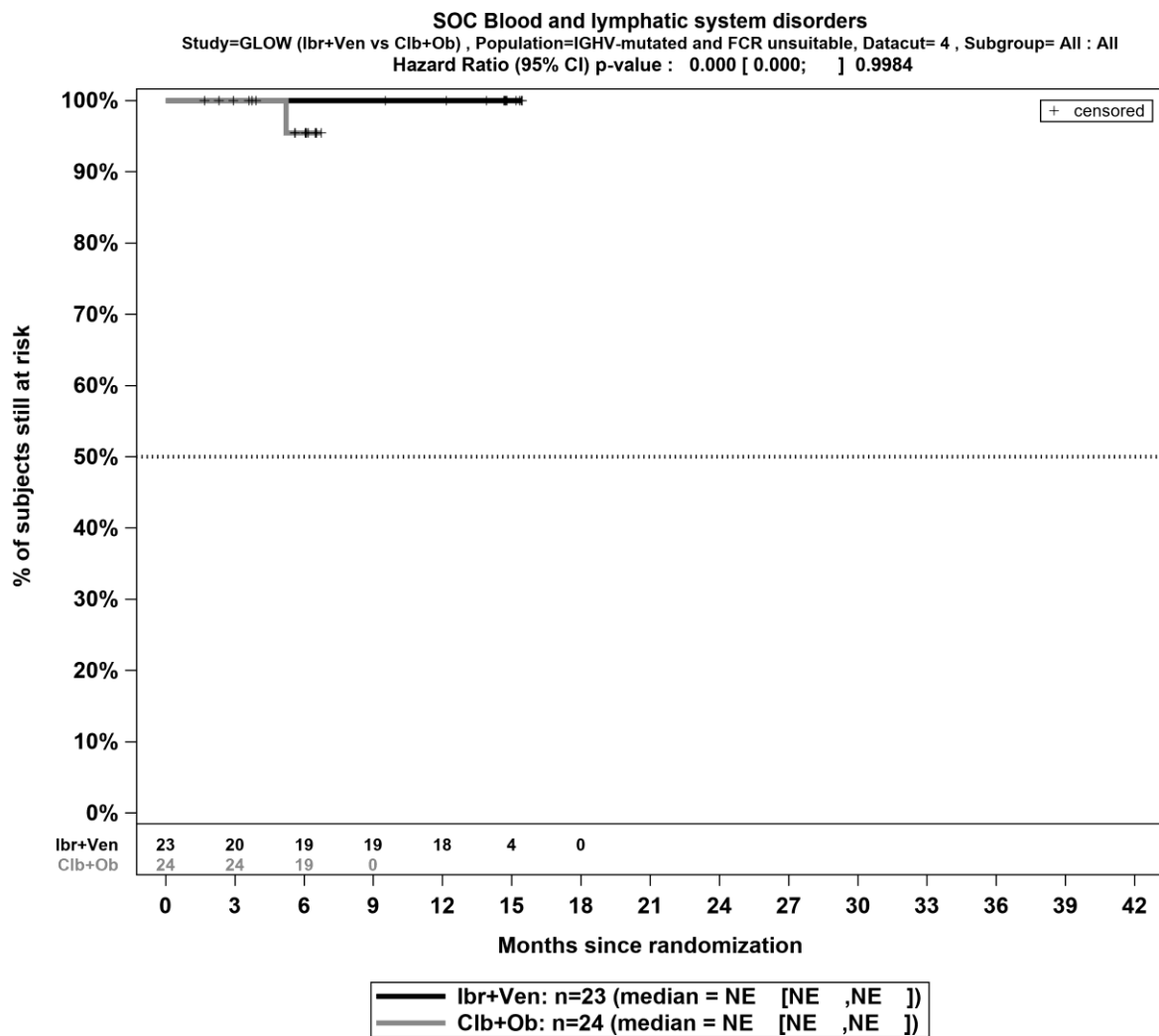
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3) – SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen*, für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt



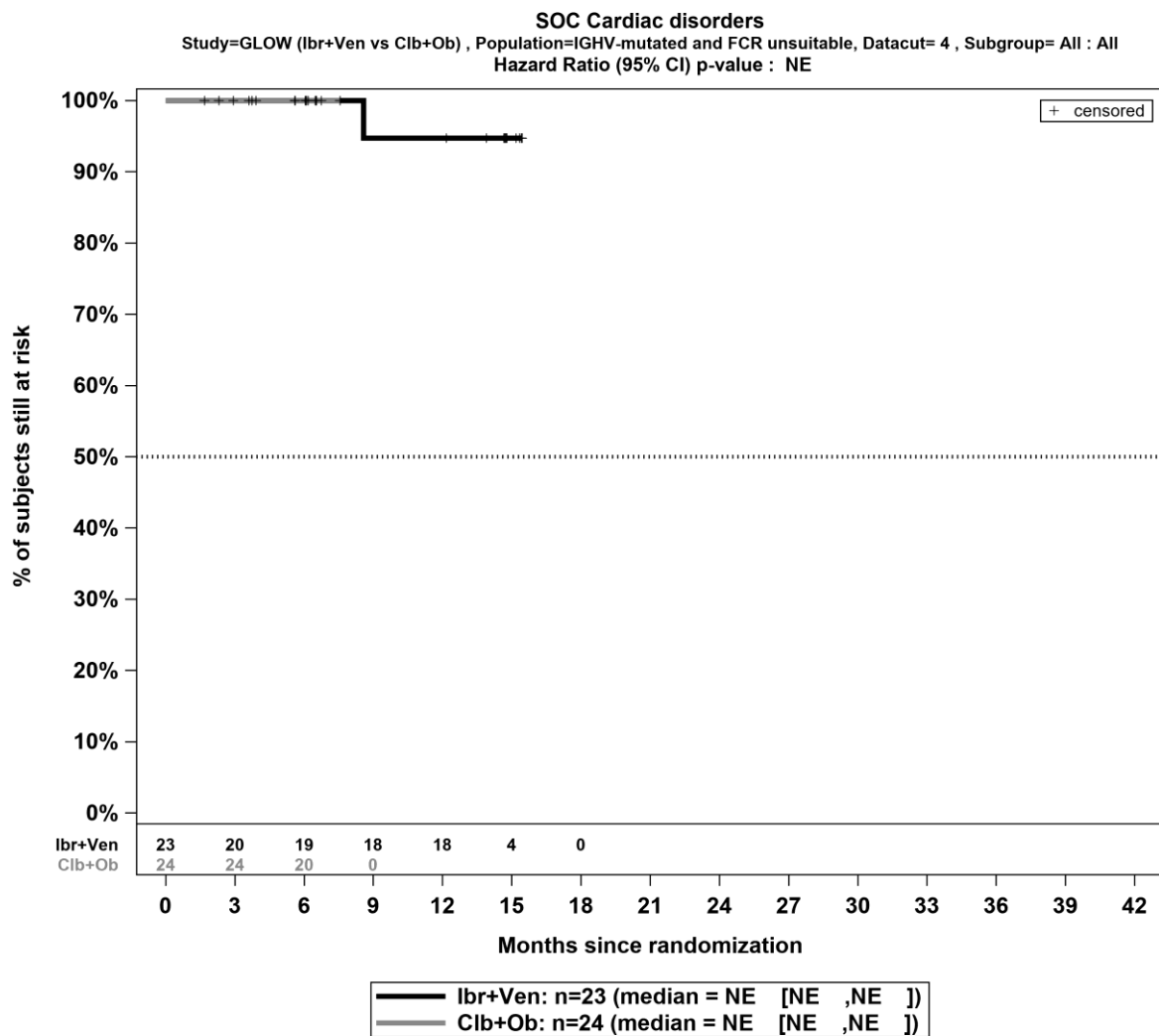
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3) – SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebe*, für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt



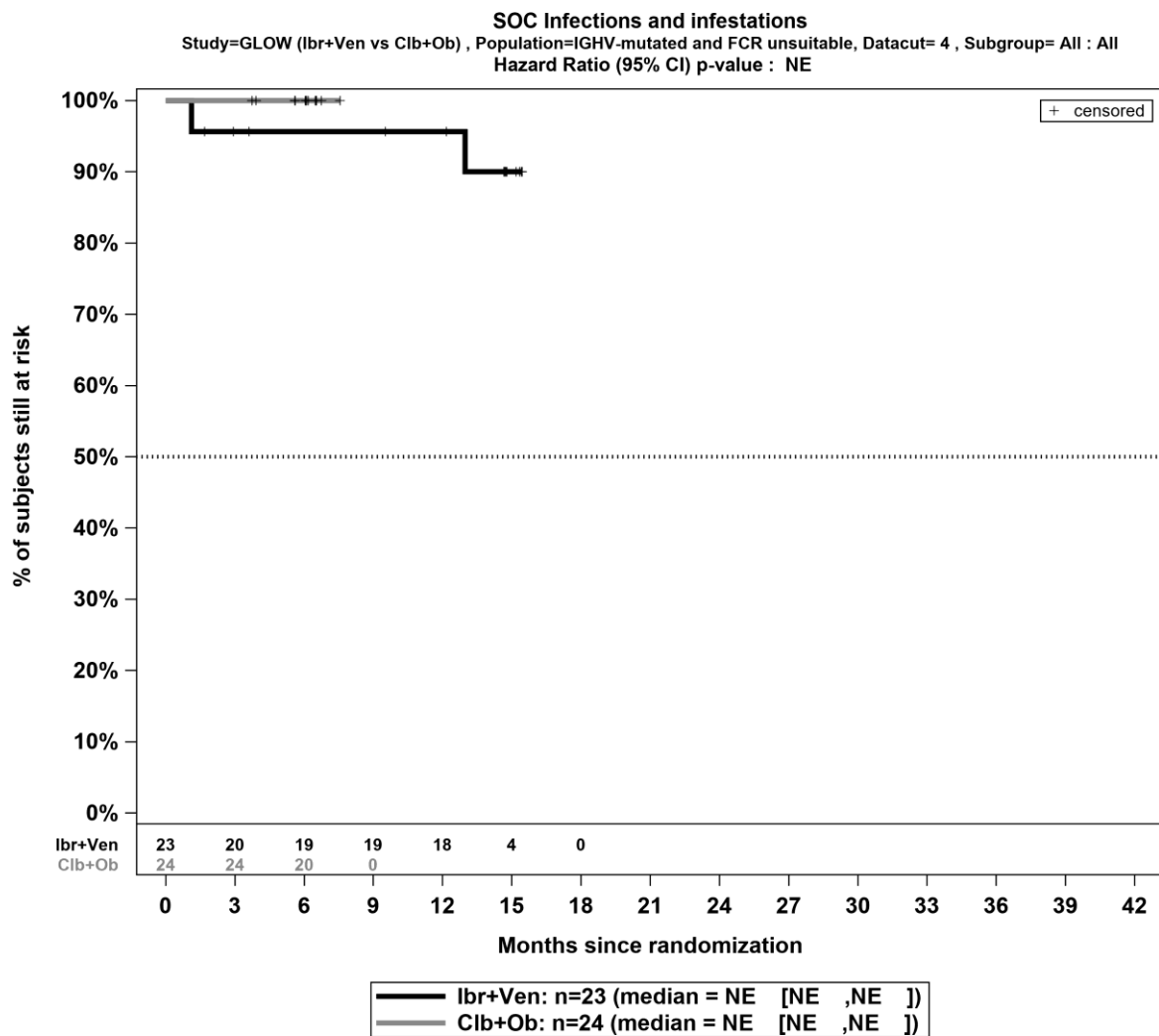
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3)* – SOC Gefäßerkrankungen, für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt



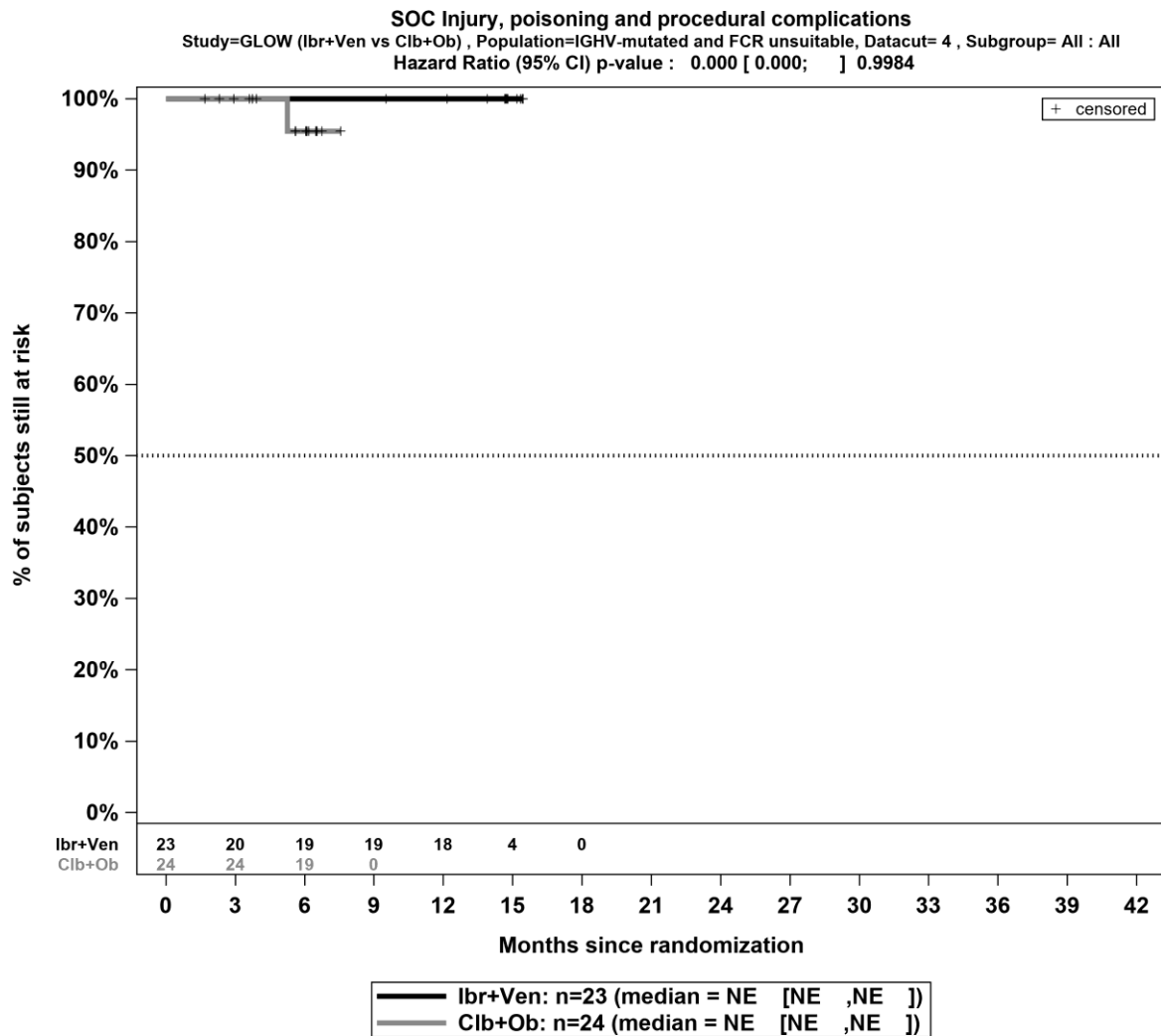
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führen – SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems*, für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt



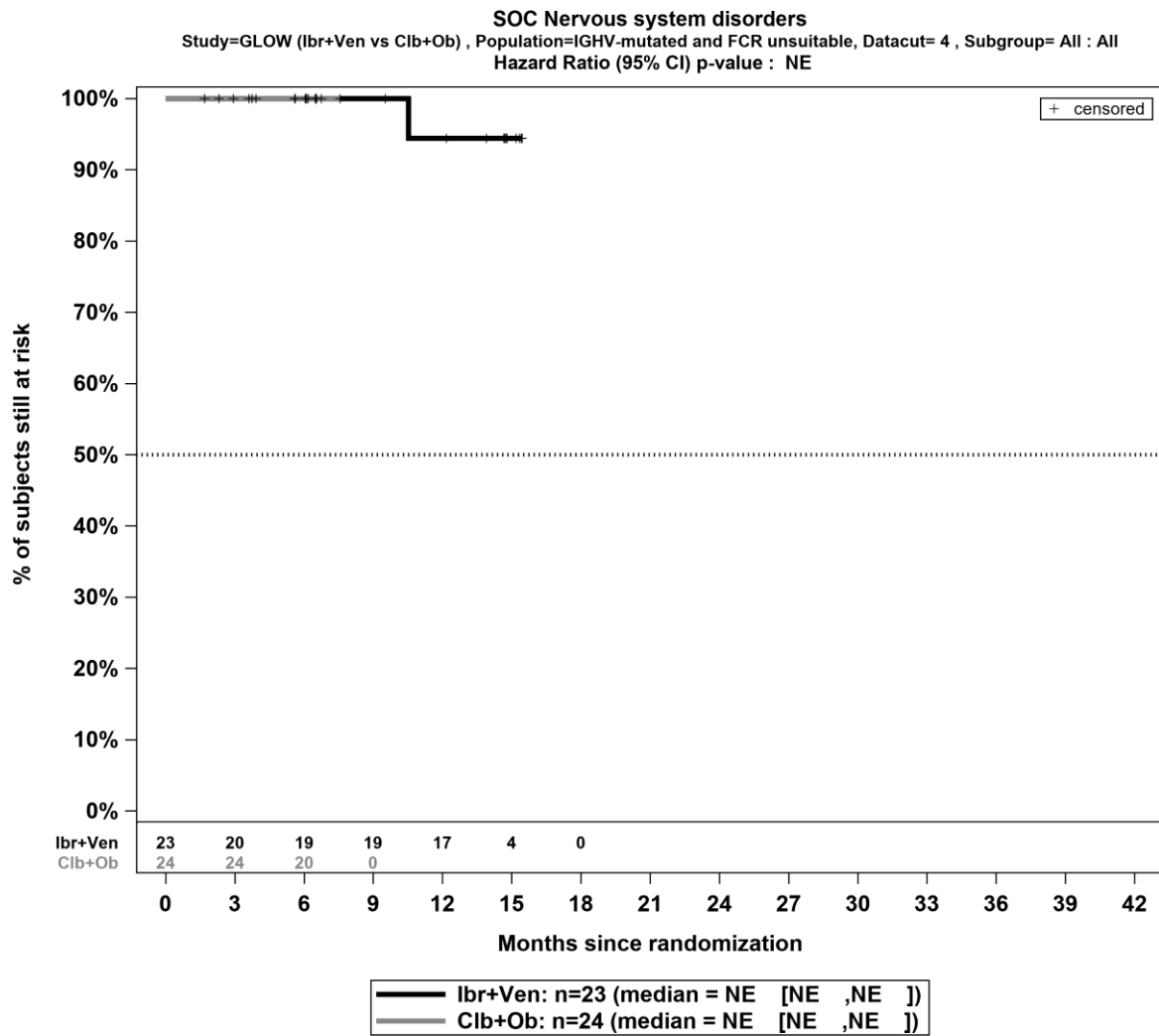
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führen – SOC Herzerkrankungen*, für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt



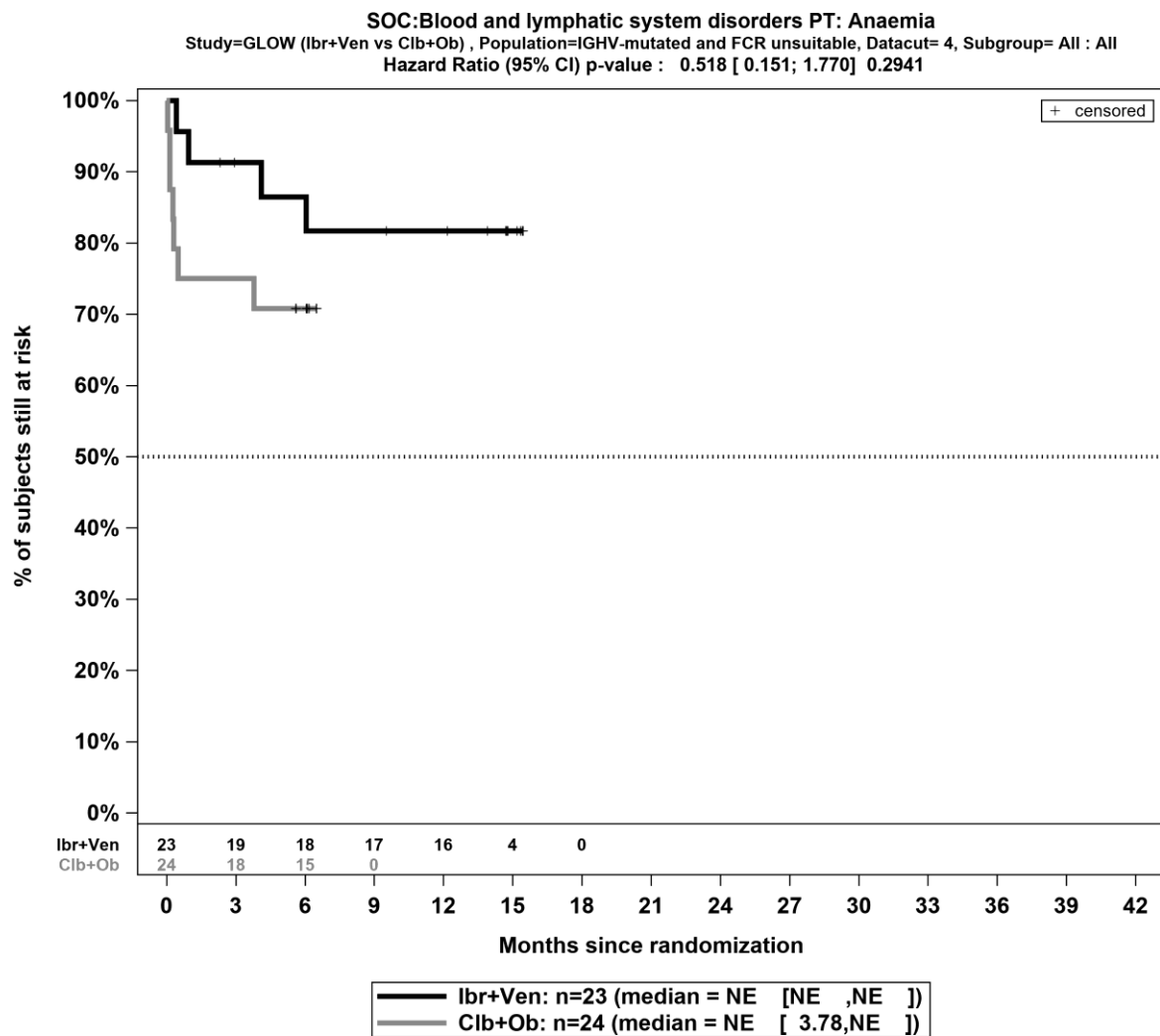
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führen – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen*, für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt



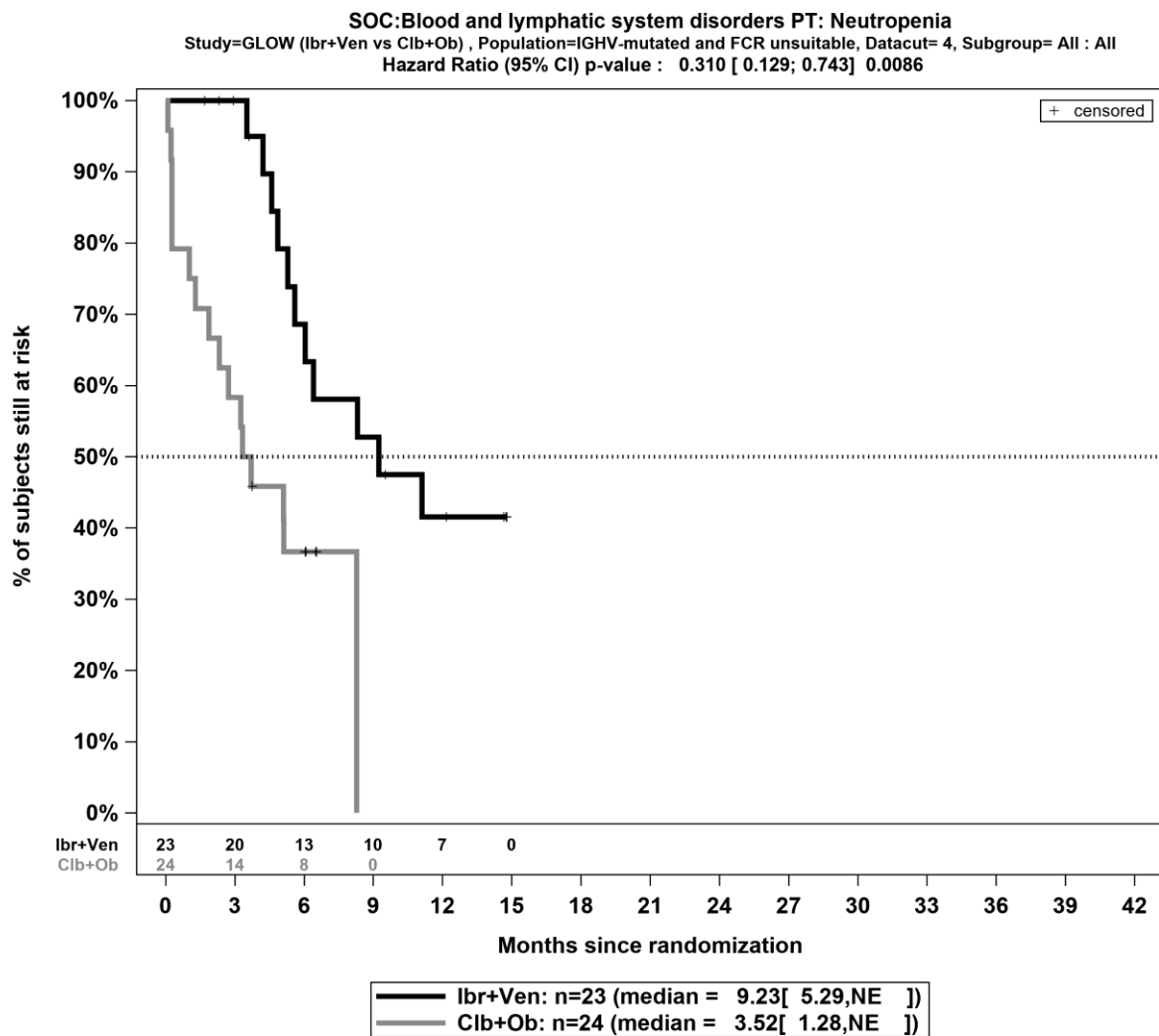
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führen – SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen*, für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt



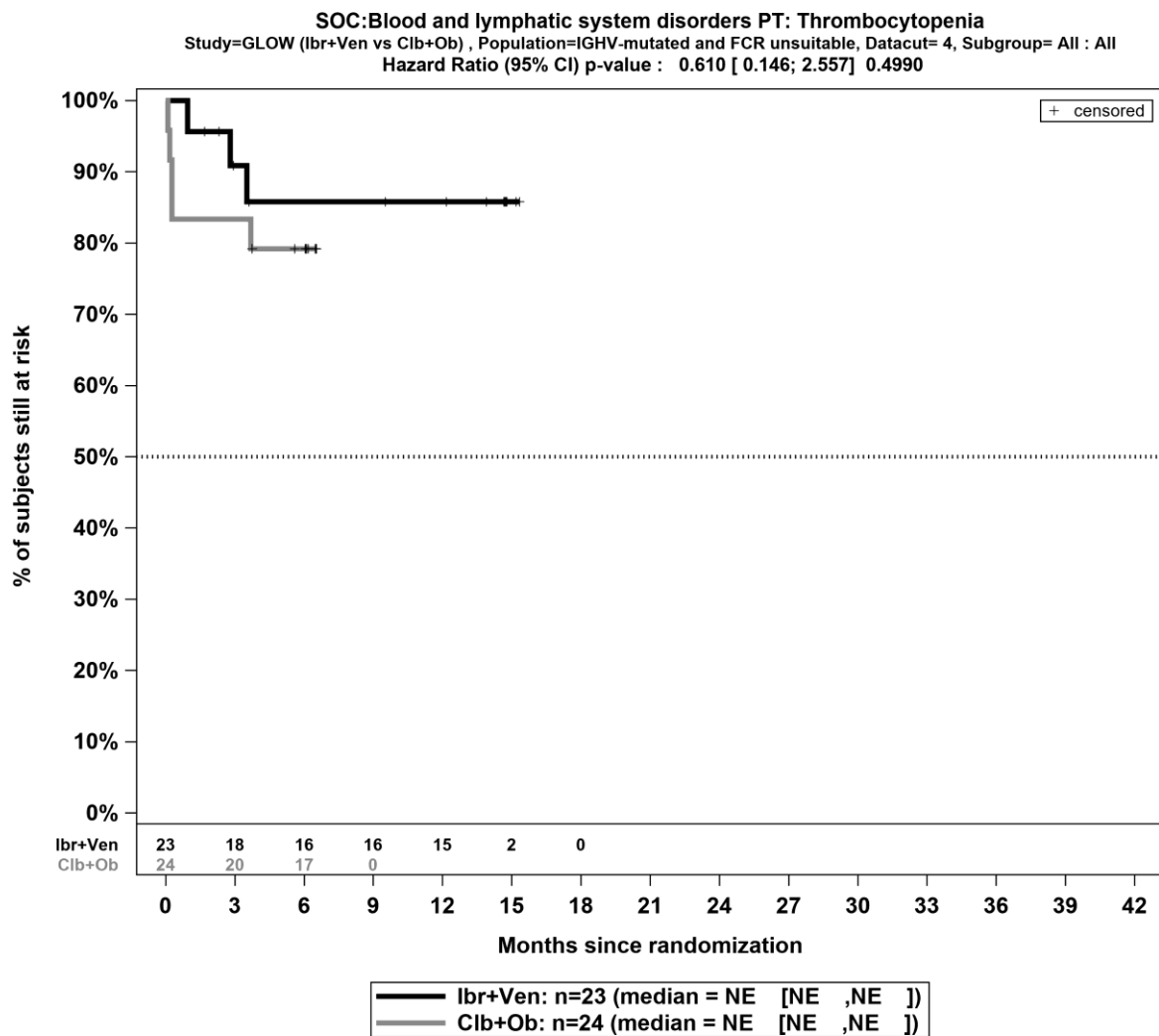
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führen – SOC Erkrankungen des Nervensystems*, für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt



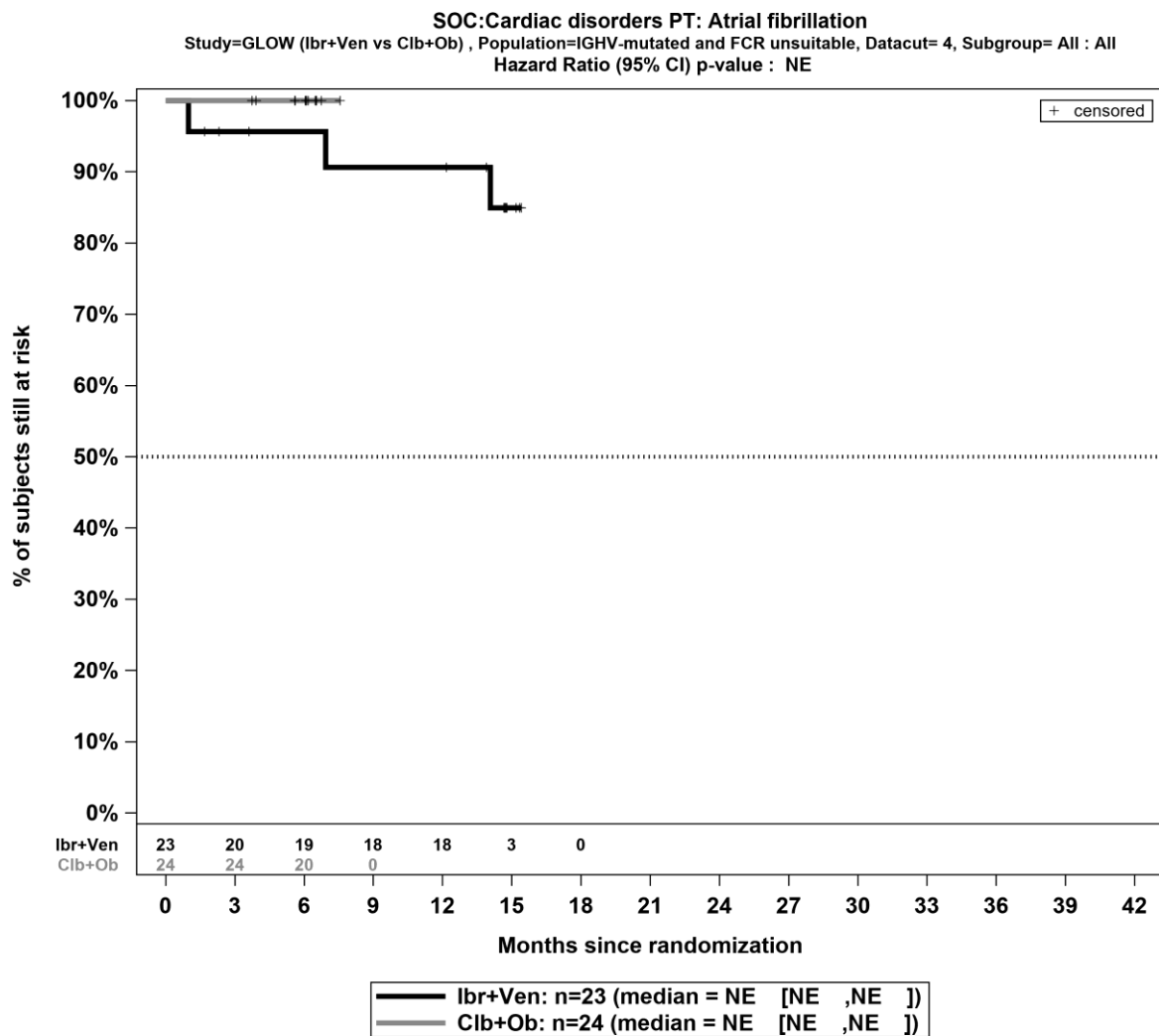
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – PT Anämie*, für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt



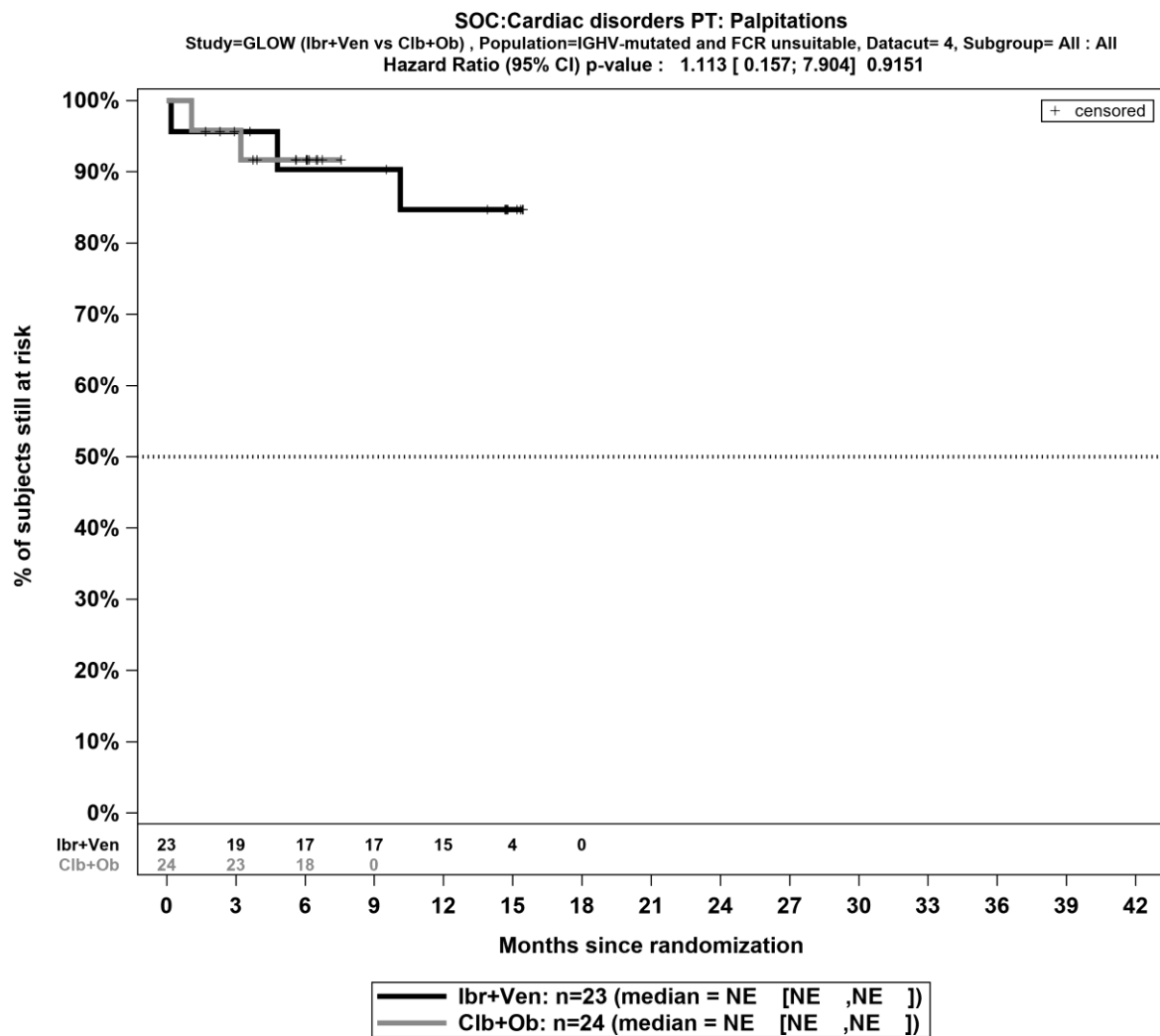
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – PT Neutropenie*, für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt



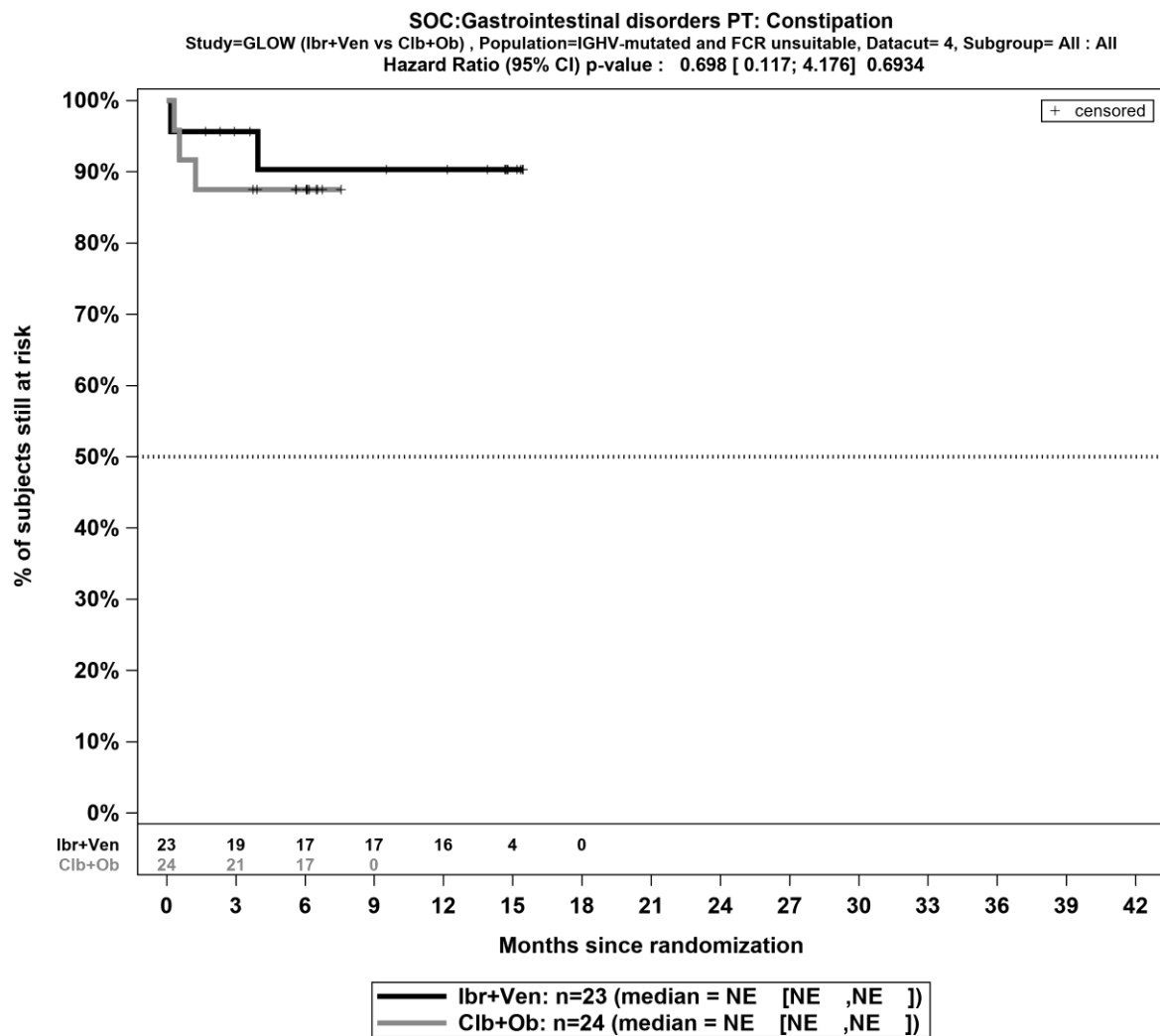
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – PT Thrombozytopenie*, für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt



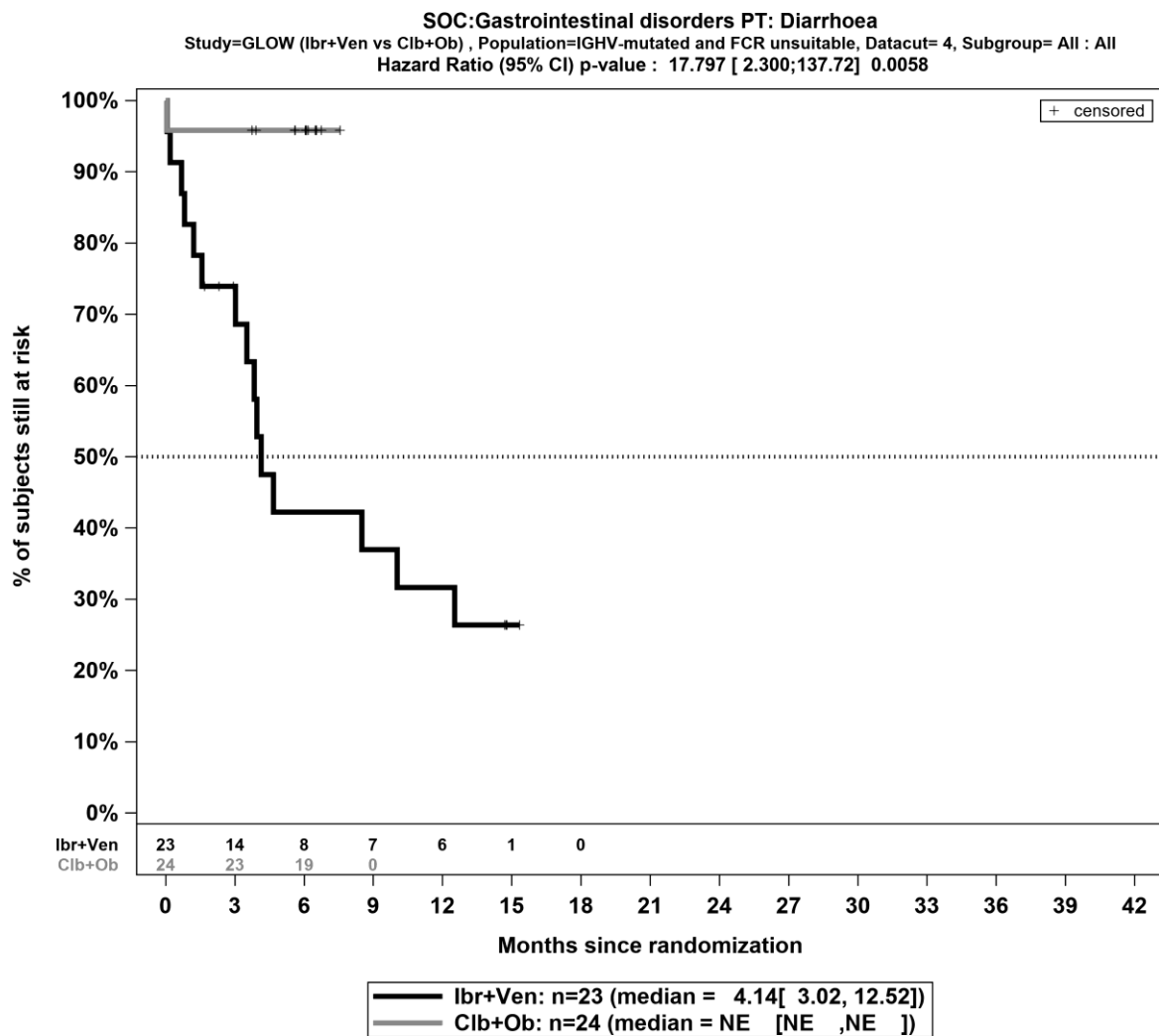
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – PT Vorhofflimmern*, für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt



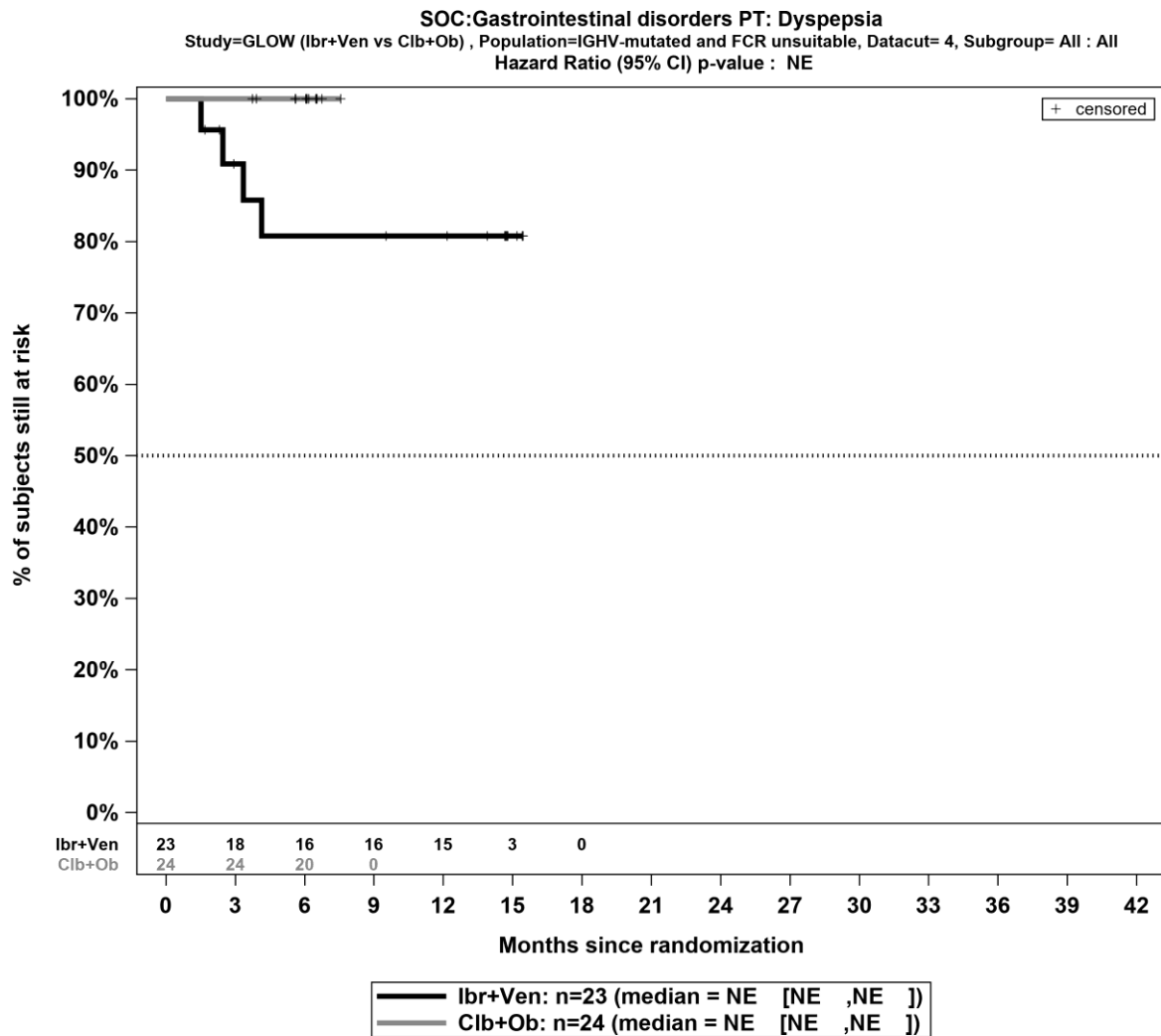
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – PT Palpitationen*, für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt



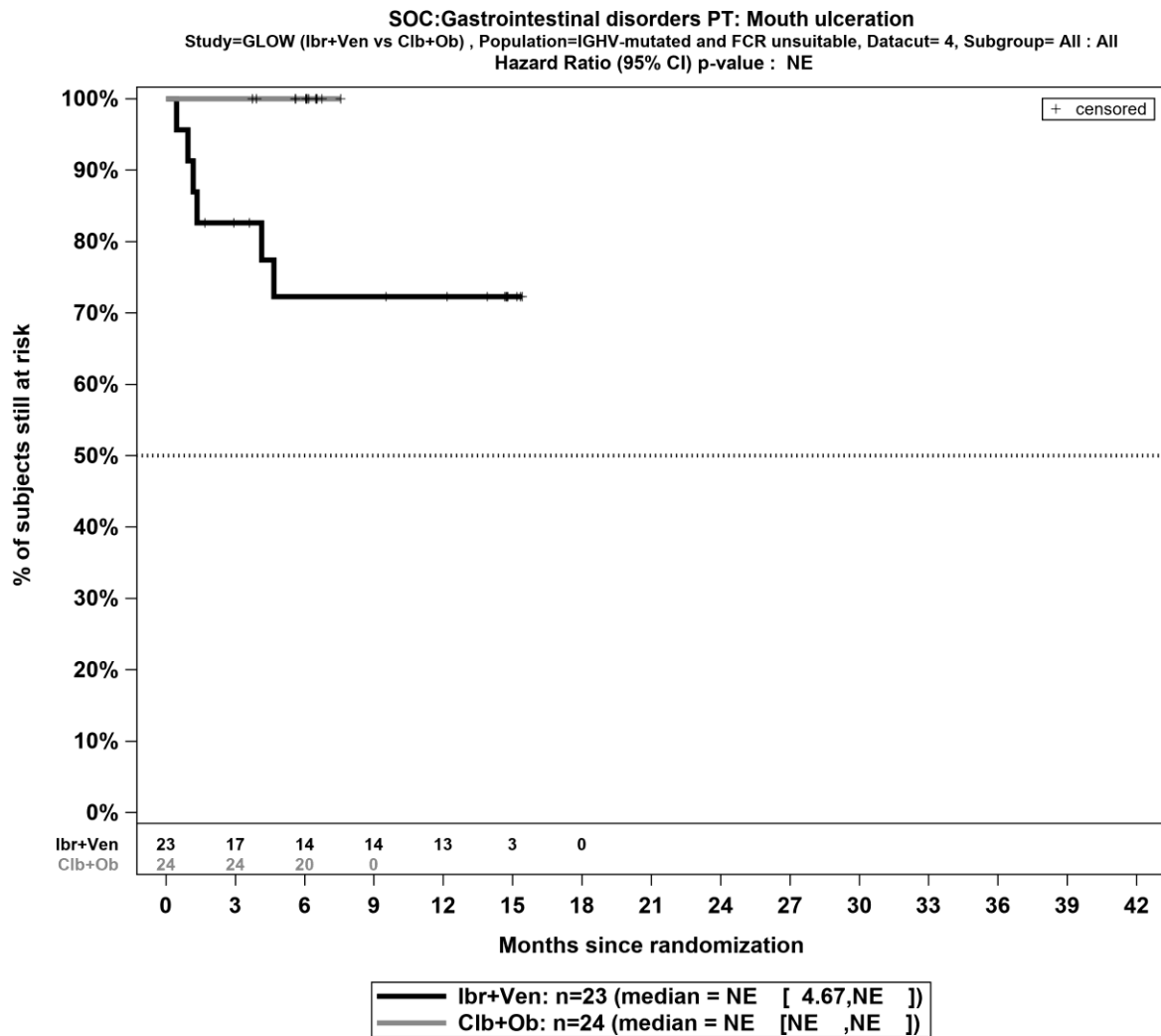
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – PT Obstipation*, für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt



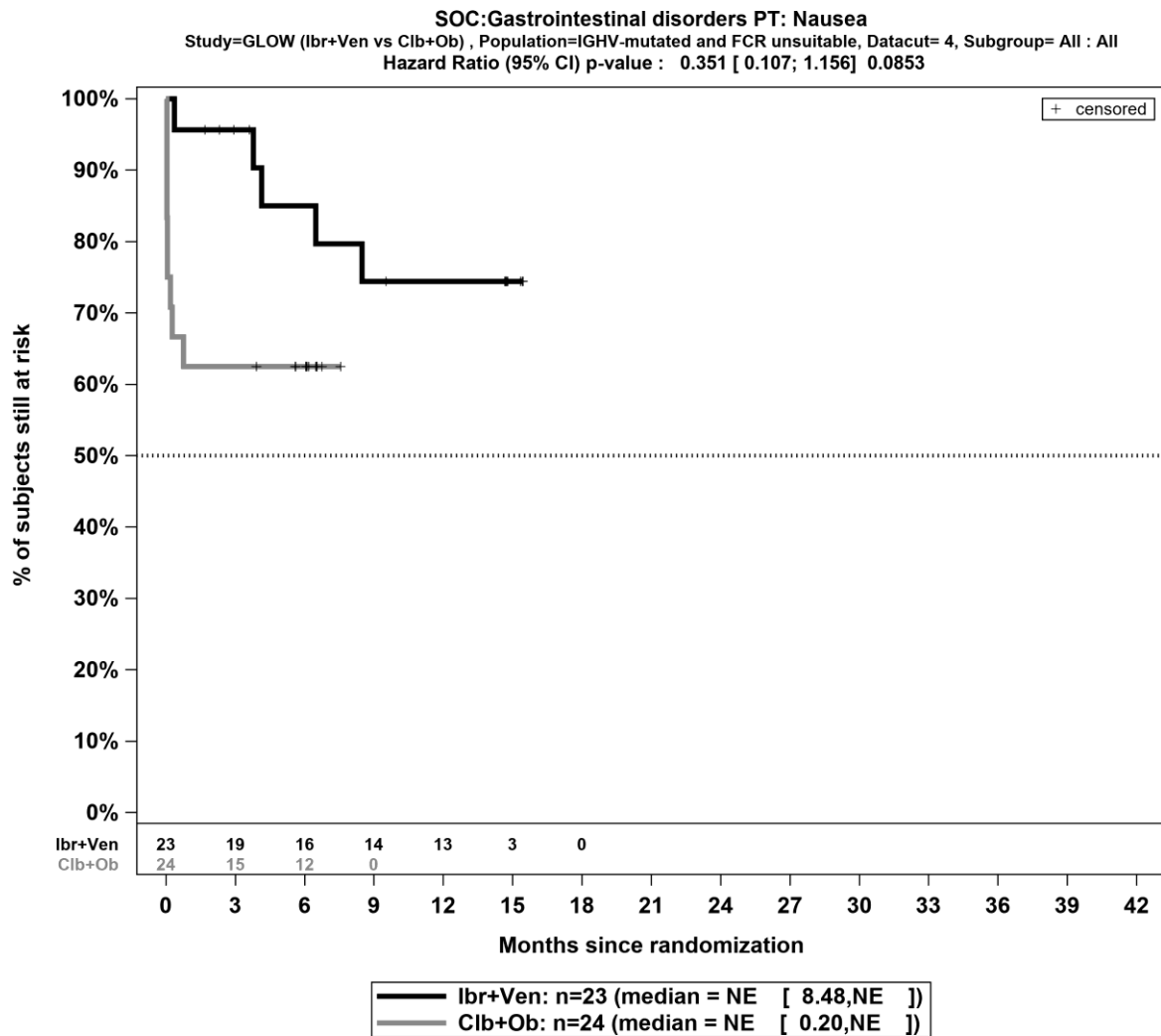
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – PT Diarrhö*, für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt



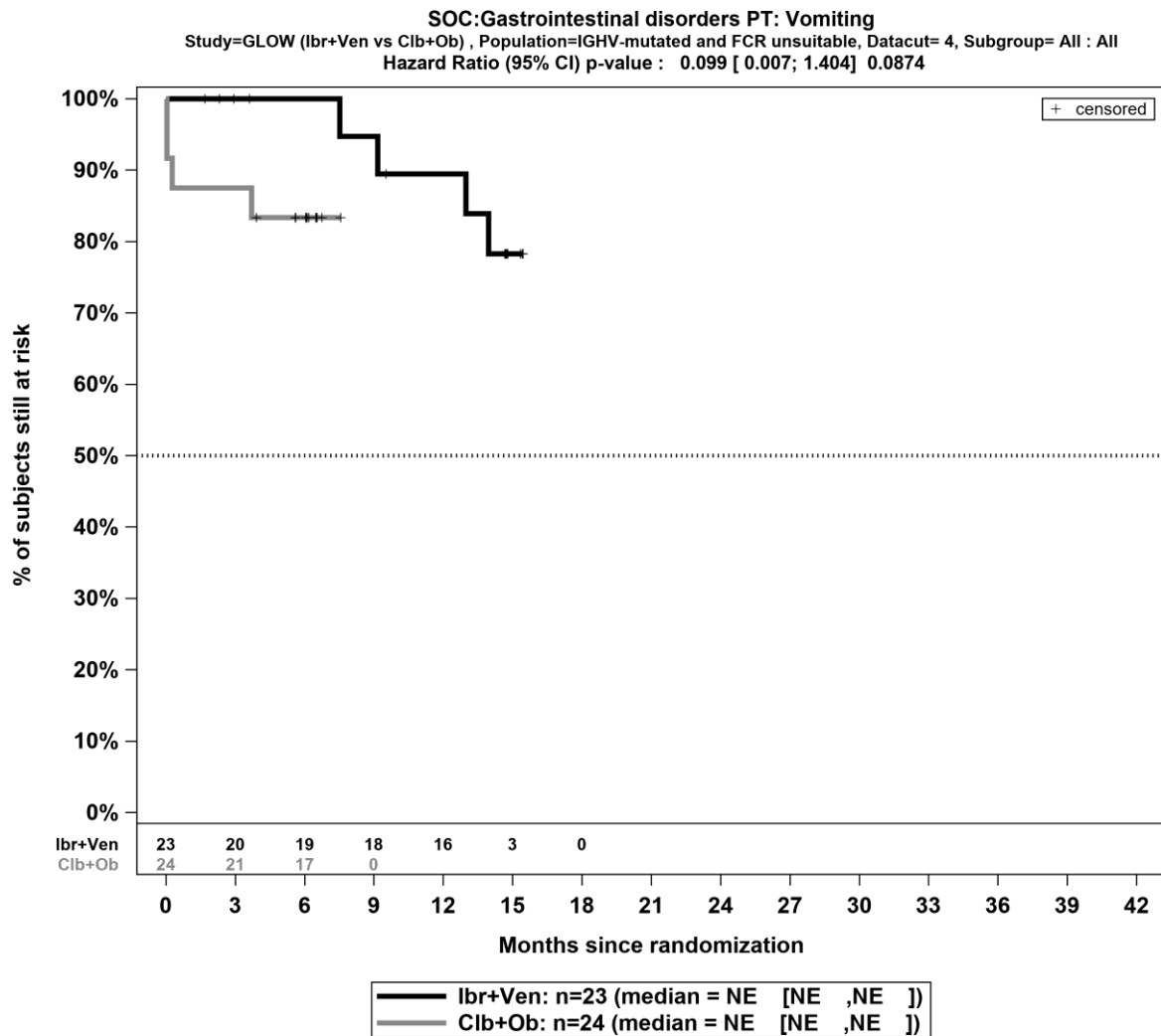
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – PT Dyspepsie*, für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt



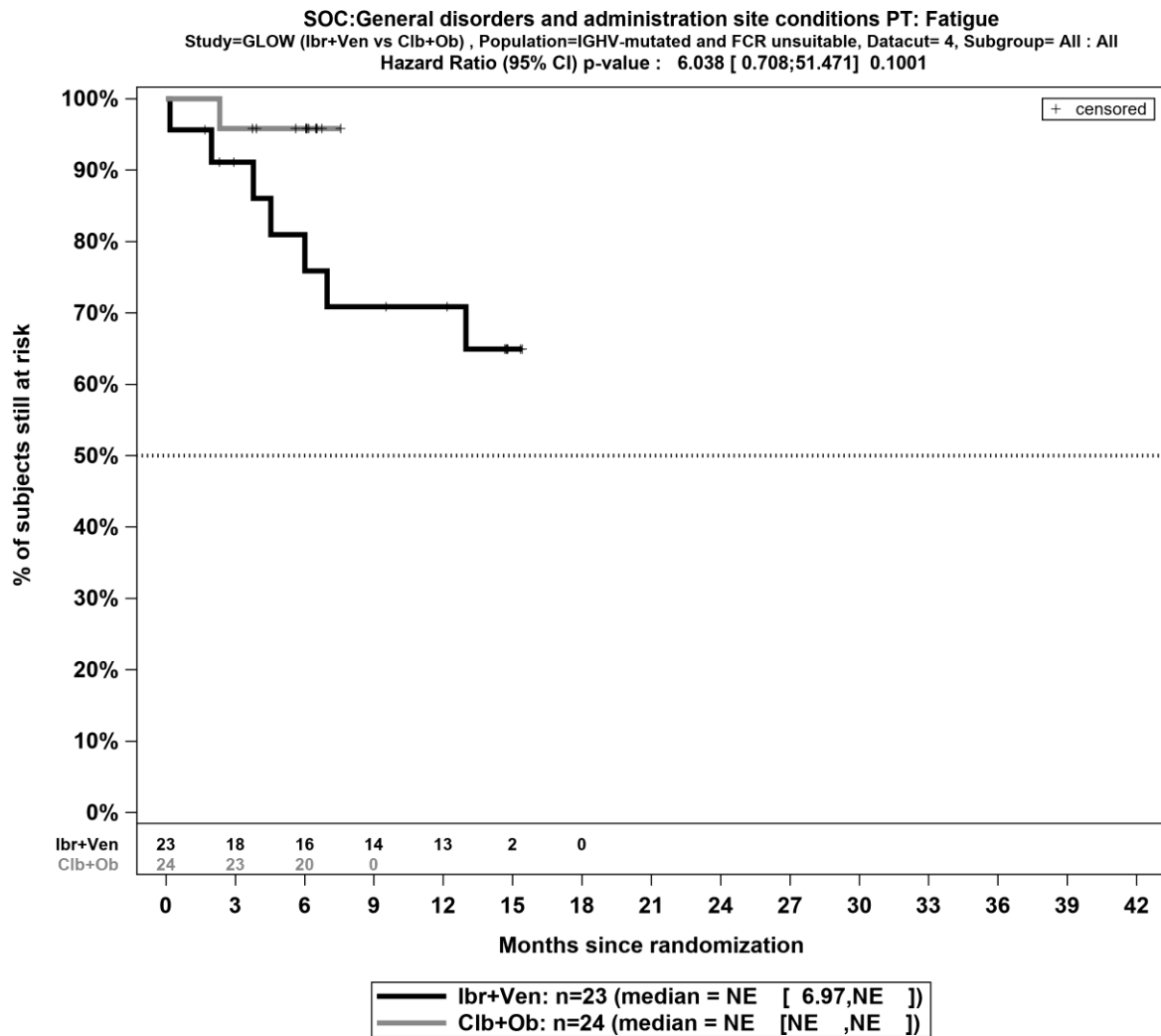
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – PT Mundulzeration*, für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt



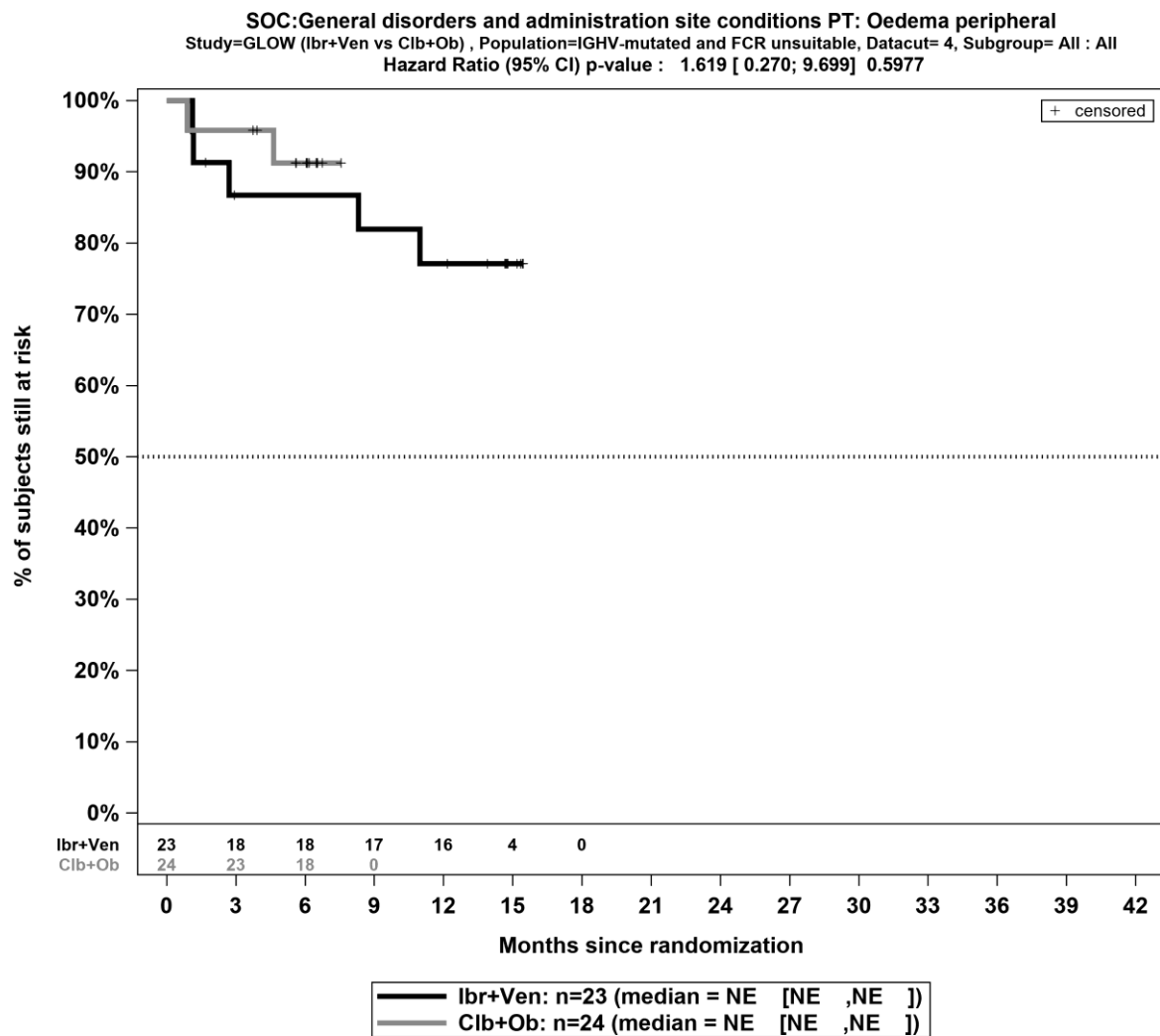
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – PT Übelkeit*, für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt



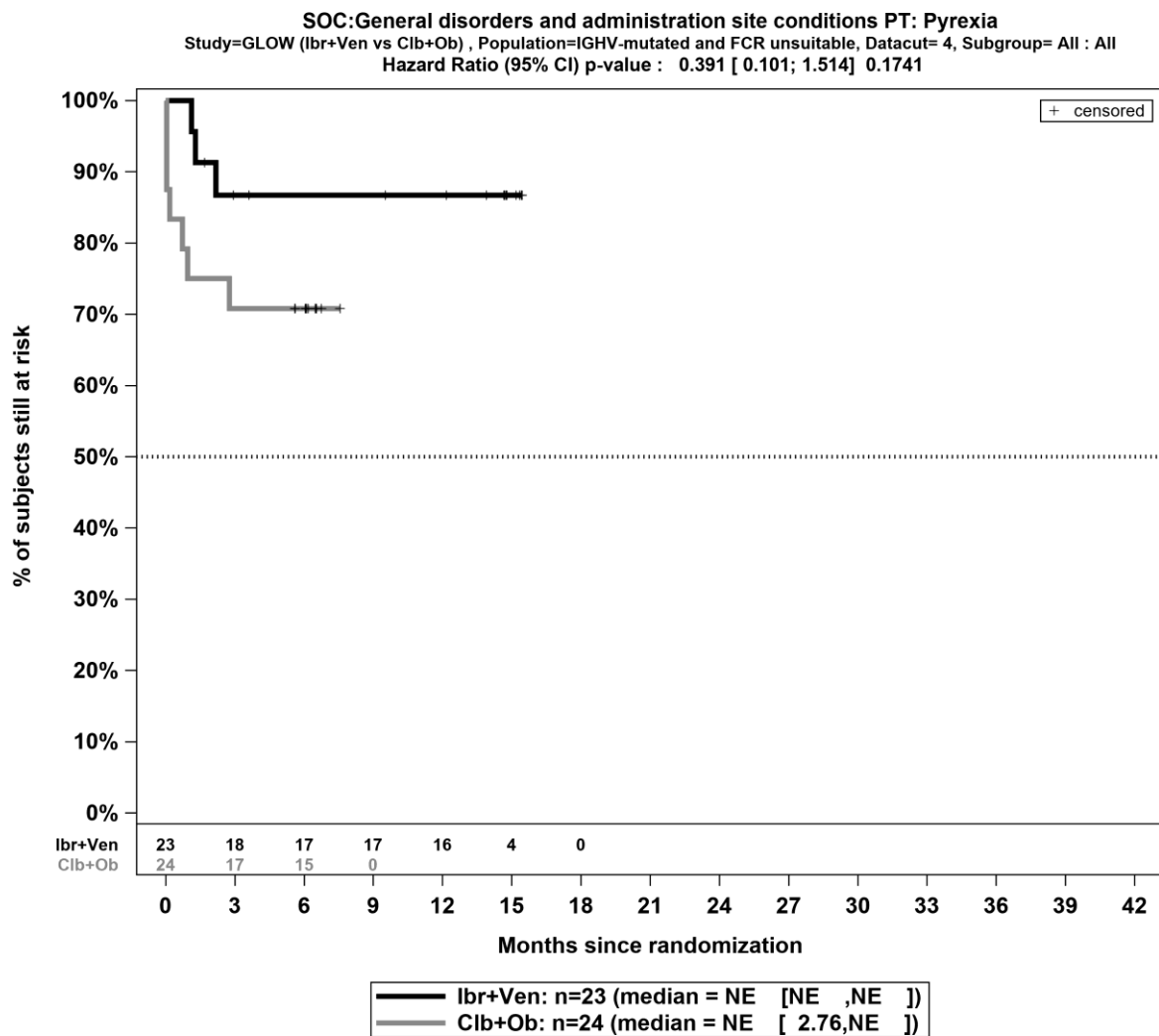
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – PT Erbrechen*, für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt



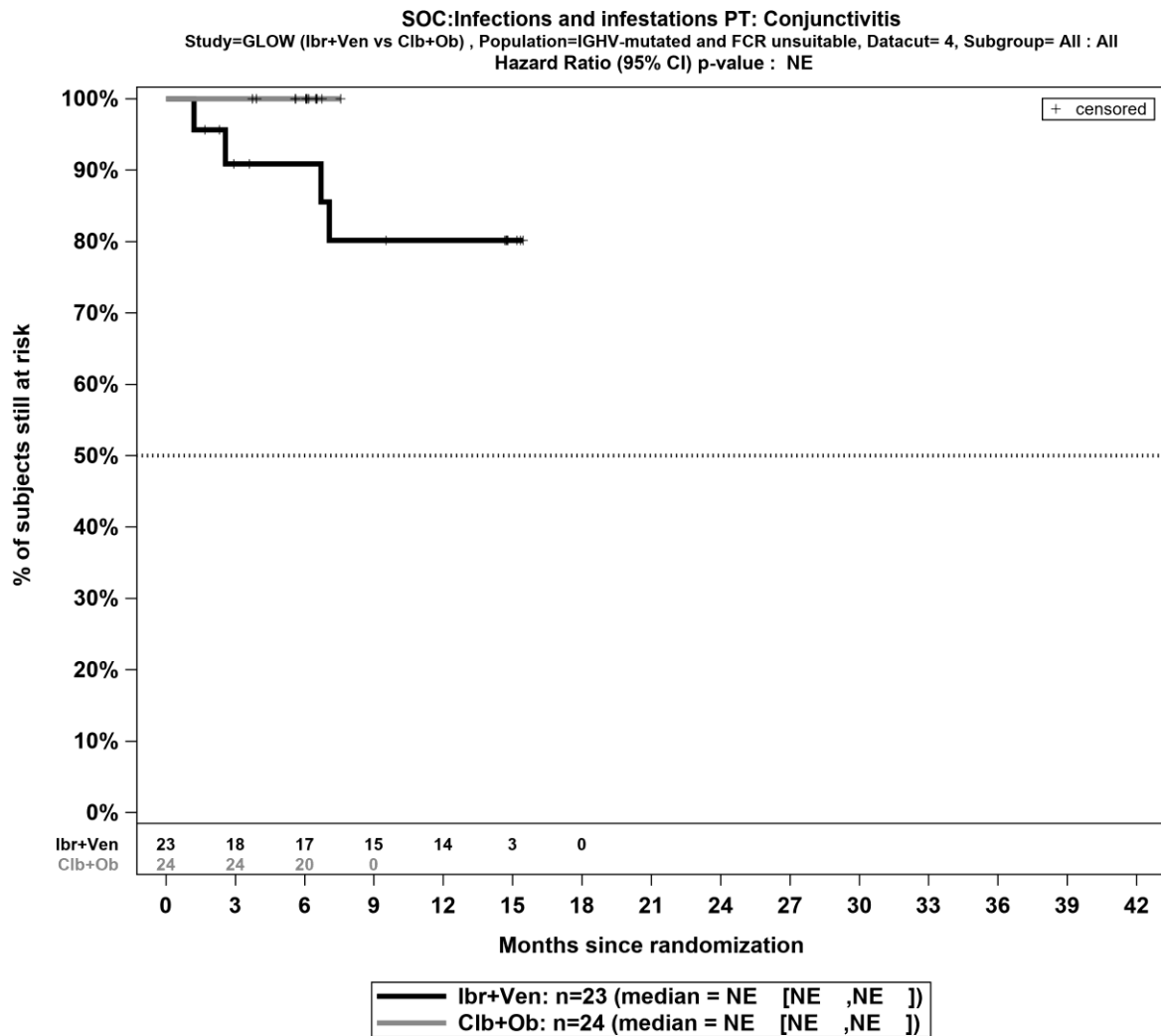
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – PT Ermüdung*, für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt



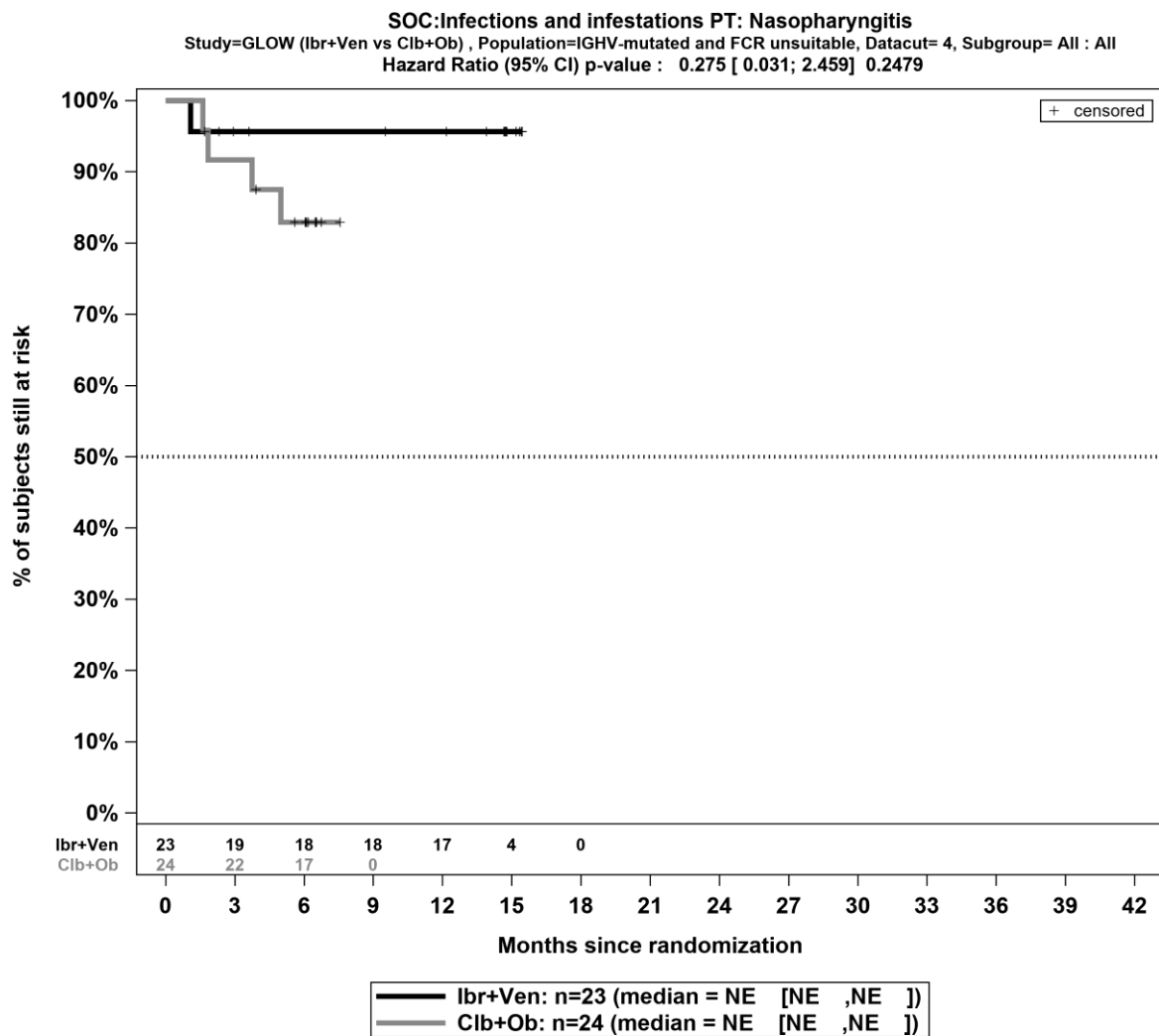
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – PT Ödem peripher*, für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt



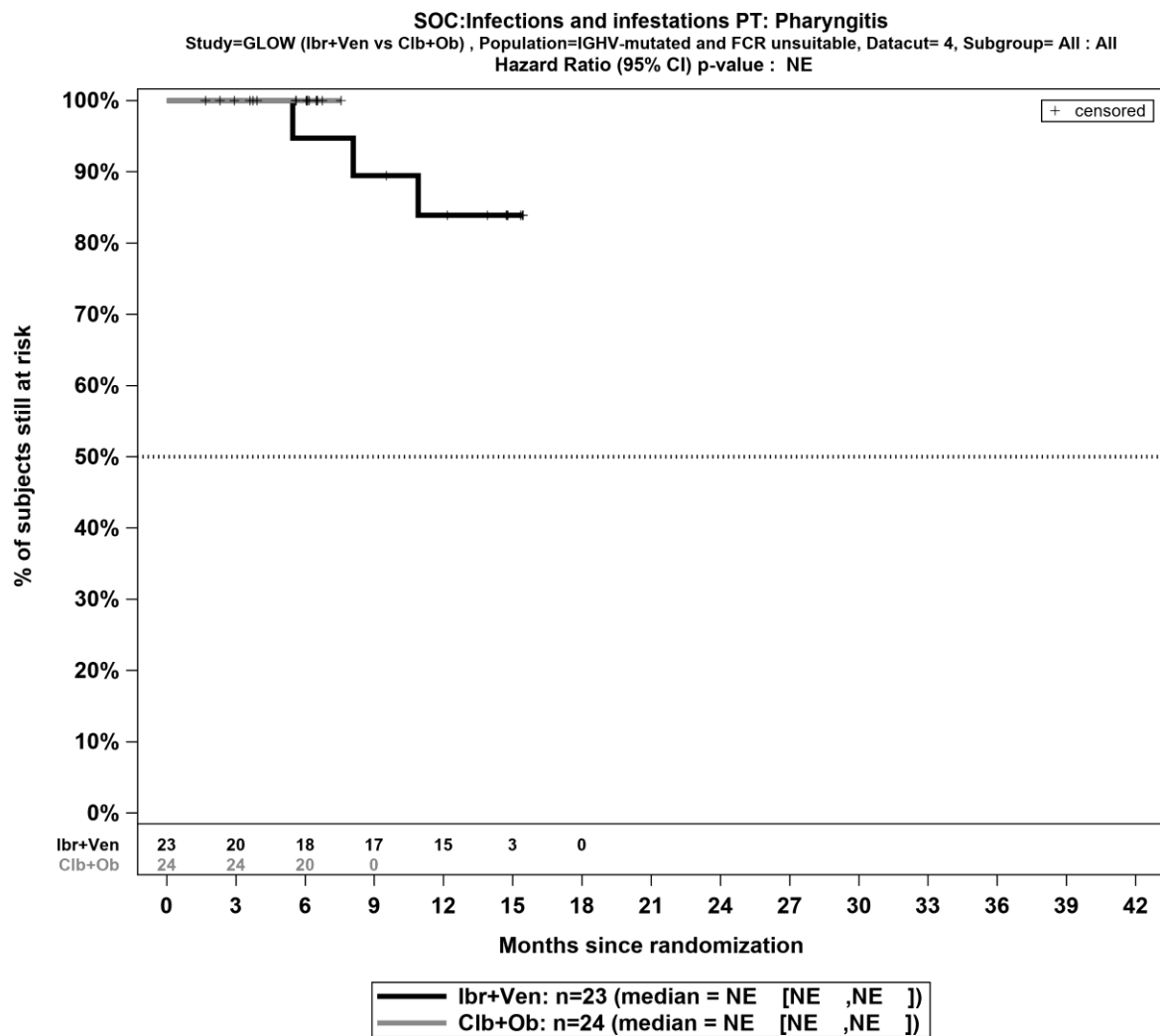
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – PT Fieber*, für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt



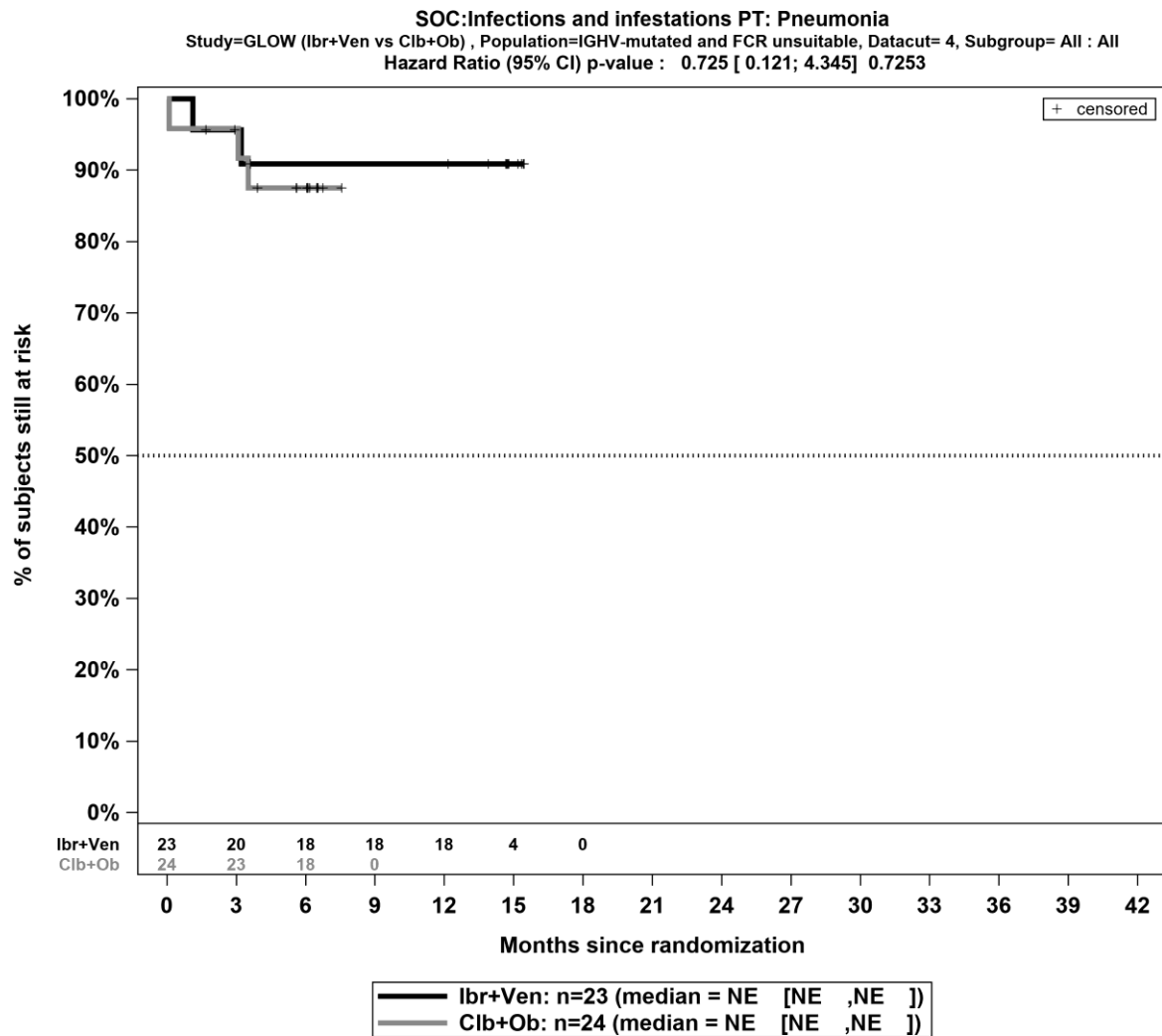
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – PT Konjunktivitis*, für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt



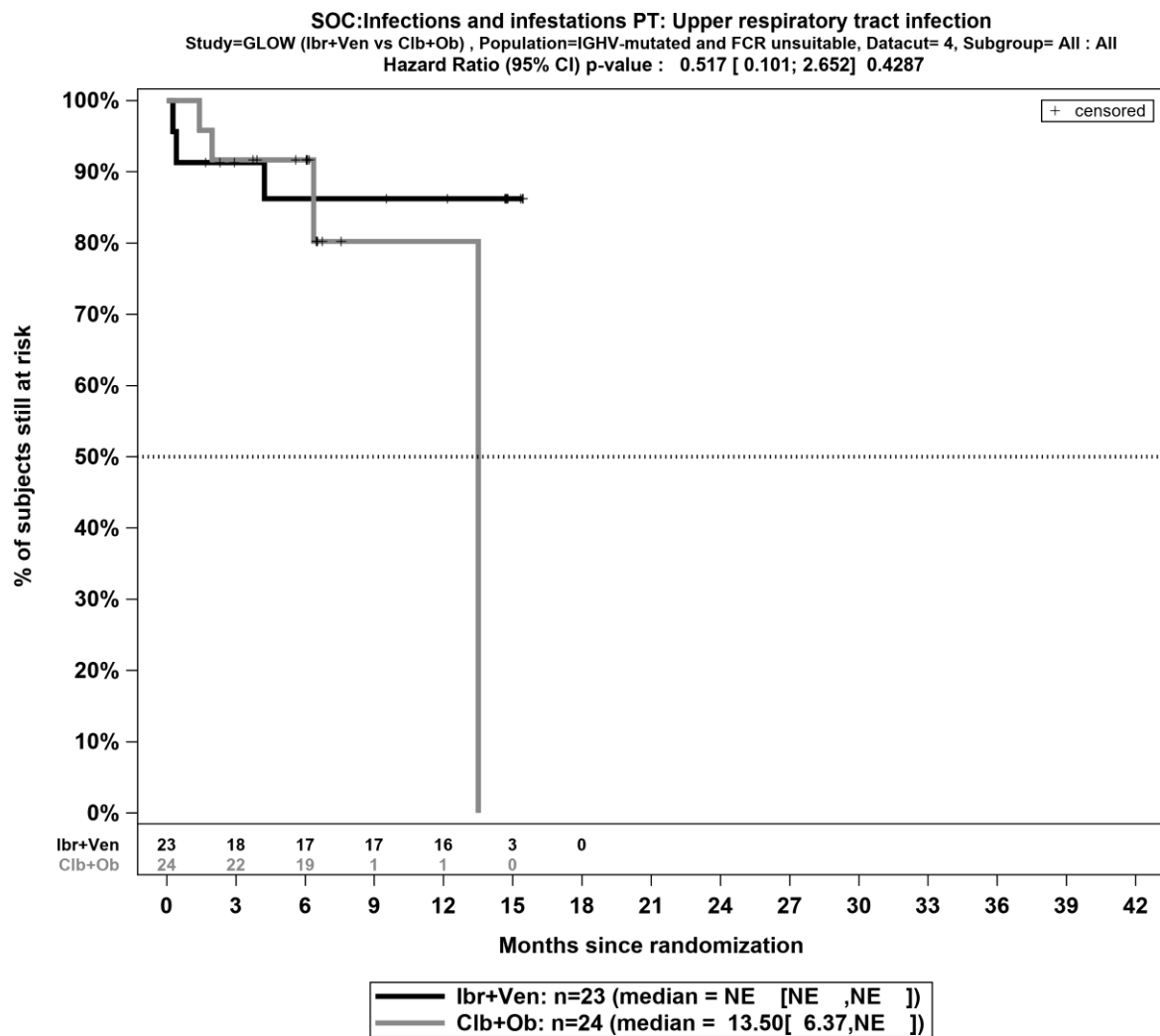
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – PT Nasopharyngitis*, für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt



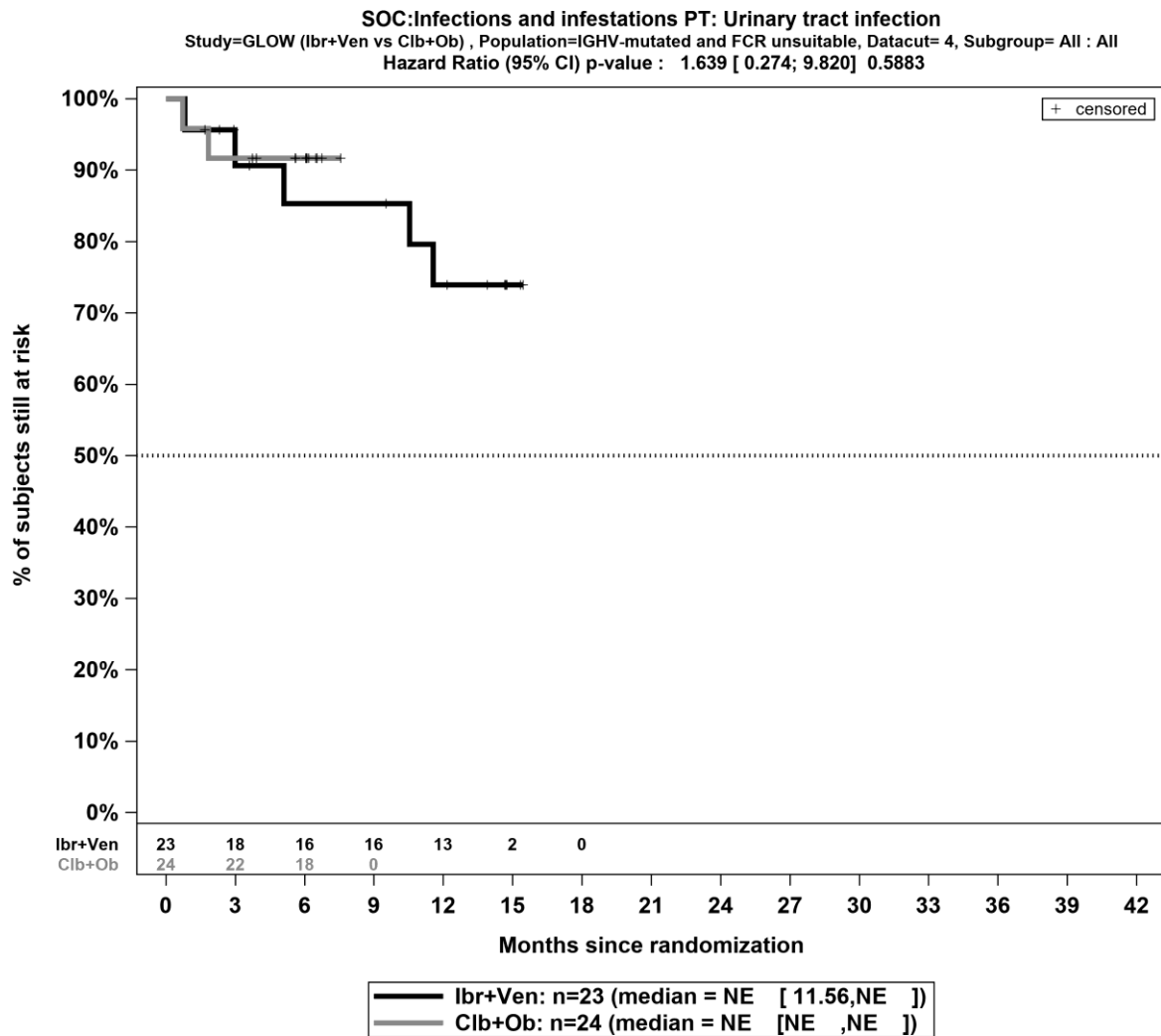
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – PT Pharyngitis*, für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt



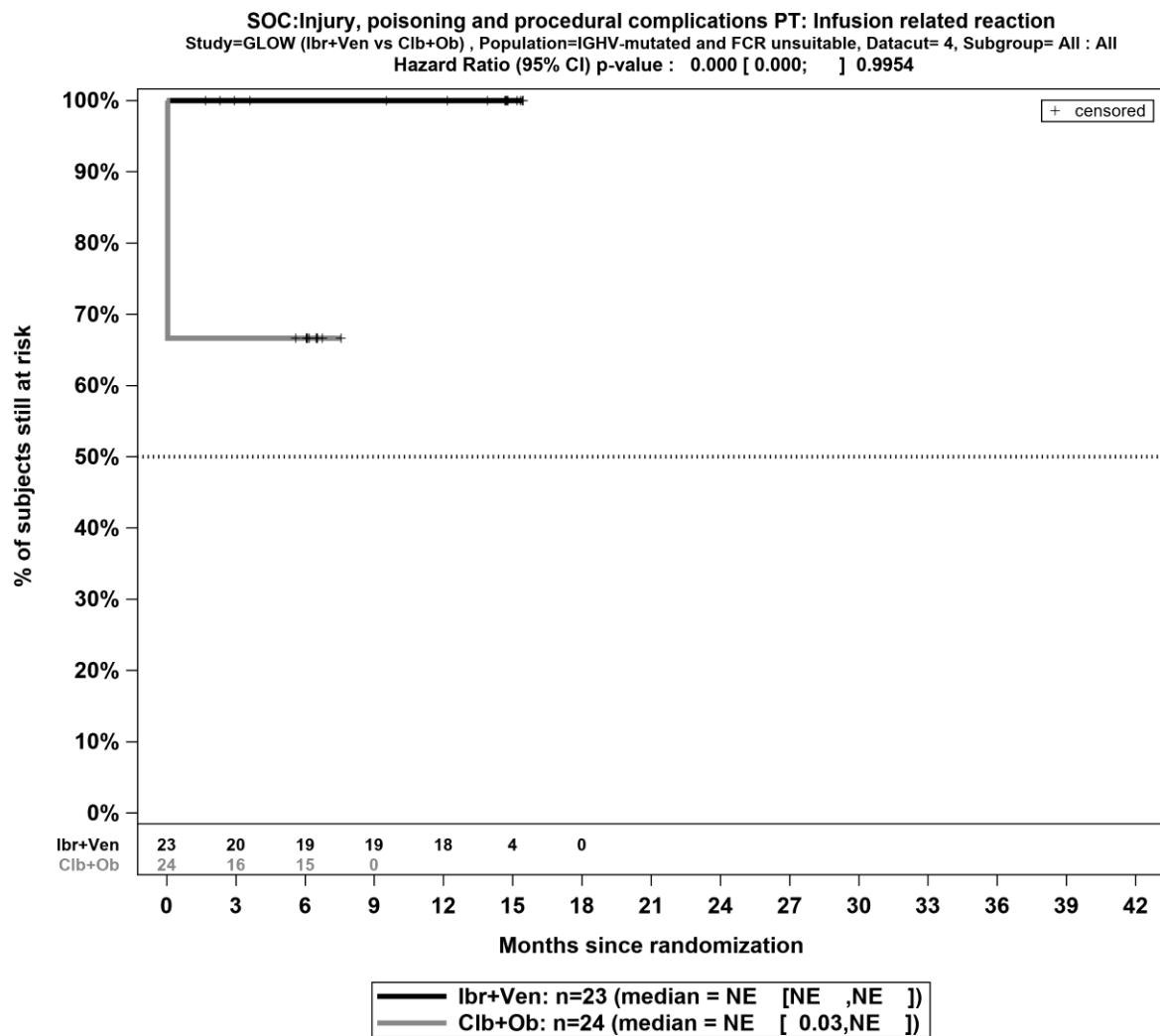
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – PT Pneumonie*, für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt



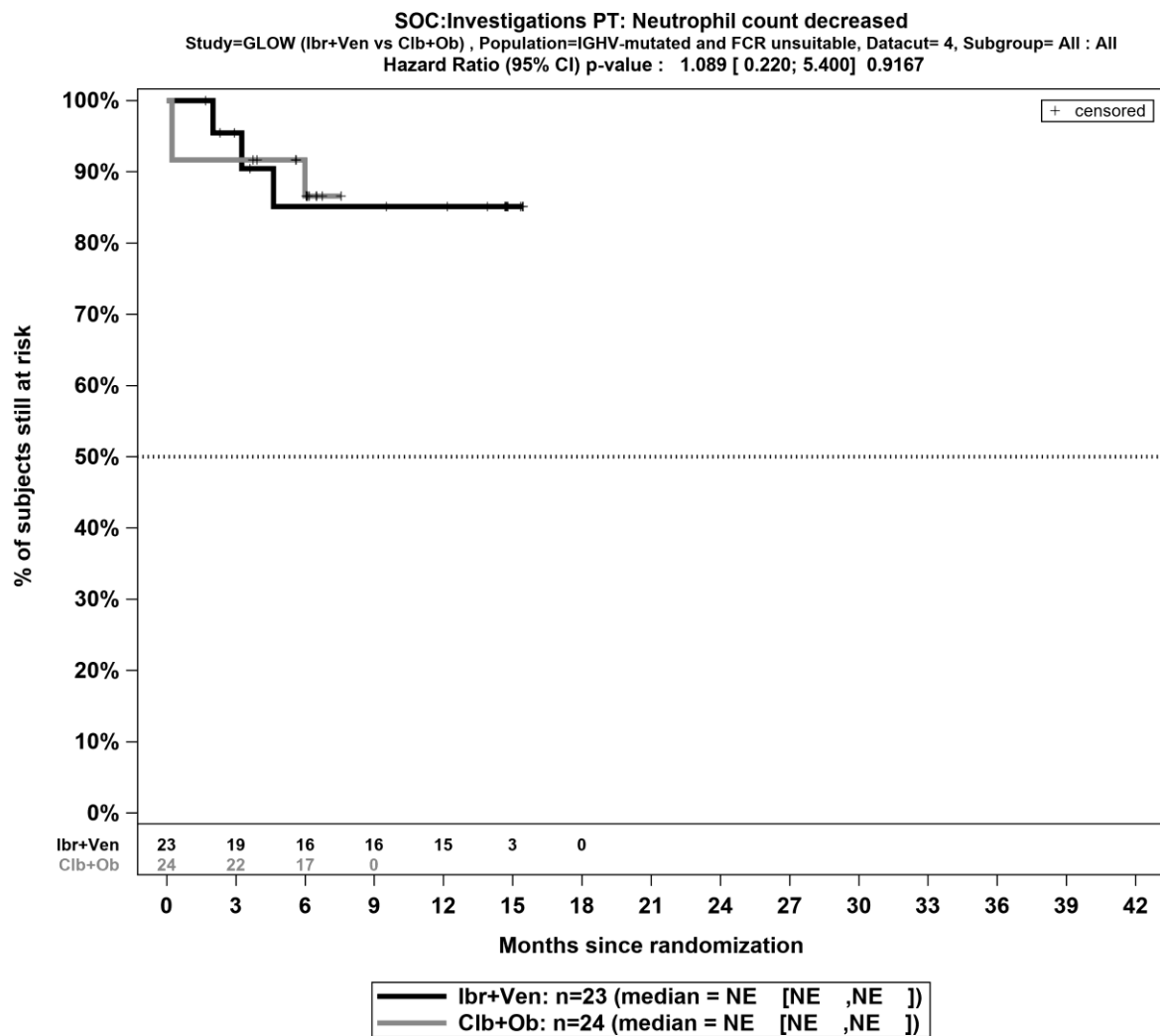
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – PT Infektion der oberen Atemwege*, für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt



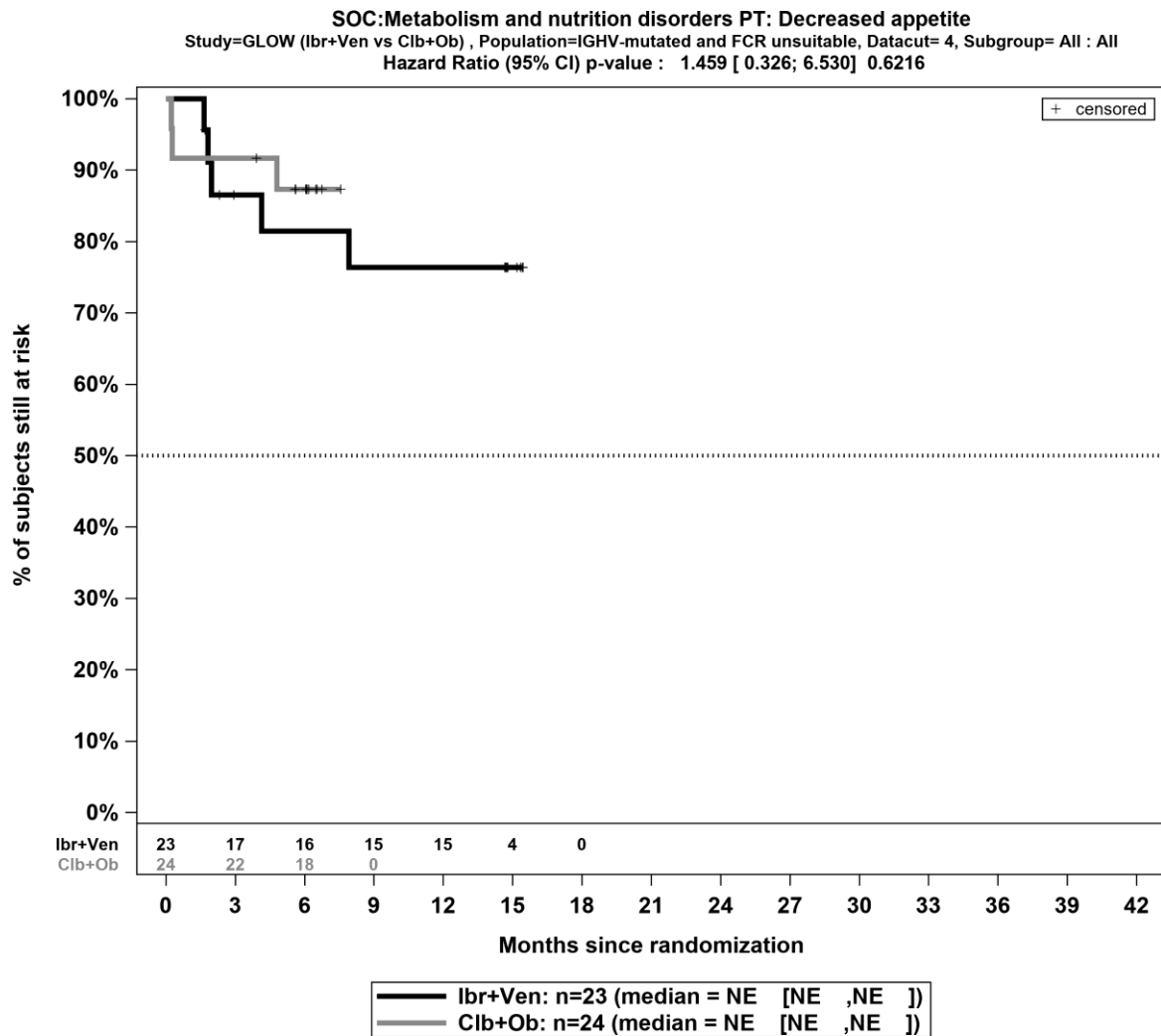
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – PT Harnwegsinfektion*, für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt



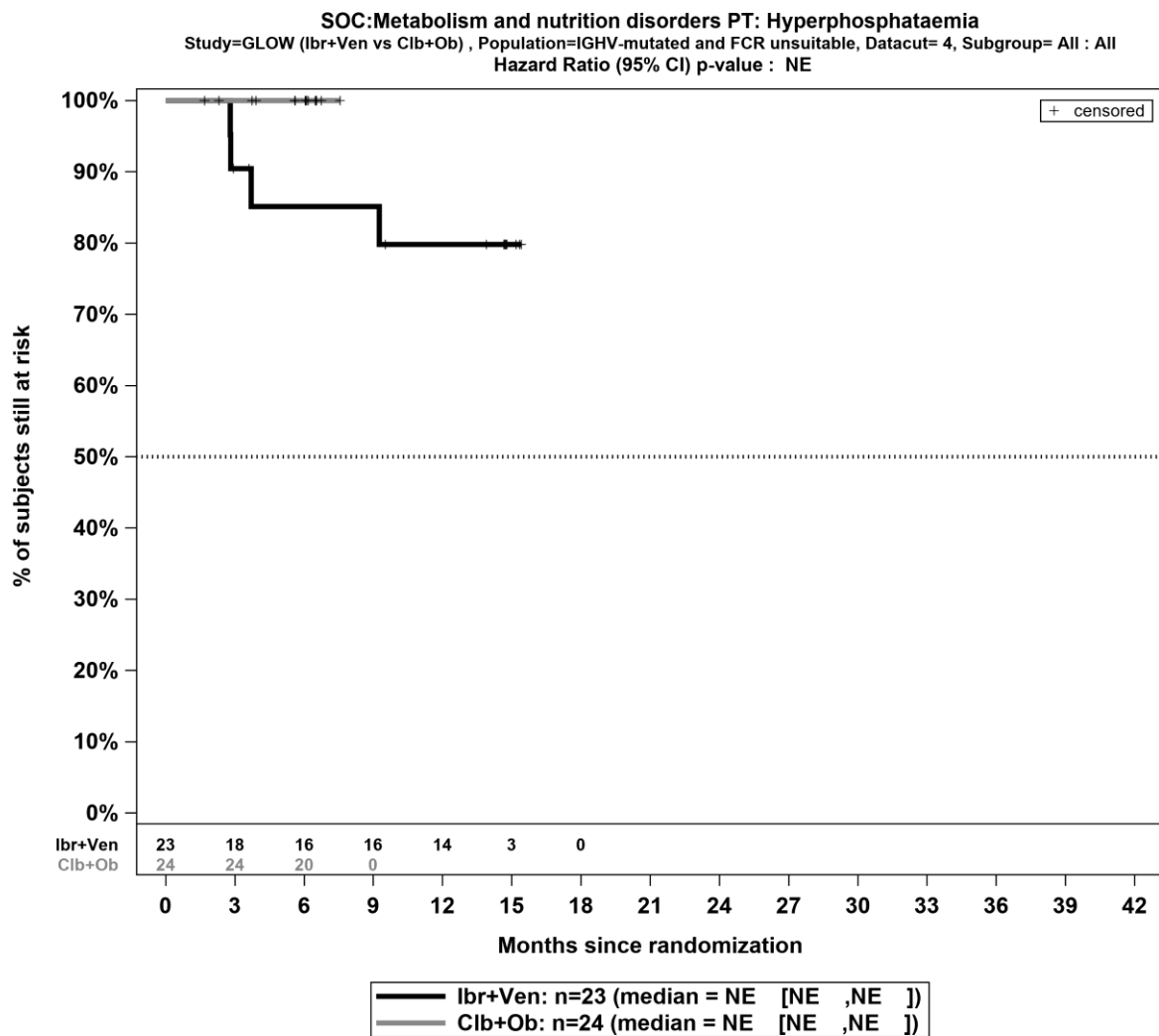
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – PT Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion*, für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt



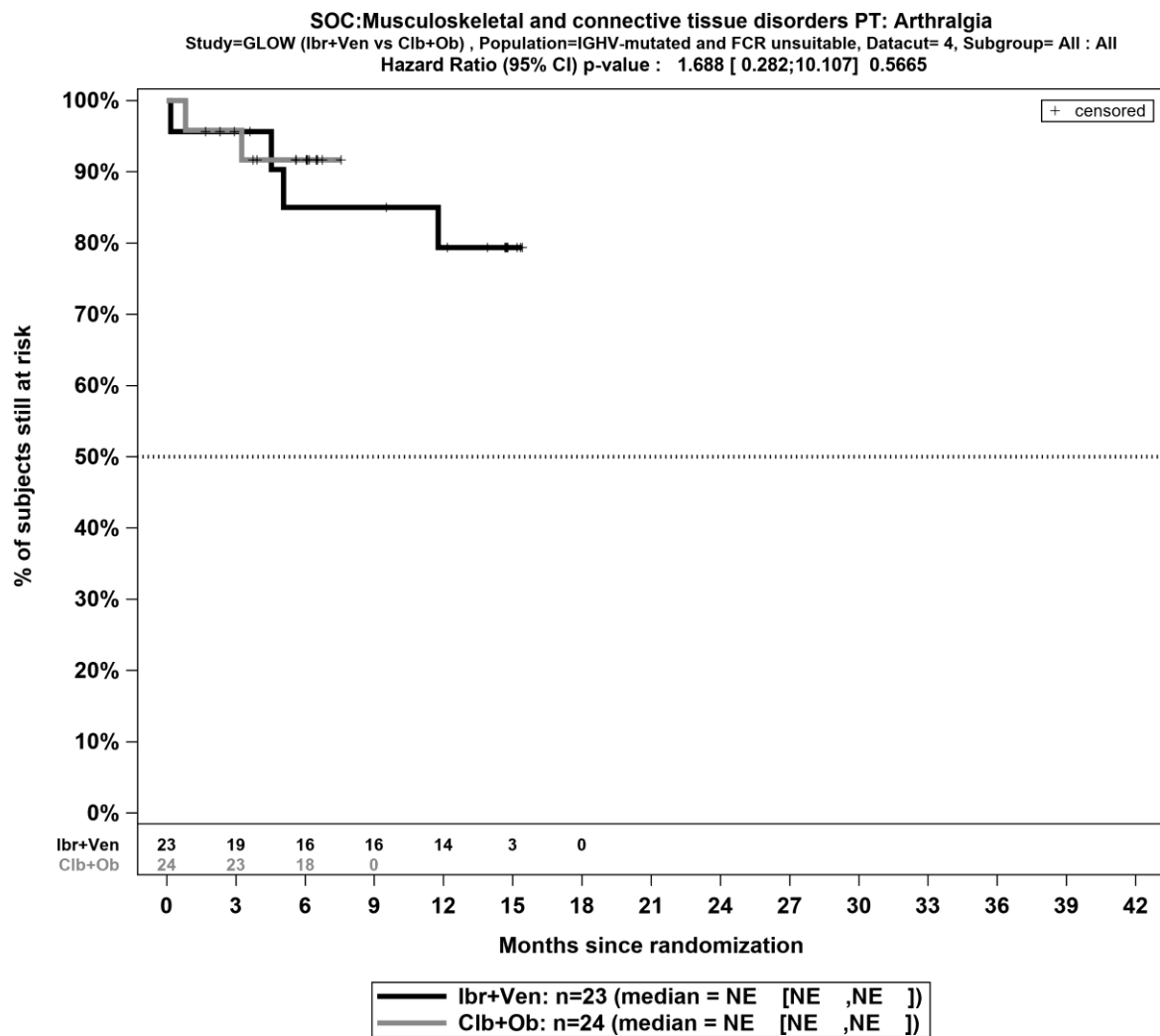
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – PT Neutrophilenzahl erniedrigt*, für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt



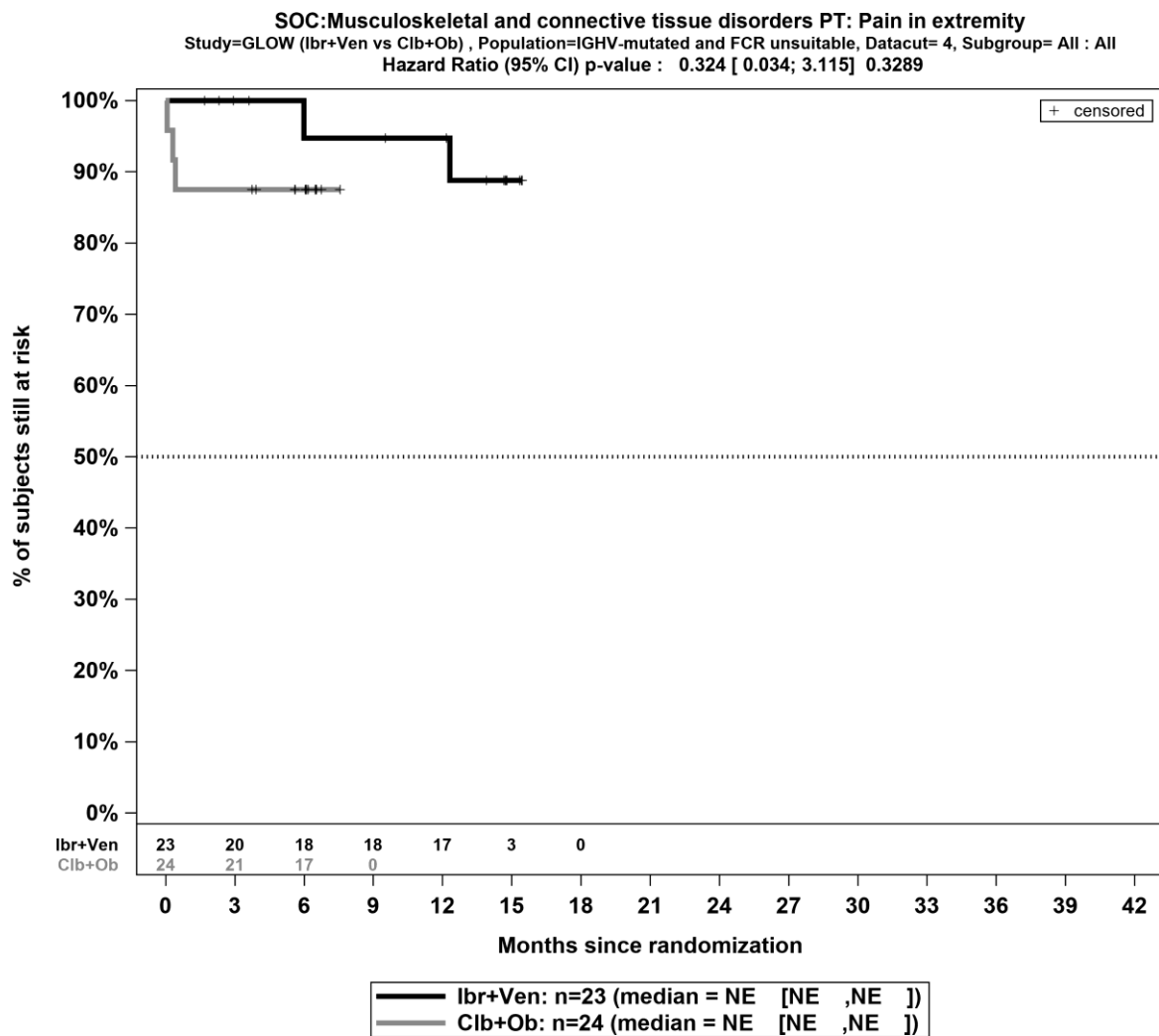
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – PT Appetit vermindert*, für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt



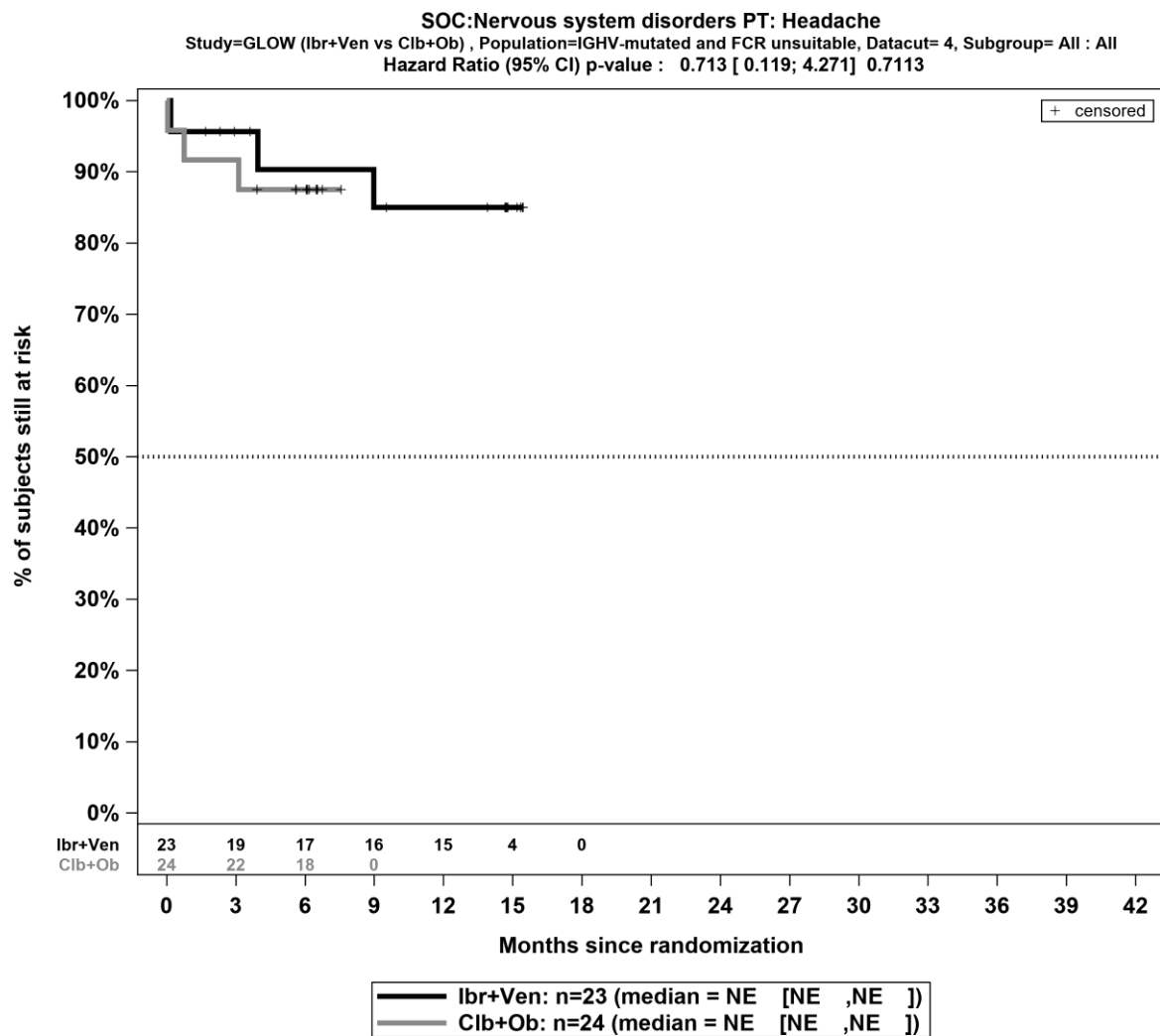
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – PT Hyperphosphatämie*, für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt



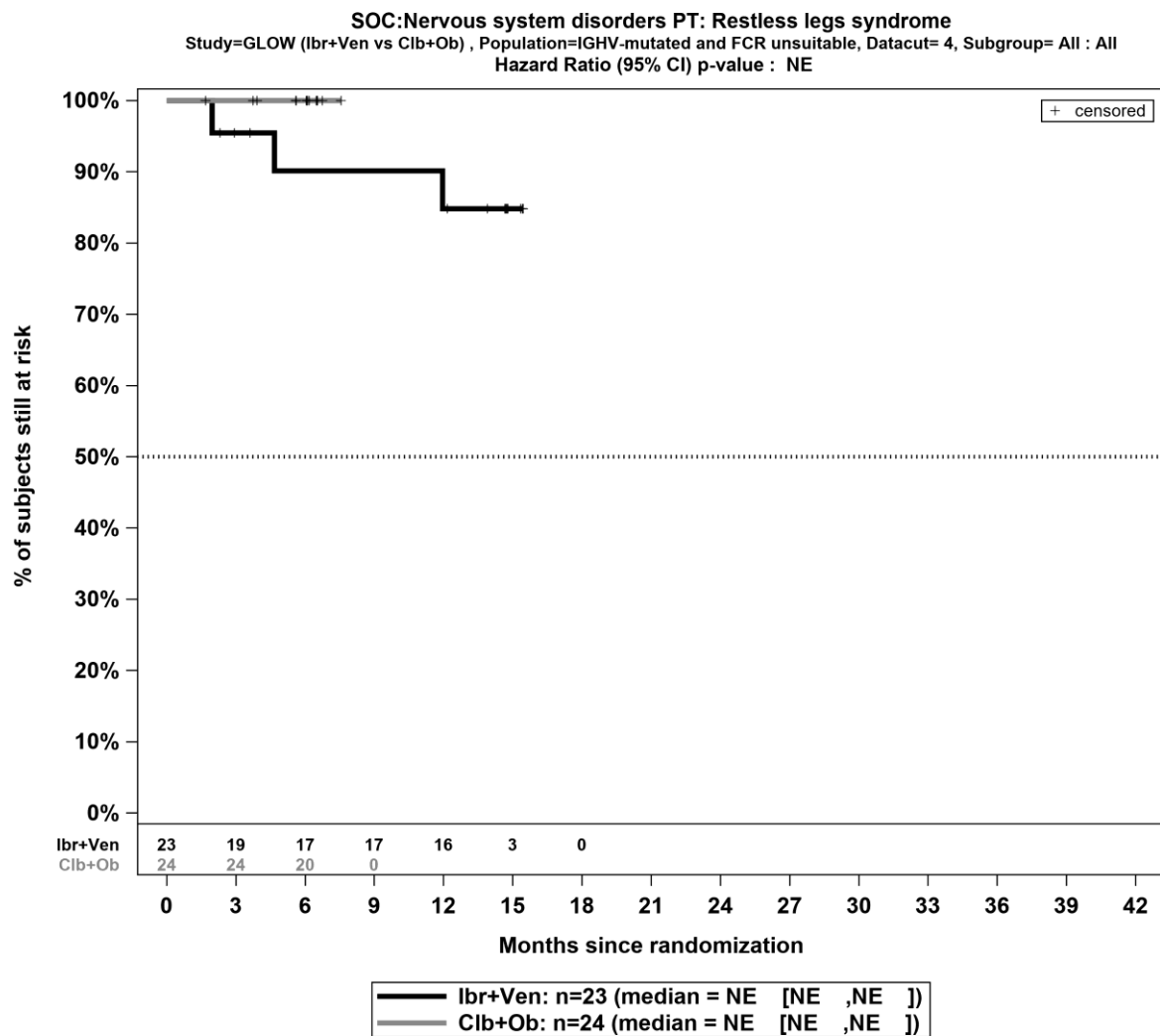
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – PT Arthralgie*, für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt



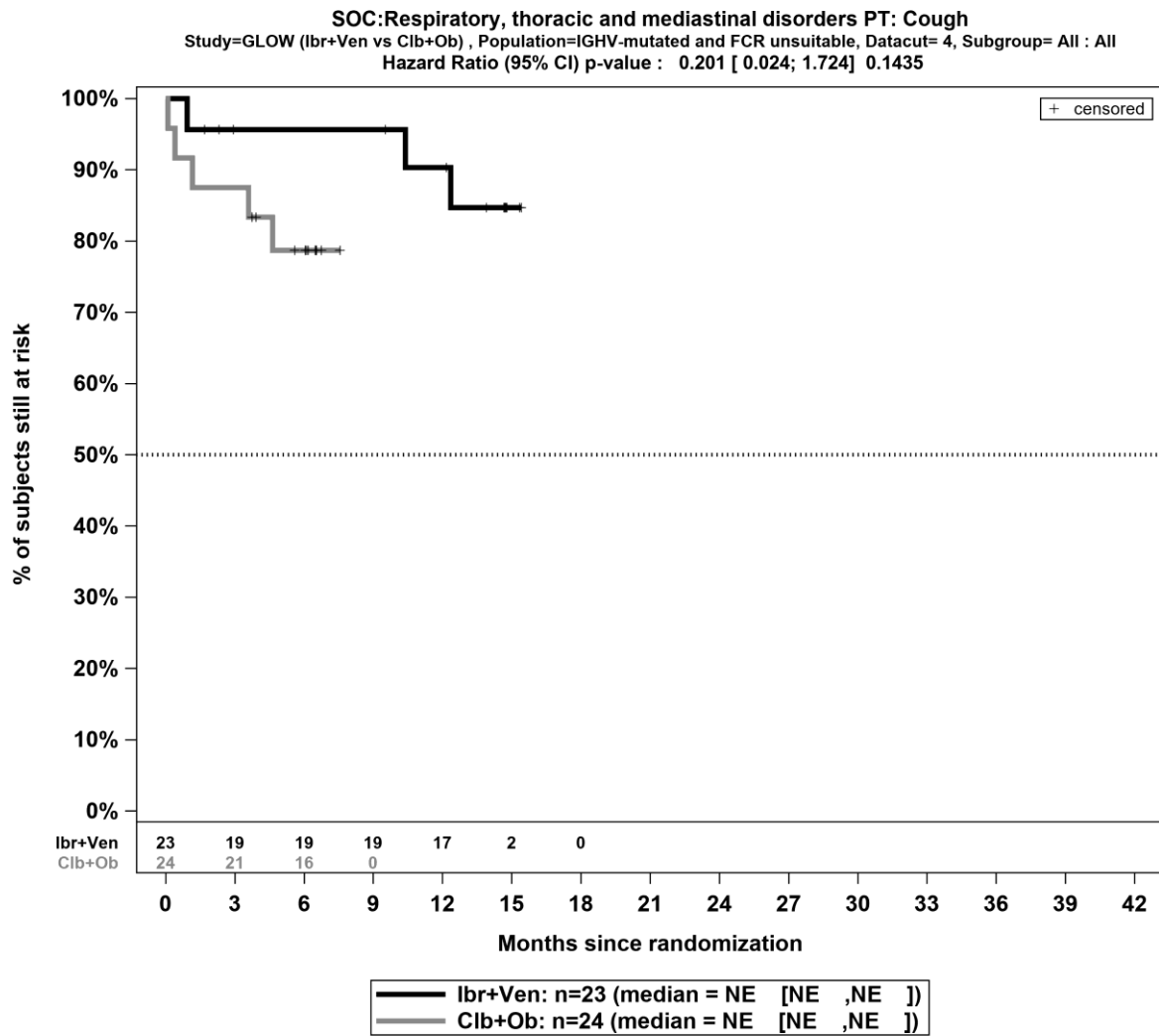
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – PT Schmerz in einer Extremität*, für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt



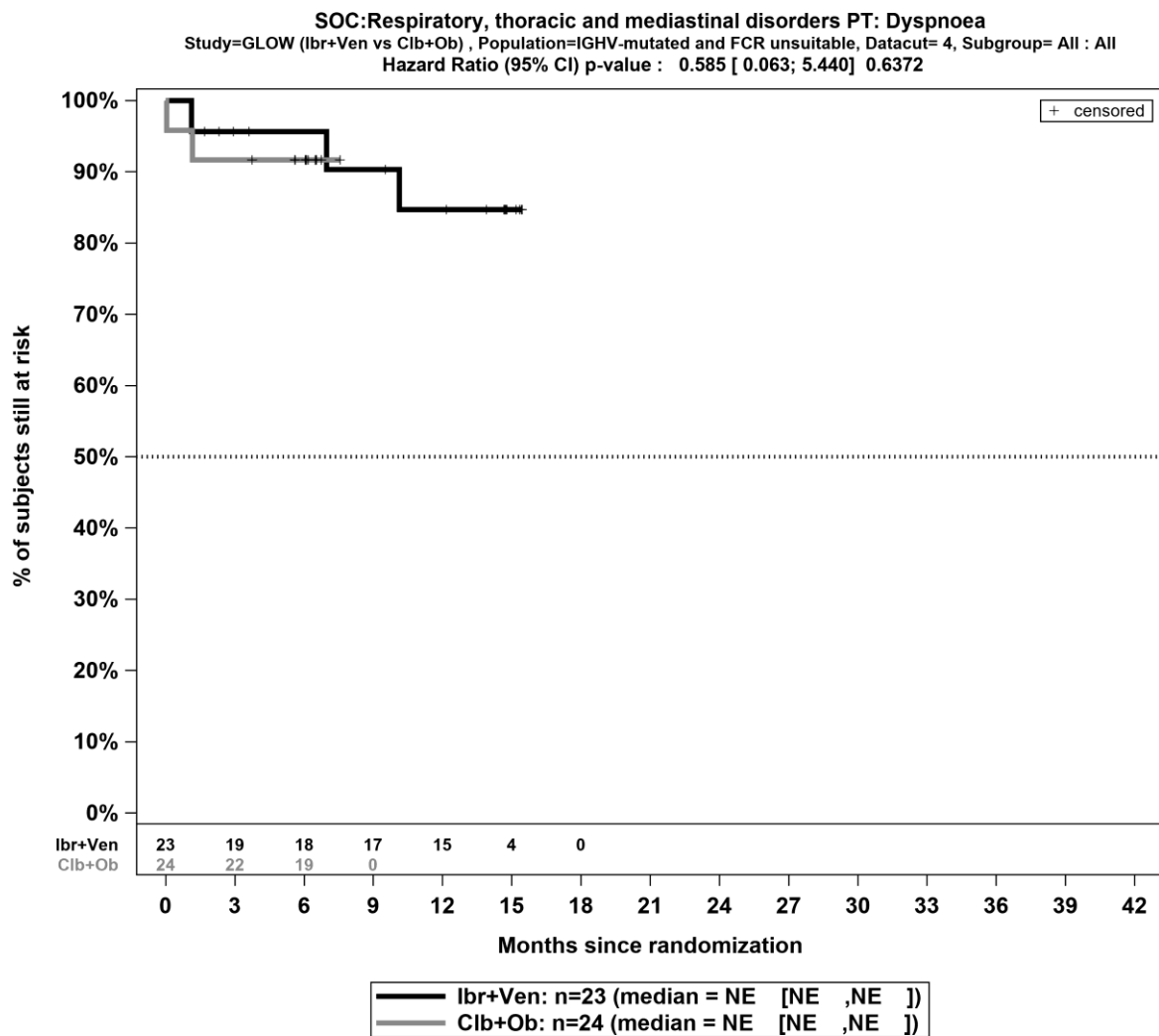
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – PT Kopfschmerz*, für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt



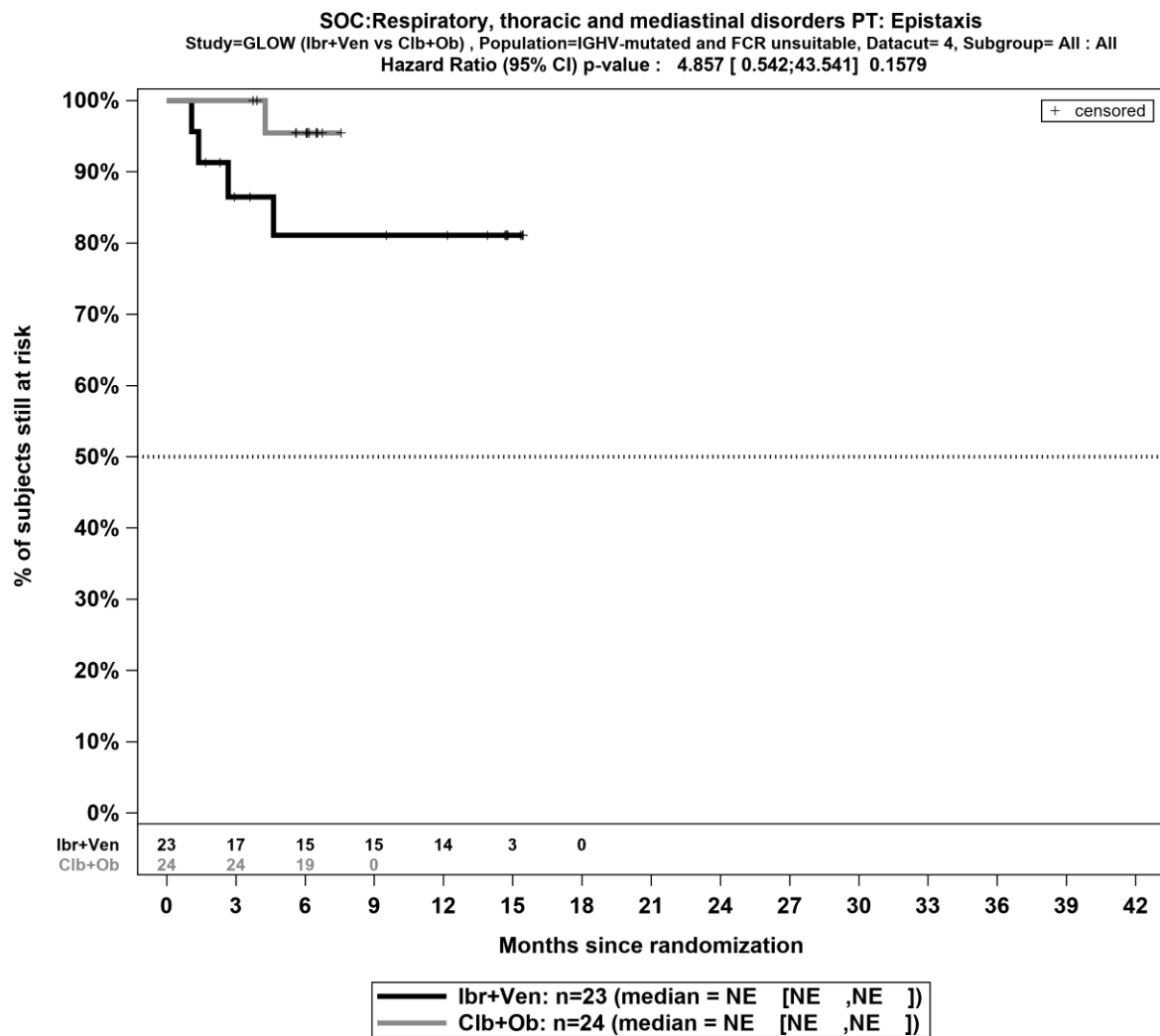
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – PT Syndrom der ruhelosen Beine*, für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt



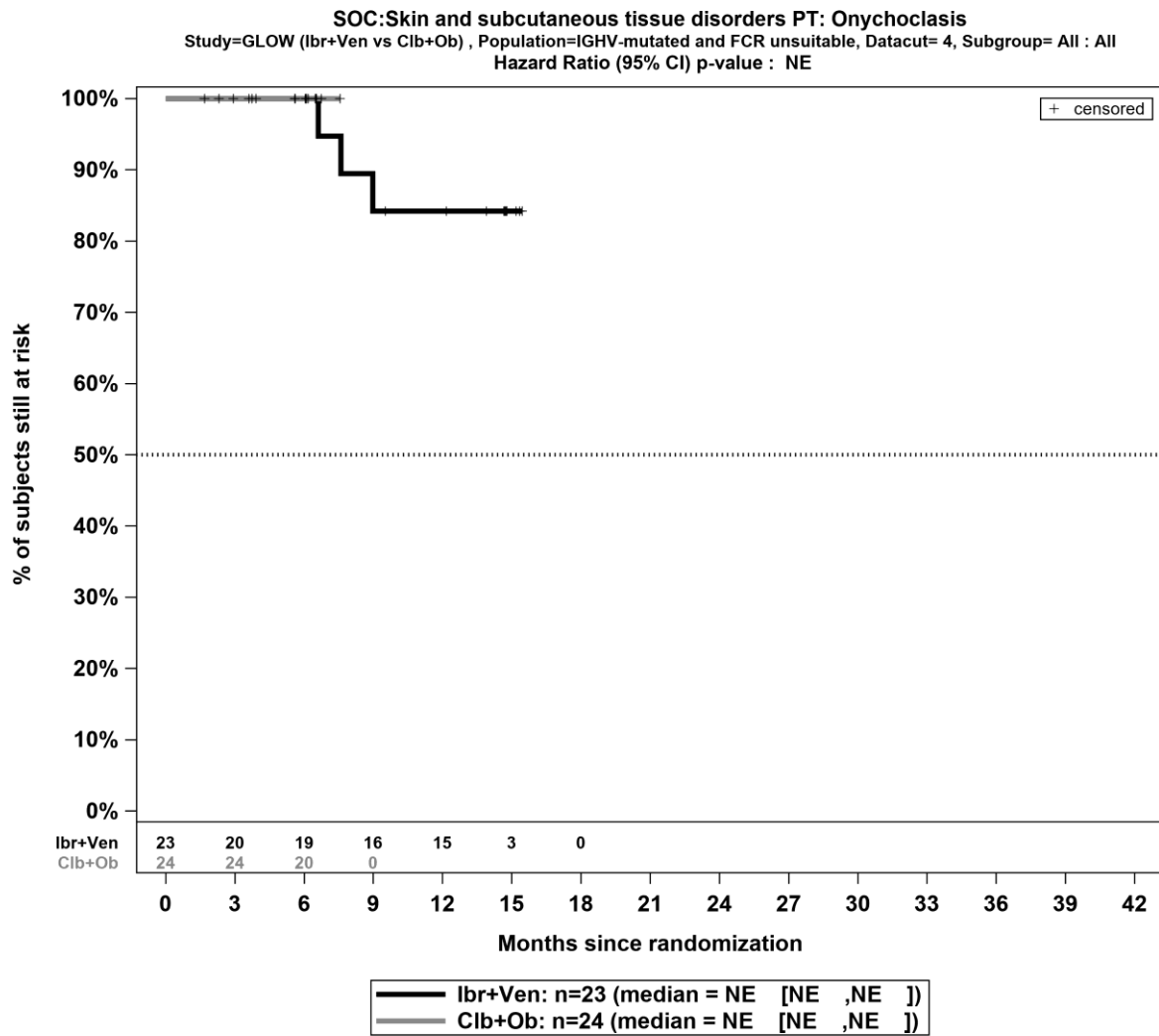
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – PT Husten*, für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt



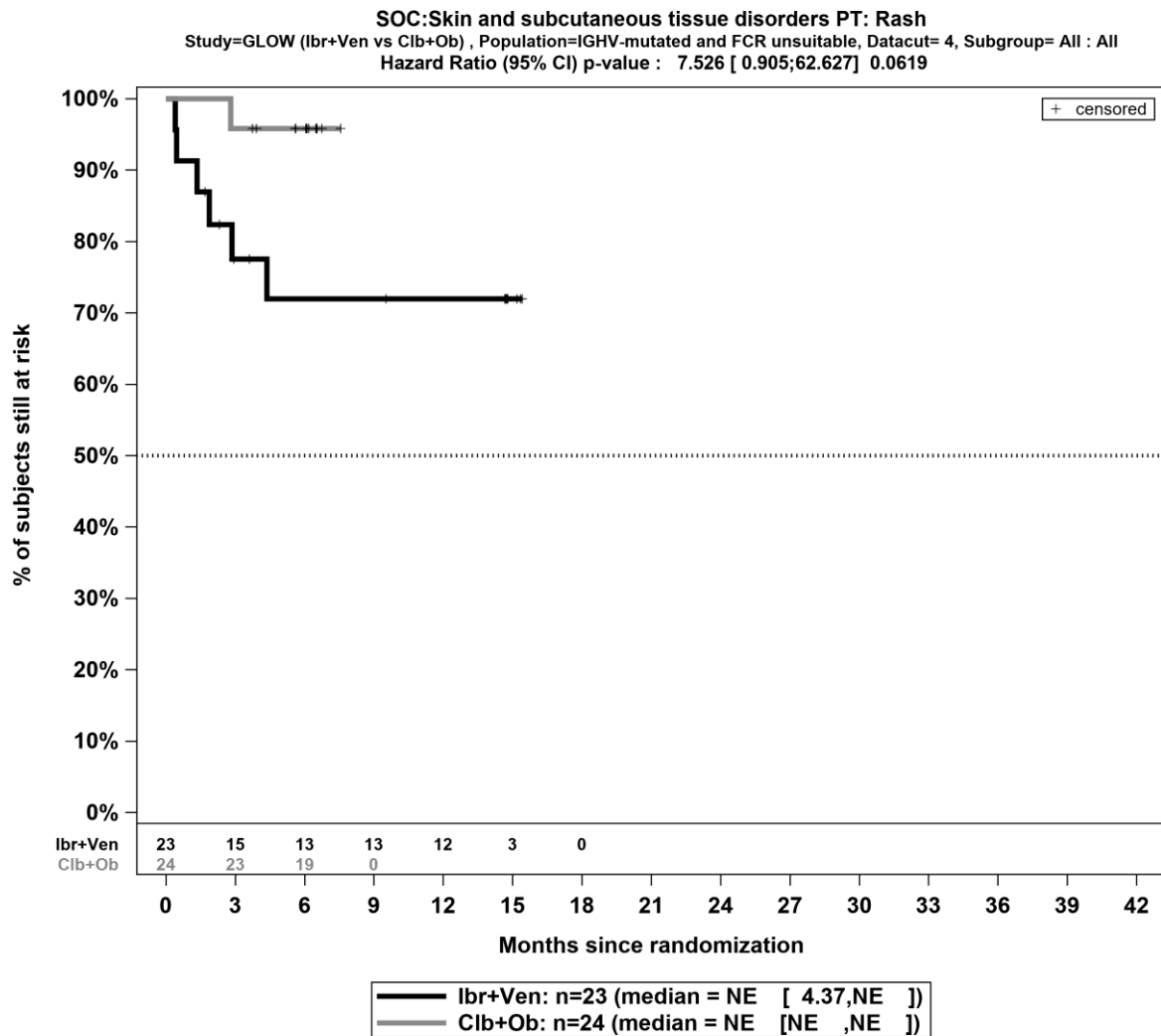
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – PT Dyspnoe*, für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt



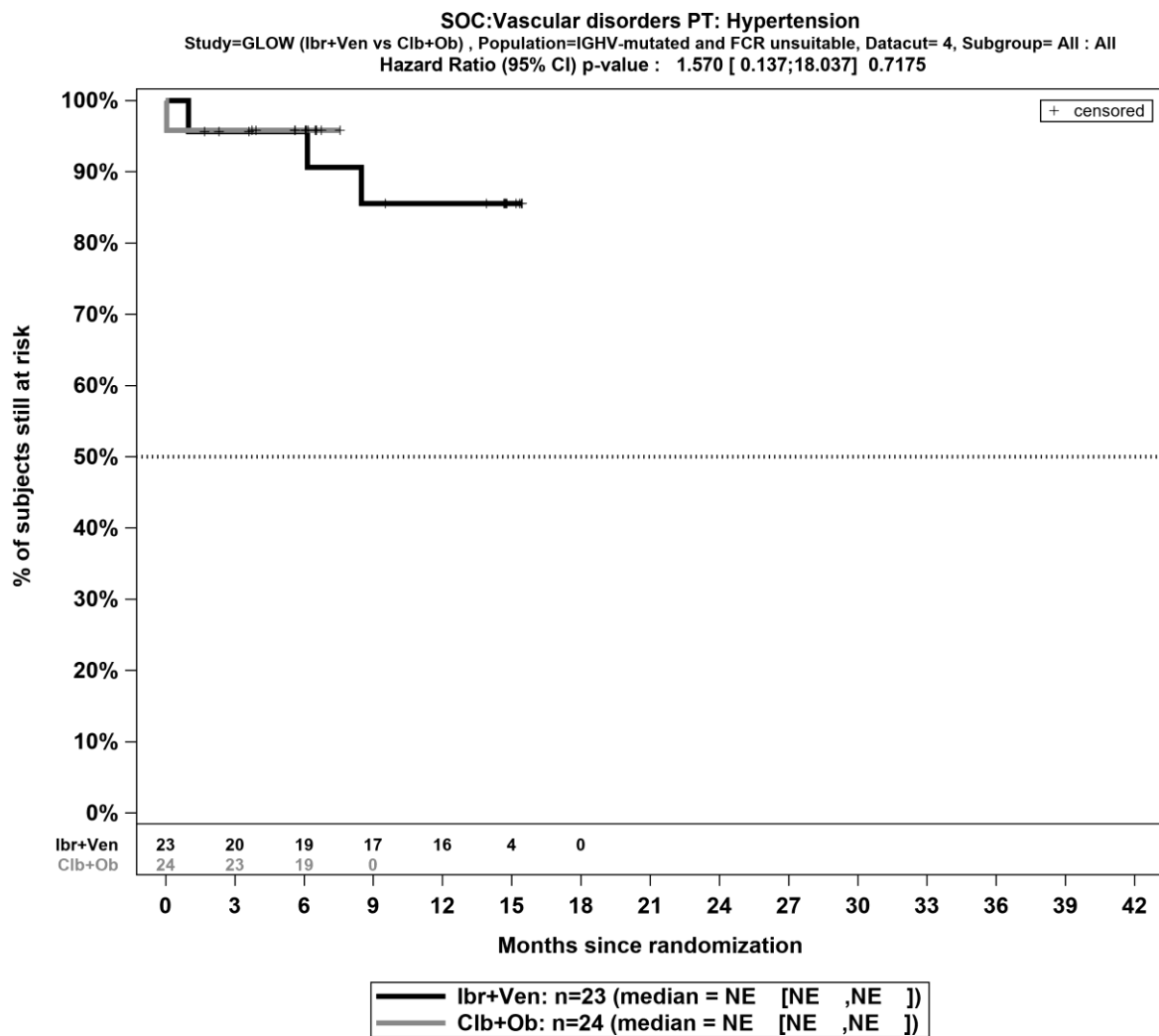
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – PT Epistaxis*, für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt



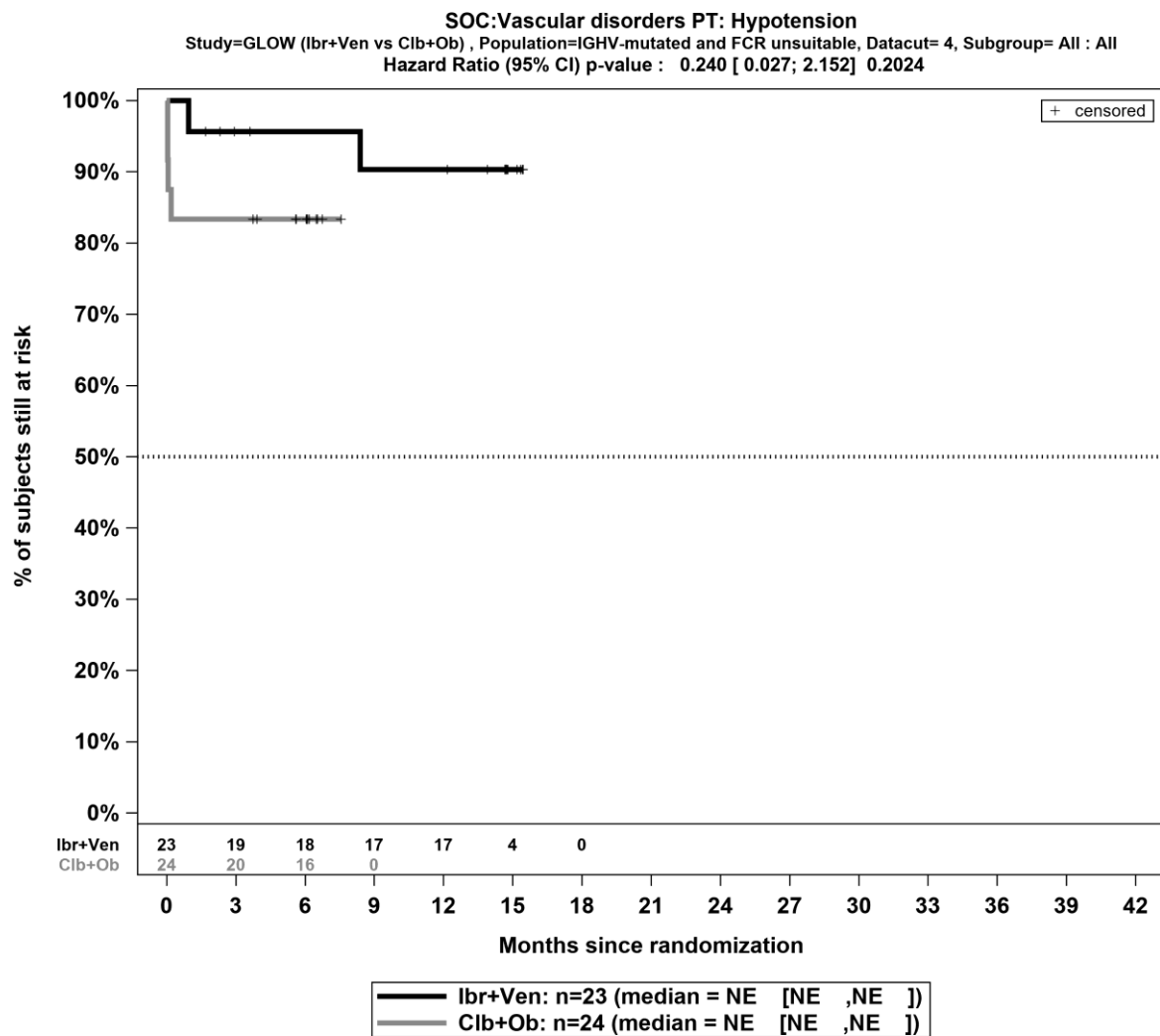
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – PT Onychoklasie*, für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt



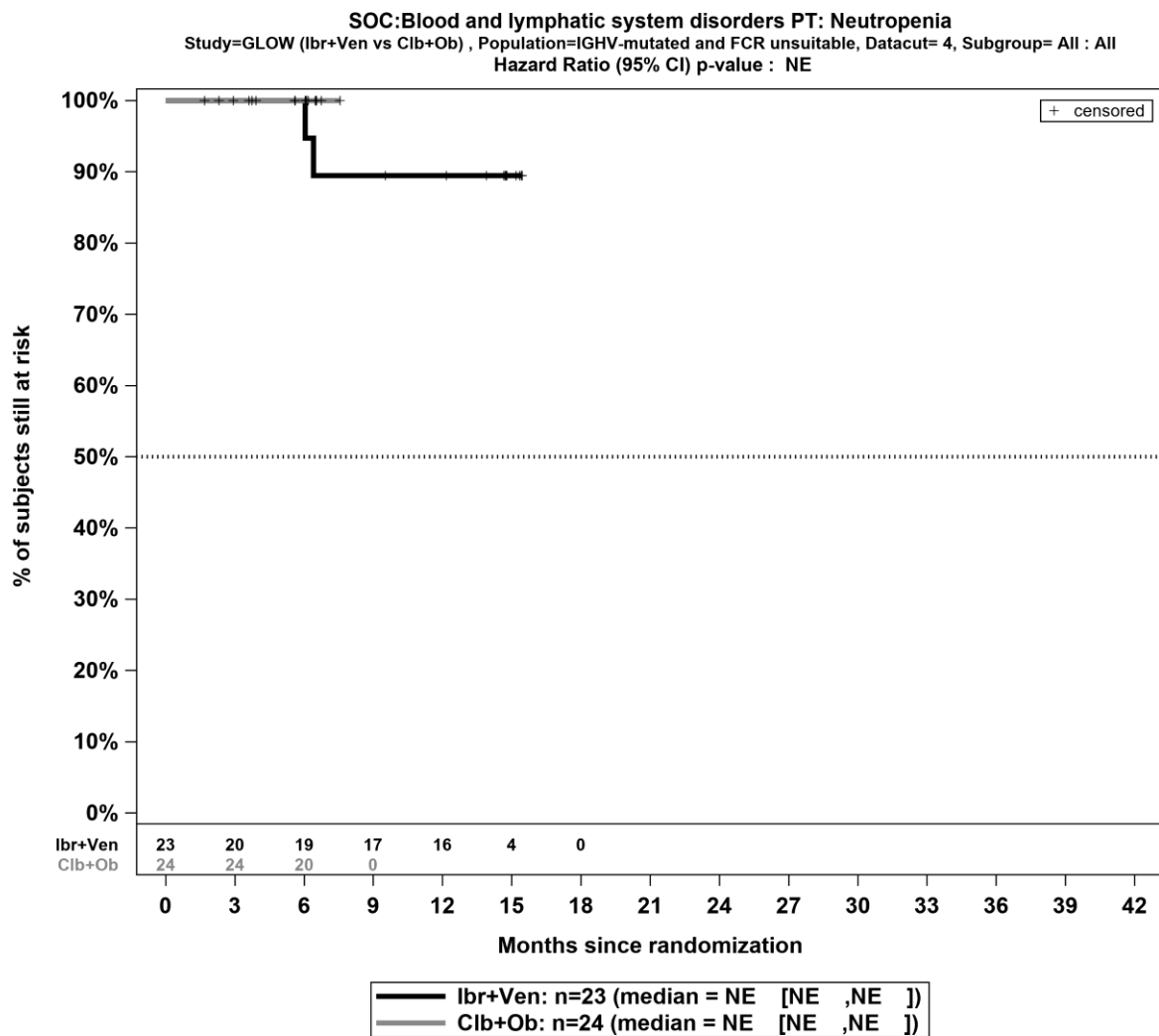
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – PT Ausschlag*, für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt



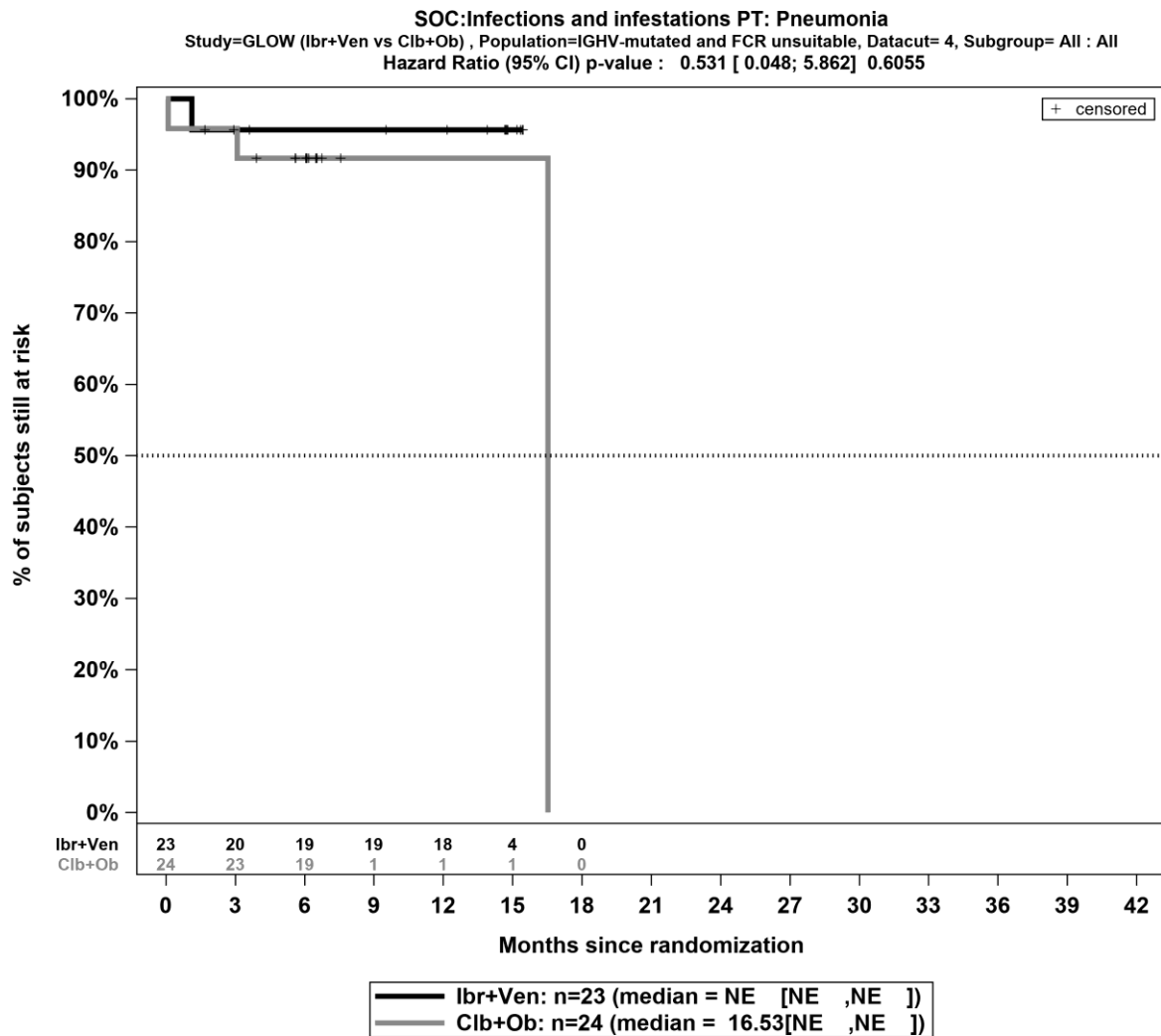
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – PT Hypertonie*, für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt



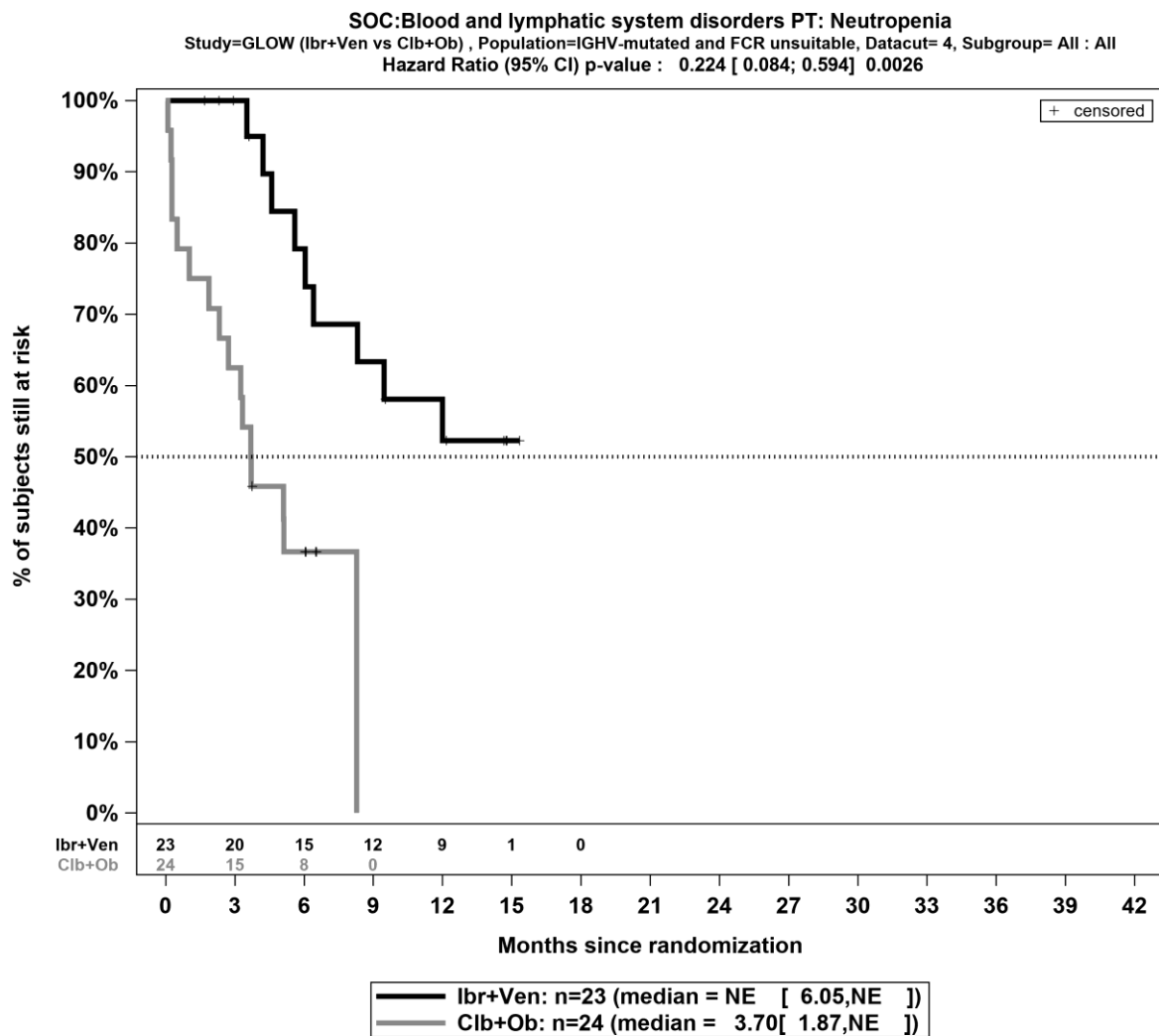
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Jegliche UE – PT Hypotonie*, für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt



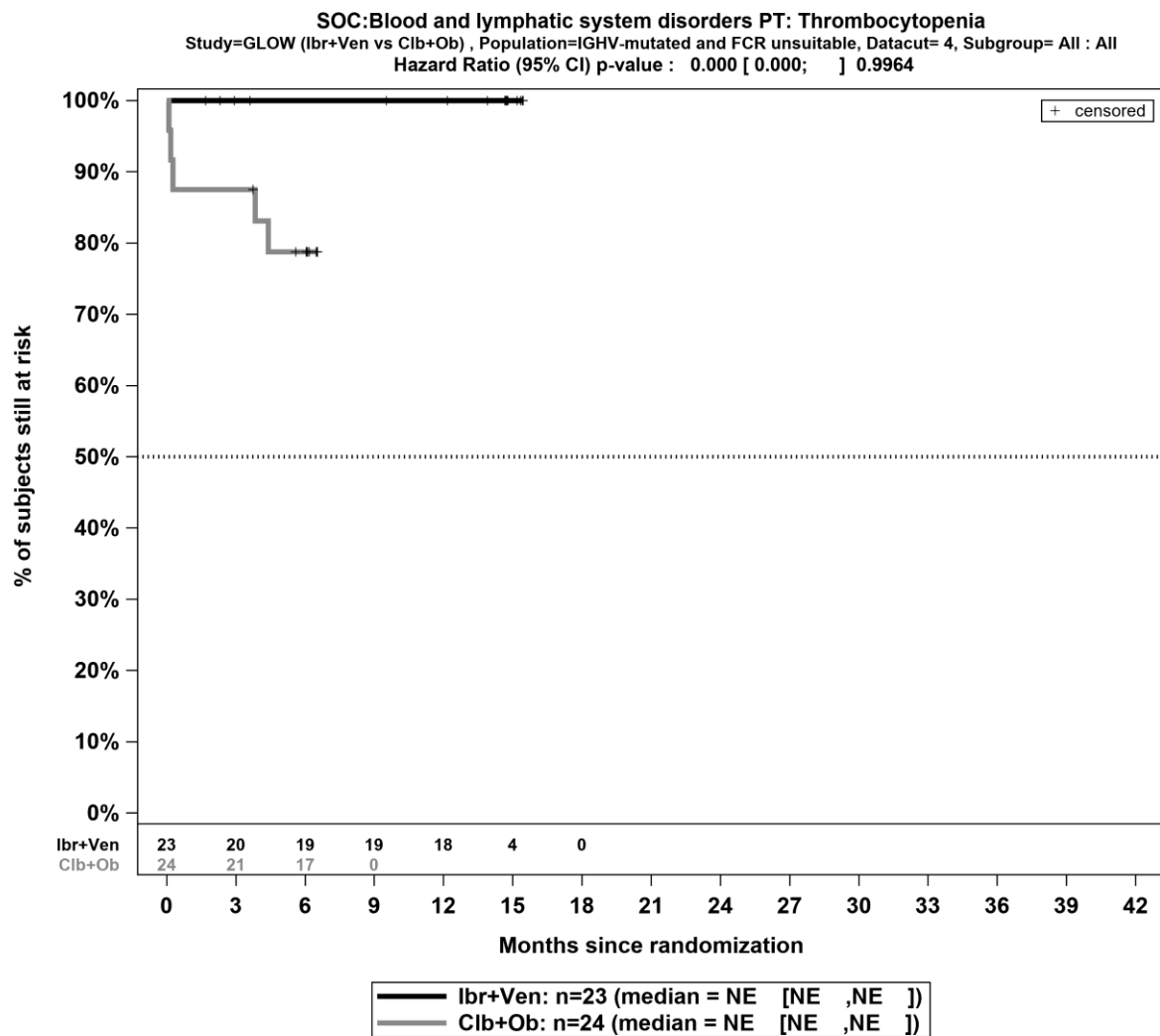
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE – PT Neutropenie*, für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt



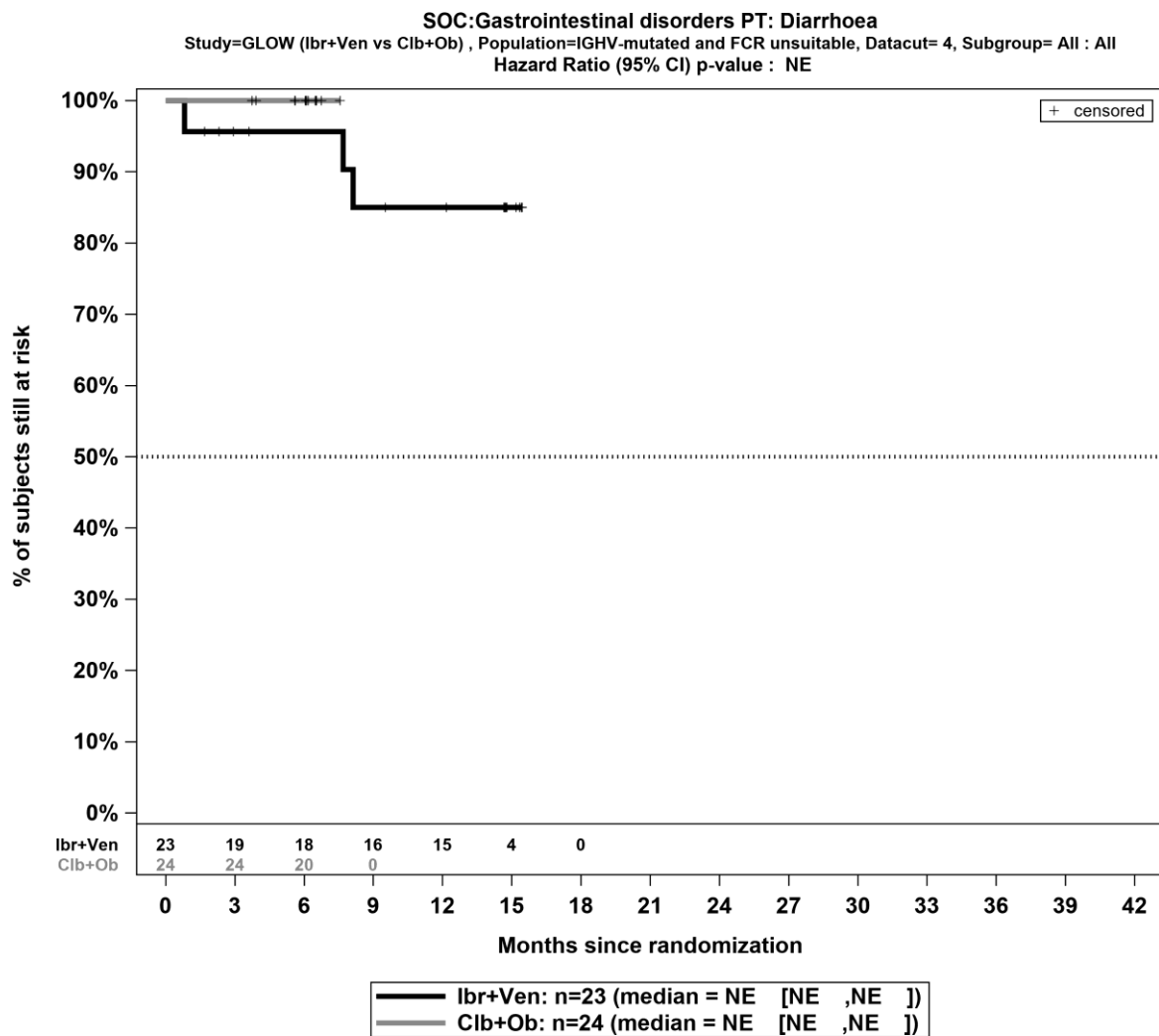
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwerwiegende UE – PT Pneumonie*, für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt



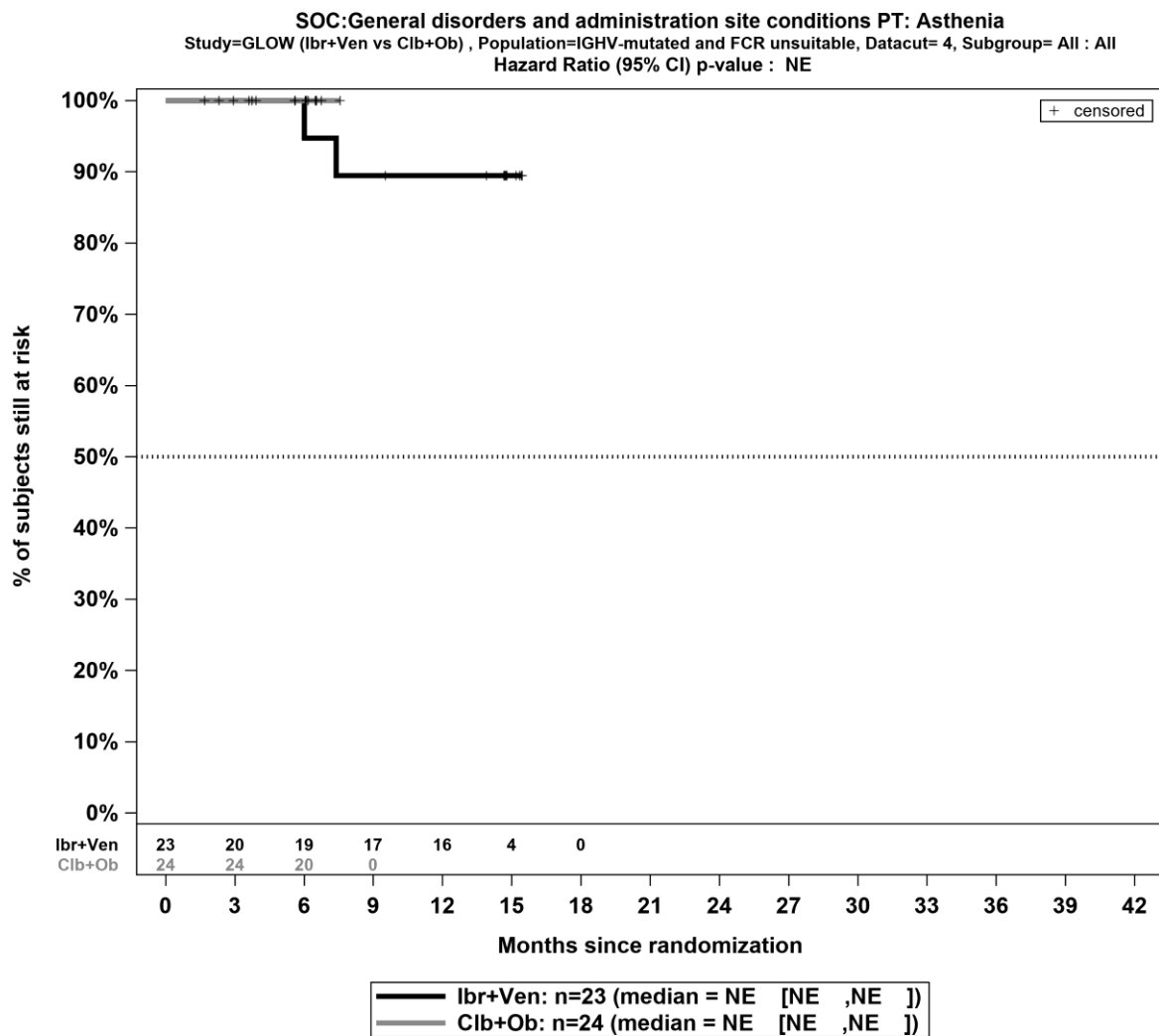
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3) – PT Neutropenie*, für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt



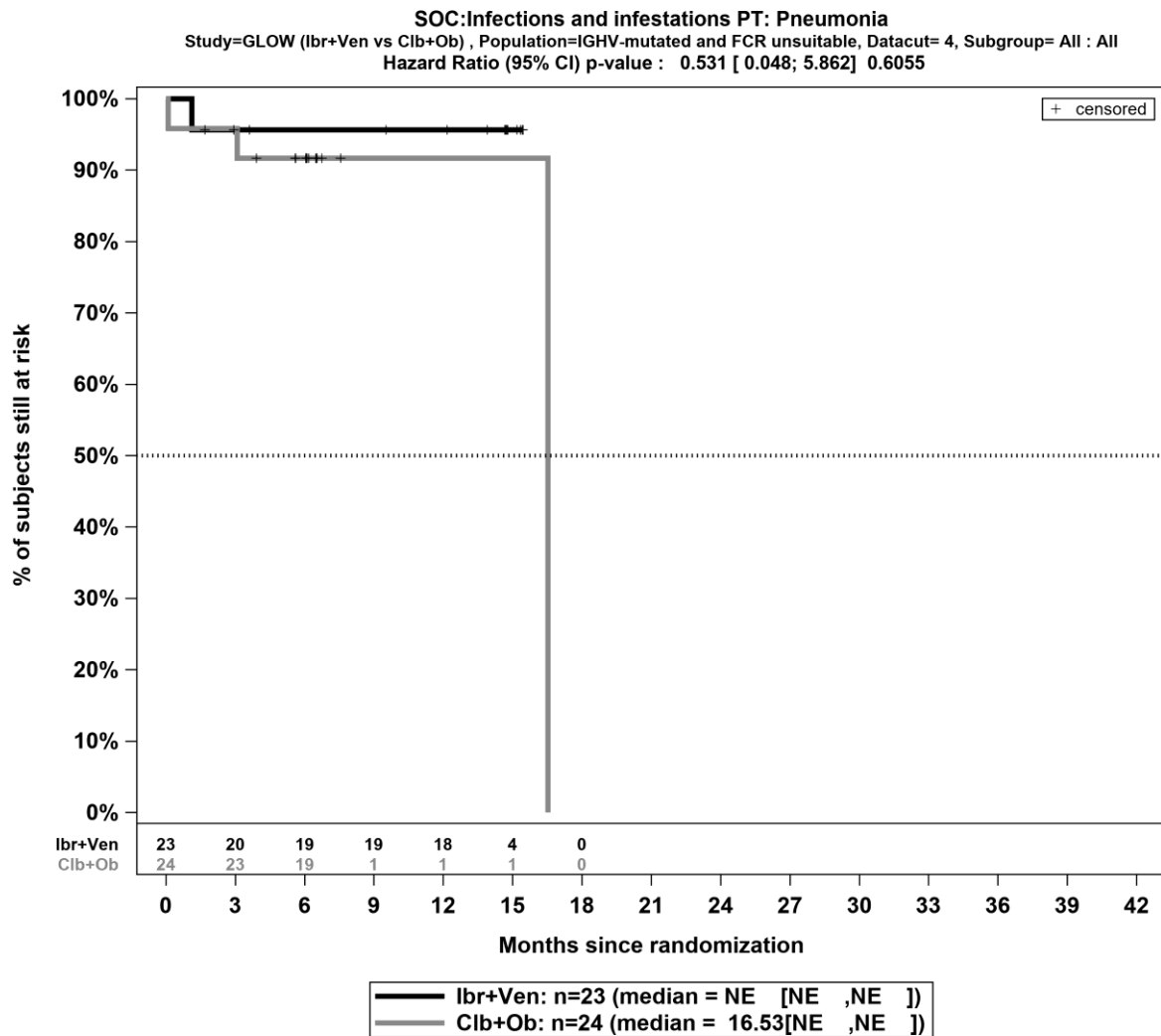
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3) – PT Thrombozytopenie*, für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt



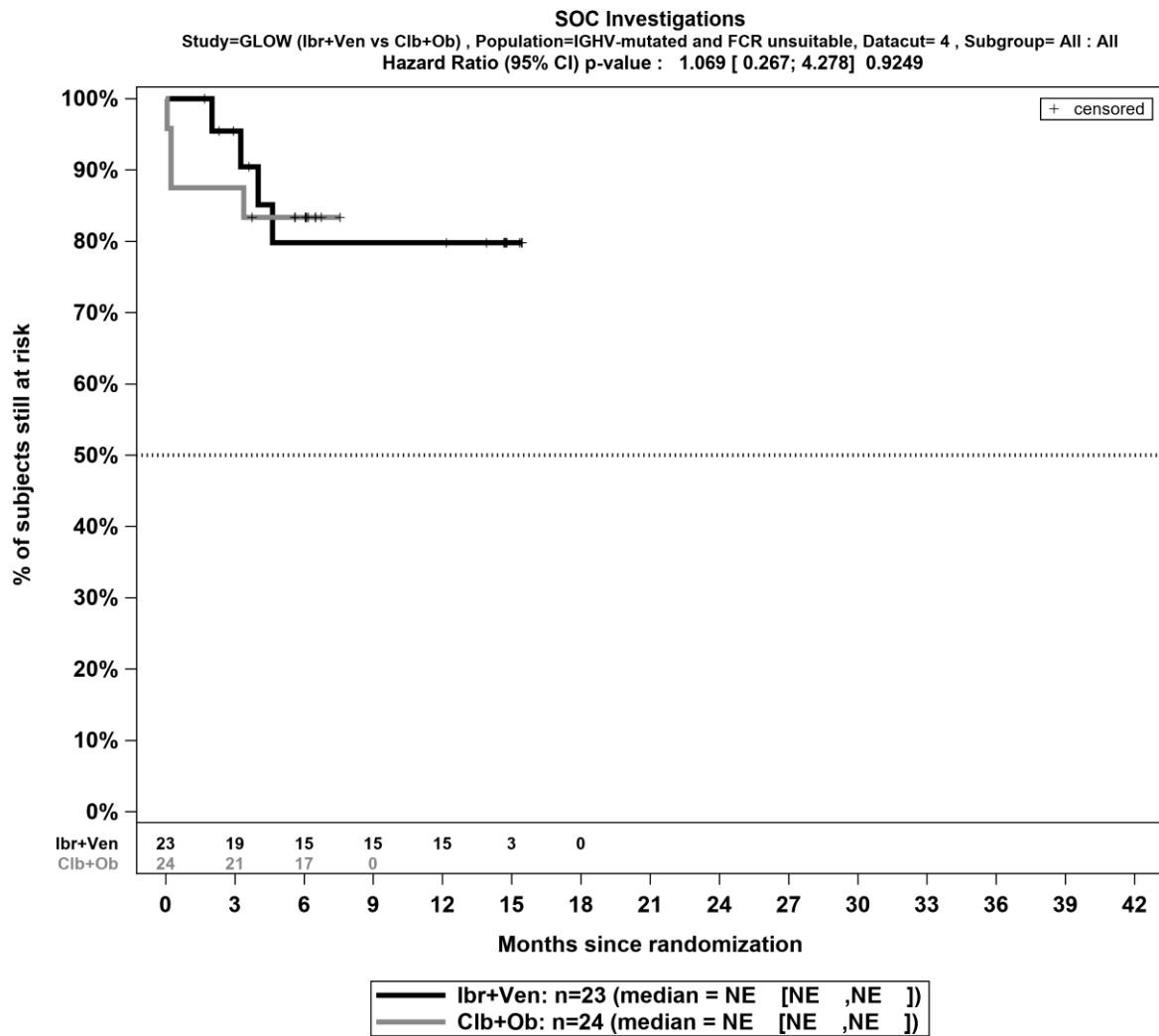
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3) – PT Diarrhö*, für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt



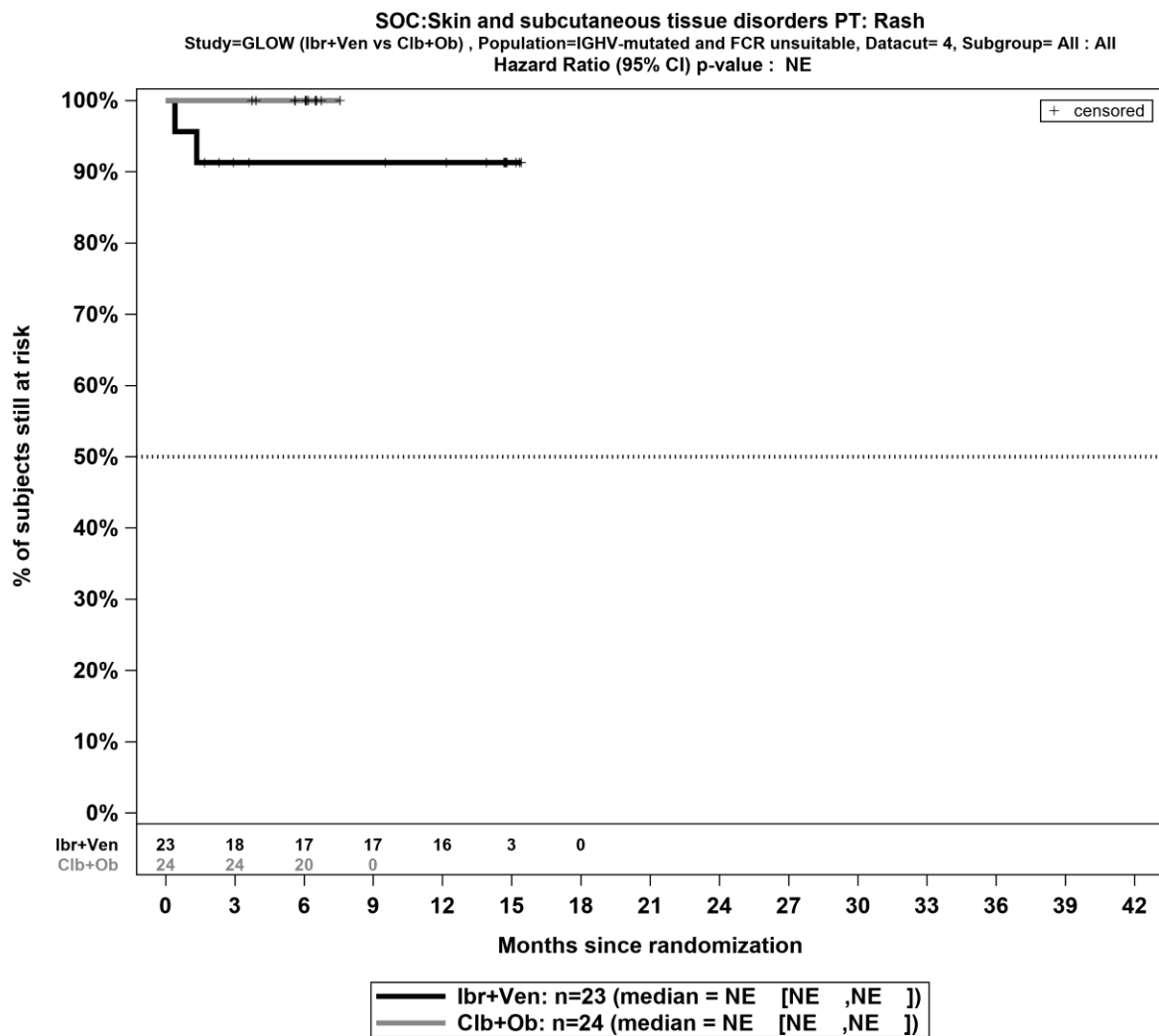
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3) – PT Asthenie*, für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt



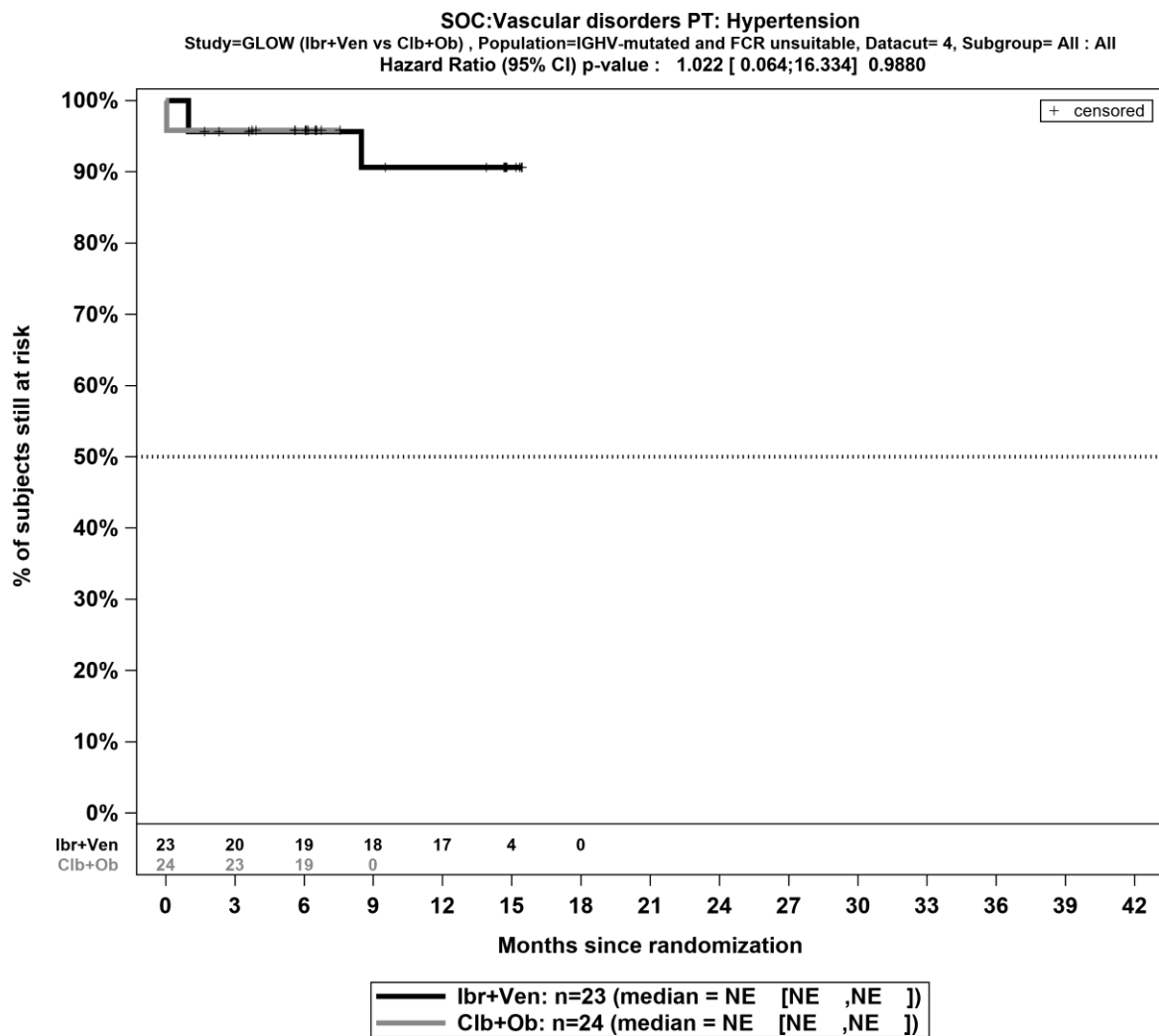
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3) – PT Pneumonie*, für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt



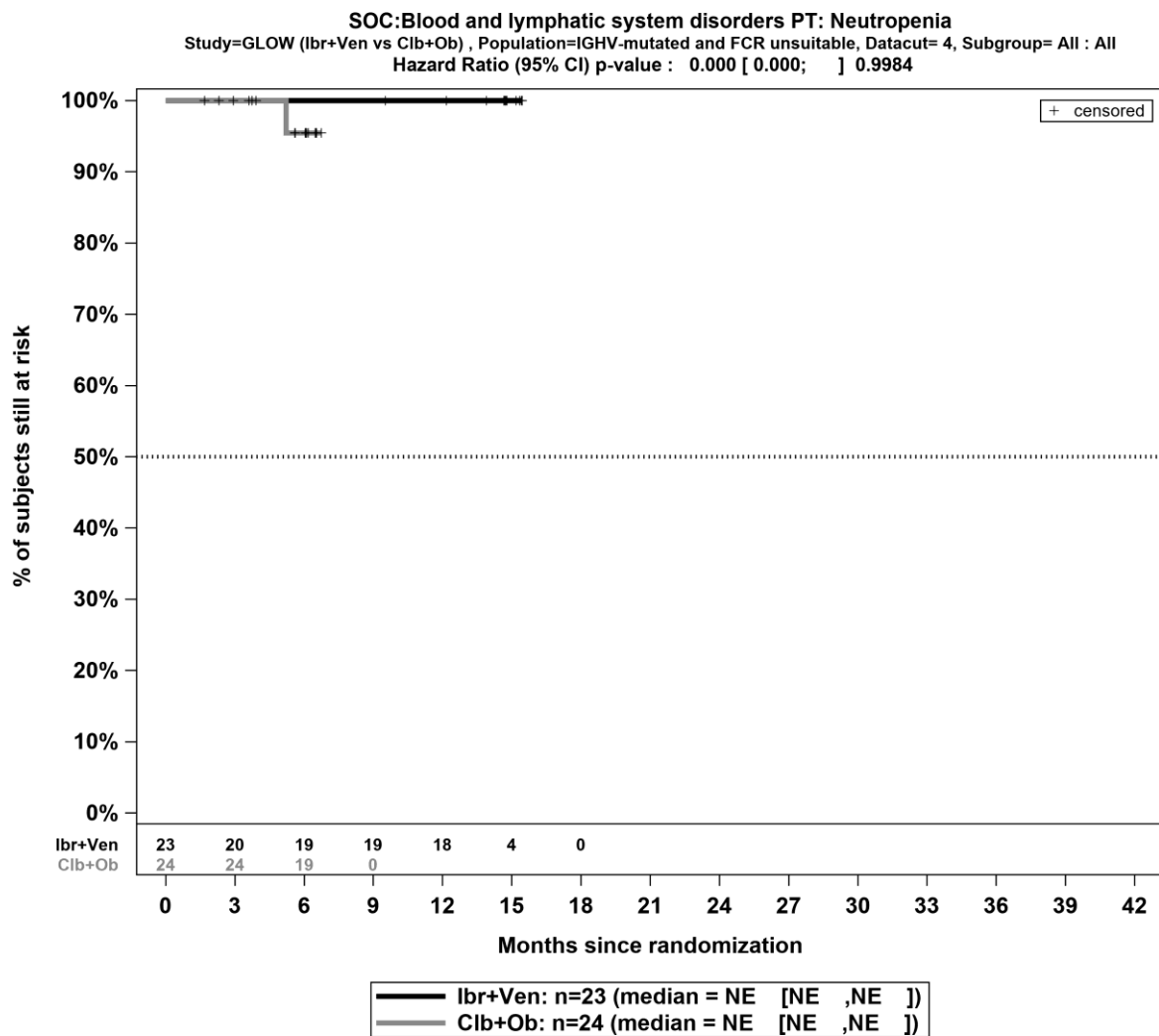
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3) – PT Neutrophilenanzahl erniedrigt*, für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt



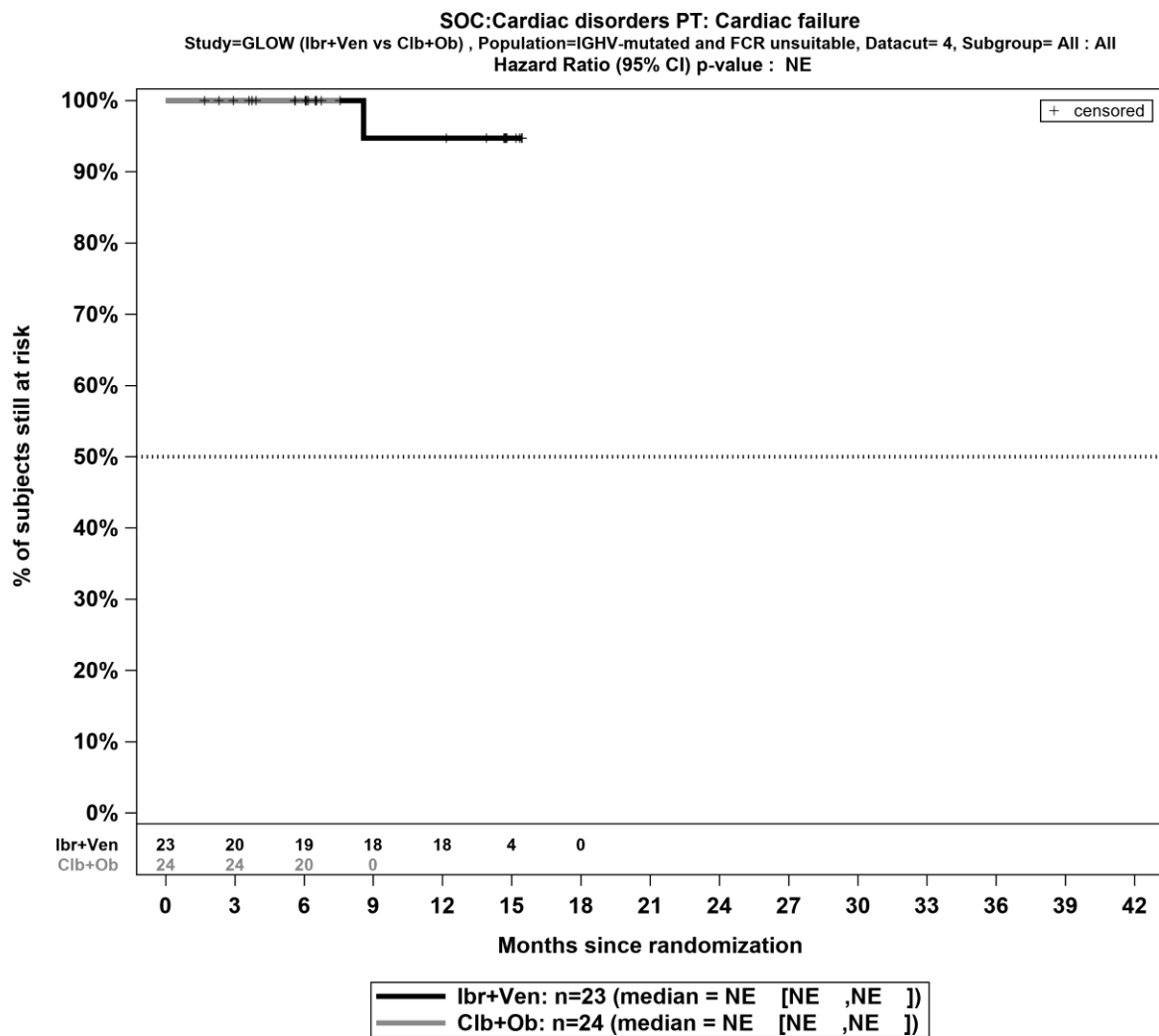
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3) – PT Ausschlag*, für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt



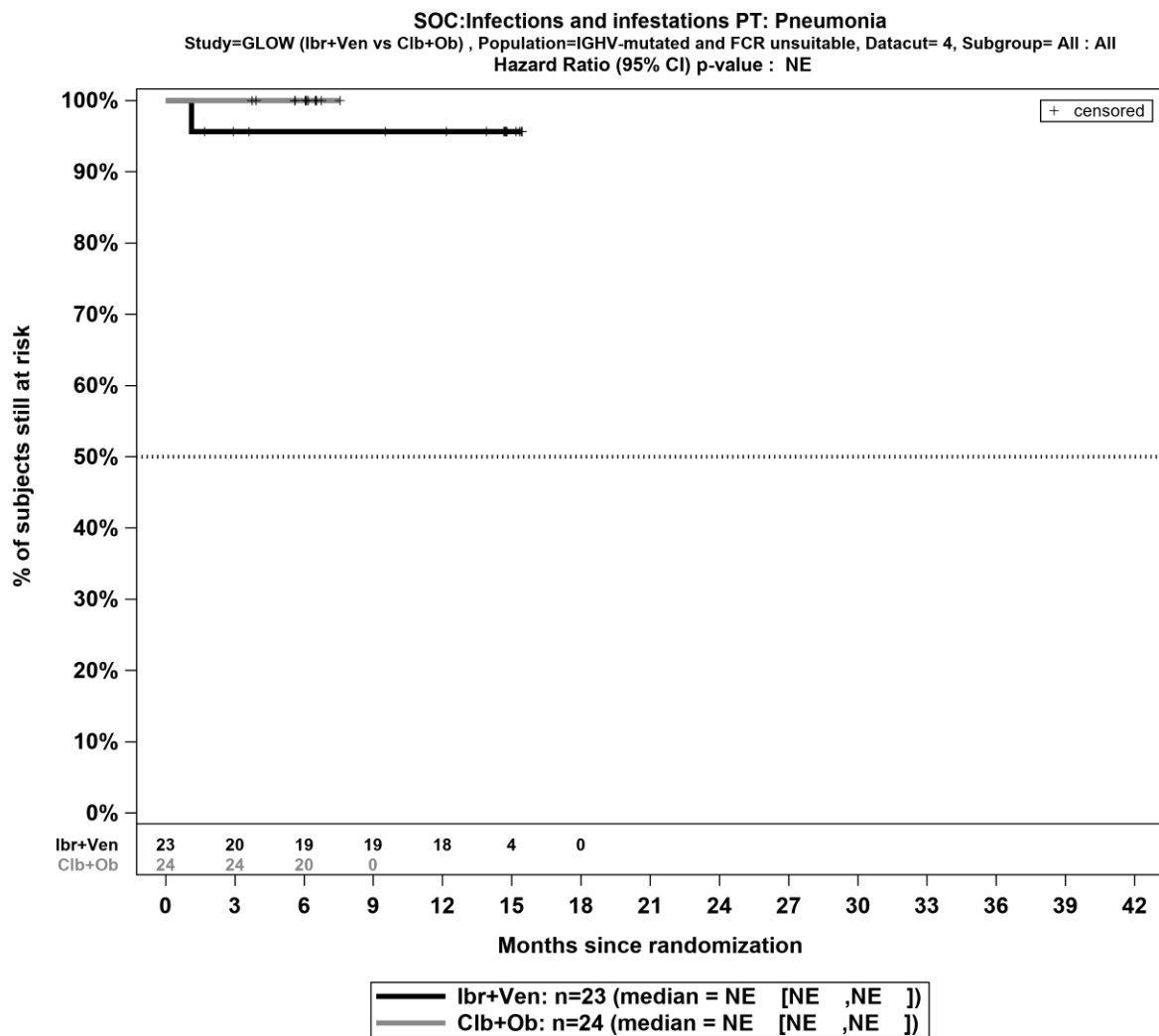
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥ 3) – PT Hypertonie*, für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt



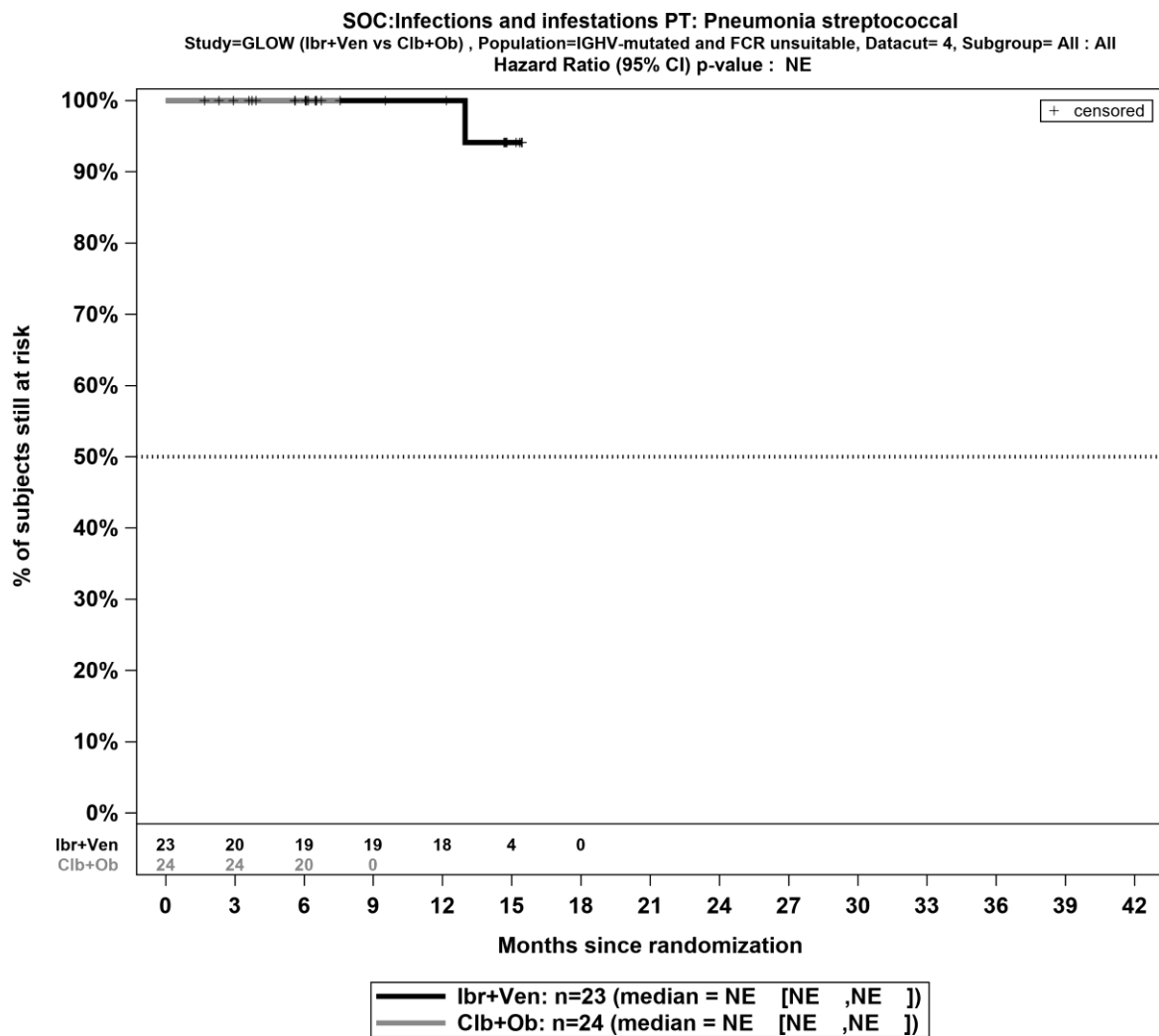
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führen – PT Neutropenie*, für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt



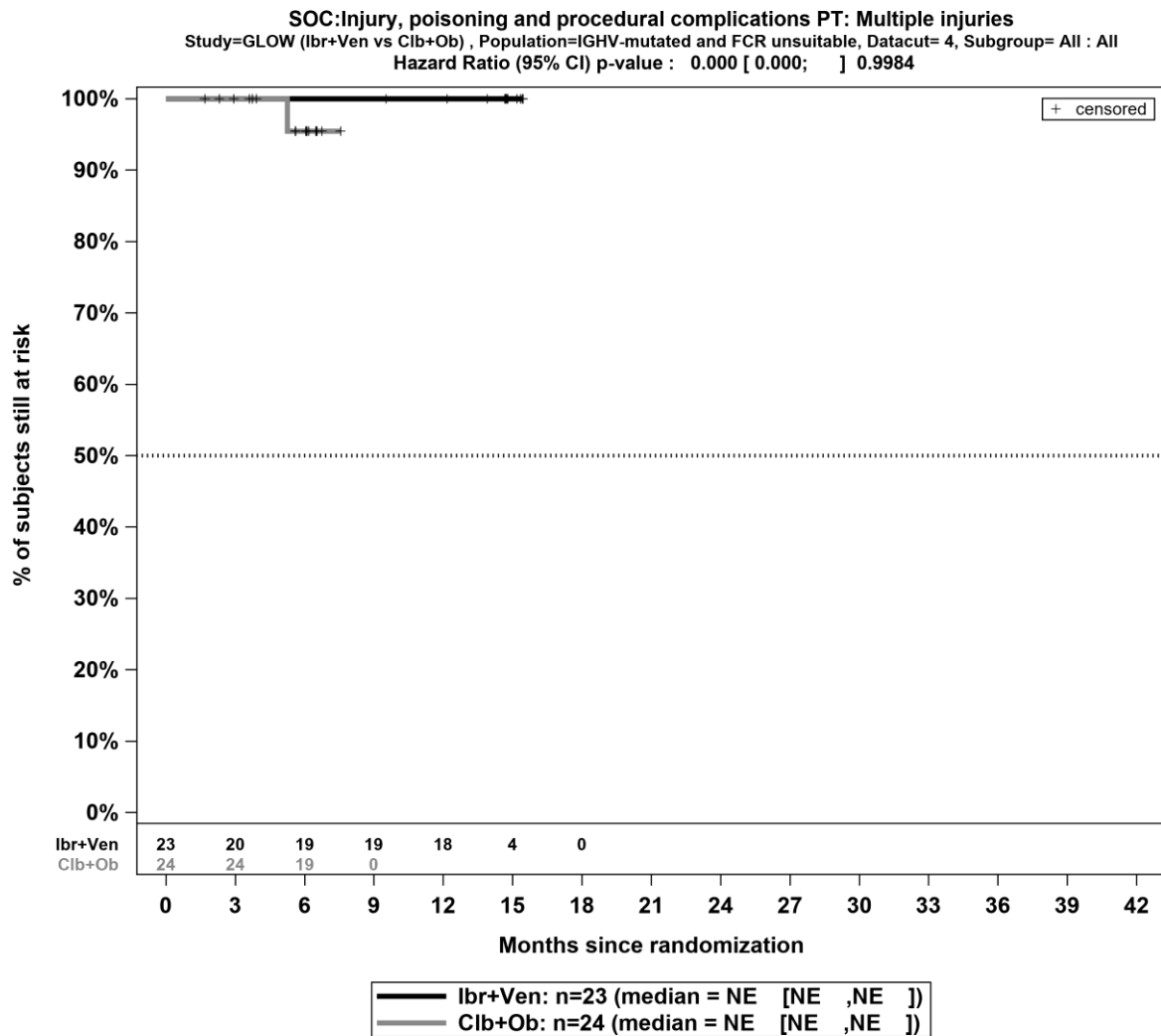
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führen – PT Herzinsuffizienz*, für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt



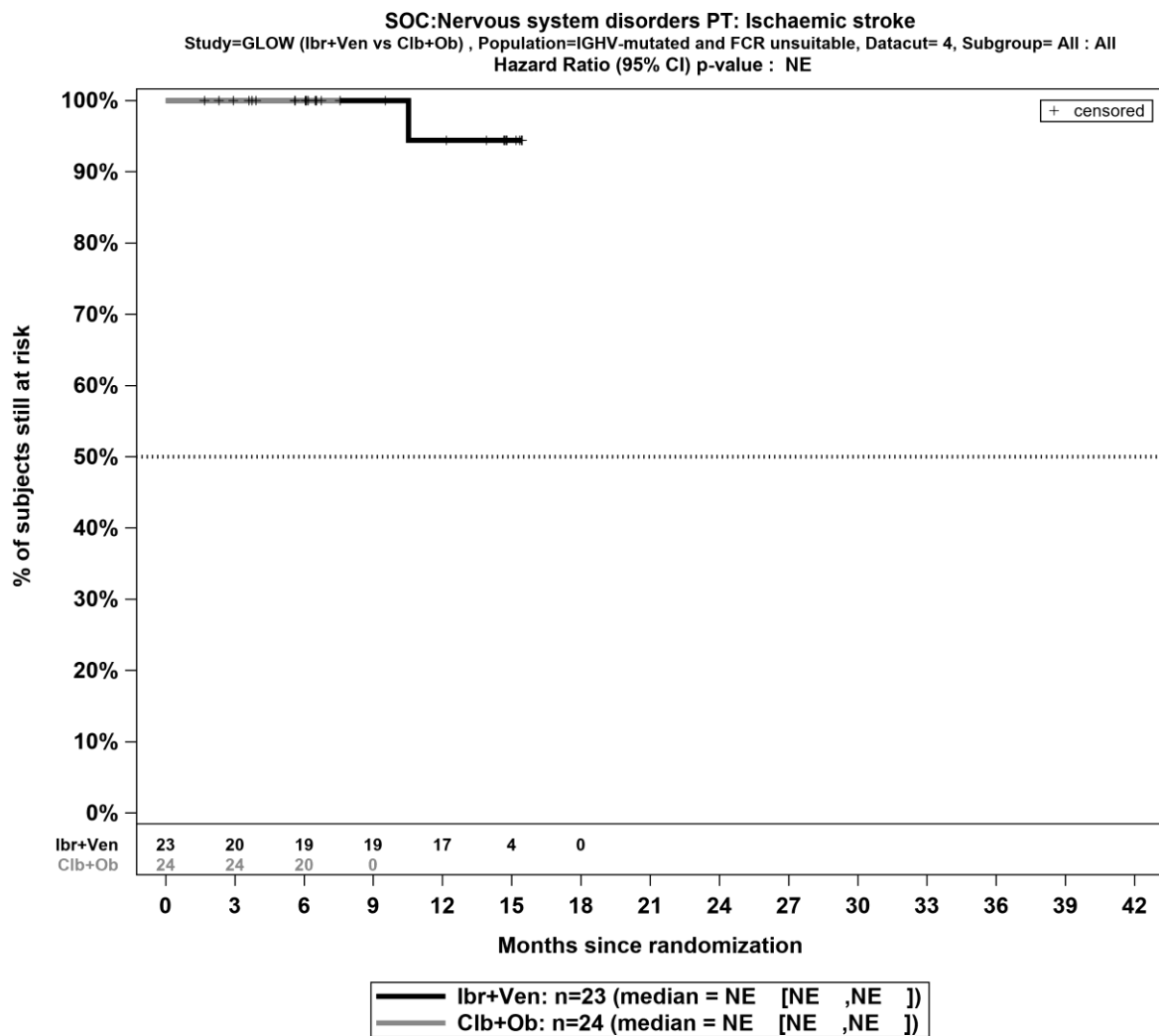
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führen – PT Pneumonie*, für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt



Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führen – PT Pneumonie durch Streptokokken*, für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt



Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führen – PT Multiple Verletzungen*, für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt



Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führen – PT Ischämischer Schlaganfall*, für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt

Anhang 4-I: Darstellung der Ergebnisse auf Gesamt-Ebene für die Gesamtpopulation

Zusätzlich zu den in Abschnitt 4.3.1 präsentierten Ergebnissen werden in diesem Anhang 4-I für die Gesamtpopulation die Analysen auf Gesamtebene tabellarisch für Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit dargestellt.

Die Verträglichkeitsendpunkte auf SOC und PT Ebene werden dargestellt, sofern ein Studienarm mindestens 10 Patienten und >1% der Patienten umfasst.

Die Kaplan-Meier-Kurven werden parallel zur Darstellung in Abschnitt 4.3.1.3 für die Endpunkte *Gesamtüberleben (OS)*, *Progressionsfreies Überleben*, *Zeit bis zur nachfolgenden CLL-Therapie*, sowie für die unerwünschten Ereignisse, unabhängig von statistischer Signifikanz präsentiert. Für die Endpunkte *EQ-5D VAS*, *FACIT-Fatigue*, *EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen*, *EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen*, sowie alle Verträglichkeitsendpunkte auf SOC und PT Ebene werden die Kaplan-Meier-Kurven für die statistisch signifikanten Endpunkte präsentiert.

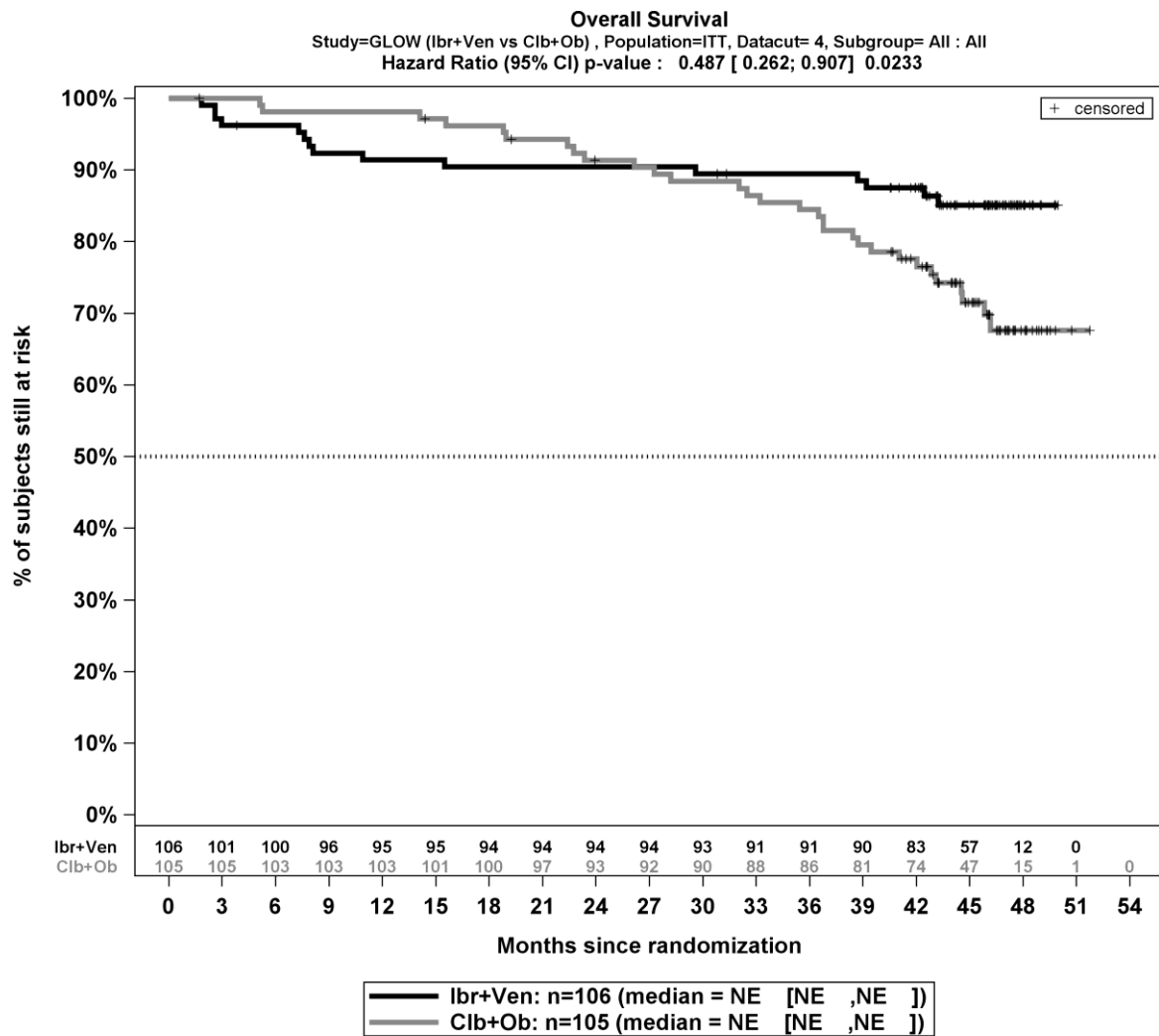
Für die Endpunkte *Gesamtüberleben*, *progressionsfreies Überleben*, *Zeit bis zur nachfolgenden CLL-Therapie* sowie die Sicherheitsendpunkte erfolgt die Darstellung für den 4. Datenschnitt (25.08.2022). Für die Endpunkte *EQ-5D VAS*, *FACIT-Fatigue* und *EORTC QLQ-C30* erfolgt die Darstellung für den 1. Datenschnitt (26.02.2021).

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 (50, 51, 53, 55, 57, 59).

Mortalität – Gesamtüberleben (OS) – RCT

Ergebnisse für *Gesamtüberleben* (OS) für Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt

Studie	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Gesamtüberleben (OS)						
GLOW	15/106 (14,2%)	NA [NA; NA]	30/105 (28,6%)	NA [NA; NA]	0,49 [0,26; 0,91] p=0,0233	0,0205
<p>a: Analyse-Population: Gesamtpopulation. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard Modell mit Behandlung als einzige erklärende Variable. Ein HR < 1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Venetoclax an. d: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test.</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; OS: <i>Gesamtüberleben (Overall Survival)</i>.</p> <p>Quelle: (50)</p>						

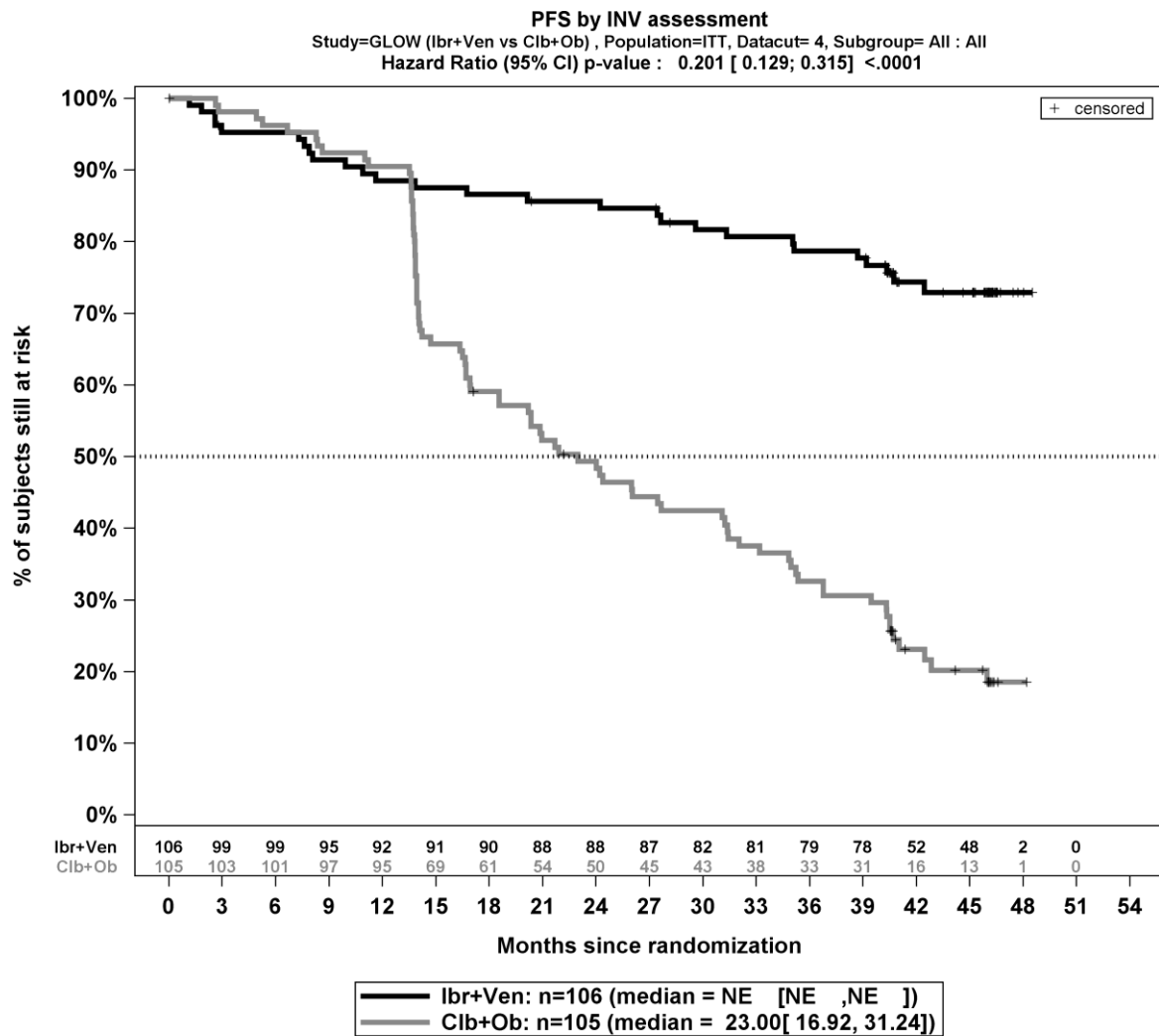


Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Gesamtüberleben* (OS) für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt

Morbidität – Progressionsfreies Überleben – RCT

Ergebnisse für *progressionsfreies Überleben (INV)* für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt

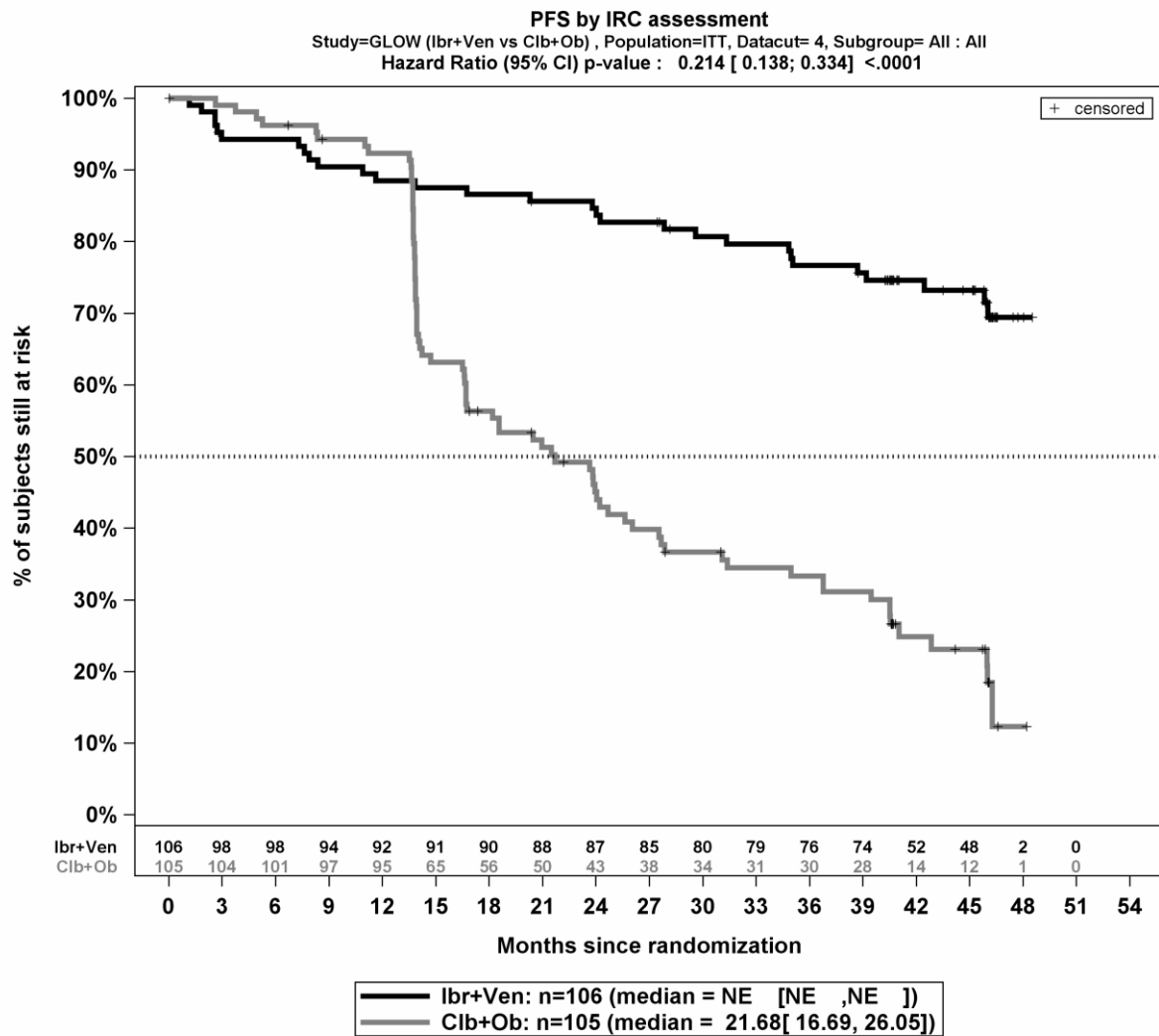
Studie	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Progressionsfreies Überleben (INV)						
GLOW	27/106 (25,5%)	NA [NA; NA]	82/105 (78,1%)	23,00 [16,92; 31,24]	0,20 [0,13; 0,32] p<0,0001	<,0001
<p>a: Analyse-Population: Gesamtpopulation. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard Modell mit Behandlung als einzige erklärende Variable. Ein HR < 1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Venetoclax an. d: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test.</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; INV: Investigator; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population.</p> <p>Quelle: (50)</p>						



Kaplan-Meier-Kurven für *progressionsfreies Überleben (INV)* für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt

Ergebnisse für *progressionsfreies Überleben (IRC)* für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt

Studie	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Progressionsfreies Überleben (INV)						
GLOW	29/106 (27,4%)	NA [NA; NA]	78/105 (74,3%)	21,68 [16,69; 26,05]	0,21 [0,14; 0,33] p<0,0001	<,0001
<p>a: Analyse-Population: Gesamtpopulation. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard Modell mit Behandlung als einzige erklärende Variable. Ein HR < 1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Venetoclax an. d: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test.</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; IRC: Independent Review Committee; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population. Quelle: (50)</p>						

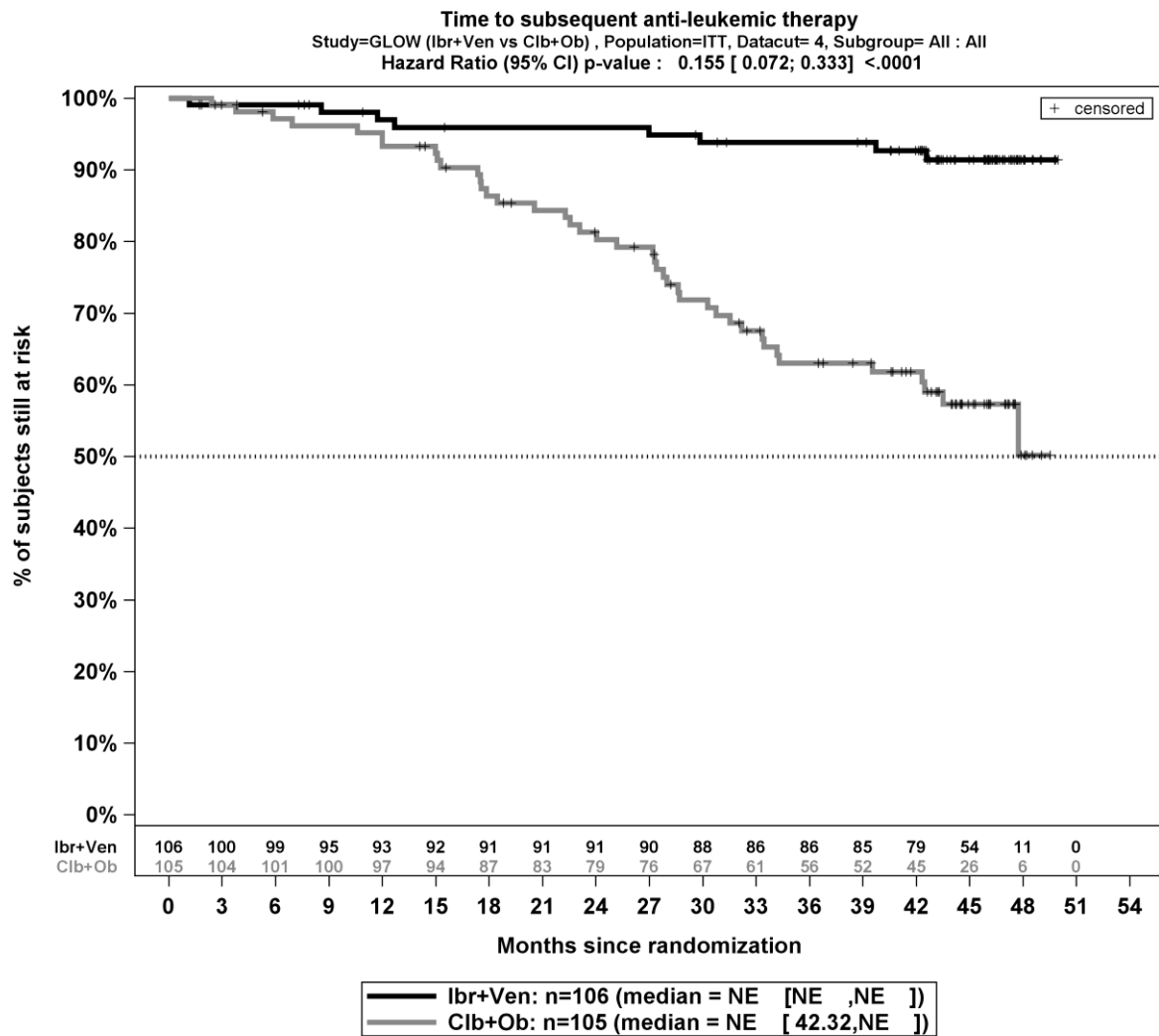


Kaplan-Meier-Kurven für *progressionsfreies Überleben (IRC)* für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt

Morbidität – Zeit bis zur nachfolgenden CLL-Therapie – RCT

Ergebnisse für *Zeit bis zur nachfolgenden CLL-Therapie* für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt

Studie	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab	
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Zeit bis zur nachfolgenden CLL-Therapie						
GLOW	8/106 (7,5%)	NA [NA; NA]	41/105 (39,0%)	NA [42,32; NA]	0,15 [0,07; 0,33] p<0,0001	<,0001
<p>a: Analyse-Population: Gesamtpopulation. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard Modell mit Behandlung als einzige erklärende Variable. Ein HR < 1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Venetoclax an. d: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test.</p> <p>Abkürzungen: CLL: Chronisch lymphatische Leukämie; HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population.</p> <p>Quelle: (50)</p>						



Kaplan-Meier-Kurven für *Zeit bis zur nachfolgenden CLL-Therapie* für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt

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

Morbidität – EQ-5D- VAS – Responderanalysen – RCT

Rücklaufquoten für EQ-5D VAS für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

Visite	<i>Compliance</i> ITT Population unter Behandlung ^a n (%)				<i>Compliance</i> ITT Population ^b n (%)			
	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab	
	Erwartet n	Compliance- Rate	Erwartet n	Compliance- Rate	Erwartet n	Compliance- Rate	Erwartet n	Compliance- Rate
Zyklus 1	106	94 (88,7%)	105	97 (92,4%)	106	94 (88,7%)	105	97 (92,4%)
Zyklus 3	103	87 (84,5%)	105	95 (90,5%)	106	87 (82,1%)	105	95 (90,5%)
Zyklus 5	100	87 (87,0%)	102	87 (85,3%)	102	87 (85,3%)	105	87 (82,9%)
Zyklus 6	99	90 (90,9%)	100	93 (93,0%)	102	90 (88,2%)	103	93 (90,3%)
Zyklus 9	95	89 (93,7%)	98	90 (91,8%)	98	89 (90,8%)	103	90 (87,4%)
Zyklus 12	93	91 (97,8%)	96	91 (94,8%)	97	91 (93,8%)	103	91 (88,3%)
Zyklus 15	92	86 (93,5%)	87	79 (90,8%)	97	86 (88,7%)	103	79 (76,7%)
Zyklus 18	91	80 (87,9%)	66	49 (74,2%)	96	80 (83,3%)	101	49 (48,5%)
Zyklus 22	89	70 (78,7%)	59	47 (79,7%)	96	70 (72,9%)	99	47 (47,5%)
Zyklus 26	89	76 (85,4%)	46	42 (91,3%)	96	76 (79,2%)	96	42 (43,8%)
Zyklus 30	65	54 (83,1%)	34	31 (91,2%)	96	54 (56,3%)	94	31 (33,0%)
Zyklus 34	20	20 (100,0%)	12	11 (91,7%)	95	20 (21,1%)	94	11 (11,7%)

a: Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) unter Behandlung: Alle Patienten zum jeweiligen Zeitpunkt ohne Ereignis (Krankheitsprogression, Tod oder Studienabbruch).

b: Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) unter Behandlung abzüglich der zum jeweiligen Zeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer. Annahme Studienteilnehmer beantworten Fragebogen solange sie am Leben sind.

Abkürzungen: EQ-5D VAS: EuroQol 5 Dimension Visual Analog Scale; n: Anzahl gültiger Beobachtungen.

Quelle: (55)

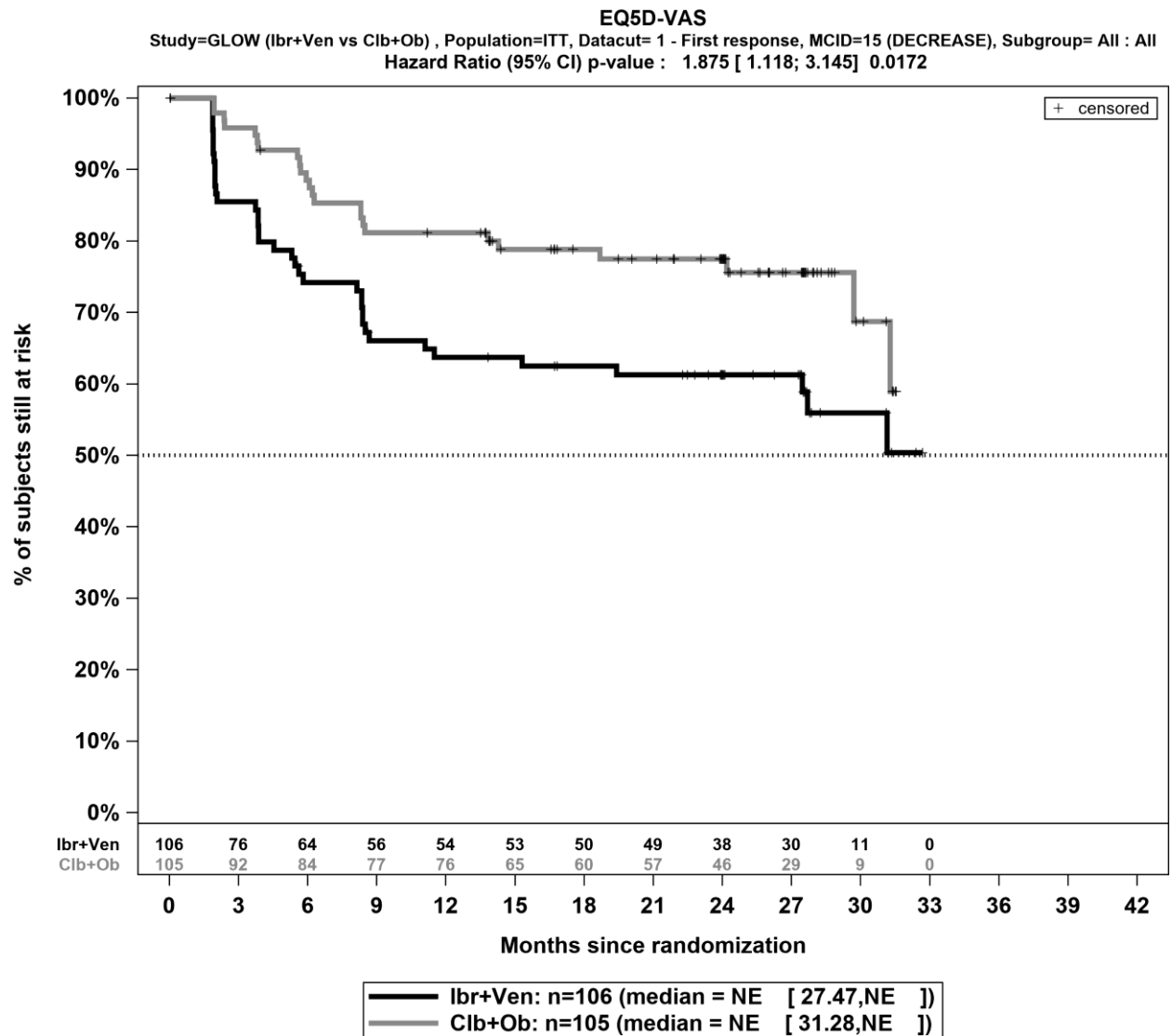
Ergebnisse für EQ-5D VAS – Verbesserung für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

Studie	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
EQ-5D VAS - Erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 15								
GLOW	48/106 (45,3%)	13,86 [5,72; NA]	58/105 (55,2%)	5,78 [3,81; 26,05]	0,67 [0,39; 1,15] p=0,1427	0,82 [0,62; 1,07] p=0,1471	-10,10% [-23,50%; 3,40%] p=0,1418	0,81 [0,55; 1,19] p=0,2820
EQ 5D VAS - Anhaltende Verbesserung ≥ Schwellenwert 15								
GLOW	24/106 (22,6%)	NA [NA; NA]	26/105 (24,8%)	NA [27,80; NA]	0,89 [0,47; 1,70] p=0,7311	0,92 [0,56; 1,49] p=0,7314	-2,00% [-13,40%; 9,40%] p=0,7299	0,89 [0,51; 1,56] p=0,6794
EQ-5D VAS - Bestätigte anhaltende Verbesserung ≥ Schwellenwert 15								
GLOW	21/106 (19,8%)	NA [NA; NA]	20/105 (19,0%)	NA [NA; NA]	1,07 [0,54; 2,16] p=0,8425	1,06 [0,61; 1,81] p=0,8417	1,10% [-9,40%; 11,50%] p=0,8414	0,99 [0,54; 1,83] p=0,9701
<p>a: Analyse-Population: Gesamtpopulation. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: 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. d: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variable. Ein HR > 1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Venetoclax an. Abkürzungen: EQ-5D: EuroQol 5 Dimension Visual Analog Scale; HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; MCID: Minimaler klinisch bedeutsamer Unterschied (<i>Minimal Clinically Important Difference</i>); N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: versus. Quelle: (55, 57, 59)</p>								

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

Ergebnisse für EQ-5D VAS – Verschlechterung für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

Studie	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
EQ-5D VAS - Erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15								
GLOW	37/106 (34,9%)	NA [27,47; NA]	24/105 (22,9%)	NA [31,28; NA]	1,78 [0,97; 3,27] p=0,0626	1,50 [0,97; 2,33] p=0,0662	11,60% [-0,50%; 23,70%] p=0,0597	1,88 [1,12; 3,15] p=0,0172
EQ-5D VAS - Anhaltende Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15								
GLOW	16/106 (15,1%)	NA [31,18; NA]	11/105 (10,5%)	NA [31,21; NA]	1,50 [0,66; 3,40] p=0,3372	1,42 [0,69; 2,93] p=0,3392	4,40% [-4,50%; 13,40%] p=0,3328	1,24 [0,57; 2,69] p=0,5859
EQ-5D VAS - Bestätigte anhaltende Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15								
GLOW	6/106 (5,7%)	NA [NA; NA]	7/105 (6,7%)	NA [NA; NA]	0,82 [0,27; 2,54] p=0,7342	0,83 [0,28; 2,43] p=0,7339	-1,10% [-7,60%; 5,40%] p=0,7322	0,80 [0,27; 2,38] p=0,6809
<p>a: Analyse-Population: Gesamtpopulation. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: 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. d: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard Modell mit Behandlung als einziger erklärender Variable. Ein HR < 1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Venetoclax an. Abkürzungen: EQ-5D: EuroQol 5 Dimension Visual Analog Scale; HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; MCID: Minimaler klinisch bedeutsamer Unterschied (<i>Minimal Clinically Important Difference</i>); N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: versus. Quelle: (55, 57, 59)</p>								



Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *EQ-5D VAS - erste Verschlechterung* \geq Schwellenwert 15 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

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

Morbidität – FACIT Fatigue – Responderanalysen – RCTRücklaufquoten für *FACIT-Fatigue* für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

Visite	<i>Compliance</i> ITT Population unter Behandlung ^a n (%)				<i>Compliance</i> ITT Population ^b n (%)			
	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab	
	Erwartet n	<i>Compliance</i> - Rate	Erwartet n	<i>Compliance</i> - Rate	Erwartet n	<i>Compliance</i> - Rate	Erwartet n	<i>Compliance</i> - Rate
Zyklus 1	106	94 (88,7%)	105	98 (93,3%)	106	94 (88,7%)	105	98 (93,3%)
Zyklus 3	103	88 (85,4%)	105	95 (90,5%)	106	88 (83,0%)	105	95 (90,5%)
Zyklus 5	100	87 (87,0%)	102	87 (85,3%)	102	87 (85,3%)	105	87 (82,9%)
Zyklus 6	99	91 (91,9%)	100	93 (93,0%)	102	91 (89,2%)	103	93 (90,3%)
Zyklus 9	95	89 (93,7%)	98	90 (91,8%)	98	89 (90,8%)	103	90 (87,4%)
Zyklus 12	93	91 (97,8%)	96	91 (94,8%)	97	91 (93,8%)	103	91 (88,3%)
Zyklus 15	92	86 (93,5%)	87	79 (90,8%)	97	86 (88,7%)	103	79 (76,7%)
Zyklus 18	91	80 (87,9%)	66	49 (74,2%)	96	80 (83,3%)	101	49 (48,5%)
Zyklus 22	89	70 (78,7%)	59	47 (79,7%)	96	70 (72,9%)	99	47 (47,5%)
Zyklus 26	89	76 (85,4%)	46	42 (91,3%)	96	76 (79,2%)	96	42 (43,8%)
Zyklus 30	65	54 (83,1%)	34	31 (91,2%)	96	54 (56,3%)	94	31 (33,0%)
Zyklus 34	20	20 (100,0%)	12	11 (91,7%)	95	20 (21,1%)	94	11 (11,7%)

a: Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) unter Behandlung: Alle Patienten zum jeweiligen Zeitpunkt ohne Ereignis (Krankheitsprogression, Tod oder Studienabbruch).
b: Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) unter Behandlung abzüglich der zum jeweiligen Zeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer. Annahme Studienteilnehmer beantworten Fragebogen solange sie am Leben sind.
Abkürzungen: *FACIT*: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; n: Anzahl gültiger Beobachtungen.
Quelle: (55)

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

Ergebnisse für FACIT-Fatigue – Verbesserung für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

Studie	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
FACIT-Fatigue - Erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 7,8								
GLOW	35/106 (33,0%)	NA [16,69; NA]	43/105 (41,0%)	NA [11,07; NA]	0,72 [0,41; 1,26] p=0,2415	0,81 [0,57; 1,16] p=0,2483	-7,70% [-20,70%; 5,30%] p=0,2441	0,84 [0,53; 1,33] p=0,4554
FACIT-Fatigue - Anhaltende Verbesserung ≥ Schwellenwert 7,8								
GLOW	22/106 (20,8%)	NA [NA; NA]	18/105 (17,1%)	NA [NA; NA]	1,29 [0,65; 2,59] p=0,4697	1,23 [0,70; 2,15] p=0,4694	3,90% [-6,60%; 14,40%] p=0,4671	1,08 [0,58; 2,04] p=0,8010
FACIT-Fatigue - Bestätigte anhaltende Verbesserung ≥ Schwellenwert 7,8								
GLOW	18/106 (17,0%)	NA [NA; NA]	11/105 (10,5%)	NA [NA; NA]	1,81 [0,80; 4,08] p=0,1526	1,65 [0,82; 3,31] p=0,1568	6,80% [-2,40%; 15,90%] p=0,1480	1,64 [0,78; 3,49] p=0,1955

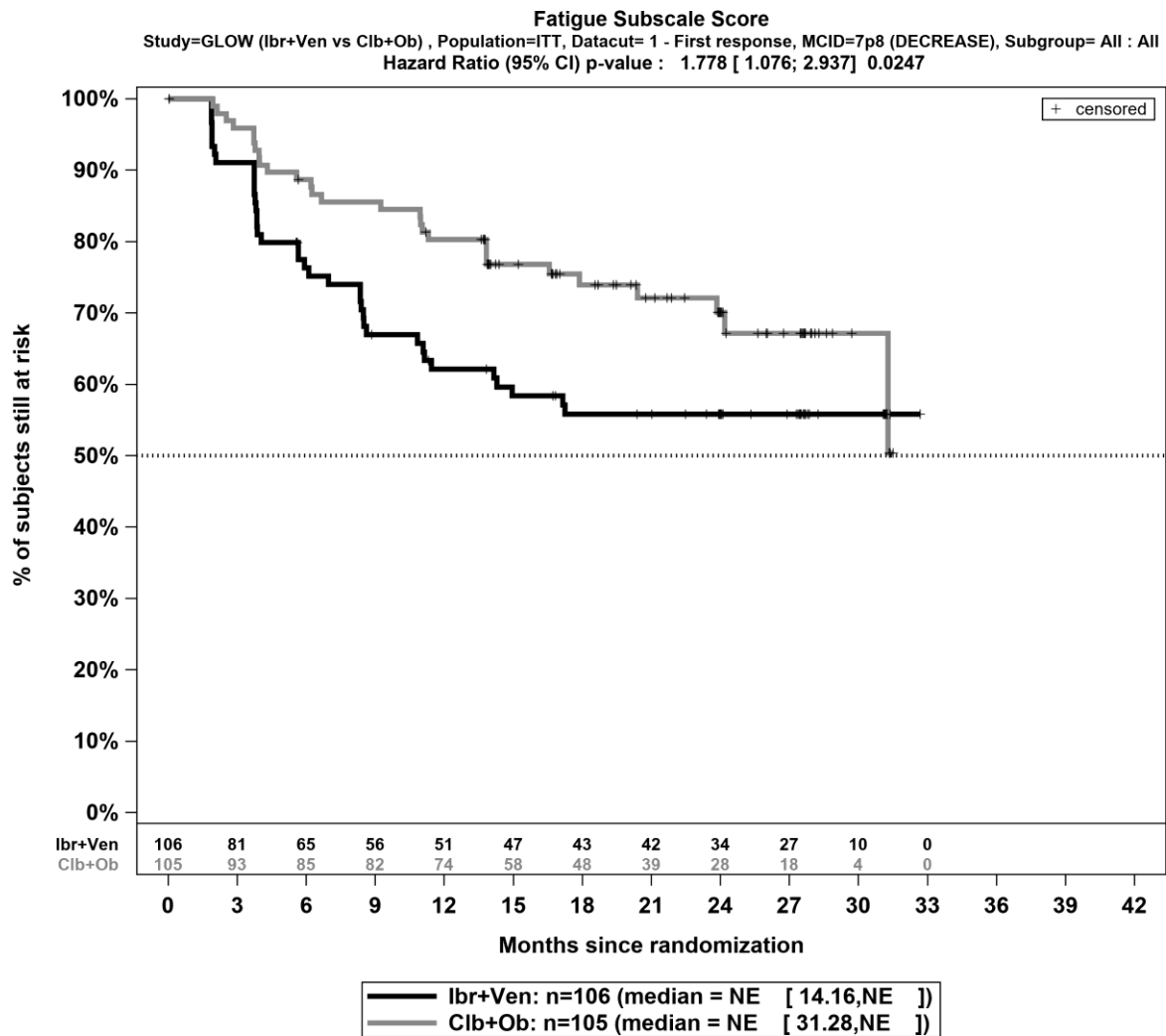
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
<p>a: Analyse-Population: Gesamtpopulation. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: 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. d: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variable. Ein HR > 1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Venetoclax an.</p> <p>Abkürzungen: <i>FACIT</i>: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; MCID: Minimaler klinisch bedeutsamer Unterschied (<i>Minimal Clinically Important Difference</i>); N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: versus.</p> <p>Quelle: (55, 57, 59)</p>								

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

Ergebnisse für *FACIT-Fatigue* – *Verschlechterung* für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

Studie	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
FACIT-Fatigue - Erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 7,8								
GLOW	38/106 (35,8%)	NA [14,16; NA]	28/105 (26,7%)	NA [31,28; NA]	1,52 [0,85; 2,71] p=0,1513	1,35 [0,89; 2,04] p=0,1605	9,20% [-3,40%; 21,80%] p=0,1532	1,78 [1,08; 2,94] p=0,0247
FACIT-Fatigue - Anhaltende Verschlechterung ≥MCID 7,8								
GLOW	11/106 (10,4%)	NA [NA; NA]	11/105 (10,5%)	NA [NA; NA]	0,98 [0,41; 2,37] p=0,9735	0,99 [0,44; 2,21] p=0,9738	-0,10% [-8,40%; 8,20%] p=0,9737	0,83 [0,36; 1,94] p=0,6728
FACIT-Fatigue - Bestätigte anhaltende Verschlechterung ≥MCID 7,8								
GLOW	3/106 (2,8%)	NA [NA; NA]	4/105 (3,8%)	NA [NA; NA]	0,74 [0,16; 3,41] p=0,7048	0,75 [0,17; 3,31] p=0,7044	-0,90% [-5,80%; 3,90%] p=0,7025	0,58 [0,13; 2,69] p=0,4865
<p>a: Analyse-Population: Gesamtpopulation. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: 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. d: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard Modell mit Behandlung als einziger erklärenden. Ein HR < 1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Venetoclax an. Abkürzungen: <i>FACIT</i>: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; MCID: Minimaler klinisch bedeutsamer Unterschied (<i>Minimal Clinically Important Difference</i>); N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: versus. Quelle: (55, 57, 59)</p>								



Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *FACIT-Fatigue - erste Verschlechterung* \geq Schwellenwert 7,8 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

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

Morbidität – EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Responderanalysen – RCTRücklaufquoten für *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel,

1. Datenschnitt

Visite	<i>Compliance</i> ITT Population unter Behandlung ^a n (%)				<i>Compliance</i> ITT Population ^b n (%)			
	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab	
	Erwartet n	<i>Compliance</i> - Rate	Erwartet n	<i>Compliance</i> - Rate	Erwartet n	<i>Compliance</i> - Rate	Erwartet n	<i>Compliance</i> - Rate
Zyklus 1	106	97 (91,5%)	105	98 (93,3%)	106	97 (91,5%)	105	98 (93,3%)
Zyklus 3	103	92 (89,3%)	105	96 (91,4%)	106	92 (86,8%)	105	96 (91,4%)
Zyklus 5	100	89 (89,0%)	102	87 (85,3%)	102	89 (87,3%)	105	87 (82,9%)
Zyklus 6	99	91 (91,9%)	100	95 (95,0%)	102	91 (89,2%)	103	95 (92,2%)
Zyklus 9	95	89 (93,7%)	98	90 (91,8%)	98	89 (90,8%)	103	90 (87,4%)
Zyklus 12	93	91 (97,8%)	96	91 (94,8%)	97	91 (93,8%)	103	91 (88,3%)
Zyklus 15	92	86 (93,5%)	87	79 (90,8%)	97	86 (88,7%)	103	79 (76,7%)
Zyklus 18	91	80 (87,9%)	66	49 (74,2%)	96	80 (83,3%)	101	49 (48,5%)
Zyklus 22	89	70 (78,7%)	59	47 (79,7%)	96	70 (72,9%)	99	47 (47,5%)
Zyklus 26	89	76 (85,4%)	46	42 (91,3%)	96	76 (79,2%)	96	42 (43,8%)
Zyklus 30	66	55 (83,3%)	34	31 (91,2%)	96	55 (57,3%)	94	31 (33,0%)
Zyklus 34	20	20 (100,0%)	12	11 (91,7%)	95	20 (21,1%)	94	11 (11,7%)

a: Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) unter Behandlung: Alle Patienten zum jeweiligen Zeitpunkt ohne Ereignis (Krankheitsprogression, Tod oder Studienabbruch).

b: Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) unter Behandlung abzüglich der zum jeweiligen Zeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer. Annahme Studienteilnehmer beantworten Fragebogen solange sie am Leben sind.

Abkürzungen: *EORTC QLQ-C30*: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; n: Anzahl gültiger Beobachtungen.

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

Visite	<i>Compliance</i> ITT Population unter Behandlung ^a n (%)				<i>Compliance</i> ITT Population ^b n (%)			
	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab	
	Erwartet n	<i>Compliance</i> - Rate	Erwartet n	<i>Compliance</i> - Rate	Erwartet n	<i>Compliance</i> - Rate	Erwartet n	<i>Compliance</i> - Rate
Quelle: (55)								

Ergebnisse für *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Verbesserung* für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

Studie	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 10								
Appetitlosigkeit								
GLOW	27/106 (25,5%)	NA [NA; NA]	29/105 (27,6%)	NA [NA; NA]	0,90 [0,48; 1,67] p=0,7368	0,93 [0,59; 1,45] p=0,7357	-2,00% [-13,90%; 9,80%] p=0,7348	0,96 [0,57; 1,62] p=0,8795
Obstipation								
GLOW	20/106 (18,9%)	NA [NA; NA]	16/105 (15,2%)	NA [NA; NA]	1,29 [0,63; 2,67] p=0,4843	1,24 [0,68; 2,23] p=0,4819	3,60% [-6,50%; 13,80%] p=0,4821	1,37 [0,71; 2,65] p=0,3474

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

Studie	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Diarrhoe								
GLOW	14/106 (13,2%)	NA [NA; NA]	18/105 (17,1%)	NA [NA; NA]	0,74 [0,35; 1,56] p=0,4241	0,77 [0,40; 1,48] p=0,4268	-4,00% [-13,80%; 5,80%] p=0,4218	0,81 [0,40; 1,64] p=0,5649
Dyspnoe								
GLOW	42/106 (39,6%)	NA [8,18; NA]	34/105 (32,4%)	NA [NA; NA]	1,37 [0,77; 2,43] p=0,2910	1,21 [0,85; 1,74] p=0,2885	6,90% [-5,80%; 19,70%] p=0,2843	1,39 [0,88; 2,19] p=0,1565
Fatigue								
GLOW	73/106 (68,9%)	3,75 [2,20; 3,88]	81/105 (77,1%)	3,75 [2,37; 3,84]	0,65 [0,35; 1,20] p=0,1662	0,89 [0,76; 1,05] p=0,1676	-8,40% [-20,20%; 3,40%] p=0,1642	0,95 [0,69; 1,31] p=0,7446
Finanzielle Schwierigkeiten								
GLOW	15/106 (14,2%)	NA [NA; NA]	12/105 (11,4%)	NA [NA; NA]	1,31 [0,58; 3,00] p=0,5180	1,26 [0,62; 2,55] p=0,5180	2,90% [-5,90%; 11,80%] p=0,5154	1,34 [0,63; 2,86] p=0,4544
Übelkeit und Erbrechen								
GLOW	13/106 (12,3%)	NA [NA; NA]	11/105 (10,5%)	NA [NA; NA]	1,19 [0,50; 2,84] p=0,6970	1,16 [0,55; 2,46] p=0,6939	1,70% [-6,70%; 10,10%] p=0,6925	1,32 [0,59; 2,95] p=0,5041

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

Studie	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Schmerz								
GLOW	41/106 (38,7%)	NA [7,66; NA]	44/105 (41,9%)	NA [8,31; NA]	0,87 [0,50; 1,52] p=0,6315	0,92 [0,66; 1,28] p=0,6300	-3,30% [-16,50%; 10,00%] p=0,6289	0,96 [0,63; 1,47] p=0,8571
Insomnie								
GLOW	55/106 (51,9%)	8,18 [3,88; 20,04]	51/105 (48,6%)	11,24 [6,28; NA]	1,14 [0,66; 1,96] p=0,6409	1,07 [0,81; 1,40] p=0,6404	3,20% [-10,20%; 16,60%] p=0,6394	1,26 [0,86; 1,86] p=0,2351
Anhaltende Verbesserung ≥ Schwellenwert 10								
Appetitlosigkeit								
GLOW	22/106 (20,8%)	NA [31,28; NA]	21/105 (20,0%)	NA [NA; NA]	1,05 [0,54; 2,05] p=0,8931	1,04 [0,61; 1,78] p=0,8923	0,80% [-10,10%; 11,60%] p=0,8919	0,94 [0,51; 1,71] p=0,8277
Obstipation								
GLOW	8/106 (7,5%)	NA [NA; NA]	13/105 (12,4%)	NA [NA; NA]	0,58 [0,23; 1,48] p=0,2507	0,62 [0,27; 1,42] p=0,2557	-4,70% [-12,80%; 3,30%] p=0,2496	0,56 [0,23; 1,35] p=0,1958

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

Studie	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Diarrhoe								
GLOW	9/106 (8,5%)	NA [31,28; NA]	15/105 (14,3%)	NA [NA; NA]	0,55 [0,23; 1,32] p=0,1779	0,58 [0,26; 1,29] p=0,1844	-5,90% [-14,50%; 2,60%] p=0,1733	0,50 [0,21; 1,16] p=0,1052
Dyspnoe								
GLOW	24/106 (22,6%)	NA [NA; NA]	18/105 (17,1%)	NA [NA; NA]	1,40 [0,70; 2,78] p=0,3431	1,30 [0,76; 2,25] p=0,3396	5,20% [-5,40%; 15,90%] p=0,3363	1,34 [0,72; 2,51] p=0,3593
Fatigue								
GLOW	51/106 (48,1%)	27,53 [20,34; NA]	48/105 (45,7%)	26,88 [22,54; NA]	1,09 [0,64; 1,87] p=0,7540	1,05 [0,79; 1,40] p=0,7536	2,20% [-11,30%; 15,70%] p=0,7532	0,96 [0,64; 1,44] p=0,8377
Finanzielle Schwierigkeiten								
GLOW	11/106 (10,4%)	NA [NA; NA]	8/105 (7,6%)	NA [NA; NA]	1,44 [0,55; 3,76] p=0,4598	1,39 [0,58; 3,29] p=0,4587	2,90% [-4,70%; 10,60%] p=0,4551	1,27 [0,51; 3,20] p=0,6091
Übelkeit und Erbrechen								
GLOW	10/106 (9,4%)	NA [NA; NA]	9/105 (8,6%)	NA [NA; NA]	1,10 [0,42; 2,87] p=0,8497	1,09 [0,46; 2,56] p=0,8476	0,70% [-6,90%; 8,40%] p=0,8469	1,05 [0,42; 2,60] p=0,9211

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

Studie	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Schmerz								
GLOW	29/106 (27,4%)	NA [NA; NA]	20/105 (19,0%)	NA [31,31; NA]	1,59 [0,83; 3,04] p=0,1634	1,43 [0,86; 2,38] p=0,1647	8,20% [-3,10%; 19,50%] p=0,1568	1,42 [0,79; 2,55] p=0,2382
Insomnie								
GLOW	35/106 (33,0%)	NA [28,09; NA]	32/105 (30,5%)	31,44 [27,50; NA]	1,11 [0,62; 2,00] p=0,7258	1,07 [0,72; 1,59] p=0,7255	2,20% [-10,20%; 14,70%] p=0,7246	1,05 [0,64; 1,71] p=0,8496
Bestätigte anhaltende Verbesserung ≥ Schwellenwert 10								
Appetitlosigkeit								
GLOW	17/106 (16,0%)	NA [NA; NA]	17/105 (16,2%)	NA [NA; NA]	0,99 [0,48; 2,07] p=0,9811	0,99 [0,53; 1,85] p=0,9810	-0,10% [-10,00%; 9,80%] p=0,9810	0,96 [0,49; 1,90] p=0,9164
Obstipation								
GLOW	6/106 (5,7%)	NA [NA; NA]	9/105 (8,6%)	NA [NA; NA]	0,65 [0,23; 1,87] p=0,4201	0,67 [0,24; 1,81] p=0,4243	-2,90% [-9,90%; 4,10%] p=0,4214	0,65 [0,23; 1,83] p=0,4112
Diarrhoe								
GLOW	7/106 (6,6%)	NA [NA; NA]	13/105 (12,4%)	NA [NA; NA]	0,49 [0,19; 1,29] p=0,1456	0,52 [0,21; 1,28] p=0,1545	-5,90% [-13,80%; 2,00%] p=0,1409	0,49 [0,19; 1,24] p=0,1299

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

Studie	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Dyspnoe								
GLOW	20/106 (18,9%)	NA [NA; NA]	17/105 (16,2%)	NA [NA; NA]	1,18 [0,57; 2,44] p=0,6500	1,15 [0,64; 2,04] p=0,6462	2,40% [-7,70%; 12,50%] p=0,6457	1,18 [0,61; 2,28] p=0,6317
Fatigue								
GLOW	42/106 (39,6%)	NA [20,40; NA]	40/105 (38,1%)	NA [23,46; NA]	1,06 [0,61; 1,84] p=0,8367	1,04 [0,74; 1,46] p=0,8357	1,40% [-11,80%; 14,60%] p=0,8357	1,01 [0,65; 1,56] p=0,9596
Finanzielle Schwierigkeiten								
GLOW	9/106 (8,5%)	NA [NA; NA]	8/105 (7,6%)	NA [NA; NA]	1,15 [0,43; 3,09] p=0,7866	1,14 [0,45; 2,84] p=0,7862	1,00% [-6,30%; 8,40%] p=0,7859	1,10 [0,42; 2,86] p=0,8485
Übelkeit und Erbrechen								
GLOW	9/106 (8,5%)	NA [NA; NA]	8/105 (7,6%)	NA [NA; NA]	1,11 [0,40; 3,06] p=0,8458	1,10 [0,44; 2,71] p=0,8435	0,70% [-6,50%; 7,90%] p=0,8426	1,13 [0,43; 2,96] p=0,8003
Schmerz								
GLOW	25/106 (23,6%)	NA [NA; NA]	15/105 (14,3%)	NA [NA; NA]	1,84 [0,91; 3,74] p=0,0915	1,64 [0,92; 2,95] p=0,0966	9,10% [-1,30%; 19,60%] p=0,0870	1,63 [0,86; 3,11] p=0,1345

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

Studie	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Insomnie								
GLOW	25/106 (23,6%)	NA [NA; NA]	26/105 (24,8%)	NA [NA; NA]	0,93 [0,49; 1,76] p=0,8170	0,94 [0,59; 1,52] p=0,8156	-1,40% [-12,70%; 10,00%] p=0,8155	1,00 [0,57; 1,75] p=0,9880
<p>a: Analyse-Population: Gesamtpopulation. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: 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. d: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard Modell mit Behandlung als einziger erklärenden. Ein HR > 1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Venetoclax an. Abkürzungen: <i>EORTC QLQ-C30</i>: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; MCID: Minimaler klinisch bedeutsamer Unterschied (<i>Minimal Clinically Important Difference</i>); N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: versus. Quelle: (55, 57, 59)</p>								

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

Ergebnisse für *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Verschlechterung* für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

Studie	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10								
Appetitlosigkeit								
GLOW	51/106 (48,1%)	11,14 [8,35; NA]	32/105 (30,5%)	NA [NA; NA]	2,05 [1,18; 3,56] p=0,0100	1,58 [1,10; 2,25] p=0,0127	17,50% [4,30%; 30,70%] p=0,0093	1,98 [1,27; 3,10] p=0,0027
Obstipation								
GLOW	43/106 (40,6%)	NA [14,95; NA]	37/105 (35,2%)	NA [23,89; NA]	1,25 [0,71; 2,20] p=0,4382	1,15 [0,81; 1,62] p=0,4387	5,20% [-7,80%; 18,10%] p=0,4350	1,09 [0,70; 1,70] p=0,7088
Diarrhoe								
GLOW	62/106 (58,5%)	8,41 [5,58; 11,17]	31/105 (29,5%)	NA [NA; NA]	3,50 [1,96; 6,25] p<0,0001	2,00 [1,43; 2,79] p<0,0001	29,30% [16,70%; 42,00%] p<0,0001	3,07 [1,97; 4,79] p<0,0001
Dyspnoe								
GLOW	42/106 (39,6%)	27,76 [17,15; NA]	41/105 (39,0%)	NA [16,79; NA]	1,03 [0,59; 1,81] p=0,9161	1,02 [0,73; 1,42] p=0,9150	0,70% [-12,30%; 13,70%] p=0,9150	0,95 [0,61; 1,47] p=0,8042

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

Studie	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Fatigue								
GLOW	58/106 (54,7%)	8,38 [5,62; 14,95]	48/105 (45,7%)	23,85 [8,44; NA]	1,45 [0,84; 2,48] p=0,1803	1,20 [0,92; 1,58] p=0,1840	9,30% [-4,20%; 22,80%] p=0,1782	1,45 [0,98; 2,12] p=0,0608
Finanzielle Schwierigkeiten								
GLOW	32/106 (30,2%)	NA [NA; NA]	29/105 (27,6%)	NA [NA; NA]	1,11 [0,60; 2,03] p=0,7433	1,07 [0,71; 1,63] p=0,7403	2,00% [-10,00%; 14,10%] p=0,7405	0,98 [0,59; 1,64] p=0,9460
Übelkeit und Erbrechen								
GLOW	53/106 (50,0%)	8,84 [8,28; NA]	35/105 (33,3%)	NA [21,88; NA]	1,98 [1,14; 3,46] p=0,0163	1,49 [1,07; 2,08] p=0,0180	16,40% [3,30%; 29,50%] p=0,0141	1,91 [1,24; 2,96] p=0,0036
Schmerz								
GLOW	62/106 (58,5%)	8,31 [5,45; 13,90]	64/105 (61,0%)	11,14 [5,78; 17,87]	0,90 [0,52; 1,55] p=0,6994	0,96 [0,76; 1,20] p=0,7009	-2,60% [-16,00%; 10,70%] p=0,6996	1,07 [0,75; 1,52] p=0,7220
Insomnie								
GLOW	36/106 (34,0%)	NA [14,13; NA]	49/105 (46,7%)	17,87 [13,80; NA]	0,58 [0,33; 1,01] p=0,0540	0,72 [0,52; 1,01] p=0,0560	-13,00% [-26,00%; 0,00%] p=0,0505	0,75 [0,48; 1,16] p=0,1929

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

Studie	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Anhaltende Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10								
Appetitlosigkeit								
GLOW	10/106 (9,4%)	NA [NA; NA]	11/105 (10,5%)	NA [NA; NA]	0,89 [0,37; 2,16] p=0,7916	0,90 [0,39; 2,04] p=0,7920	-1,10% [-9,30%; 7,10%] p=0,7924	0,73 [0,30; 1,73] p=0,4700
Obstipation								
GLOW	8/106 (7,5%)	NA [NA; NA]	11/105 (10,5%)	NA [NA; NA]	0,69 [0,27; 1,79] p=0,4473	0,71 [0,29; 1,73] p=0,4506	-3,00% [-10,80%; 4,70%] p=0,4440	0,53 [0,21; 1,33] p=0,1755
Diarrhoe								
GLOW	11/106 (10,4%)	32,62 [NA; NA]	6/105 (5,7%)	NA [NA; NA]	1,96 [0,69; 5,55] p=0,2003	1,86 [0,71; 4,85] p=0,2072	4,80% [-2,50%; 12,10%] p=0,1953	1,44 [0,52; 3,98] p=0,4853
Dyspnoe								
GLOW	15/106 (14,2%)	NA [NA; NA]	16/105 (15,2%)	NA [31,31; NA]	0,90 [0,42; 1,96] p=0,8006	0,92 [0,48; 1,75] p=0,7980	-1,20% [-10,60%; 8,20%] p=0,7980	0,73 [0,35; 1,52] p=0,3966
Fatigue								
GLOW	16/106 (15,1%)	NA [NA; NA]	18/105 (17,1%)	NA [NA; NA]	0,87 [0,41; 1,83] p=0,7199	0,89 [0,48; 1,65] p=0,7193	-1,80% [-11,60%; 8,00%] p=0,7186	0,69 [0,35; 1,38] p=0,2970

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

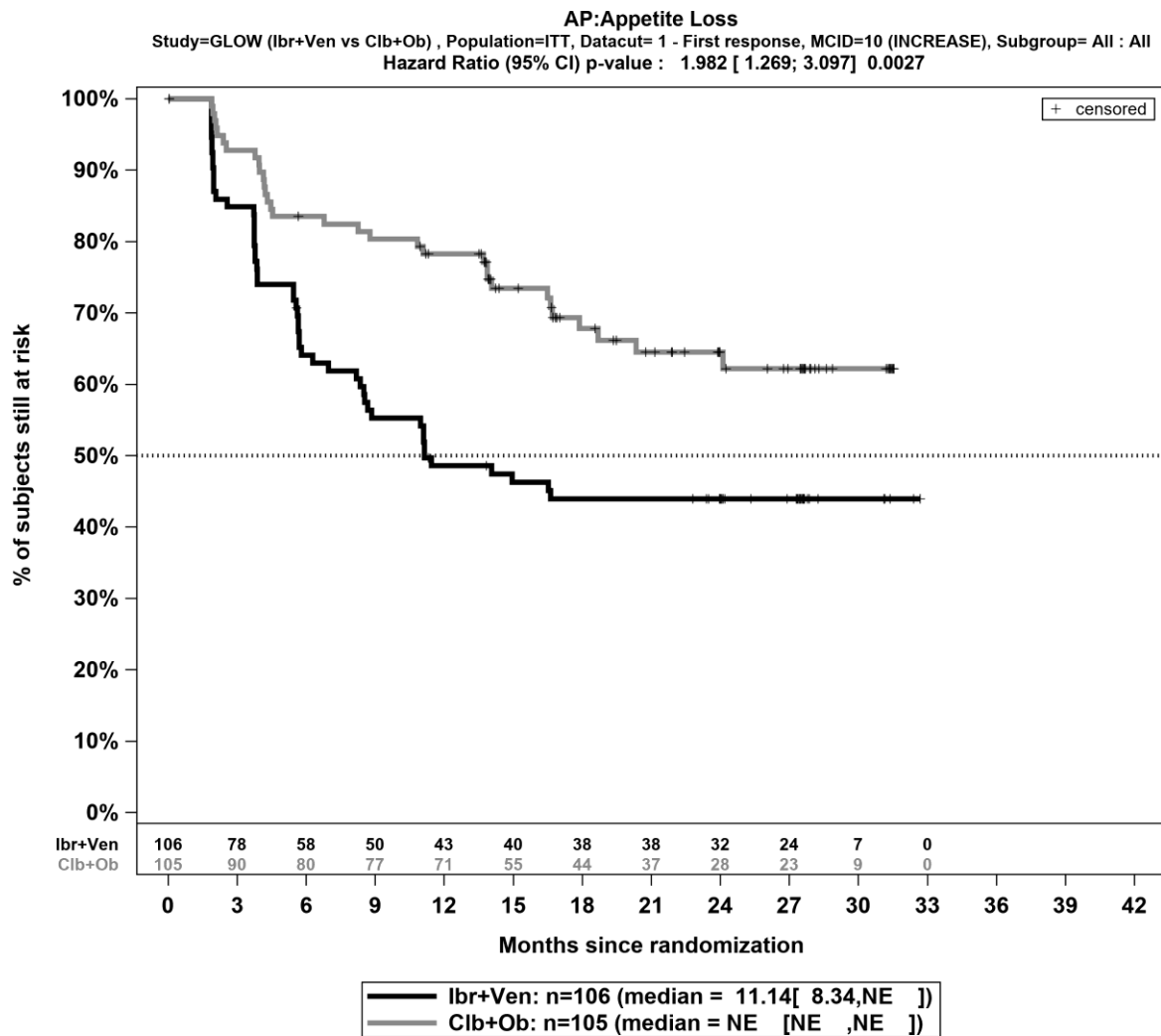
Studie	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Finanzielle Schwierigkeiten								
GLOW	11/106 (10,4%)	NA [NA; NA]	5/105 (4,8%)	NA [31,41; NA]	2,34 [0,78; 7,00] p=0,1205	2,20 [0,79; 6,13] p=0,1298	5,70% [-1,40%; 12,80%] p=0,1155	1,78 [0,59; 5,34] p=0,3033
Übelkeit und Erbrechen								
GLOW	8/106 (7,5%)	NA [31,28; NA]	9/105 (8,6%)	NA [NA; NA]	0,88 [0,33; 2,37] p=0,7987	0,89 [0,35; 2,24] p=0,7995	-1,00% [-8,30%; 6,40%] p=0,7985	0,70 [0,27; 1,85] p=0,4755
Schmerz								
GLOW	22/106 (20,8%)	NA [NA; NA]	35/105 (33,3%)	31,15 [27,83; NA]	0,54 [0,29; 1,00] p=0,0462	0,63 [0,39; 1,01] p=0,0532	-12,30% [-24,40%; -0,20%] p=0,0465	0,50 [0,29; 0,86] p=0,0128
Insomnie								
GLOW	12/106 (11,3%)	NA [NA; NA]	17/105 (16,2%)	NA [31,31; NA]	0,65 [0,30; 1,44] p=0,2938	0,69 [0,35; 1,37] p=0,2931	-5,00% [-14,40%; 4,30%] p=0,2899	0,57 [0,26; 1,25] p=0,1590
Bestätigte anhaltende Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10								
Appetitlosigkeit								
GLOW	6/106 (5,7%)	NA [NA; NA]	3/105 (2,9%)	NA [NA; NA]	1,88 [0,47; 7,58] p=0,3531	1,86 [0,49; 7,13] p=0,3632	2,60% [-2,90%; 8,10%] p=0,3572	1,69 [0,42; 6,84] p=0,4595

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

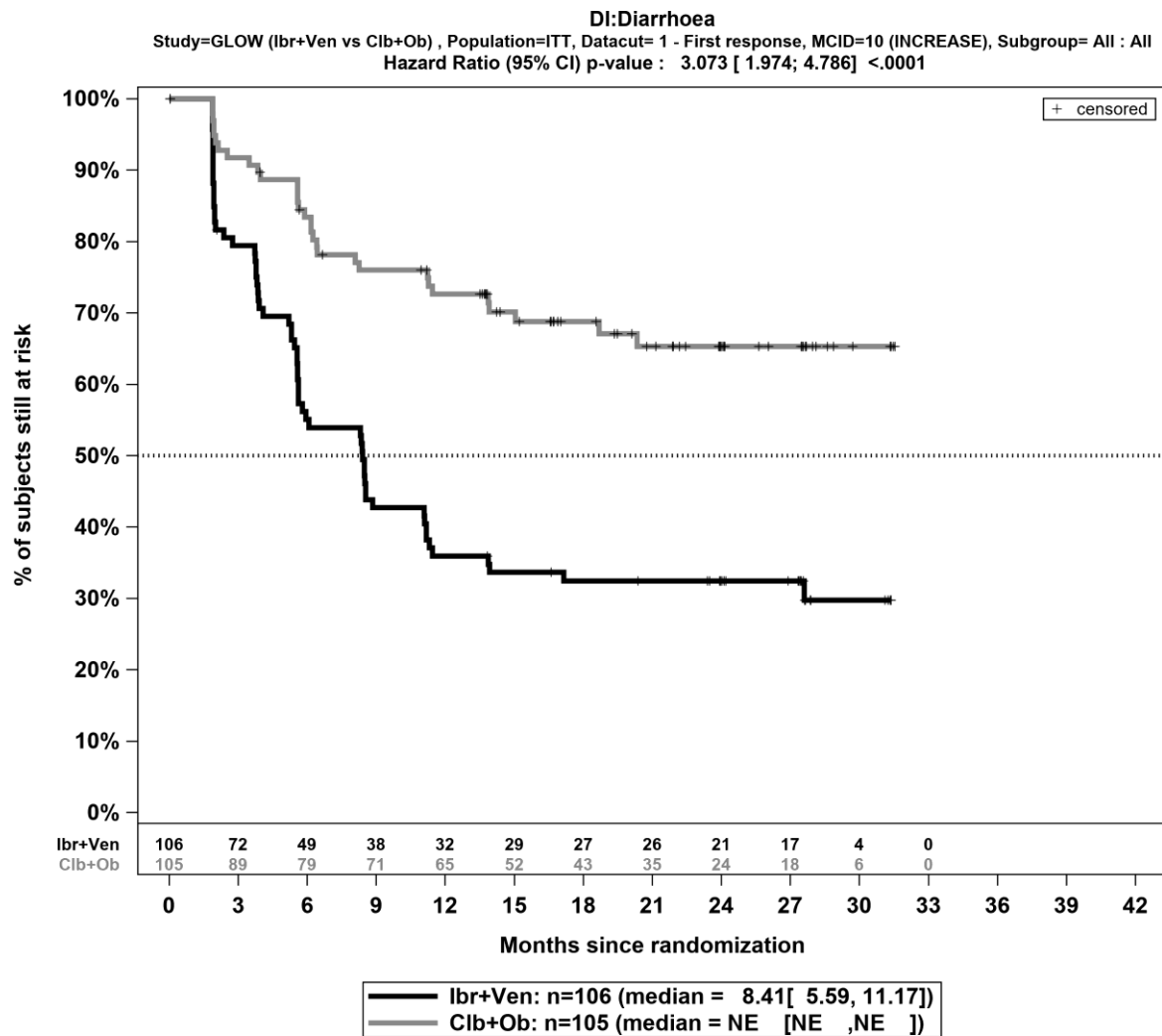
Studie	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Obstipation								
GLOW	4/106 (3,8%)	NA [NA; NA]	5/105 (4,8%)	NA [NA; NA]	0,75 [0,19; 2,91] p=0,6812	0,76 [0,20; 2,84] p=0,6806	-1,20% [-6,60%; 4,30%] p=0,6769	0,67 [0,18; 2,55] p=0,5605
Diarrhoe								
GLOW	4/106 (3,8%)	NA [NA; NA]	2/105 (1,9%)	NA [NA; NA]	2,11 [0,37; 12,04] p=0,3894	2,06 [0,38; 11,11] p=0,4008	2,00% [-2,50%; 6,40%] p=0,3876	1,85 [0,34; 10,21] p=0,4793
Dyspnoe								
GLOW	5/106 (4,7%)	NA [NA; NA]	9/105 (8,6%)	NA [NA; NA]	0,53 [0,17; 1,63] p=0,2576	0,55 [0,20; 1,55] p=0,2620	-3,90% [-10,60%; 2,80%] p=0,2573	0,44 [0,15; 1,35] p=0,1512
Fatigue								
GLOW	9/106 (8,5%)	NA [NA; NA]	11/105 (10,5%)	NA [NA; NA]	0,80 [0,32; 2,04] p=0,6417	0,82 [0,36; 1,89] p=0,6401	-1,90% [-9,70%; 6,00%] p=0,6390	0,65 [0,27; 1,59] p=0,3442
Finanzielle Schwierigkeiten								
GLOW	7/106 (6,6%)	NA [NA; NA]	3/105 (2,9%)	NA [NA; NA]	2,41 [0,60; 9,58] p=0,2023	2,31 [0,62; 8,69] p=0,2137	3,80% [-2,00%; 9,50%] p=0,1967	1,77 [0,45; 6,97] p=0,4124
Übelkeit und Erbrechen								
GLOW	2/106 (1,9%)	NA [NA; NA]	3/105 (2,9%)	NA [NA; NA]	0,68 [0,11; 4,10] p=0,6721	0,68 [0,11; 4,17] p=0,6792	-0,90% [-5,00%; 3,20%] p=0,6751	0,49 [0,08; 3,02] p=0,4426

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

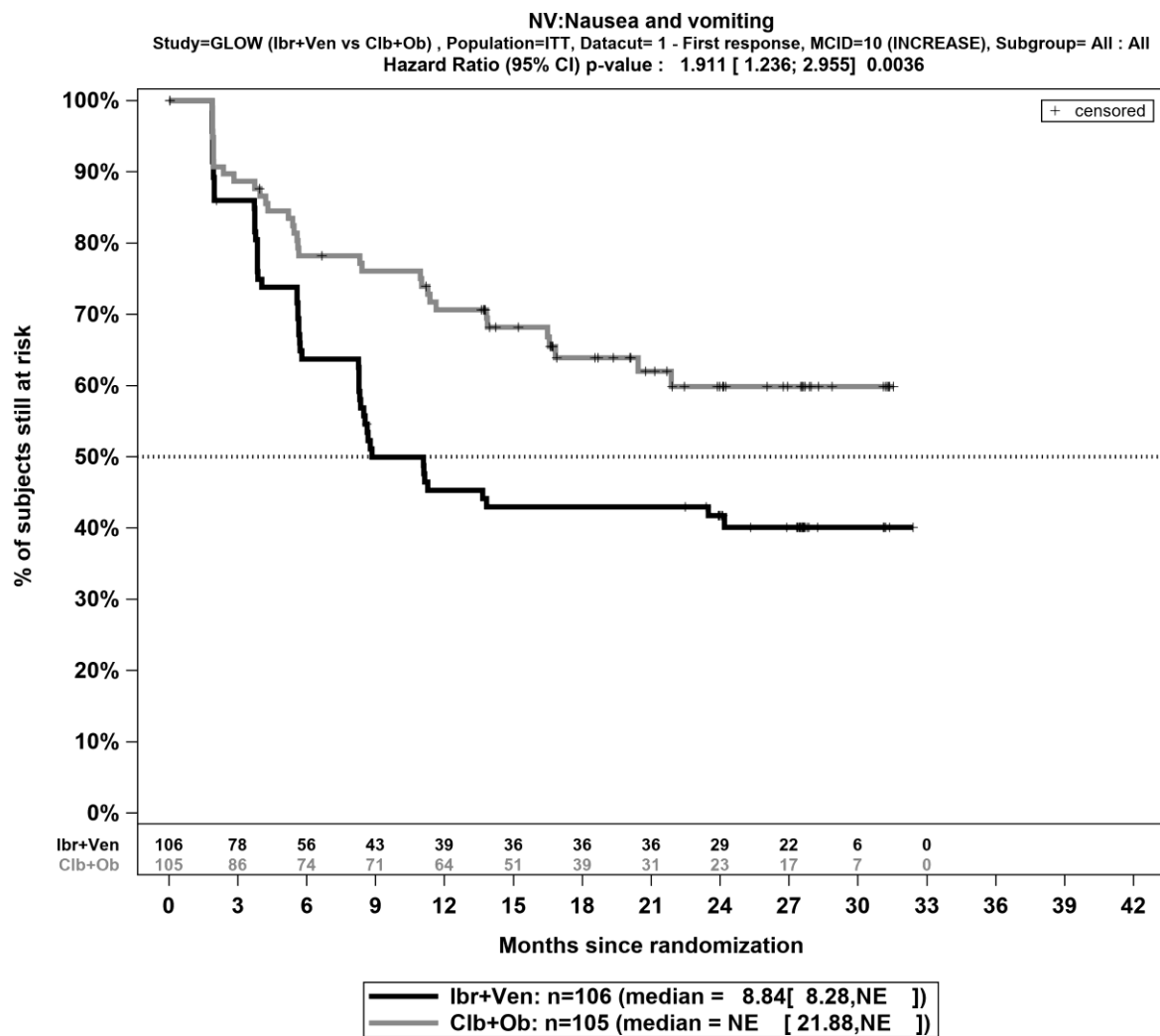
Studie	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Schmerz								
GLOW	11/106 (10,4%)	NA [NA; NA]	14/105 (13,3%)	NA [NA; NA]	0,76 [0,33; 1,75] p=0,5135	0,78 [0,37; 1,65] p=0,5159	-2,90% [-11,60%; 5,80%] p=0,5126	0,70 [0,31; 1,56] p=0,3825
Insomnie								
GLOW	6/106 (5,7%)	NA [NA; NA]	9/105 (8,6%)	NA [NA; NA]	0,64 [0,22; 1,83] p=0,3979	0,66 [0,24; 1,75] p=0,3999	-3,00% [-10,10%; 4,00%] p=0,4003	0,62 [0,21; 1,82] p=0,3853
<p>a: Analyse-Population: Gesamtpopulation. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: 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. d: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard Modell mit Behandlung als einziger erklärenden. Ein HR < 1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Venetoclax an.</p> <p>Abkürzungen: <i>EORTC QLQ-C30</i>: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; MCID: Minimaler klinisch bedeutsamer Unterschied (<i>Minimal Clinically Important Difference</i>); N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: versus.</p> <p>Quelle: (55, 57, 59)</p>								



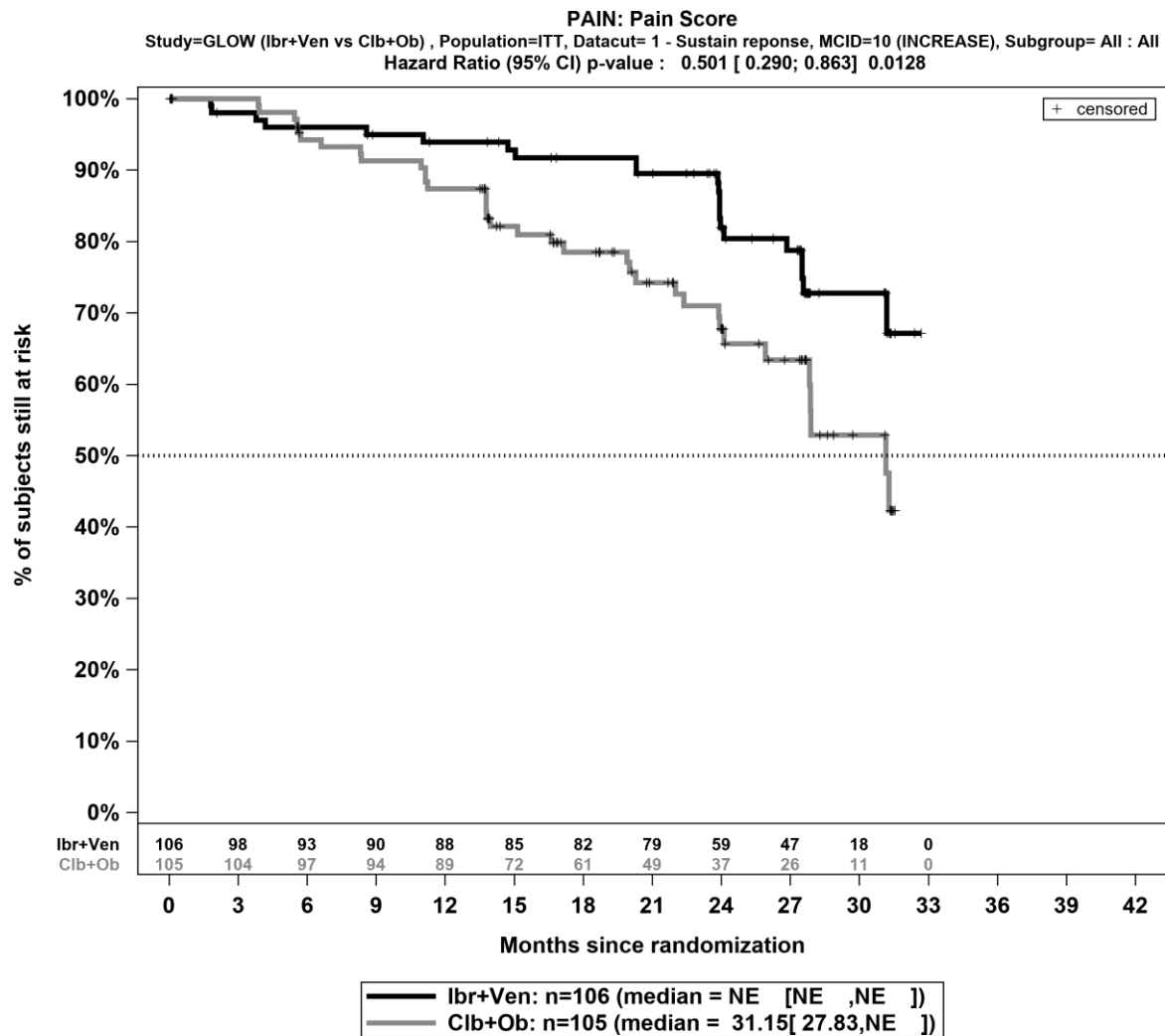
Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Appetitlosigkeit - erste Verschlechterung* \geq Schwellenwert 10 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt



Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Diarrhoe - erste Verschlechterung* \geq Schwellenwert 10 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt



Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Übelkeit und Erbrechen - erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 10* für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt



Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Schmerz - anhaltende Verschlechterung* \geq Schwellenwert 10 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität – EORTC - QLQ – C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – RCT

Rücklaufquoten für *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen* für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

Visite	<i>Compliance</i> ITT Population unter Behandlung ^a n (%)				<i>Compliance</i> ITT Population ^b n (%)			
	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab	
	Erwartet n	<i>Compliance</i> - Rate	Erwartet n	<i>Compliance</i> - Rate	Erwartet n	<i>Compliance</i> - Rate	Erwartet n	<i>Compliance</i> - Rate
Zyklus 1	106	97 (91,5%)	105	98 (93,3%)	106	97 (91,5%)	105	98 (93,3%)
Zyklus 3	103	92 (89,3%)	105	96 (91,4%)	106	92 (86,8%)	105	96 (91,4%)
Zyklus 5	100	89 (89,0%)	102	87 (85,3%)	102	89 (87,3%)	105	87 (82,9%)
Zyklus 6	99	91 (91,9%)	100	95 (95,0%)	102	91 (89,2%)	103	95 (92,2%)
Zyklus 9	95	89 (93,7%)	98	90 (91,8%)	98	89 (90,8%)	103	90 (87,4%)
Zyklus 12	93	91 (97,8%)	96	91 (94,8%)	97	91 (93,8%)	103	91 (88,3%)
Zyklus 15	92	86 (93,5%)	87	79 (90,8%)	97	86 (88,7%)	103	79 (76,7%)
Zyklus 18	91	80 (87,9%)	66	49 (74,2%)	96	80 (83,3%)	101	49 (48,5%)
Zyklus 22	89	70 (78,7%)	59	47 (79,7%)	96	70 (72,9%)	99	47 (47,5%)
Zyklus 26	89	76 (85,4%)	46	42 (91,3%)	96	76 (79,2%)	96	42 (43,8%)
Zyklus 30	66	55 (83,3%)	34	31 (91,2%)	96	55 (57,3%)	94	31 (33,0%)
Zyklus 34	20	20 (100,0%)	12	11 (91,7%)	95	20 (21,1%)	94	11 (11,7%)

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

Visite	<i>Compliance</i> ITT Population unter Behandlung ^a n (%)				<i>Compliance</i> ITT Population ^b n (%)			
	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab	
	Erwartet n	<i>Compliance</i> - Rate	Erwartet n	<i>Compliance</i> - Rate	Erwartet n	<i>Compliance</i> - Rate	Erwartet n	<i>Compliance</i> - Rate
a: Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) unter Behandlung: Alle Patienten zum jeweiligen Zeitpunkt ohne Ereignis (Krankheitsprogression, Tod oder Studienabbruch). b: Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) unter Behandlung abzüglich der zum jeweiligen Zeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer. Annahme Studienteilnehmer beantworten Fragebogen solange sie am Leben sind. Abkürzungen: <i>EORTC QLQ-C30</i> : European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; n: Anzahl gültiger Beobachtungen. Quelle: (55)								

Ergebnisse für *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Verbesserung* für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

Studie	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 10								
Allgemeiner Gesundheitszustand								
GLOW	65/106 (61,3%)	5,72 [3,88; 14,32]	59/105 (56,2%)	6,31 [5,26; 16,49]	1,25 [0,72; 2,17] p=0,4340	1,09 [0,87; 1,37] p=0,4303	5,30% [-7,90%; 18,50%] p=0,4288	1,17 [0,82; 1,67] p=0,3852

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

Studie	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Emotionale Funktion								
GLOW	48/106 (45,3%)	16,69 [5,45; NA]	53/105 (50,5%)	6,31 [4,21; NA]	0,81 [0,47; 1,39] p=0,4428	0,89 [0,67; 1,19] p=0,4427	-5,30% [-19,00%; 8,30%] p=0,4421	0,89 [0,60; 1,32] p=0,5660
Physische Funktion								
GLOW	53/106 (50,0%)	11,14 [5,72; 27,66]	58/105 (55,2%)	5,65 [3,84; 26,94]	0,81 [0,47; 1,39] p=0,4534	0,91 [0,70; 1,17] p=0,4500	-5,20% [-18,70%; 8,30%] p=0,4479	0,88 [0,60; 1,28] p=0,4953
Rollenfunktion								
GLOW	43/106 (40,6%)	NA [5,55; NA]	45/105 (42,9%)	NA [7,03; NA]	0,91 [0,52; 1,56] p=0,7217	0,94 [0,69; 1,30] p=0,7195	-2,40% [-15,80%; 10,90%] p=0,7193	1,04 [0,68; 1,59] p=0,8441
Soziale Funktion								
GLOW	30/106 (28,3%)	NA [NA; NA]	38/105 (36,2%)	NA [13,90; NA]	0,69 [0,38; 1,26] p=0,2340	0,79 [0,54; 1,16] p=0,2317	-7,50% [-19,60%; 4,70%] p=0,2280	0,74 [0,46; 1,20] p=0,2236
Kognitive Funktion								
GLOW	40/106 (37,7%)	NA [11,01; NA]	36/105 (34,3%)	NA [NA; NA]	1,16 [0,66; 2,03] p=0,6086	1,10 [0,77; 1,58] p=0,6060	3,40% [-9,60%; 16,40%] p=0,6054	1,16 [0,74; 1,83] p=0,5106

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

Studie	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Anhaltende Verbesserung ≥ Schwellenwert 10								
Allgemeiner Gesundheitszustand								
GLOW	38/106 (35,8%)	NA [27,60; NA]	29/105 (27,6%)	NA [27,63; NA]	1,47 [0,82; 2,62] p=0,2019	1,30 [0,87; 1,95] p=0,2039	8,20% [-4,30%; 20,80%] p=0,1969	1,23 [0,76; 2,01] p=0,4037
Emotionale Funktion								
GLOW	28/106 (26,4%)	NA [31,08; NA]	28/105 (26,7%)	NA [28,06; NA]	0,99 [0,54; 1,80] p=0,9682	0,99 [0,63; 1,56] p=0,9684	-0,20% [-12,40%; 11,90%] p=0,9685	0,83 [0,49; 1,42] p=0,4971
Physische Funktion								
GLOW	34/106 (32,1%)	NA [27,63; NA]	25/105 (23,8%)	NA [NA; NA]	1,51 [0,82; 2,78] p=0,1880	1,34 [0,86; 2,09] p=0,1897	8,20% [-3,80%; 20,20%] p=0,1824	1,15 [0,68; 1,95] p=0,5945
Rollenfunktion								
GLOW	29/106 (27,4%)	NA [NA; NA]	21/105 (20,0%)	NA [NA; NA]	1,51 [0,79; 2,87] p=0,2133	1,37 [0,83; 2,25] p=0,2146	7,30% [-4,10%; 18,70%] p=0,2072	1,28 [0,73; 2,26] p=0,3867

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

Studie	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Soziale Funktion								
GLOW	19/106 (17,9%)	NA [NA; NA]	21/105 (20,0%)	NA [31,21; NA]	0,89 [0,44; 1,80] p=0,7510	0,92 [0,53; 1,58] p=0,7496	-1,70% [-12,00%; 8,70%] p=0,7491	0,80 [0,42; 1,50] p=0,4843
Kognitive Funktion								
GLOW	23/106 (21,7%)	NA [NA; NA]	19/105 (18,1%)	NA [NA; NA]	1,26 [0,64; 2,47] p=0,5096	1,21 [0,69; 2,09] p=0,5091	3,70% [-7,20%; 14,50%] p=0,5061	1,08 [0,58; 2,00] p=0,8095
Bestätigte anhaltende Verbesserung ≥ Schwellenwert 10								
Allgemeiner Gesundheitszustand								
GLOW	28/106 (26,4%)	NA [NA; NA]	22/105 (21,0%)	NA [NA; NA]	1,38 [0,72; 2,62] p=0,3334	1,27 [0,78; 2,07] p=0,3322	5,70% [-5,70%; 17,10%] p=0,3279	1,30 [0,74; 2,27] p=0,3621
Emotionale Funktion								
GLOW	18/106 (17,0%)	NA [NA; NA]	26/105 (24,8%)	NA [NA; NA]	0,63 [0,32; 1,22] p=0,1645	0,69 [0,40; 1,17] p=0,1698	-7,80% [-18,80%; 3,20%] p=0,1656	0,62 [0,34; 1,14] p=0,1243

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

Studie	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Physische Funktion								
GLOW	24/106 (22,6%)	NA [NA; NA]	21/105 (20,0%)	NA [NA; NA]	1,18 [0,61; 2,30] p=0,6299	1,14 [0,68; 1,91] p=0,6269	2,70% [-8,20%; 13,70%] p=0,6253	1,08 [0,60; 1,94] p=0,8063
Rollenfunktion								
GLOW	24/106 (22,6%)	NA [NA; NA]	17/105 (16,2%)	NA [NA; NA]	1,54 [0,77; 3,08] p=0,2287	1,41 [0,81; 2,47] p=0,2284	6,60% [-4,00%; 17,20%] p=0,2212	1,36 [0,73; 2,54] p=0,3340
Soziale Funktion								
GLOW	13/106 (12,3%)	NA [NA; NA]	19/105 (18,1%)	NA [NA; NA]	0,64 [0,29; 1,39] p=0,2623	0,69 [0,37; 1,31] p=0,2620	-5,50% [-15,00%; 4,00%] p=0,2563	0,69 [0,34; 1,39] p=0,2962
Kognitive Funktion								
GLOW	17/106 (16,0%)	NA [NA; NA]	12/105 (11,4%)	NA [NA; NA]	1,50 [0,67; 3,35] p=0,3294	1,41 [0,71; 2,80] p=0,3285	4,60% [-4,50%; 13,80%] p=0,3220	1,40 [0,67; 2,94] p=0,3703

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

Studie	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
<p>a: Analyse-Population: Gesamtpopulation. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: 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. d: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variable. Ein HR > 1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Venetoclax an.</p> <p>Abkürzungen: <i>EORTC QLQ-C30</i>: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; MCID: Minimaler klinisch bedeutsamer Unterschied (<i>Minimal Clinically Important Difference</i>); N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: versus.</p> <p>Quelle: (55, 57, 59)</p>								

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

Ergebnisse für *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Verschlechterung* für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

Studie	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10								
Allgemeiner Gesundheitszustand								
GLOW	47/106 (44,3%)	16,89 [8,38; NA]	47/105 (44,8%)	22,90 [13,86; NA]	0,98 [0,57; 1,70] p=0,9524	0,99 [0,73; 1,34] p=0,9519	-0,40% [-13,70%; 12,90%] p=0,9519	1,09 [0,73; 1,64] p=0,6744
Emotionale Funktion								
GLOW	38/106 (35,8%)	NA [17,31; NA]	36/105 (34,3%)	NA [24,15; NA]	1,07 [0,61; 1,87] p=0,8209	1,04 [0,72; 1,52] p=0,8225	1,50% [-11,50%; 14,50%] p=0,8218	1,06 [0,67; 1,69] p=0,7937
Physische Funktion								
GLOW	36/106 (34,0%)	NA [26,91; NA]	43/105 (41,0%)	31,28 [14,29; NA]	0,75 [0,43; 1,31] p=0,3124	0,83 [0,59; 1,19] p=0,3142	-6,70% [-19,70%; 6,30%] p=0,3107	0,83 [0,53; 1,30] p=0,4103
Rollenfunktion								
GLOW	57/106 (53,8%)	11,11 [6,28; 14,95]	64/105 (61,0%)	10,94 [5,62; 16,69]	0,75 [0,43; 1,29] p=0,3006	0,88 [0,70; 1,12] p=0,2982	-7,10% [-20,40%; 6,20%] p=0,2952	0,92 [0,64; 1,31] p=0,6425

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

Studie	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Soziale Funktion								
GLOW	55/106 (51,9%)	11,11 [8,35; 23,79]	54/105 (51,4%)	17,87 [11,07; 25,30]	1,01 [0,60; 1,73] p=0,9557	1,01 [0,77; 1,31] p=0,9559	0,40% [-13,30%; 14,10%] p=0,9558	1,11 [0,76; 1,62] p=0,5873
Kognitive Funktion								
GLOW	54/106 (50,9%)	11,07 [5,95; 24,05]	50/105 (47,6%)	16,66 [7,16; NA]	1,14 [0,67; 1,94] p=0,6382	1,07 [0,81; 1,41] p=0,6421	3,30% [-10,40%; 16,90%] p=0,6400	1,17 [0,79; 1,72] p=0,4390
Anhaltende Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10								
Allgemeiner Gesundheitszustand								
GLOW	11/106 (10,4%)	NA [31,28; NA]	15/105 (14,3%)	NA [NA; NA]	0,71 [0,31; 1,61] p=0,4092	0,73 [0,35; 1,55] p=0,4151	-3,80% [-12,80%; 5,20%] p=0,4108	0,50 [0,23; 1,11] p=0,0868
Emotionale Funktion								
GLOW	8/106 (7,5%)	NA [NA; NA]	15/105 (14,3%)	NA [31,31; NA]	0,49 [0,20; 1,22] p=0,1121	0,52 [0,23; 1,21] p=0,1275	-6,80% [-15,30%; 1,70%] p=0,1148	0,41 [0,17; 1,01] p=0,0516
Physische Funktion								
GLOW	15/106 (14,2%)	NA [31,47; NA]	16/105 (15,2%)	NA [31,28; NA]	0,93 [0,44; 1,98] p=0,8467	0,94 [0,49; 1,81] p=0,8487	-0,90% [-10,60%; 8,70%] p=0,8487	0,74 [0,35; 1,56] p=0,4306

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

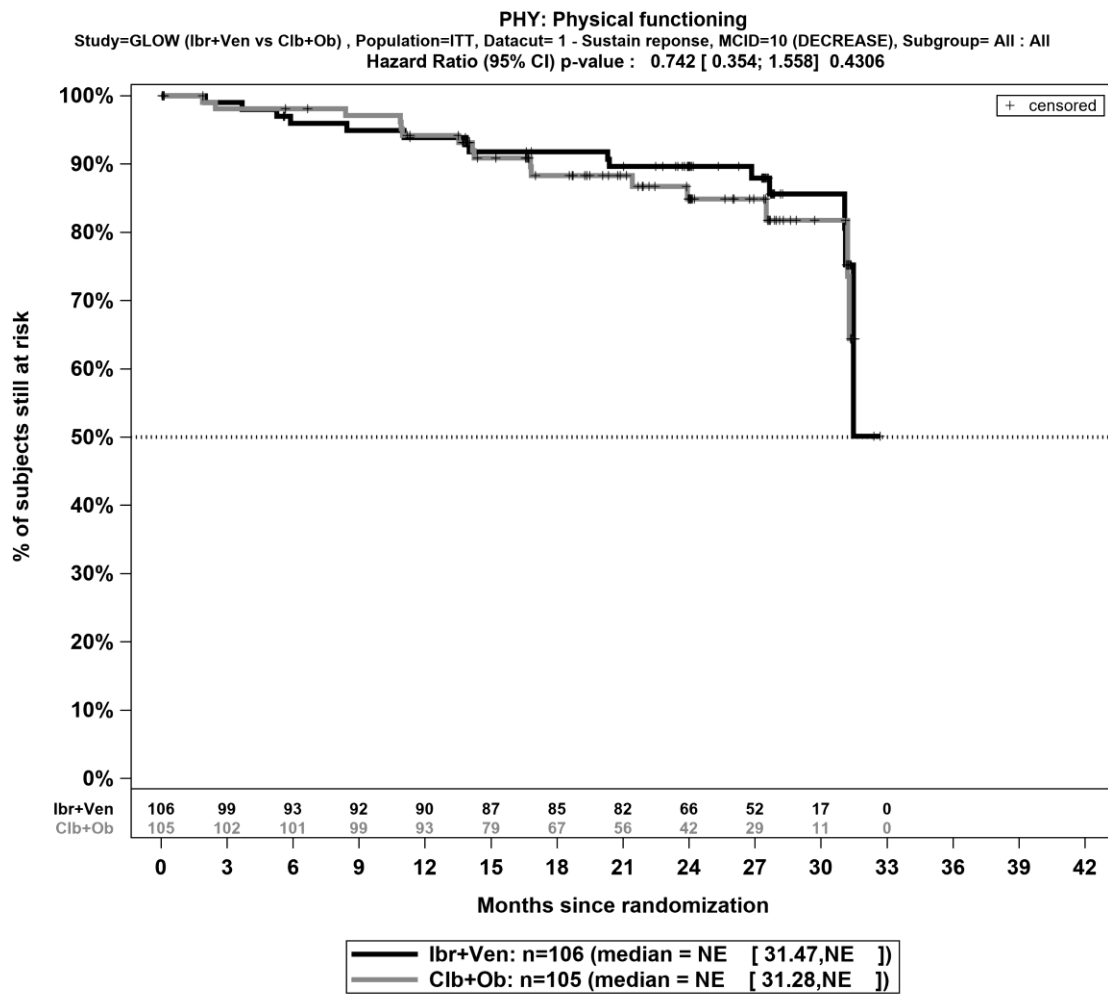
Studie	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Rollenfunktion								
GLOW	20/106 (18,9%)	NA [31,18; NA]	30/105 (28,6%)	NA [27,83; NA]	0,59 [0,31; 1,12] p=0,1026	0,66 [0,40; 1,09] p=0,1084	-9,70% [-21,30%; 1,90%] p=0,1023	0,54 [0,30; 0,96] p=0,0372
Soziale Funktion								
GLOW	17/106 (16,0%)	NA [NA; NA]	24/105 (22,9%)	31,41 [28,06; NA]	0,65 [0,33; 1,30] p=0,2236	0,70 [0,40; 1,24] p=0,2250	-6,70% [-17,40%; 4,00%] p=0,2184	0,58 [0,31; 1,09] p=0,0887
Kognitive Funktion								
GLOW	24/106 (22,6%)	NA [NA; NA]	29/105 (27,6%)	31,41 [28,06; NA]	0,77 [0,41; 1,43] p=0,4056	0,82 [0,51; 1,31] p=0,4057	-5,00% [-16,60%; 6,70%] p=0,4015	0,58 [0,34; 1,02] p=0,0579
Bestätigte anhaltende Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10								
Allgemeiner Gesundheitszustand								
GLOW	5/106 (4,7%)	NA [NA; NA]	9/105 (8,6%)	NA [NA; NA]	0,54 [0,17; 1,65] p=0,2710	0,55 [0,19; 1,63] p=0,2808	-3,80% [-10,60%; 3,00%] p=0,2696	0,40 [0,13; 1,23] p=0,1103
Emotionale Funktion								
GLOW	6/106 (5,7%)	NA [NA; NA]	8/105 (7,6%)	NA [NA; NA]	0,71 [0,23; 2,17] p=0,5478	0,73 [0,26; 2,06] p=0,5525	-2,00% [-8,70%; 4,60%] p=0,5478	0,63 [0,22; 1,84] p=0,4015

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

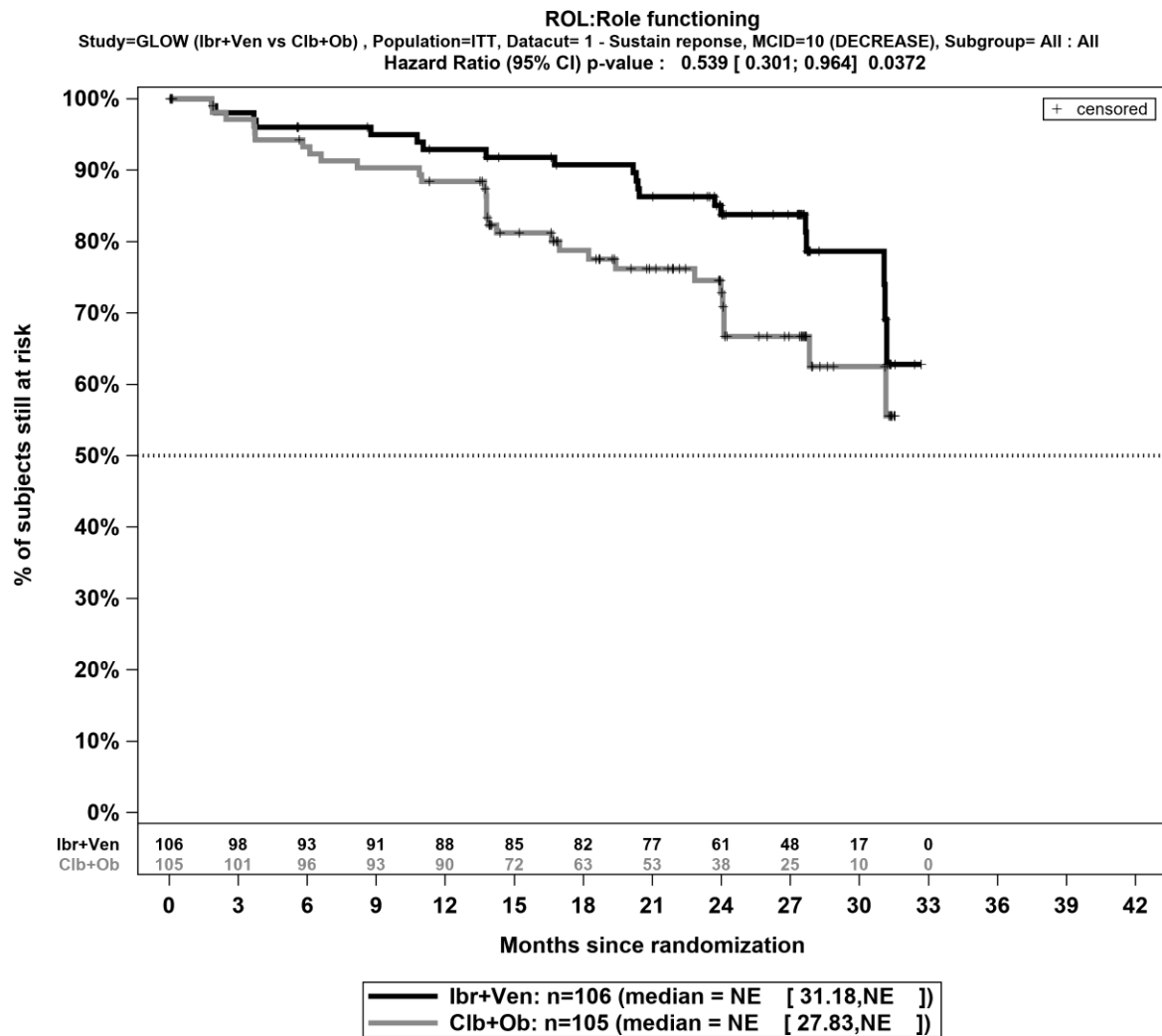
Studie	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Physische Funktion								
GLOW	10/106 (9,4%)	NA [NA; NA]	8/105 (7,6%)	NA [NA; NA]	1,29 [0,49; 3,41] p=0,6064	1,26 [0,52; 3,10] p=0,6090	2,00% [-5,50%; 9,50%] p=0,6065	1,26 [0,49; 3,20] p=0,6304
Rollenfunktion								
GLOW	13/106 (12,3%)	NA [NA; NA]	20/105 (19,0%)	NA [NA; NA]	0,60 [0,28; 1,28] p=0,1838	0,65 [0,34; 1,24] p=0,1893	-6,70% [-16,50%; 3,10%] p=0,1824	0,57 [0,28; 1,15] p=0,1166
Soziale Funktion								
GLOW	11/106 (10,4%)	NA [NA; NA]	11/105 (10,5%)	NA [NA; NA]	0,99 [0,41; 2,41] p=0,9838	0,99 [0,45; 2,18] p=0,9837	-0,10% [-8,30%; 8,10%] p=0,9837	0,85 [0,36; 1,97] p=0,6990
Kognitive Funktion								
GLOW	17/106 (16,0%)	NA [NA; NA]	20/105 (19,0%)	NA [NA; NA]	0,81 [0,39; 1,66] p=0,5632	0,84 [0,47; 1,51] p=0,5608	-3,00% [-13,20%; 7,20%] p=0,5589	0,67 [0,35; 1,30] p=0,2382

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

Studie	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
<p>a: Analyse-Population: Gesamtpopulation. b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: 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. d: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variable. Ein HR < 1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Venetoclax an. Abkürzungen: <i>EORTC QLQ-C30</i>: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; MCID: Minimaler klinisch bedeutsamer Unterschied (<i>Minimal Clinically Important Difference</i>); N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; NA: Nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; vs.: versus. Quelle: (55, 57, 59)</p>								



Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Physische Funktion - anhaltende Verschlechterung* \geq Schwelldwert 10 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt



Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt *Rollenfunktion - anhaltende Verschlechterung* \geq Schwellenwert 10 für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

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

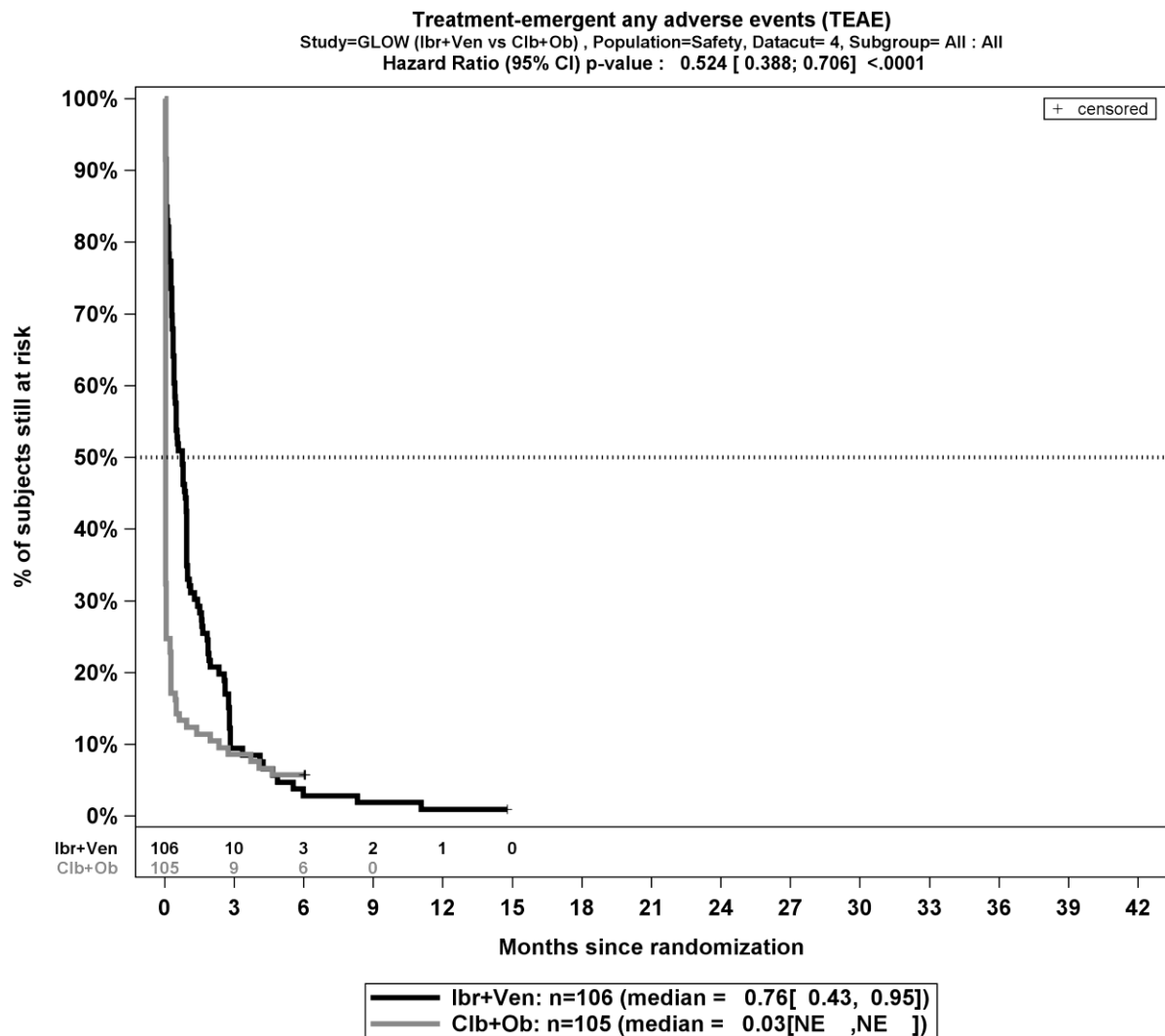
Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse – Gesamtrate – RCT

Ergebnisse für *unerwünschte Ereignisse* für die Gesamtrate aus RCT für die Gesamtpopulation mit dem zu bewertenden Arzneimittel,
4. Datenschnitt

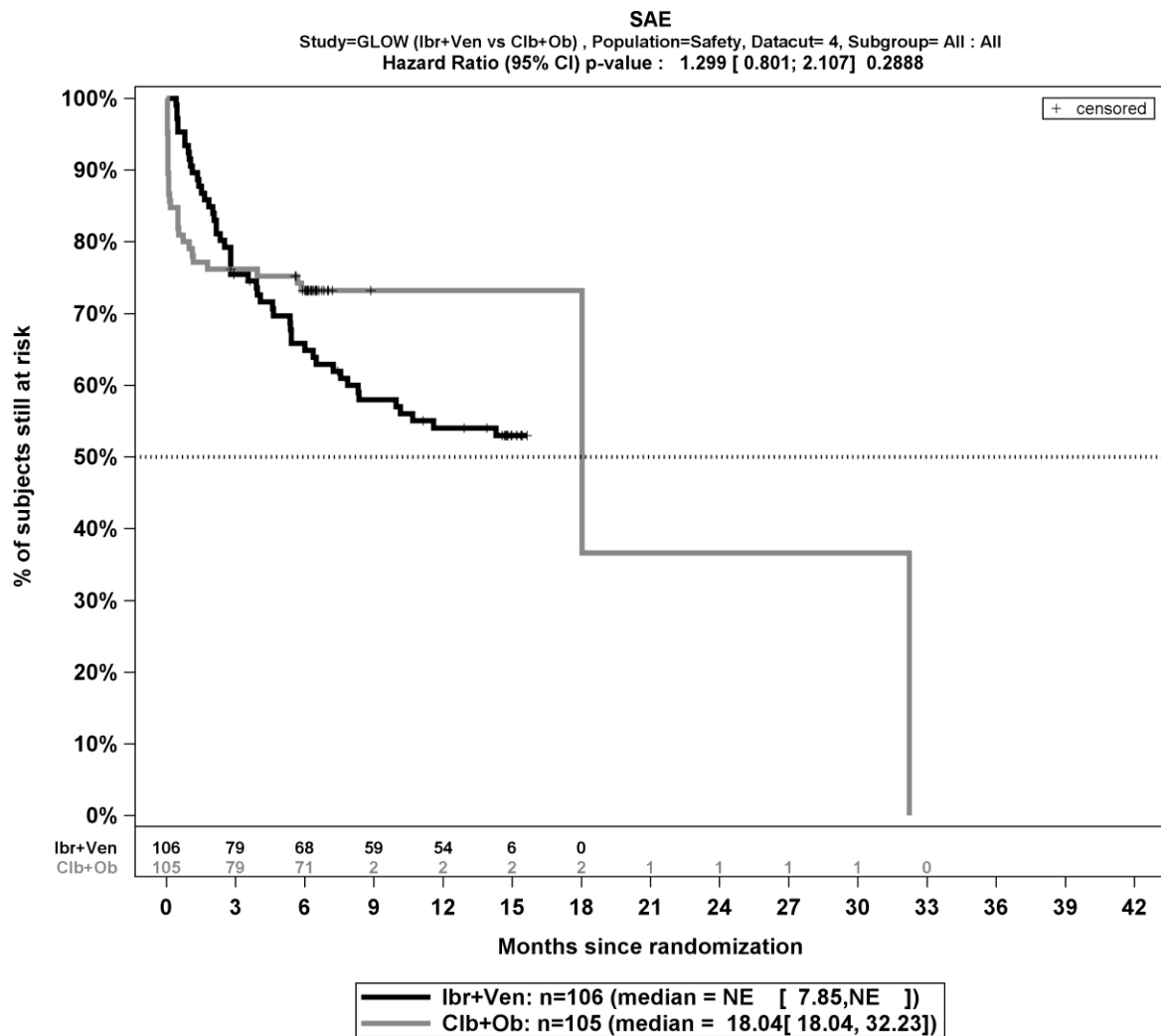
Studie	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Jegliche unerwünschten Ereignisse								
GLOW	105/106 (99,1%)	0,76 [0,43; 0,95]	99/105 (94,3%)	0,03 [NA; NA]	6,07 [0,73; 50,17] p=0,0558	1,05 [1,00; 1,10] p=0,0595	4,70% [-0,10%; 9,50%] p=0,0556	0,52 [0,39; 0,71] p<0,0001
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse								
GLOW	49/106 (46,2%)	NA [7,85; NA]	30/105 (28,6%)	18,04 [18,04; 32,23]	2,07 [1,19; 3,62] p=0,0089	1,62 [1,11; 2,37] p=0,0119	17,70% [4,50%; 30,80%] p=0,0084	1,30 [0,80; 2,11] p=0,2888
Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3)								
GLOW	80/106 (75,5%)	3,98 [3,06; 5,06]	73/105 (69,5%)	0,95 [0,26; 3,38]	1,35 [0,73; 2,48] p=0,3437	1,08 [0,92; 1,28] p=0,3418	5,80% [-6,10%; 17,80%] p=0,3386	0,67 [0,48; 0,93] p=0,0171
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führen								
GLOW	22/106 (20,8%)	NA [NA; NA]	8/105 (7,6%)	NA [NA; NA]	3,18 [1,34; 7,51] p=0,0062	2,72 [1,26; 5,84] p=0,0104	13,10% [3,80%; 22,30%] p=0,0055	1,72 [0,71; 4,13] p=0,2265

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

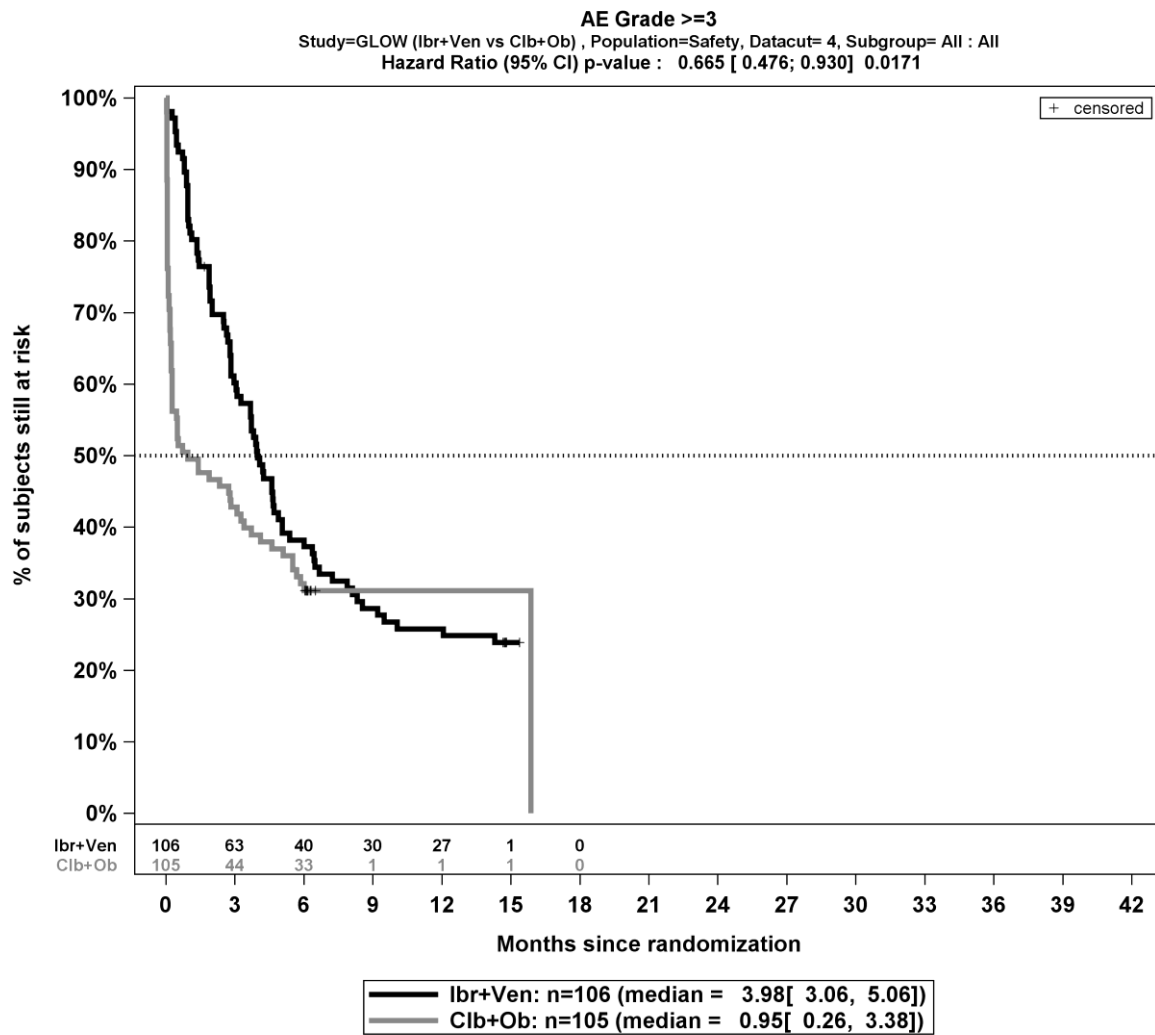
Studie	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
<p>a: Analyse-Population: Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status).</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: 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.</p> <p>d: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen. Ein HR < 1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Venetoclax an.</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus.</p> <p>Quelle: (51)</p>								



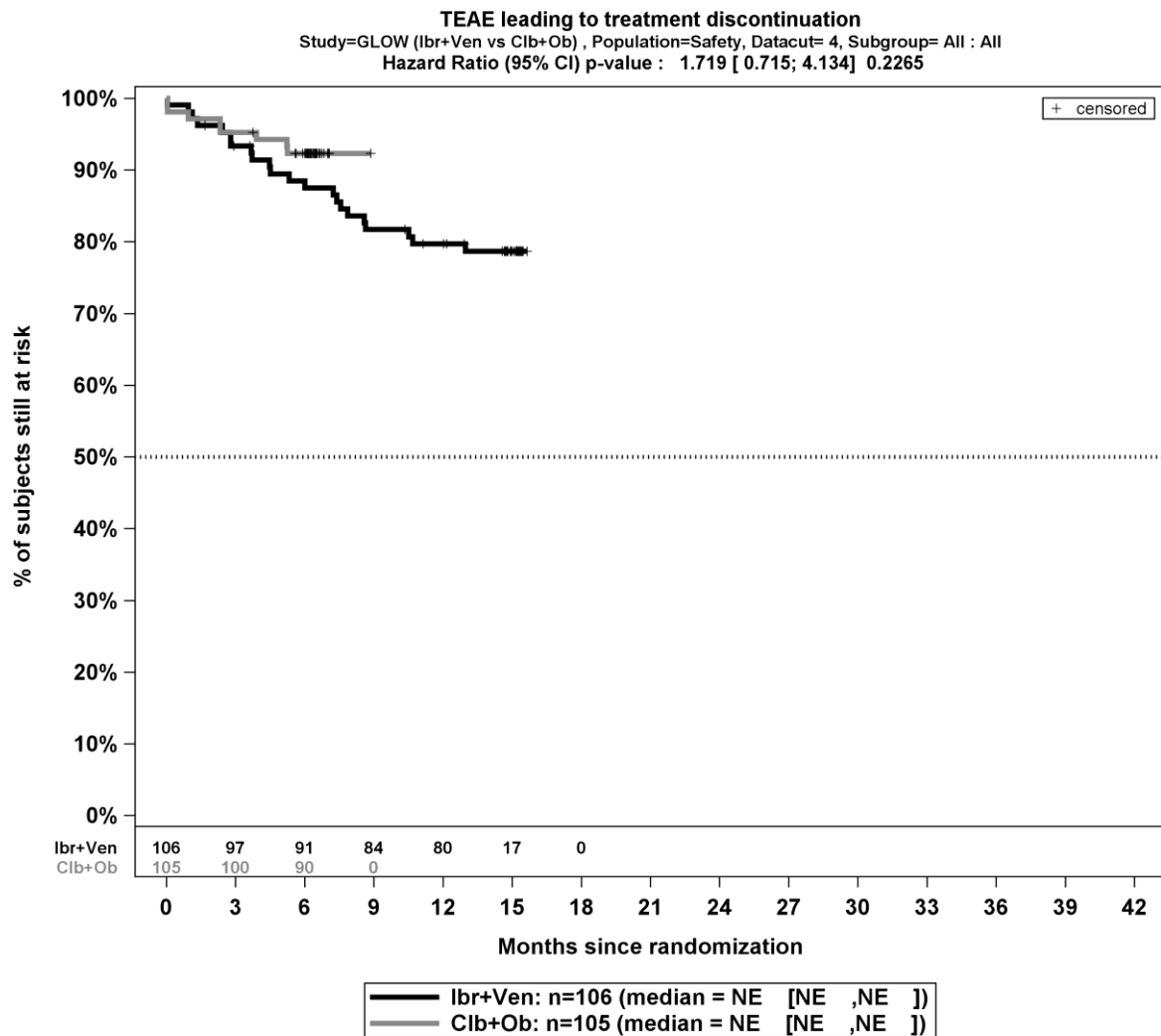
Kaplan-Meier-Kurven für *jegliche unerwünschten Ereignisse* für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt



Kaplan-Meier-Kurven für *schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt



Kaplan-Meier-Kurven für *schwere UE \geq CTCAE Grad 3* für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt



Kaplan-Meier-Kurven für *unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führen* für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt

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

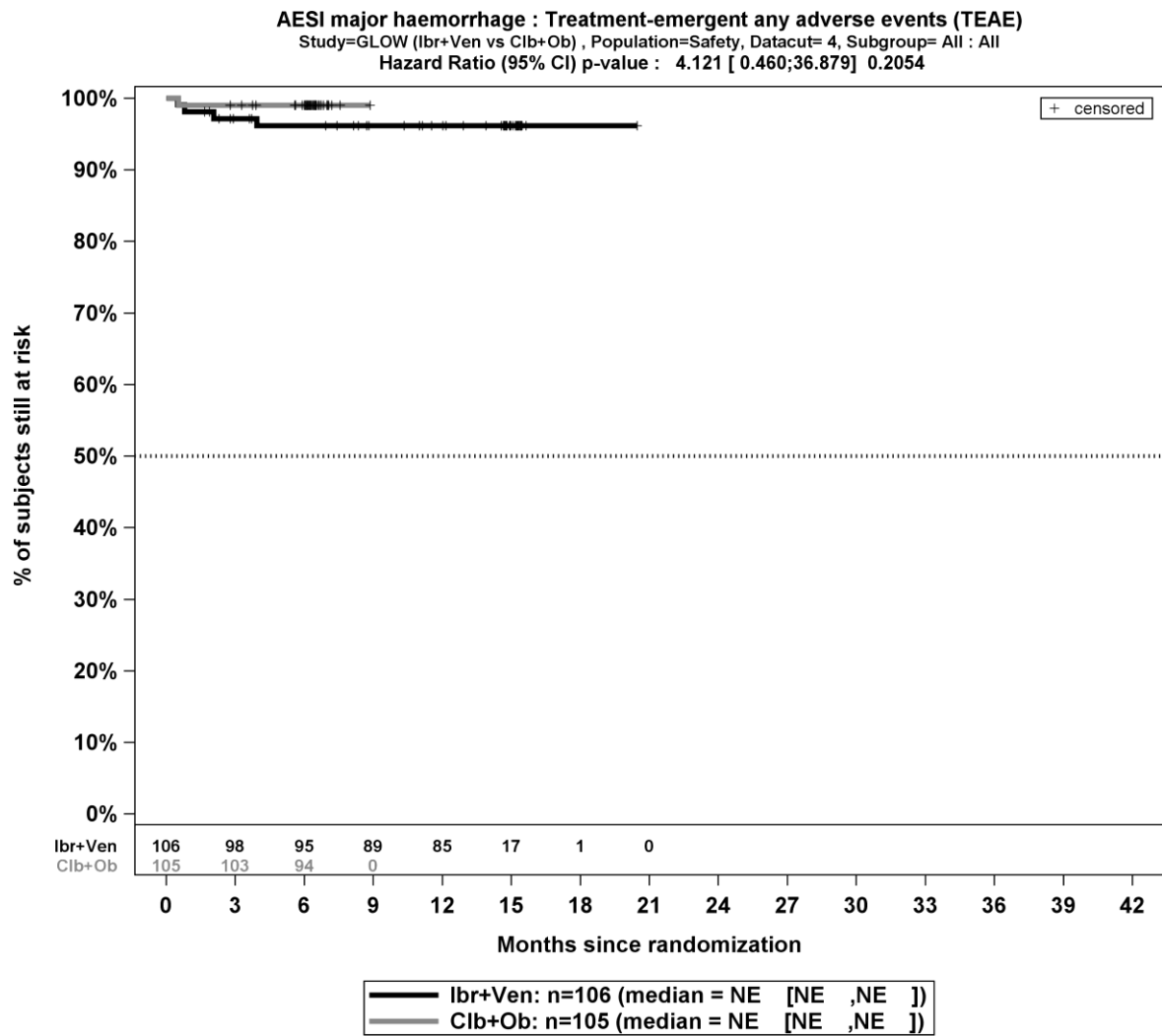
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Blutungen - RCT

Ergebnisse für *unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Blutungen* für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt

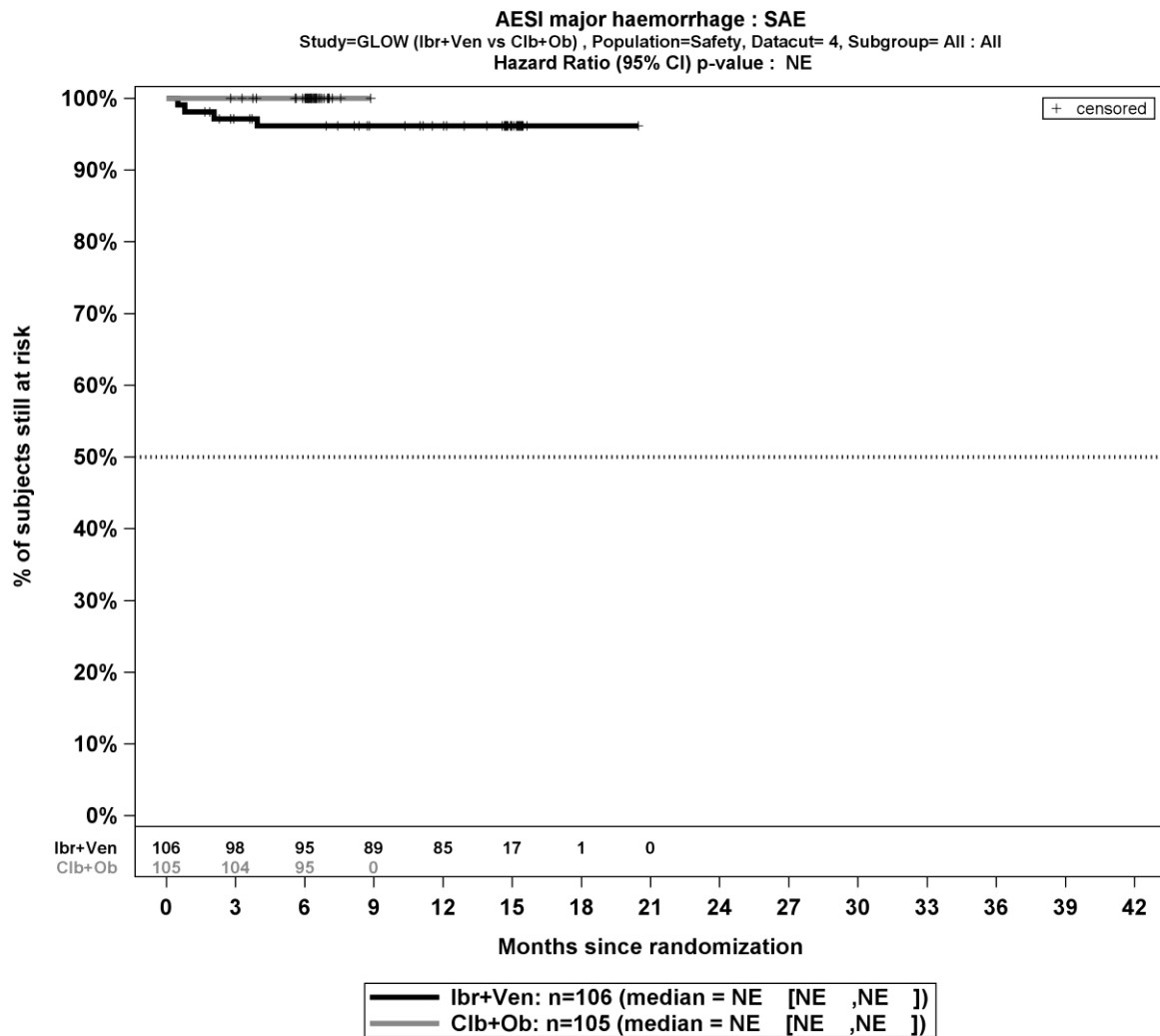
Studie	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Jegliche unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Blutungen								
GLOW	4/106 (3,8%)	NA [NA; NA]	1/105 (1,0%)	NA [NA; NA]	4,10 [0,46; 36,68] p=0,1734	4,02 [0,46; 35,39] p=0,2095	2,90% [-1,20%; 7,00%] p=0,1709	4,12 [0,46; 36,88] p=0,2054
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Blutungen								
GLOW	4/106 (3,8%)	NA [NA; NA]	0/105 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	3,80% [0,20%; 7,50%] p=0,0403	NA [NA; NA] NA
Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3) von besonderem Interesse: Schwere Blutungen								
GLOW	4/106 (3,8%)	NA [NA; NA]	1/105 (1,0%)	NA [NA; NA]	4,10 [0,46; 36,68] p=0,1734	4,02 [0,46; 35,39] p=0,2095	2,90% [-1,20%; 7,00%] p=0,1709	4,12 [0,46; 36,88] p=0,2054
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Blutungen, die zum Abbruch der Studienmedikation führen								
GLOW	0/106 (0,0%)	NA [NA; NA]	0/105 (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

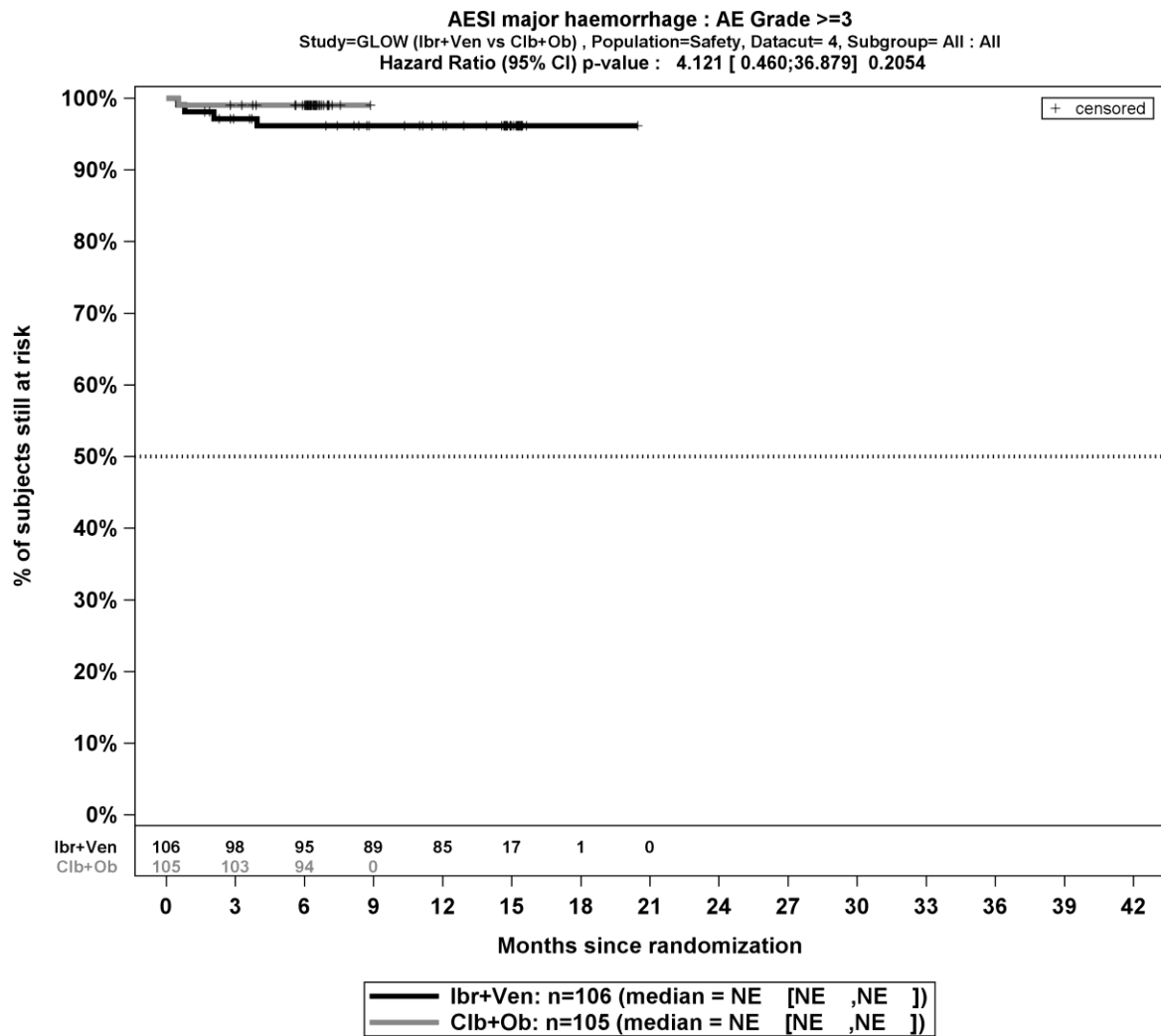
Studie	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
<p>a: Analyse-Population: Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status). b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: 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. d: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen. Ein HR < 1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Venetoclax an.</p> <p>Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus.</p> <p>Quelle: (51)</p>								



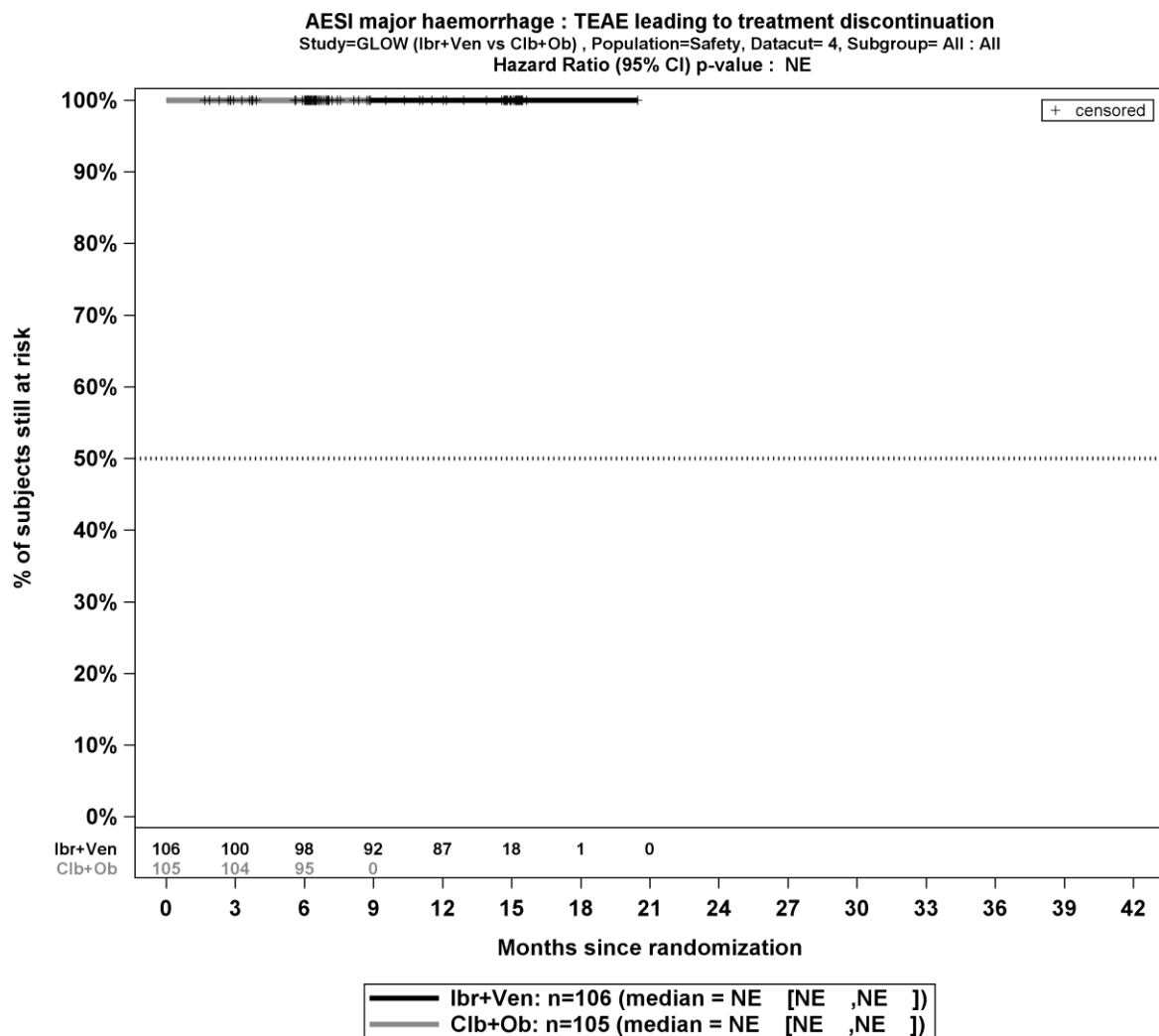
Kaplan-Meier-Kurven für *jegliche unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Blutungen* für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt



Kaplan-Meier-Kurven für *schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Blutungen* für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt



Kaplan-Meier-Kurven für *schwere UE ≥ CTCAE Grad 3 von besonderem Interesse: Schwere Blutungen* für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt



Kaplan-Meier-Kurven für *unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Schwere Blutungen, die zum Abbruch der Studienmedikation führen* für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt

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

Unerwünschte Ereignisse – Detaildarstellung der primären SOC und der jeweiligen PT – RCT**Jegliche unerwünschten Ereignisse**

Detaildarstellung *jeglicher unerwünschten Ereignisse* mit einer Häufigkeit $\geq 10\%$ und zusätzlich bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm nach SOC und PT für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt

	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts								
Gesamte SOC	71/106 (67,0%)	3,94 [2,60; 5,58]	43/105 (41,0%)	NA [4,67; NA]	2,85 [1,64; 4,97] p=0,0002	1,64 [1,25; 2,15] p=0,0003	26,10% [13,00%; 39,30%] p=0,0001	1,46 [0,99; 2,16] p=0,0576
Diarrhö	54/106 (50,9%)	11,76 [5,55; NA]	13/105 (12,4%)	NA [NA; NA]	7,55 [3,73; 15,31] p<0,0001	4,11 [2,40; 7,06] p<0,0001	38,50% [27,20%; 49,90%] p<0,0001	3,85 [2,06; 7,20] p<0,0001
Übelkeit	28/106 (26,4%)	NA [NA; NA]	27/105 (25,7%)	NA [NA; NA]	1,04 [0,56; 1,92] p=0,9087	1,03 [0,65; 1,63] p=0,9087	0,70% [-11,20%; 12,60%] p=0,9082	0,79 [0,45; 1,36] p=0,3924
Erbrechen	15/106 (14,2%)	NA [NA; NA]	14/105 (13,3%)	NA [NA; NA]	1,07 [0,48; 2,38] p=0,8764	1,05 [0,54; 2,06] p=0,8748	0,70% [-8,40%; 9,80%] p=0,8742	0,46 [0,19; 1,13] p=0,0908
Obstipation	11/106 (10,4%)	NA [NA; NA]	7/105 (6,7%)	NA [NA; NA]	1,61 [0,61; 4,28] p=0,3356	1,56 [0,62; 3,94] p=0,3413	3,70% [-3,90%; 11,40%] p=0,3341	1,34 [0,50; 3,59] p=0,5656
Dyspepsie	10/106 (9,4%)	NA [NA; NA]	3/105 (2,9%)	NA [NA; NA]	3,50 [0,96; 12,81] p=0,0469	3,34 [0,93; 12,01] p=0,0647	6,60% [0,20%; 13,10%] p=0,0448	3,13 [0,85; 11,57] p=0,0867
Infektionen und parasitäre Erkrankungen								
Gesamte SOC	64/106 (60,4%)	6,01 [3,98; 11,07]	51/105 (48,6%)	6,37 [4,50; 16,89]	1,61 [0,93; 2,78] p=0,0878	1,24 [0,97; 1,59] p=0,0891	11,70% [-1,60%; 25,10%] p=0,0853	1,08 [0,74; 1,60] p=0,6786

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

	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Harnwegsinfektion	17/106 (16,0%)	NA [NA; NA]	5/105 (4,8%)	NA [NA; NA]	3,95 [1,39; 11,21] p=0,0067	3,40 [1,31; 8,80] p=0,0117	11,40% [3,40%; 19,50%] p=0,0055	2,26 [0,79; 6,49] p=0,1299
Infektion der oberen Atemwege	13/106 (12,3%)	NA [NA; NA]	14/105 (13,3%)	13,50 [13,50; 14,55]	0,89 [0,39; 2,02] p=0,7802	0,91 [0,45; 1,80] p=0,7771	-1,30% [-10,20%; 7,60%] p=0,7778	0,60 [0,26; 1,41] p=0,2427
Pneumonie	11/106 (10,4%)	NA [NA; NA]	10/105 (9,5%)	10,41 [NA; NA]	1,10 [0,44; 2,74] p=0,8368	1,09 [0,48; 2,47] p=0,8355	0,90% [-7,20%; 8,90%] p=0,8346	0,62 [0,23; 1,68] p=0,3445
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems								
Gesamte SOC	56/106 (52,8%)	9,20 [5,65; NA]	72/105 (68,6%)	2,43 [0,49; 3,78]	0,51 [0,29; 0,90] p=0,0207	0,77 [0,62; 0,96] p=0,0214	-15,70% [-28,80%; -2,70%] p=0,0178	0,41 [0,28; 0,60] p<0,0001
Neutropenie	36/106 (34,0%)	NA [NA; NA]	56/105 (53,3%)	5,52 [3,71; 16,39]	0,44 [0,25; 0,78] p=0,0047	0,64 [0,47; 0,88] p=0,0053	-19,30% [-32,20%; -6,30%] p=0,0036	0,33 [0,21; 0,53] p<0,0001
Anämie	19/106 (17,9%)	NA [NA; NA]	19/105 (18,1%)	NA [NA; NA]	0,99 [0,49; 1,99] p=0,9755	0,99 [0,55; 1,78] p=0,9754	-0,20% [-10,60%; 10,30%] p=0,9753	0,78 [0,40; 1,51] p=0,4637
Thrombozytopenie	12/106 (11,3%)	NA [NA; NA]	28/105 (26,7%)	NA [NA; NA]	0,35 [0,17; 0,74] p=0,0050	0,43 [0,23; 0,79] p=0,0071	-15,30% [-25,60%; -4,90%] p=0,0040	0,33 [0,16; 0,67] p=0,0023
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes								
Gesamte SOC	52/106 (49,1%)	11,27 [6,31; NA]	27/105 (25,7%)	NA [NA; NA]	2,92 [1,61; 5,32] p=0,0004	1,92 [1,32; 2,78] p=0,0006	23,50% [11,10%; 35,90%] p=0,0002	1,61 [0,99; 2,62] p=0,0527
Ausschlag	18/106 (17,0%)	NA [NA; NA]	7/105 (6,7%)	NA [NA; NA]	3,06 [1,19; 7,88] p=0,0177	2,59 [1,14; 5,85] p=0,0224	10,50% [2,10%; 18,90%] p=0,0147	2,22 [0,91; 5,46] p=0,0815
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen								

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

	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Gesamte SOC	45/106 (42,5%)	NA [9,69; NA]	25/105 (23,8%)	NA [NA; NA]	2,32 [1,29; 4,17] p=0,0044	1,79 [1,18; 2,70] p=0,0059	18,70% [6,10%; 31,30%] p=0,0036	1,33 [0,80; 2,24] p=0,2731
Appetit vermindert	14/106 (13,2%)	NA [NA; NA]	6/105 (5,7%)	NA [NA; NA]	2,48 [0,93; 6,62] p=0,0609	2,31 [0,92; 5,83] p=0,0750	7,50% [-0,40%; 15,40%] p=0,0618	1,77 [0,64; 4,89] p=0,2708
Hyperphosphatämie	11/106 (10,4%)	NA [NA; NA]	0/105 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	10,40% [4,60%; 16,20%] p=0,0005	NA [NA; NA]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort								
Gesamte SOC	42/106 (39,6%)	NA [11,70; NA]	44/105 (41,9%)	NA [3,29; NA]	0,90 [0,51; 1,58] p=0,7128	0,94 [0,69; 1,29] p=0,7093	-2,40% [-15,30%; 10,40%] p=0,7091	0,52 [0,32; 0,83] p=0,0063
Ermüdung	16/106 (15,1%)	NA [NA; NA]	10/105 (9,5%)	NA [NA; NA]	1,66 [0,72; 3,80] p=0,2262	1,58 [0,74; 3,36] p=0,2352	5,50% [-3,40%; 14,40%] p=0,2265	0,87 [0,35; 2,14] p=0,7580
Ödem peripher	16/106 (15,1%)	NA [NA; NA]	3/105 (2,9%)	NA [NA; NA]	6,46 [1,76; 23,73] p=0,0018	5,34 [1,61; 17,76] p=0,0062	12,30% [4,80%; 19,70%] p=0,0012	3,29 [0,90; 12,03] p=0,0712
Fieber	7/106 (6,6%)	NA [NA; NA]	20/105 (19,0%)	NA [NA; NA]	0,30 [0,12; 0,74] p=0,0066	0,34 [0,15; 0,78] p=0,0105	-12,60% [-21,50%; -3,70%] p=0,0056	0,18 [0,06; 0,54] p=0,0020
Schüttelfrost	2/106 (1,9%)	NA [NA; NA]	12/105 (11,4%)	NA [NA; NA]	0,15 [0,03; 0,70] p=0,0059	0,17 [0,04; 0,72] p=0,0166	-9,50% [-16,10%; -2,90%] p=0,0047	0,08 [0,01; 0,64] p=0,0166
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums								
Gesamte SOC	38/106 (35,8%)	NA [14,95; NA]	30/105 (28,6%)	NA [NA; NA]	1,43 [0,80; 2,57] p=0,2327	1,27 [0,86; 1,88] p=0,2323	7,70% [-4,80%; 20,20%] p=0,2278	0,81 [0,48; 1,37] p=0,4325

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

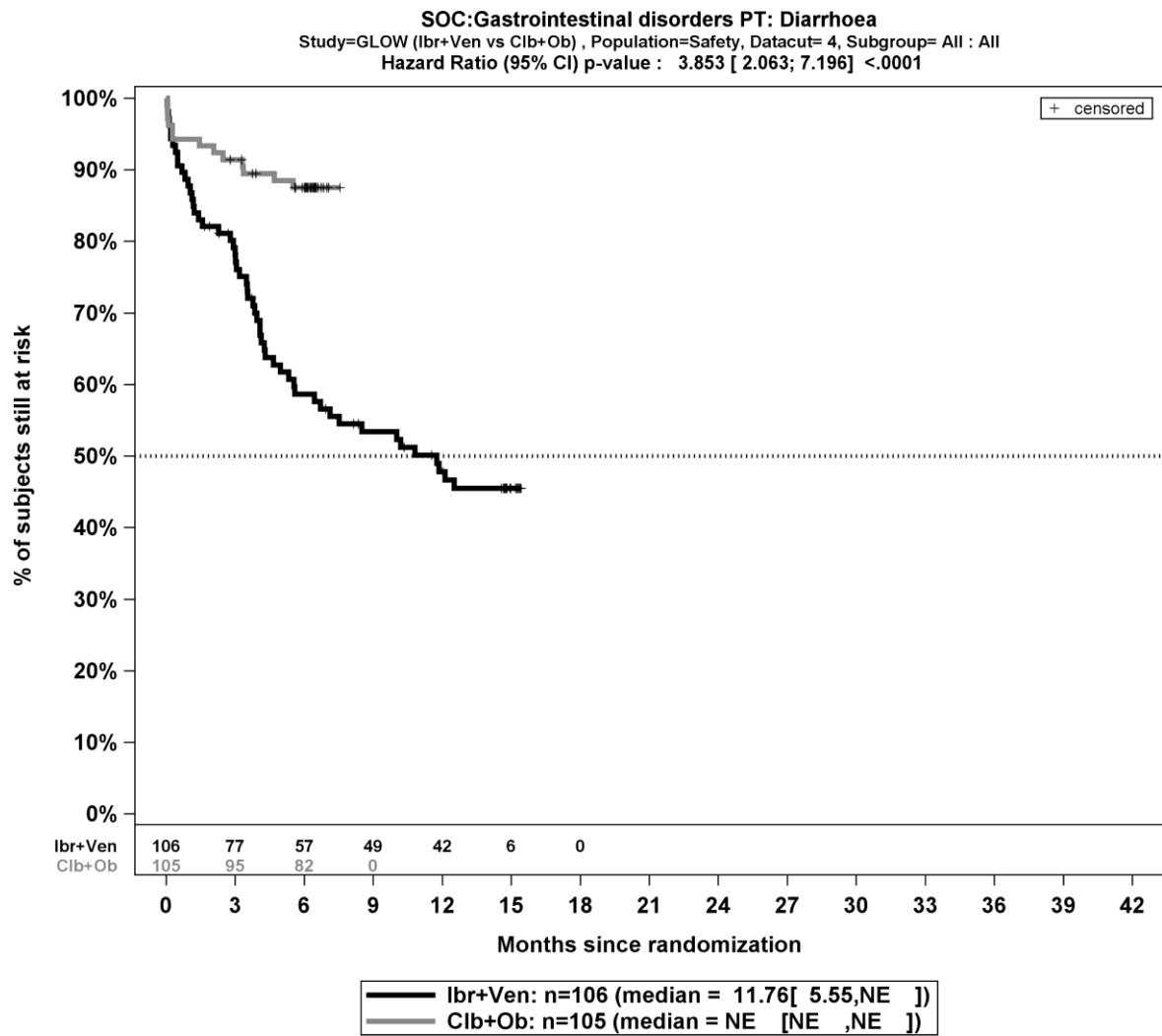
	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Epistaxis	12/106 (11,3%)	NA [NA; NA]	3/105 (2,9%)	NA [NA; NA]	4,63 [1,26; 17,06] p=0,0136	4,06 [1,19; 13,81] p=0,0251	8,60% [1,90%; 15,40%] p=0,0125	3,57 [0,98; 12,99] p=0,0532
Husten	9/106 (8,5%)	NA [NA; NA]	11/105 (10,5%)	NA [NA; NA]	0,81 [0,32; 2,06] p=0,6542	0,83 [0,36; 1,89] p=0,6538	-1,80% [-9,60%; 6,00%] p=0,6533	0,35 [0,11; 1,11] p=0,0753
Untersuchungen								
Gesamte SOC	36/106 (34,0%)	NA [NA; NA]	27/105 (25,7%)	NA [NA; NA]	1,48 [0,82; 2,67] p=0,2003	1,32 [0,86; 2,02] p=0,2027	8,10% [-4,20%; 20,50%] p=0,1952	0,97 [0,57; 1,65] p=0,8981
Neutrophilenzahl erniedrigt	11/106 (10,4%)	NA [NA; NA]	9/105 (8,6%)	NA [NA; NA]	1,26 [0,49; 3,19] p=0,6345	1,23 [0,53; 2,81] p=0,6302	1,90% [-5,90%; 9,80%] p=0,6294	0,85 [0,32; 2,26] p=0,7429
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen								
Gesamte SOC	36/106 (34,0%)	NA [NA; NA]	27/105 (25,7%)	NA [NA; NA]	1,49 [0,82; 2,72] p=0,1942	1,32 [0,86; 2,00] p=0,1998	8,10% [-4,10%; 20,20%] p=0,1919	1,09 [0,64; 1,84] p=0,7520
Arthralgie	12/106 (11,3%)	NA [NA; NA]	7/105 (6,7%)	NA [NA; NA]	1,84 [0,67; 5,07] p=0,2406	1,67 [0,71; 3,93] p=0,2402	4,50% [-2,90%; 11,90%] p=0,2321	1,13 [0,41; 3,12] p=0,8215
Rückenschmerzen	10/106 (9,4%)	NA [NA; NA]	7/105 (6,7%)	NA [NA; NA]	1,39 [0,50; 3,82] p=0,5312	1,35 [0,53; 3,45] p=0,5356	2,30% [-4,90%; 9,50%] p=0,5286	0,98 [0,35; 2,77] p=0,9716
Erkrankungen des Nervensystems								
Gesamte SOC	32/106 (30,2%)	NA [NA; NA]	21/105 (20,0%)	NA [NA; NA]	1,74 [0,91; 3,31] p=0,0874	1,50 [0,93; 2,42] p=0,0946	10,00% [-1,40%; 21,50%] p=0,0865	1,08 [0,60; 1,95] p=0,8000
Gefäßerkrankungen								

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

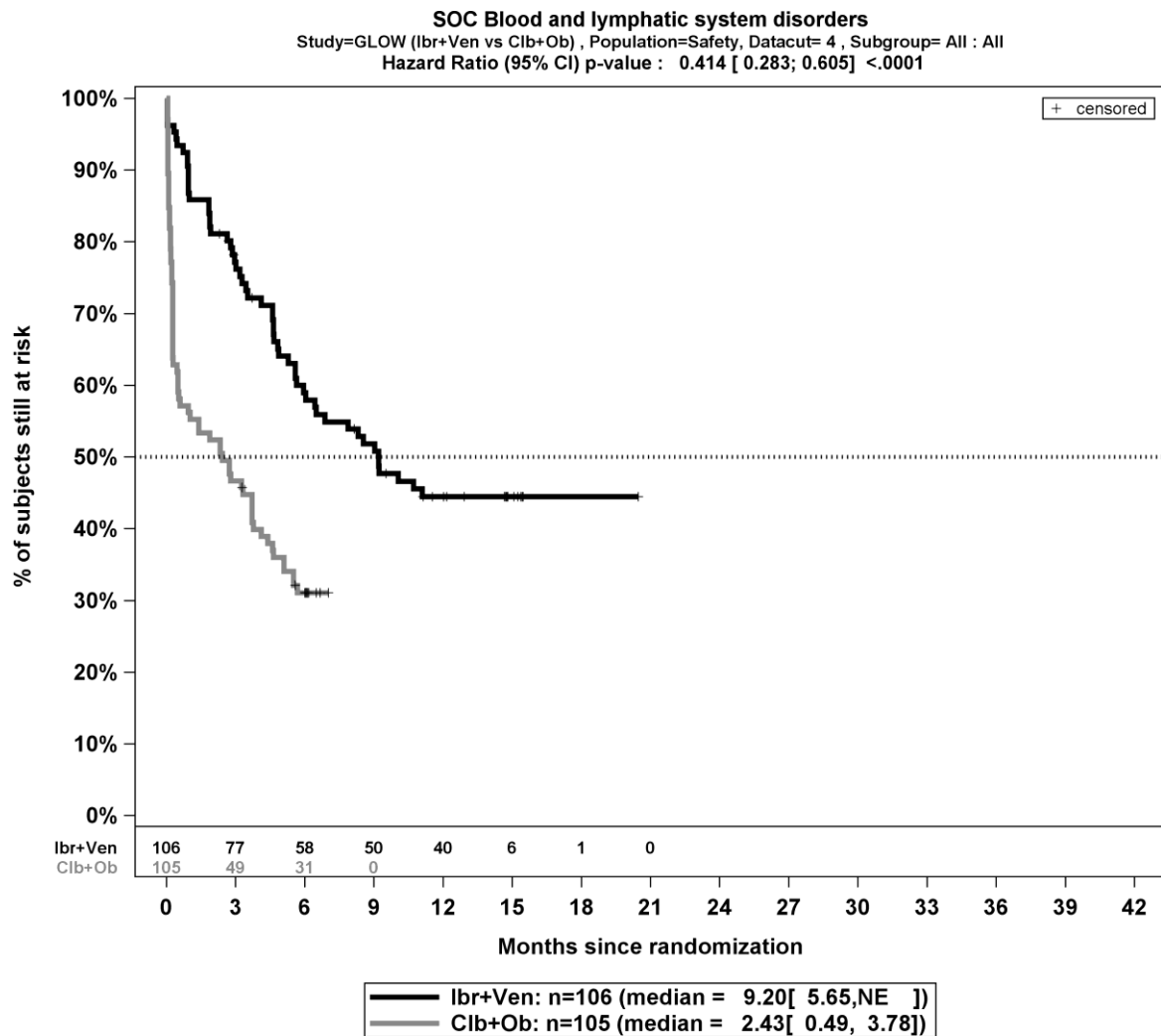
	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Gesamte SOC	27/106 (25,5%)	NA [NA; NA]	24/105 (22,9%)	NA [NA; NA]	1,17 [0,61; 2,22] p=0,6429	1,12 [0,70; 1,79] p=0,6393	2,70% [-8,60%; 14,00%] p=0,6392	0,62 [0,33; 1,16] p=0,1329
Hypertonie	14/106 (13,2%)	NA [NA; NA]	5/105 (4,8%)	NA [NA; NA]	3,22 [1,08; 9,61] p=0,0300	2,77 [1,06; 7,22] p=0,0373	8,50% [1,00%; 16,00%] p=0,0263	1,79 [0,60; 5,38] p=0,2980
Hypotonie	4/106 (3,8%)	NA [NA; NA]	10/105 (9,5%)	NA [NA; NA]	0,36 [0,11; 1,21] p=0,0909	0,39 [0,13; 1,20] p=0,1013	-5,80% [-12,40%; 0,80%] p=0,0856	0,09 [0,01; 0,74] p=0,0244
Herzerkrankungen								
Gesamte SOC	26/106 (24,5%)	NA [NA; NA]	14/105 (13,3%)	NA [NA; NA]	2,04 [1,01; 4,14] p=0,0423	1,83 [1,00; 3,34] p=0,0501	11,00% [0,40%; 21,60%] p=0,0418	1,20 [0,59; 2,43] p=0,6131
Vorhofflimmern	15/106 (14,2%)	NA [NA; NA]	2/105 (1,9%)	NA [NA; NA]	7,85 [1,78; 34,71] p=0,0014	7,53 [1,68; 33,65] p=0,0082	12,10% [4,90%; 19,30%] p=0,0010	5,01 [1,10; 22,89] p=0,0377
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen								
Gesamte SOC	25/106 (23,6%)	NA [NA; NA]	36/105 (34,3%)	NA [NA; NA]	0,58 [0,32; 1,08] p=0,0827	0,68 [0,44; 1,06] p=0,0864	-10,80% [-22,90%; 1,30%] p=0,0795	0,51 [0,29; 0,87] p=0,0144
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	0/106 (0,0%)	NA [NA; NA]	31/105 (29,5%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-29,40% [-38,20%; -20,70%] p<0,0001	NA [NA; NA] p=0,9910
Augenerkrankungen								
Gesamte SOC	17/106 (16,0%)	NA [NA; NA]	8/105 (7,6%)	15,87 [NA; NA]	2,37 [0,96; 5,83] p=0,0545	2,12 [0,96; 4,67] p=0,0619	8,50% [-0,10%; 17,10%] p=0,0516	1,66 [0,65; 4,23] p=0,2891
Erkrankungen der Nieren und Harnwege								

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

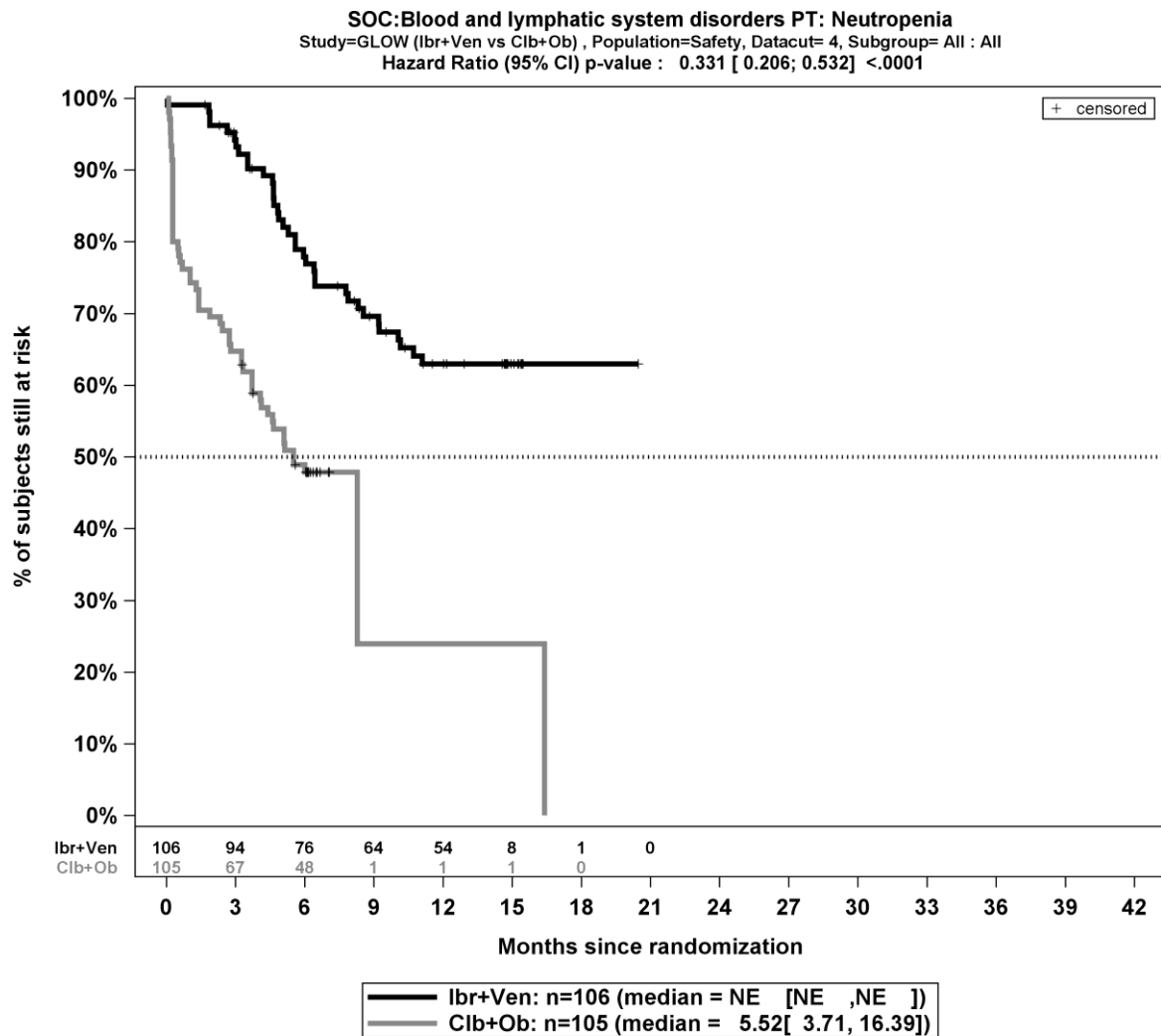
	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Gesamte SOC	14/106 (13,2%)	NA [NA; NA]	11/105 (10,5%)	NA [NA; NA]	1,30 [0,56; 3,01] p=0,5382	1,26 [0,60; 2,62] p=0,5416	2,70% [-6,00%; 11,40%] p=0,5410	0,69 [0,28; 1,70] p=0,4185
Psychiatrische Erkrankungen								
Gesamte SOC	13/106 (12,3%)	NA [NA; NA]	10/105 (9,5%)	NA [NA; NA]	1,35 [0,56; 3,24] p=0,5070	1,30 [0,60; 2,84] p=0,5050	2,90% [-5,50%; 11,20%] p=0,5024	0,77 [0,30; 1,94] p=0,5793
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)								
Gesamte SOC	12/106 (11,3%)	19,38 [19,38; NA]	5/105 (4,8%)	18,04 [18,04; 32,23]	2,52 [0,86; 7,36] p=0,0819	2,38 [0,86; 6,63] p=0,0960	6,50% [-0,80%; 13,80%] p=0,0798	1,59 [0,46; 5,60] p=0,4660
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths								
Gesamte SOC	11/106 (10,4%)	NA [NA; NA]	2/105 (1,9%)	NA [NA; NA]	5,97 [1,31; 27,12] p=0,0097	5,56 [1,25; 24,83] p=0,0247	8,60% [2,20%; 15,00%] p=0,0088	4,88 [1,05; 22,59] p=0,0429
<p>a: Analyse-Population: Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status). b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: 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. d: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen. Ein HR < 1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Venetoclax an.</p> <p>Abkürzungen: 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 (<i>Randomized Controlled Trial</i>); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (<i>System Organ Class</i>); UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus.</p> <p>Quelle: (53)</p>								



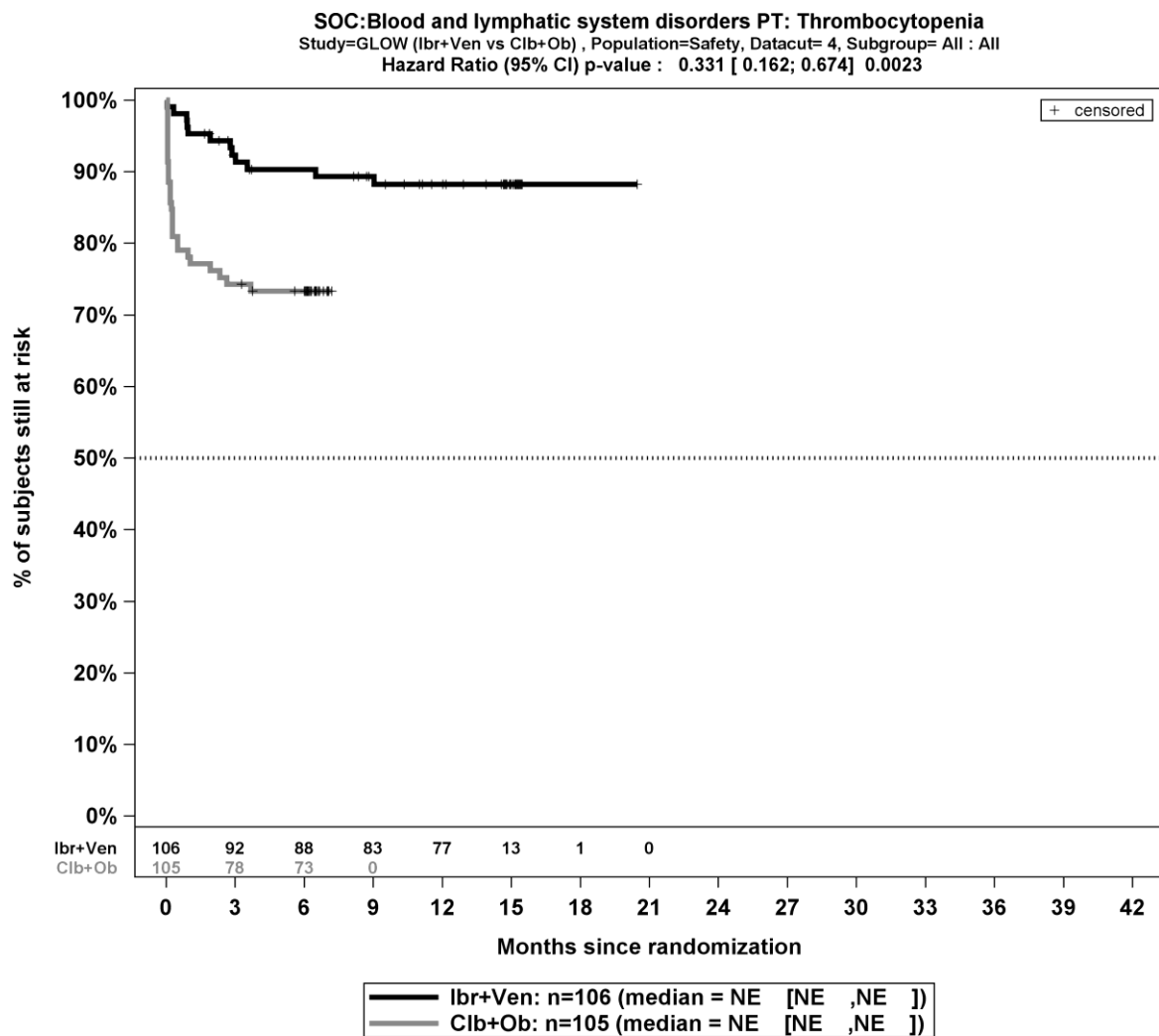
Kaplan-Meier Kurve für jegliche unerwünschten Ereignisse für die PT: Diarrhö in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt



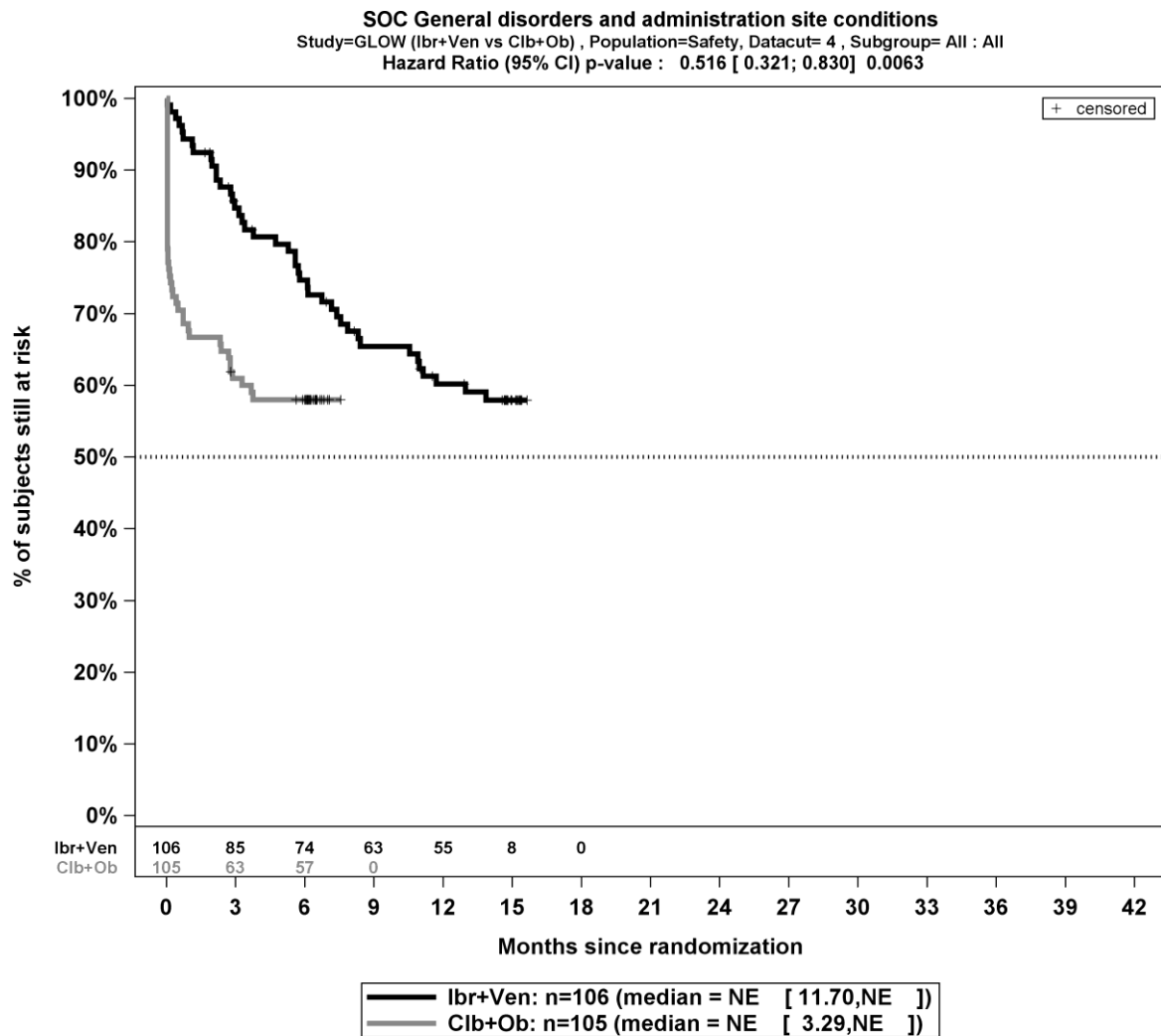
Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Gesamt SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt



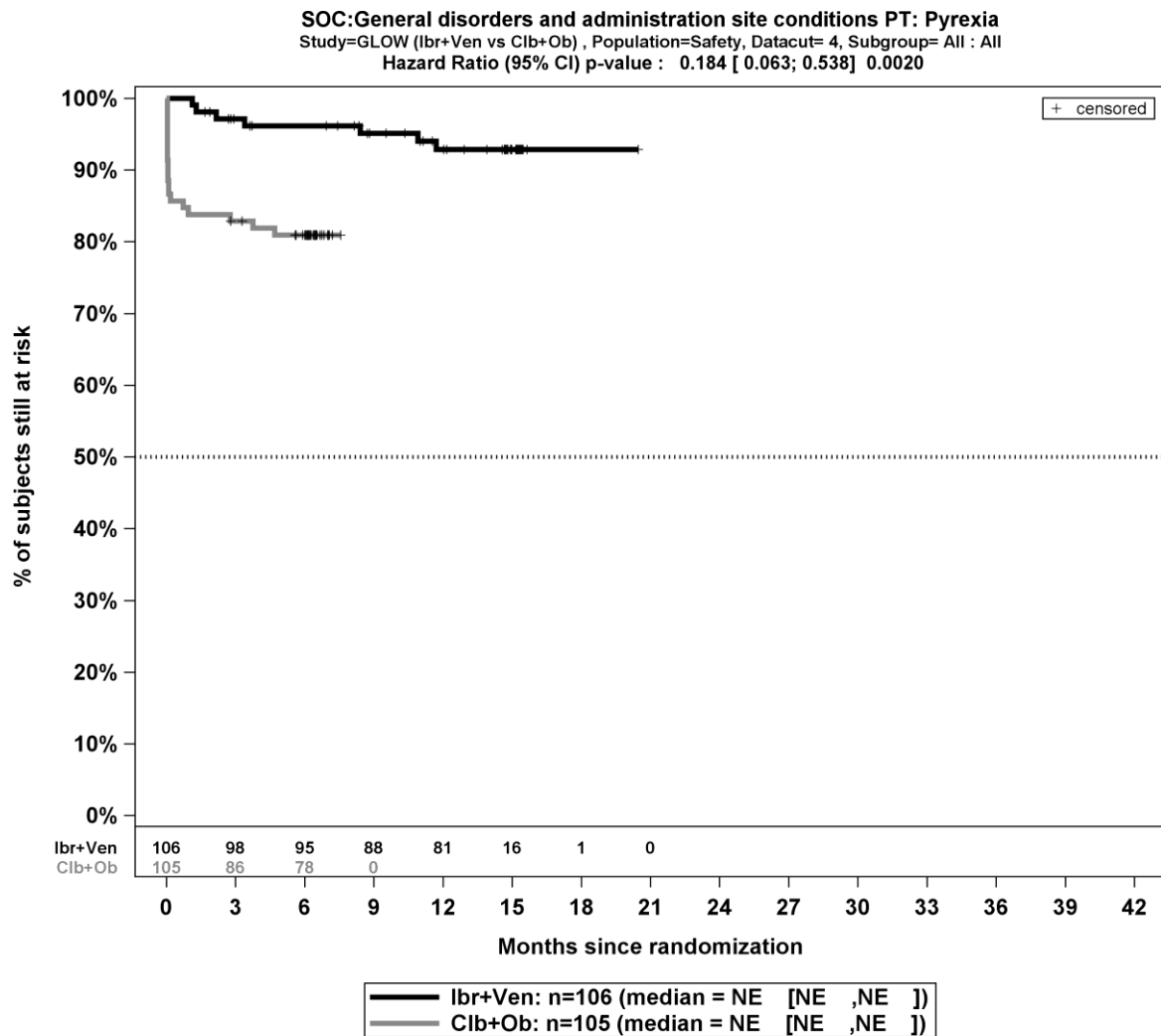
Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Neutropenie in der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt



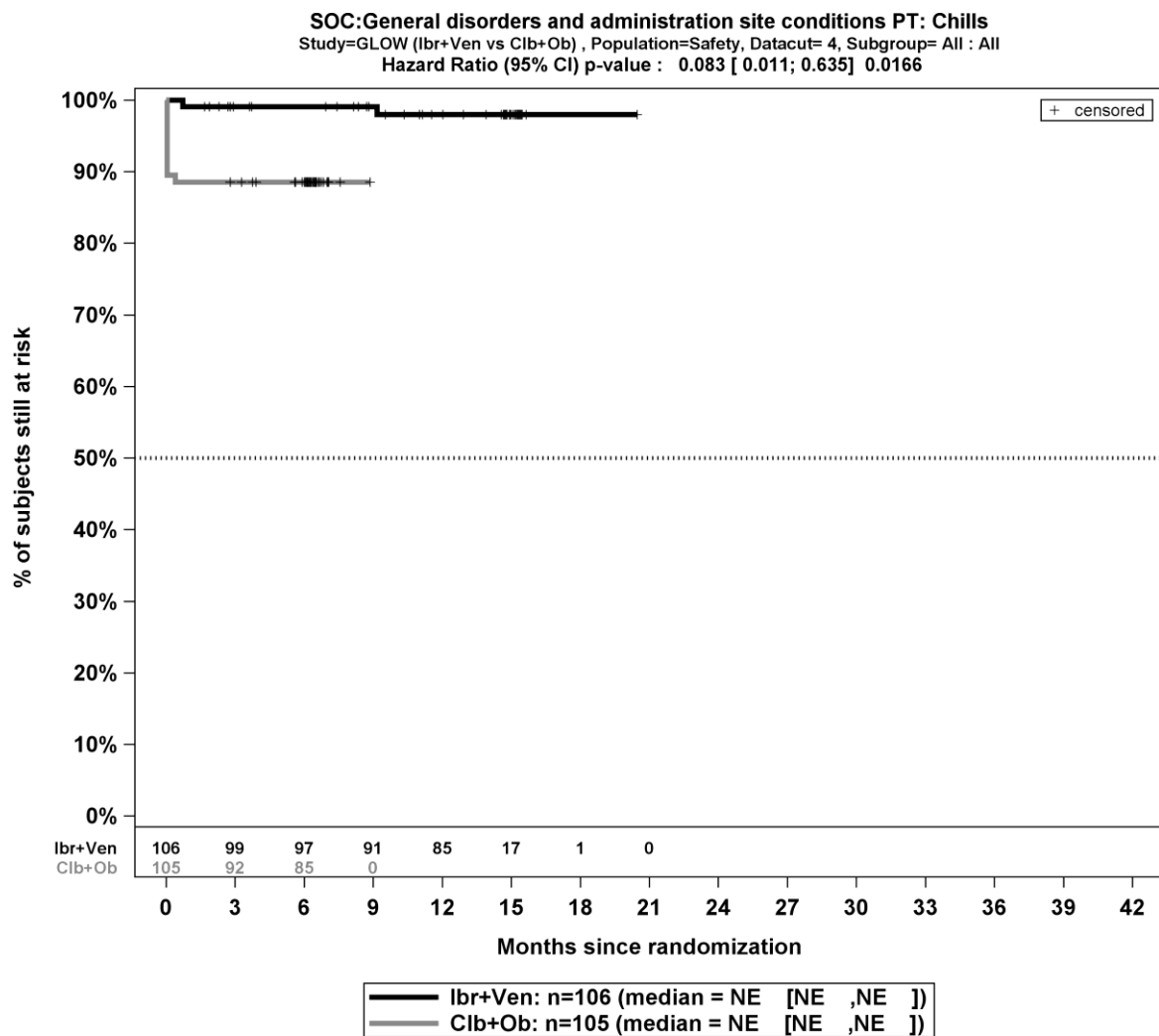
Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Thrombozytopenie in der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt



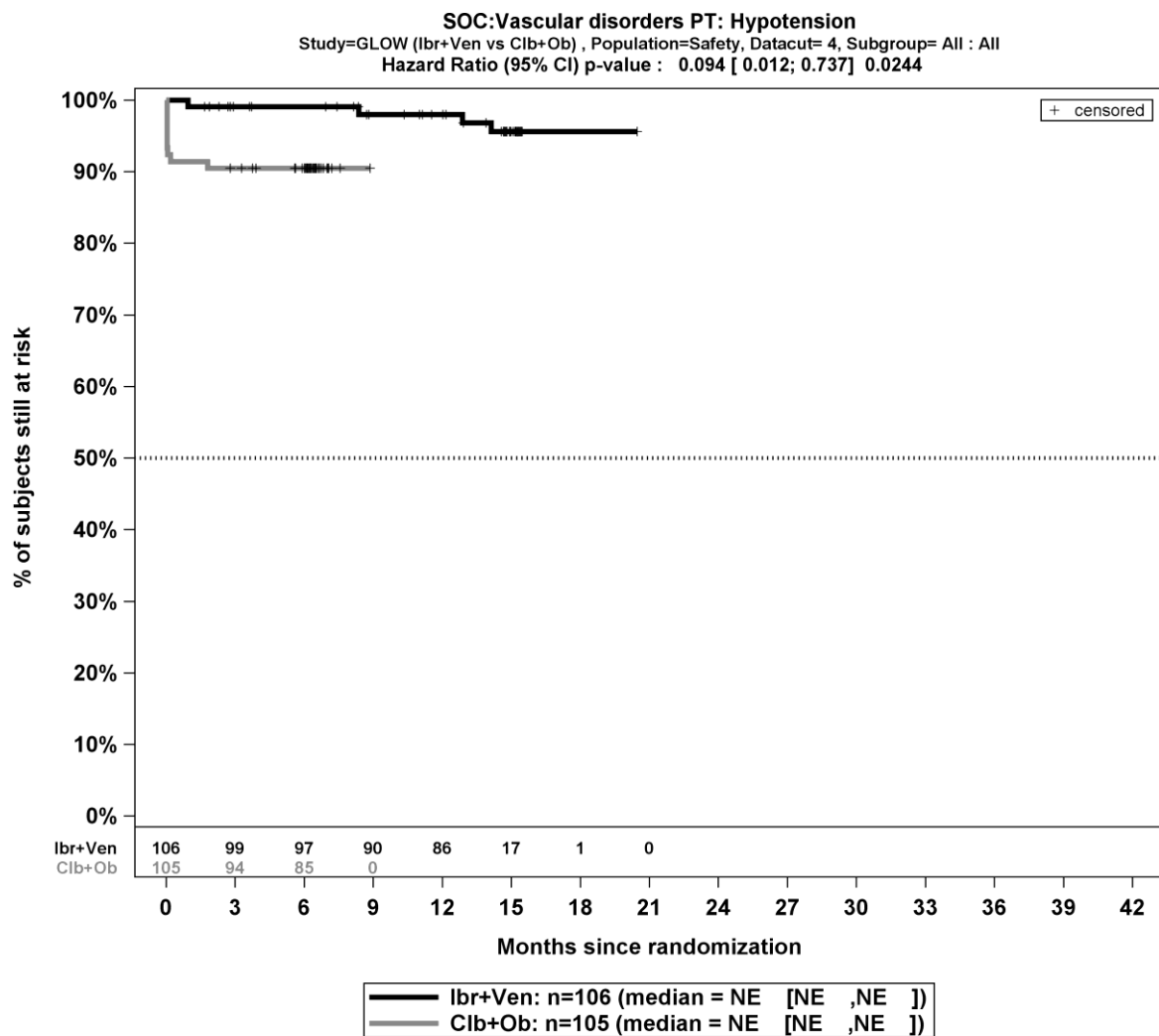
Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Gesamt SOC allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt



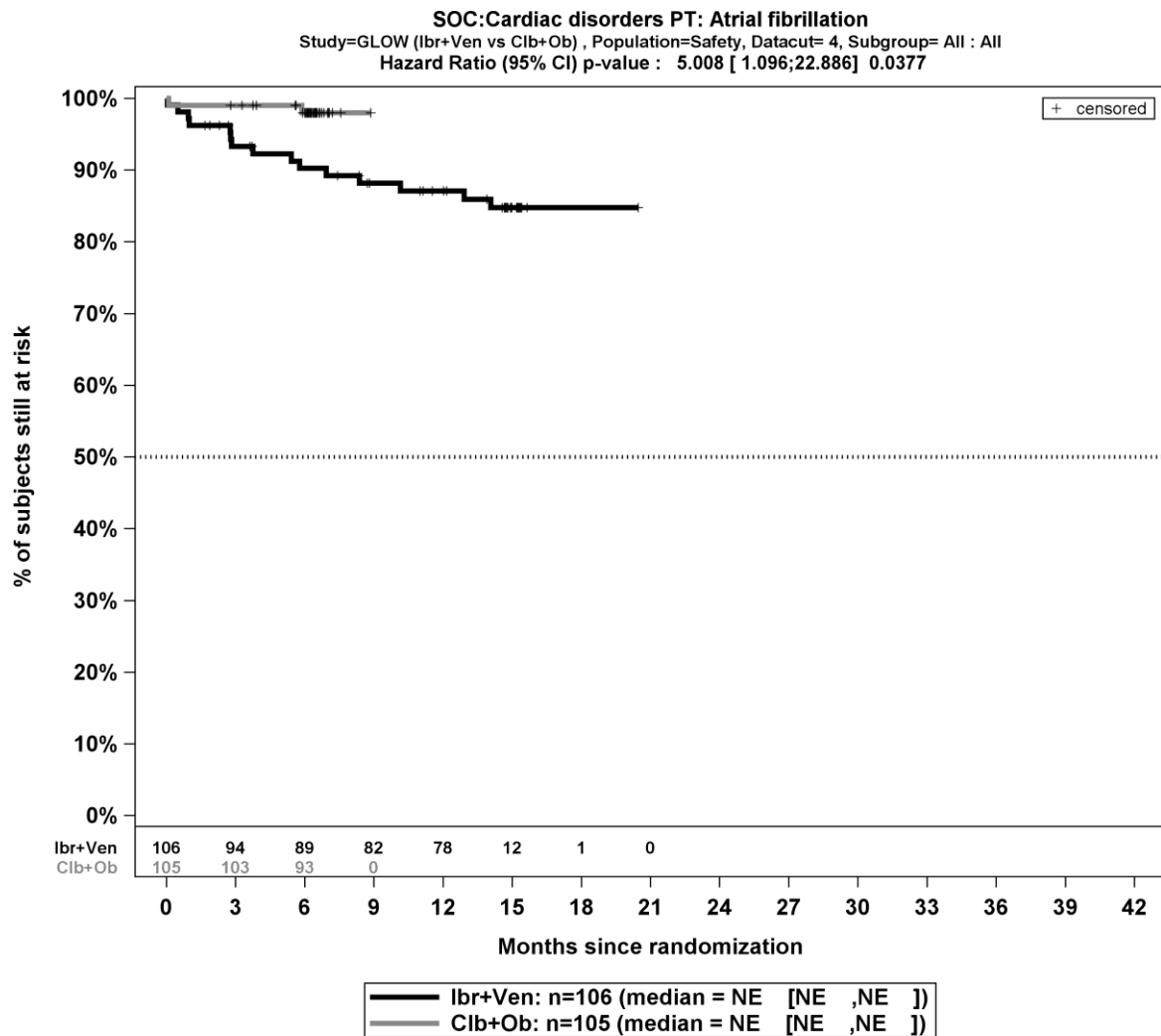
Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Fieber* in der SOC *allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt



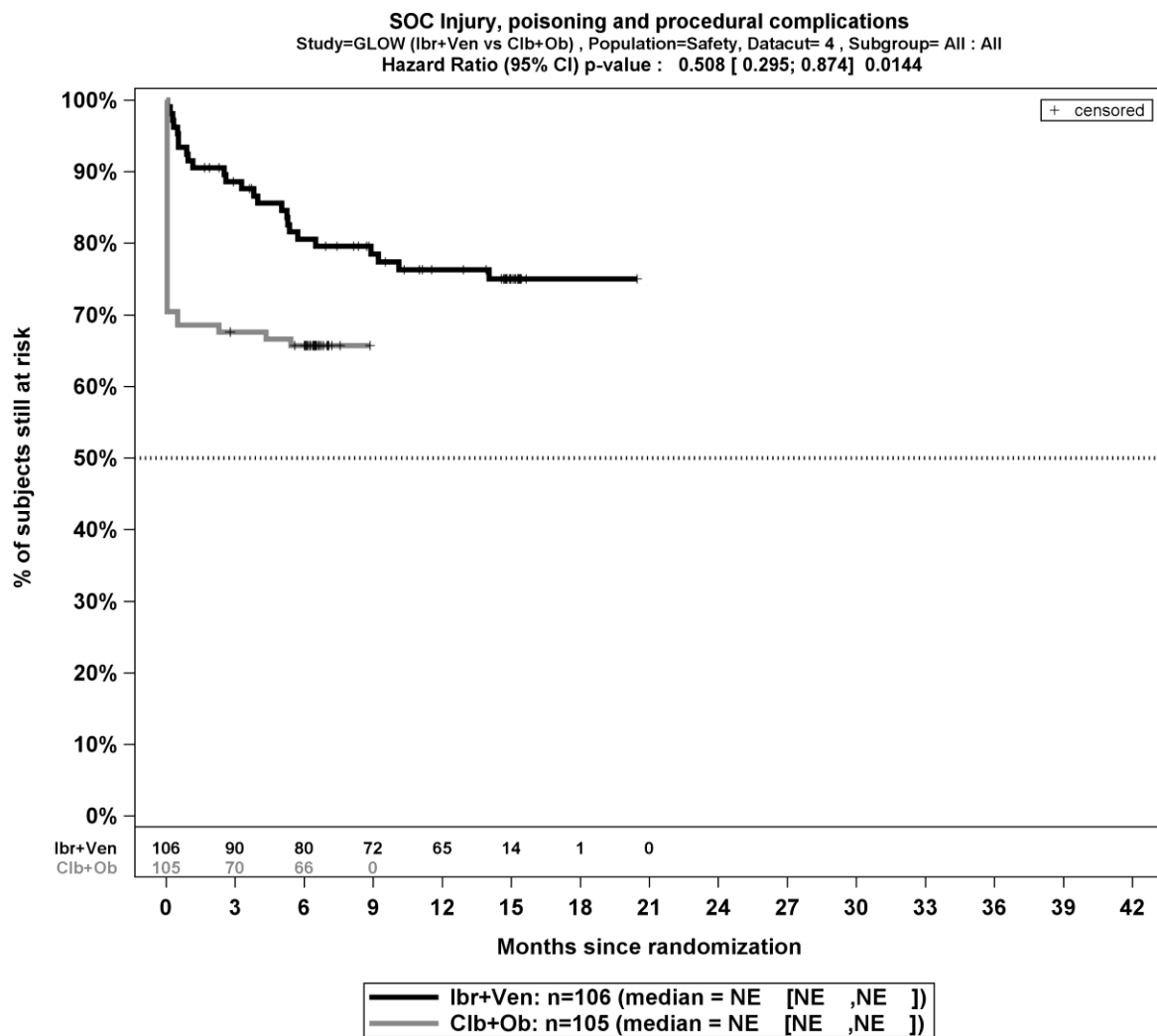
Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Schüttelfrost* in der SOC *allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt



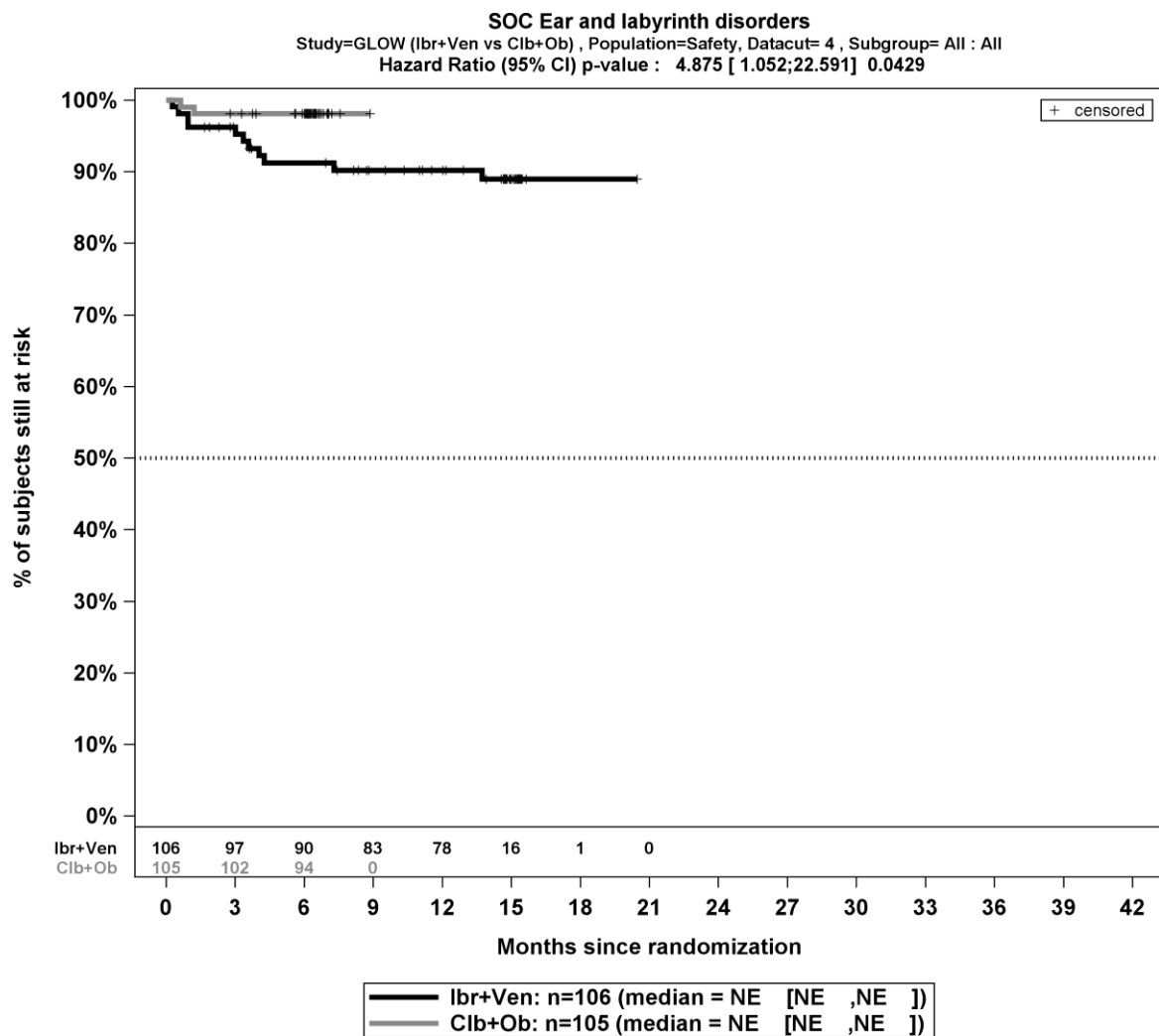
Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Hypotonie* in der SOC *Gefäßerkrankungen* für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt



Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Vorhofflimmern* in der SOC *Herzerkrankungen* für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt



Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Gesamt SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen* für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt



Kaplan-Meier Kurve für *jegliche unerwünschten Ereignisse* für die PT: *Gesamt SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths* für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt

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

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Detaildarstellung *schwerwiegender unerwünschter Ereignisse* mit einer Häufigkeit $\geq 5\%$ und zusätzlich bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm nach SOC und PT für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt

	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Herzerkrankungen								
Gesamte SOC	14/106 (13,2%)	NA [NA; NA]	3/105 (2,9%)	NA [NA; NA]	4,86 [1,40; 16,80] p=0,0056	4,68 [1,35; 16,26] p=0,0150	10,40% [3,10%; 17,70%] p=0,0053	2,42 [0,63; 9,37] p=0,2002
Vorhofflimmern	7/106 (6,6%)	NA [NA; NA]	0/105 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	6,60% [1,80%; 11,30%] p=0,0064	NA [NA; NA] NA
Infektionen und parasitäre Erkrankungen								
Gesamte SOC	13/106 (12,3%)	NA [NA; NA]	9/105 (8,6%)	NA [NA; NA]	1,53 [0,62; 3,77] p=0,3572	1,46 [0,65; 3,25] p=0,3595	3,90% [-4,30%; 12,10%] p=0,3543	1,40 [0,60; 3,29] p=0,4390
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen								
Gesamte SOC	4/106 (3,8%)	NA [NA; NA]	7/105 (6,7%)	NA [NA; NA]	0,53 [0,14; 1,90] p=0,3257	0,54 [0,16; 1,86] p=0,3310	-3,00% [-8,90%; 2,90%] p=0,3167	0,33 [0,08; 1,35] p=0,1244

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

	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
<p>a: Analyse-Population: Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status). b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: 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. d: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen. Ein HR < 1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Venetoclax an.</p> <p>Abkürzungen: 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 (<i>Randomized Controlled Trial</i>); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (<i>System Organ Class</i>); UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus.</p> <p>Quelle: (53)</p>								

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

Schwere UE ≥ CTCAE Grad 3

Detaildarstellung schwerer unerwünschter Ereignisse ≥ CTCAE Grad 3 mit einer Häufigkeit ≥ 5% und zusätzlich bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm nach SOC und PT für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt

	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems								
Gesamte SOC	36/106 (34,0%)	NA [NA; NA]	58/105 (55,2%)	5,09 [2,79; 8,28]	0,41 [0,23; 0,72] p=0,0020	0,62 [0,45; 0,84] p=0,0024	-21,20% [-34,20%; -8,20%] p=0,0014	0,29 [0,18; 0,47] p<0,0001
Neutropenie	30/106 (28,3%)	NA [NA; NA]	47/105 (44,8%)	8,28 [5,13; 16,39]	0,47 [0,26; 0,85] p=0,0128	0,63 [0,44; 0,91] p=0,0137	-16,40% [-28,90%; -3,80%] p=0,0105	0,32 [0,19; 0,55] p<0,0001
Thrombozytopenie	6/106 (5,7%)	NA [NA; NA]	21/105 (20,0%)	NA [NA; NA]	0,23 [0,09; 0,61] p=0,0019	0,28 [0,12; 0,67] p=0,0042	-14,30% [-23,10%; -5,50%] p=0,0014	0,16 [0,06; 0,47] p=0,0007
Infektionen und parasitäre Erkrankungen								
Gesamte SOC	18/106 (17,0%)	NA [NA; NA]	12/105 (11,4%)	16,89 [NA; NA]	1,56 [0,71; 3,42] p=0,2594	1,47 [0,75; 2,89] p=0,2622	5,50% [-4,00%; 14,90%] p=0,2580	1,49 [0,69; 3,18] p=0,3074
Pneumonie	7/106 (6,6%)	NA [NA; NA]	6/105 (5,7%)	16,53 [NA; NA]	1,19 [0,39; 3,67] p=0,7640	1,18 [0,41; 3,40] p=0,7635	1,00% [-5,50%; 7,50%] p=0,7627	1,21 [0,37; 3,98] p=0,7494

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

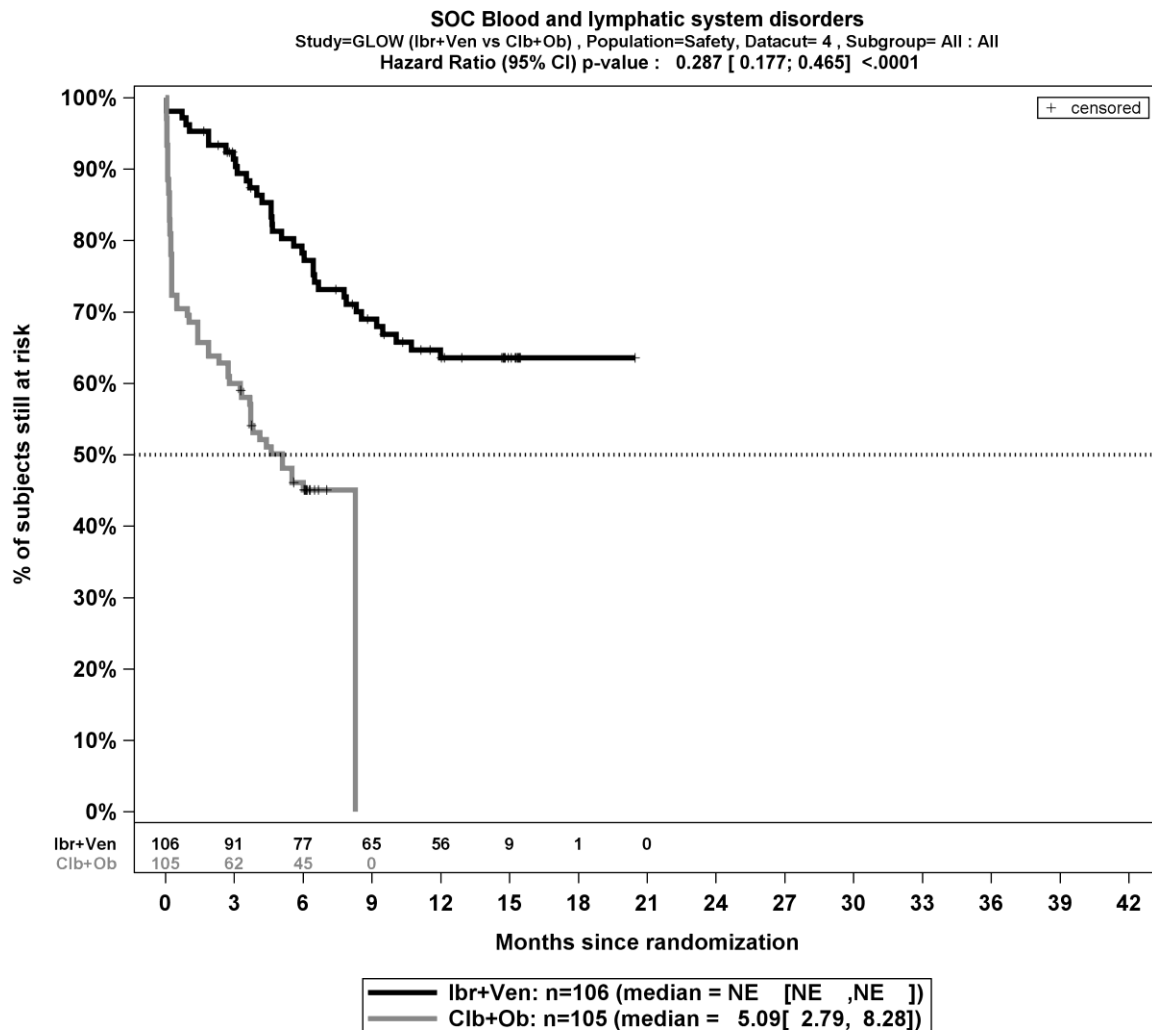
	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Untersuchungen								
Gesamte SOC	18/106 (17,0%)	NA [NA; NA]	12/105 (11,4%)	NA [NA; NA]	1,59 [0,72; 3,52] p=0,2533	1,49 [0,75; 2,94] p=0,2533	5,50% [-3,80%; 14,80%] p=0,2449	0,97 [0,44; 2,15] p=0,9385
Neutrophilenzahl erniedrigt	9/106 (8,5%)	NA [NA; NA]	7/105 (6,7%)	NA [NA; NA]	1,33 [0,47; 3,70] p=0,5910	1,30 [0,50; 3,33] p=0,5895	2,00% [-5,20%; 9,10%] p=0,5887	1,06 [0,38; 3,00] p=0,9067
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen								
Gesamte SOC	16/106 (15,1%)	NA [NA; NA]	11/105 (10,5%)	NA [NA; NA]	1,51 [0,67; 3,44] p=0,3248	1,44 [0,70; 2,97] p=0,3248	4,60% [-4,40%; 13,60%] p=0,3182	1,15 [0,52; 2,57] p=0,7320
Herzerkrankungen								
Gesamte SOC	15/106 (14,2%)	NA [NA; NA]	3/105 (2,9%)	NA [NA; NA]	5,33 [1,53; 18,53] p=0,0034	5,01 [1,46; 17,18] p=0,0104	11,30% [3,90%; 18,80%] p=0,0029	3,51 [0,96; 12,75] p=0,0567
Vorhofflimmern	7/106 (6,6%)	NA [NA; NA]	0/105 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	6,60% [1,80%; 11,30%] p=0,0064	NA [NA; NA] NA
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts								
Gesamte SOC	14/106 (13,2%)	NA [NA; NA]	4/105 (3,8%)	NA [NA; NA]	3,71 [1,18; 11,69] p=0,0181	3,39 [1,13; 10,15] p=0,0289	9,10% [1,70%; 16,50%] p=0,0159	2,23 [0,69; 7,21] p=0,1792

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

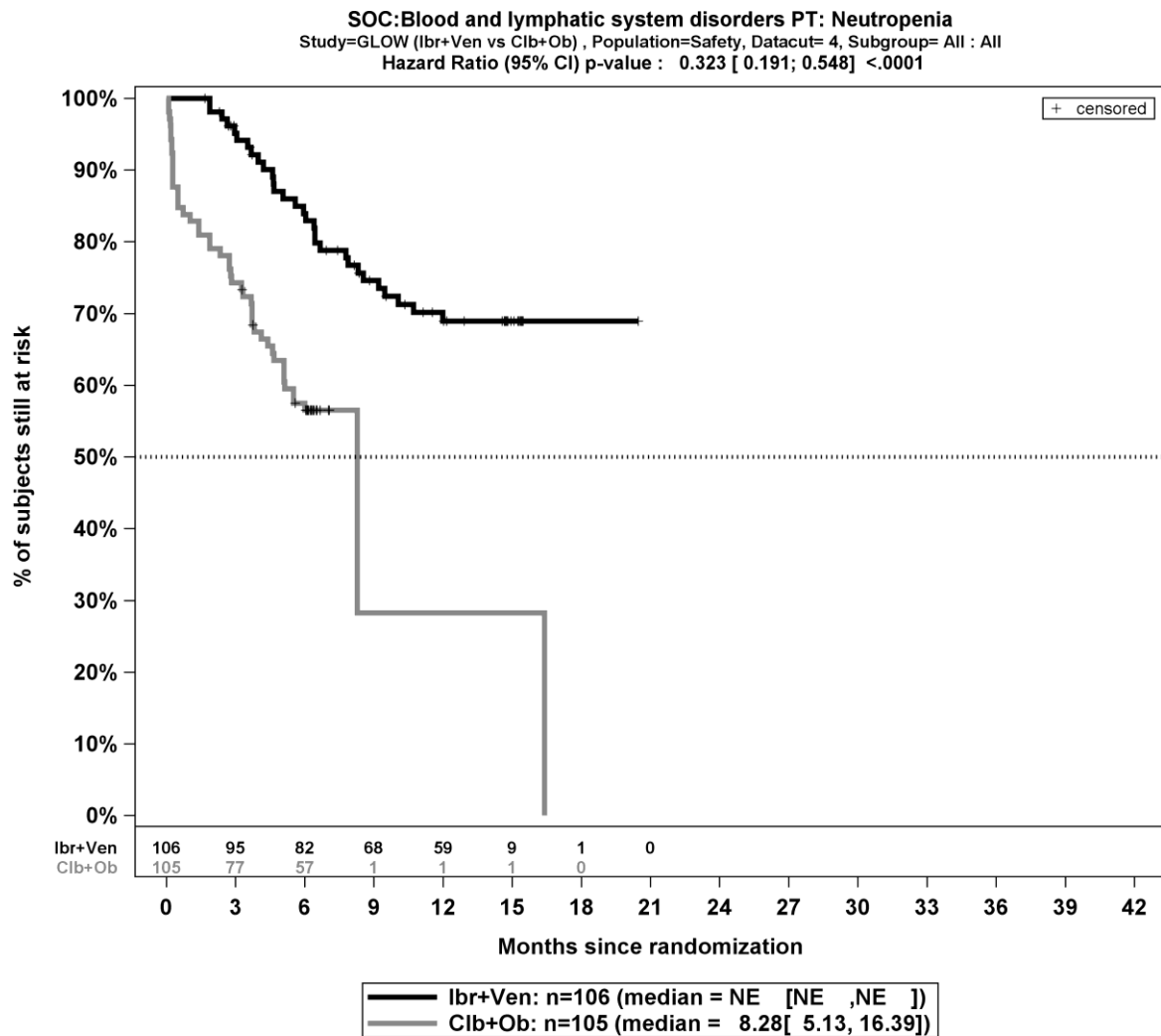
	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Diarrhö	11/106 (10,4%)	NA [NA; NA]	1/105 (1,0%)	NA [NA; NA]	11,77 [1,50; 92,60] p=0,0042	10,74 [1,38; 83,55] p=0,0233	9,20% [3,20%; 15,30%] p=0,0028	6,89 [0,85; 56,11] p=0,0713
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes								
Gesamte SOC	10/106 (9,4%)	NA [NA; NA]	1/105 (1,0%)	NA [NA; NA]	11,26 [1,39; 91,13] p=0,0051	10,29 [1,31; 80,49] p=0,0264	8,60% [2,70%; 14,50%] p=0,0041	7,30 [0,90; 59,32] p=0,0630
Gefäßerkrankungen								
Gesamte SOC	9/106 (8,5%)	NA [NA; NA]	2/105 (1,9%)	NA [NA; NA]	5,39 [1,04; 27,85] p=0,0288	4,53 [1,02; 20,07] p=0,0469	6,60% [0,80%; 12,40%] p=0,0248	2,30 [0,44; 11,96] p=0,3216
Hypertonie	8/106 (7,5%)	NA [NA; NA]	2/105 (1,9%)	NA [NA; NA]	4,64 [0,89; 24,21] p=0,0512	4,01 [0,89; 18,16] p=0,0716	5,60% [0,10%; 11,20%] p=0,0456	2,01 [0,37; 10,96] p=0,4217
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen								
Gesamte SOC	8/106 (7,5%)	NA [NA; NA]	0/105 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	7,60% [2,50%; 12,60%] p=0,0033	NA [NA; NA] NA
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort								
Gesamte SOC	7/106 (6,6%)	NA [NA; NA]	3/105 (2,9%)	NA [NA; NA]	2,37 [0,60; 9,38] p=0,2173	2,29 [0,59; 8,84] p=0,2285	3,70% [-2,00%; 9,30%] p=0,2078	1,10 [0,23; 5,33] p=0,9066

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

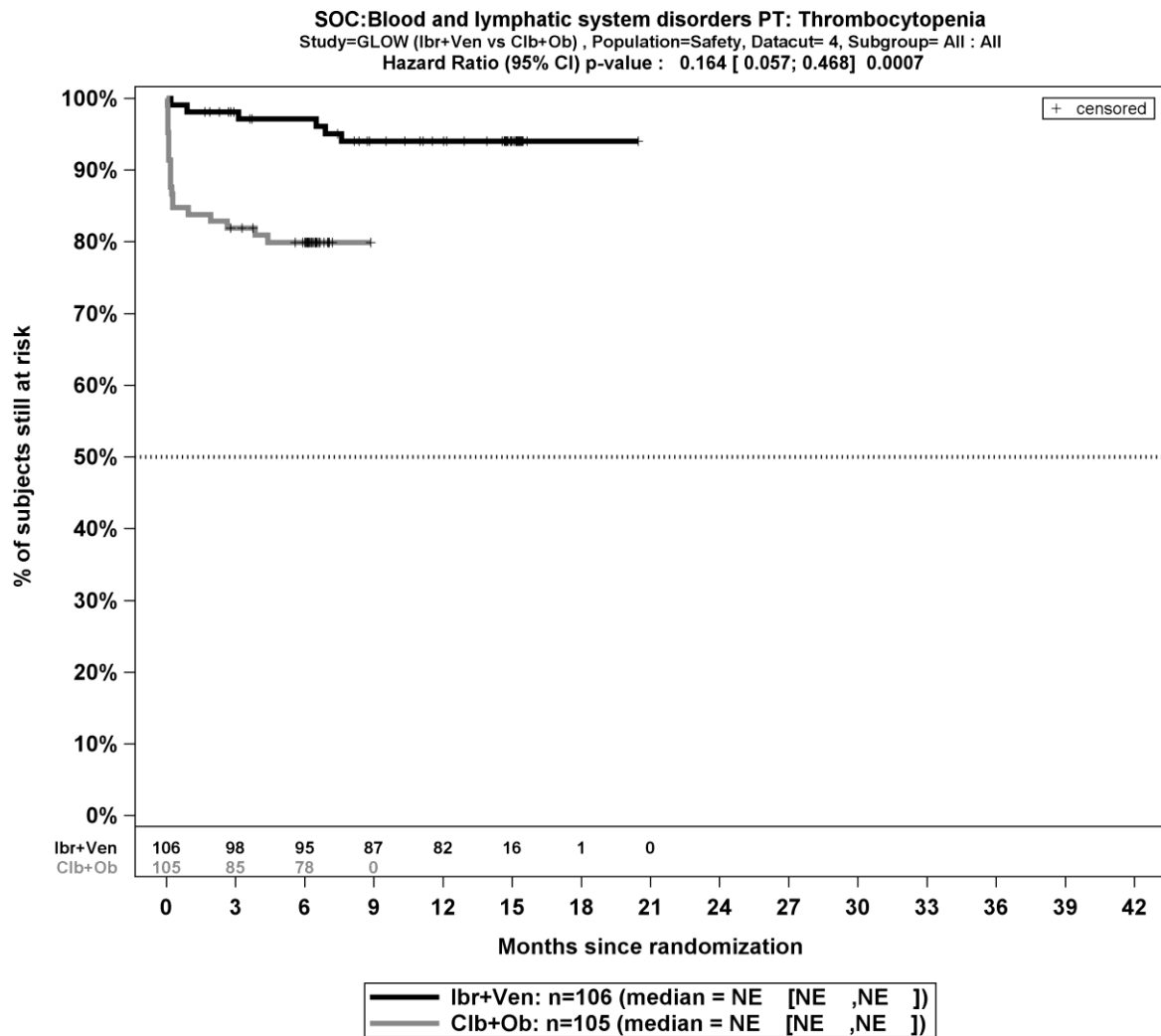
	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
<p>a: Analyse-Population: Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status). b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: 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. d: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen. Ein HR < 1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Venetoclax an.</p> <p>Abkürzungen: 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 (<i>Randomized Controlled Trial</i>); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (<i>System Organ Class</i>); UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus.</p> <p>Quelle: (53)</p>								



Kaplan-Meier Kurve für *schwere unerwünschte Ereignisse* \geq CTCAE Grad 3 für die PT: Gesamt SOC, *Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems* für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt



Kaplan-Meier Kurve für *schwere unerwünschte Ereignisse* \geq CTCAE Grad 3 für die PT: *Neutropenie SOC, Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems* für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt



Kaplan-Meier Kurve für *schwere unerwünschte Ereignisse* \geq CTCAE Grad 3 für die PT: *Thrombozytopenie SOC, Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems* für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt

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

Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führen

Detaildarstellung unerwünschter Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führen nach SOC und PT für die Gesamtpopulation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt

	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Herzerkrankungen								
Gesamte SOC	8/106 (7,5%)	NA [NA; NA]	0/105 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	7,50% [2,50%; 12,60%] p=0,0033	NA [NA; NA] NA
Herzinsuffizienz	5/106 (4,7%)	NA [NA; NA]	0/105 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,70% [0,70%; 8,70%] p=0,0225	NA [NA; NA] NA
Vorhofflimmern	2/106 (1,9%)	NA [NA; NA]	0/105 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,90% [-0,70%; 4,50%] p=0,1524	NA [NA; NA] NA
Herzstillstand	1/106 (0,9%)	NA [NA; NA]	0/105 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,90% [-0,90%; 2,80%] p=0,3139	NA [NA; NA] NA
Dysfunktion des Sinusknotens	1/106 (0,9%)	NA [NA; NA]	0/105 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,00% [-0,90%; 2,80%] p=0,3082	NA [NA; NA] NA
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts								
Gesamte SOC	5/106 (4,7%)	NA [NA; NA]	1/105 (1,0%)	NA [NA; NA]	5,07 [0,60; 43,14] p=0,1033	4,88 [0,57; 42,11] p=0,1494	3,70% [-0,70%; 8,10%] p=0,1019	4,07 [0,46; 36,43] p=0,2093
Diarrhö	5/106 (4,7%)	NA [NA; NA]	0/105 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	4,60% [0,60%; 8,60%] p=0,0234	NA [NA; NA] NA
Brechreiz	0/106 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/105 (1,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,90% [-2,80%; 0,90%] p=0,3161	NA [NA; NA] p=0,9975

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

	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Infektionen und parasitäre Erkrankungen								
Gesamte SOC	5/106 (4,7%)	NA [NA; NA]	1/105 (1,0%)	NA [NA; NA]	4,98 [0,60; 41,52] p=0,1000	4,98 [0,58; 42,79] p=0,1432	3,80% [-0,70%; 8,30%] p=0,0986	3,00 [0,31; 28,82] p=0,3418
Pneumonie	2/106 (1,9%)	NA [NA; NA]	0/105 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,90% [-0,70%; 4,50%] p=0,1499	NA [NA; NA] NA
Paronychie	1/106 (0,9%)	NA [NA; NA]	0/105 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,90% [-0,90%; 2,70%] p=0,3239	NA [NA; NA] NA
Pneumonia cytomegaloviral	1/106 (0,9%)	NA [NA; NA]	0/105 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,90% [-0,90%; 2,80%] p=0,3139	NA [NA; NA] NA
Pneumonie durch Streptokokken	1/106 (0,9%)	NA [NA; NA]	0/105 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,90% [-0,90%; 2,80%] p=0,3139	NA [NA; NA] NA
Septischer Schock	1/106 (0,9%)	NA [NA; NA]	0/105 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,90% [-0,90%; 2,80%] p=0,3139	NA [NA; NA] NA
Pilzinfektion	0/106 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/105 (1,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,90% [-2,80%; 0,90%] p=0,3161	NA [NA; NA] p=0,9975
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort								
Gesamte SOC	3/106 (2,8%)	NA [NA; NA]	0/105 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	2,80% [-0,30%; 6,00%] p=0,0803	NA [NA; NA] NA
Plötzlicher Tod	2/106 (1,9%)	NA [NA; NA]	0/105 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,90% [-0,70%; 4,50%] p=0,1524	NA [NA; NA] NA

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

	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Asthenie	1/106 (0,9%)	NA [NA; NA]	0/105 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,90% [-0,90%; 2,70%] p=0,3239	NA [NA; NA] NA
Erkrankungen des Nervensystems								
Gesamte SOC	2/106 (1,9%)	NA [NA; NA]	1/105 (1,0%)	NA [NA; NA]	2,02 [0,18; 22,77] p=0,5621	2,00 [0,18; 21,64] p=0,5683	0,90% [-2,20%; 4,10%] p=0,5596	0,16 [0,00; 9,22] p=0,3757
Ischämischer Schlaganfall	2/106 (1,9%)	NA [NA; NA]	0/105 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,90% [-0,70%; 4,50%] p=0,1524	NA [NA; NA] NA
Kopfschmerz	0/106 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/105 (1,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,90% [-2,80%; 0,90%] p=0,3161	NA [NA; NA] p=0,9975
Präsynkope	0/106 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/105 (1,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,90% [-2,80%; 0,90%] p=0,3161	NA [NA; NA] p=0,9975
Leber- und Gallenerkrankungen								
Gesamte SOC	1/106 (0,9%)	NA [NA; NA]	0/105 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,90% [-0,90%; 2,70%] p=0,3239	NA [NA; NA] NA
Cholestase	1/106 (0,9%)	NA [NA; NA]	0/105 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,90% [-0,90%; 2,70%] p=0,3239	NA [NA; NA] NA
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen								
Gesamte SOC	1/106 (0,9%)	NA [NA; NA]	0/105 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,90% [-0,90%; 2,80%] p=0,3139	NA [NA; NA] NA
Muskuläre Schwäche	1/106 (0,9%)	NA [NA; NA]	0/105 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,90% [-0,90%; 2,80%] p=0,3139	NA [NA; NA] NA

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

	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)								
Gesamte SOC	1/106 (0,9%)	NA [NA; NA]	0/105 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,90% [-0,90%; 2,70%] p=0,3239	NA [NA; NA] NA
Bösartige Neubildung	1/106 (0,9%)	NA [NA; NA]	0/105 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,90% [-0,90%; 2,70%] p=0,3239	NA [NA; NA] NA
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes								
Gesamte SOC	1/106 (0,9%)	NA [NA; NA]	1/105 (1,0%)	NA [NA; NA]	1,00 [0,06; 16,53] p=1,0000	1,00 [0,07; 15,46] p=1,0000	0,00% [-2,60%; 2,60%] p=1,0000	0,16 [0,00; 9,12] p=0,3780
Pyoderma gangrenosum	1/106 (0,9%)	NA [NA; NA]	0/105 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,90% [-0,90%; 2,80%] p=0,3139	NA [NA; NA] NA
Pruritus	0/106 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/105 (1,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,90% [-2,80%; 0,90%] p=0,3161	NA [NA; NA] p=0,9975
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems								
Gesamte SOC	0/106 (0,0%)	NA [NA; NA]	3/105 (2,9%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-2,90% [-6,10%; 0,30%] p=0,0775	NA [NA; NA] p=0,9972
Anämie	0/106 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/105 (1,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,90% [-2,80%; 0,90%] p=0,3161	NA [NA; NA] p=0,9975
Neutropenie	0/106 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/105 (1,9%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,90% [-4,60%; 0,70%] p=0,1501	NA [NA; NA] p=0,9977
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen								

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

	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Gesamte SOC	0/106 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/105 (1,9%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,90% [-4,50%; 0,70%] p=0,1543	NA [NA; NA] p=0,9964
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	0/106 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/105 (1,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,90% [-2,80%; 0,90%] p=0,3161	NA [NA; NA] p=0,9975
Multiple Verletzungen	0/106 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/105 (1,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,90% [-2,80%; 0,90%] p=0,3161	NA [NA; NA] p=0,9984
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums								
Gesamte SOC	0/106 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/105 (1,9%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-1,90% [-4,50%; 0,70%] p=0,1568	NA [NA; NA] p=0,9964
Dyspnoe	0/106 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/105 (1,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,90% [-2,80%; 0,90%] p=0,3219	NA [NA; NA] p=0,9984
Engegefühl des Halses	0/106 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/105 (1,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,90% [-2,80%; 0,90%] p=0,3161	NA [NA; NA] p=0,9975
<p>a: Analyse-Population: Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status). b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: 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. d: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen. Ein HR < 1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Venetoclax an.</p> <p>Abkürzungen: 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 (<i>Randomized Controlled Trial</i>); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (<i>System Organ Class</i>); UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus.</p> <p>Quelle: (53)</p>								

Anhang 4-J: Tabellarische Darstellung aller Subgruppenanalysen (signifikant und nicht-signifikant) für die Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten mit mutiertem IGHV-Status

In diesem Anhang 4-J werden zusätzlich zu den in Abschnitt 4.3.1.3.2 präsentierten Subgruppen alle Subgruppenanalysen unabhängig von ihrem p-Interaktionswert dargestellt, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen, sofern bei binären Endpunkten in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.

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 Subgruppe IGHV-Status (*Mutiert vs. Unmutiert*) weist aufgrund der Zuschnittskriterien der Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) nur in der Kategorie Unmutiert Patienten auf.

Für die Endpunkte Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben, Zeit bis zur nachfolgenden CLL-Therapie sowie die Sicherheitsendpunkte erfolgt die Darstellung für den 4. Datenschnitt (25.08.2022). Für die Endpunkte EQ-5D VAS, FACIT-Fatigue und EORTC QLQ-C30 erfolgt die Darstellung für den 1. Datenschnitt (26.02.2021).

Alle in Anhang 4-J dargestellten Tabellen beziehen sich auf die Referenzen (50, 52, 54, 56, 58, 60).

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

Morbidität – Progressionsfreies Überleben – RCT

Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Progressionsfreies Überleben (INV)* für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt

	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c
Progressionsfreies Überleben (INV), Subgruppe: RAI-Stadium, Interaktion: p=0,9949					
Stadium 0-II	0/5 (0,0%)	NA [NA; NA]	5/10 (50,0%)	41,36 [23,00; NA]	NA [NA; NA] p=0,9965
Stadium III-IV	2/17 (11,8%)	NA [NA; NA]	8/14 (57,1%)	40,33 [13,77; NA]	0,20 [0,04; 0,96] p=0,0438
Progressionsfreies Überleben (INV), Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion: p=0,3654					
Status 0	1/10 (10,0%)	NA [27,63; NA]	2/8 (25,0%)	45,96 [31,08; 45,96]	0,25 [0,02; 3,00] p=0,2744
Status 1-2	1/13 (7,7%)	NA [NA; NA]	11/16 (68,8%)	35,99 [13,86; NA]	0,09 [0,01; 0,69] p=0,0203
Progressionsfreies Überleben (INV), Subgruppe: CIRS, Interaktion: p=0,4840					
≤6	1/10 (10,0%)	NA [27,63; NA]	4/10 (40,0%)	NA [2,79; NA]	0,24 [0,03; 2,18] p=0,2072
>6	1/13 (7,7%)	NA [NA; NA]	9/14 (64,3%)	36,76 [23,00; 45,96]	0,08 [0,01; 0,64] p=0,0172
Progressionsfreies Überleben (INV), Subgruppe: IGHV-Status, Interaktion: p=NA					
Mutiert	2/23 (8,7%)	NA [NA; NA]	13/24 (54,2%)	40,34 [31,08; NA]	0,13 [0,03; 0,58] p=0,0077

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

	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c
Progressionsfreies Überleben (INV), Subgruppe: Zytopenie, Interaktion: p=0,9941					
Ja	2/16 (12,5%)	NA [NA; NA]	9/16 (56,3%)	40,33 [13,86; NA]	0,23 [0,05; 1,05] p=0,0572
Nein	0/7 (0,0%)	NA [NA; NA]	4/8 (50,0%)	41,36 [23,00; NA]	NA [NA; NA] p=0,9968
Progressionsfreies Überleben (INV), Subgruppe: Beta2-Microglobulin, Interaktion: p=0,9925					
≤3,5 mg/L	0/5 (0,0%)	NA [NA; NA]	3/7 (42,9%)	NA [2,79; NA]	NA [NA; NA] p=0,9972
> 3,5 mg/L	2/18 (11,1%)	NA [NA; NA]	10/17 (58,8%)	40,31 [23,00; NA]	0,16 [0,04; 0,74] p=0,0193
<p>a: Analyse-Population: Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status). 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 einzige erklärende Variable. Ein HR < 1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Venetoclax an.</p> <p>Abkürzungen: CIRS: Cumulative Illness Rating Scale; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; INV: Investigator; L: Liter; mg: Milligramm; mIGHV: Immunoglobulin heavy-chain variable region mutiert; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; uFCR: Fludarabin Cyclophosphamid Rituximab ungeeignet</p> <p>Quelle: (50)</p>					

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

Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *Progressionsfreies Überleben (IRC)* für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt

	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c
Progressionsfreies Überleben (IRC), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,9951					
Männlich	2/15 (13,3%)	NA [NA; NA]	8/10 (80,0%)	18,76 [3,75; 27,86]	0,12 [0,03; 0,60] p=0,0092
Weiblich	0/8 (0,0%)	NA [NA; NA]	5/14 (35,7%)	45,96 [31,08; NA]	NA [NA; NA] p=0,9965
Progressionsfreies Überleben (IRC), Subgruppe: RAI-Stadium, Interaktion: p=0,9930					
Stadium 0-II	0/5 (0,0%)	NA [NA; NA]	4/10 (40,0%)	45,96 [13,86; NA]	NA [NA; NA] p=0,9969
Stadium III-IV	2/17 (11,8%)	NA [NA; NA]	9/14 (64,3%)	29,47 [13,77; NA]	0,16 [0,03; 0,74] p=0,0194
Progressionsfreies Überleben (IRC), Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion: p=0,3452					
Status 0	1/10 (10,0%)	NA [23,79; NA]	2/8 (25,0%)	45,96 [31,08; 45,96]	0,25 [0,02; 3,00] p=0,2744
Status 1-2	1/13 (7,7%)	NA [NA; NA]	11/16 (68,8%)	27,76 [13,86; NA]	0,09 [0,01; 0,67] p=0,0195
Progressionsfreies Überleben (IRC), Subgruppe: CIRS, Interaktion: p=0,5134					
≤6	1/10 (10,0%)	NA [23,79; NA]	4/10 (40,0%)	NA [3,75; NA]	0,23 [0,03; 2,06] p=0,1890
>6	1/13 (7,7%)	NA [NA; NA]	9/14 (64,3%)	31,38 [13,86; 45,96]	0,07 [0,01; 0,57] p=0,0131

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

	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c
Progressionsfreies Überleben (IRC), Subgruppe: IGHV-Status, Interaktion: p=NA					
Mutiert	2/23 (8,7%)	NA [NA; NA]	13/24 (54,2%)	36,76 [23,95; NA]	0,13 [0,03; 0,56] p=0,0065
Progressionsfreies Überleben (IRC), Subgruppe: Zytopenie, Interaktion: p=0,9947					
Ja	2/16 (12,5%)	NA [NA; NA]	10/16 (62,5%)	29,47 [13,86; NA]	0,18 [0,04; 0,83] p=0,0275
Nein	0/7 (0,0%)	NA [NA; NA]	3/8 (37,5%)	45,96 [13,86; NA]	NA [NA; NA] p=0,9972
Progressionsfreies Überleben (IRC), Subgruppe: Beta2-Microglobulin, Interaktion: p=0,9925					
≤3,5 mg/L	0/5 (0,0%)	NA [NA; NA]	3/7 (42,9%)	NA [3,75; NA]	NA [NA; NA] p=0,9972
> 3,5 mg/L	2/18 (11,1%)	NA [NA; NA]	10/17 (58,8%)	36,76 [13,86; NA]	0,15 [0,03; 0,71] p=0,0163
Progressionsfreies Überleben (IRC), Subgruppe: Verabreichung von moderaten/starken CYP3A-Inhibitoren, Interaktion: p=0,9946					
Ja	0/6 (0,0%)	NA [NA; NA]	5/8 (62,5%)	27,66 [5,26; NA]	NA [NA; NA] p=0,9964
Nein	2/17 (11,8%)	NA [NA; NA]	8/16 (50,0%)	36,76 [23,95; NA]	0,22 [0,05; 1,03] p=0,0550

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

	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c
<p>a: Analyse-Population: Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status).</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard Modell mit Behandlung als einzige erklärende Variable. Ein HR < 1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Venetoclax an.</p> <p>Abkürzungen: CIRS: Cumulative Illness Rating Scale; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; INV: Investigator; L: Liter; mg: Milligramm; mIGHV: Immunoglobulin heavy-chain variable region mutiert; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; uFCR: Fludarabin Cyclophosphamid Rituximab ungeeignet</p> <p>Quelle: (50)</p>					

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

Morbidität – EQ-5D VAS – RCT

Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *EQ-5D VAS - Verbesserung* für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

Subgruppe	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
EQ-5D VAS - erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 15								
EQ-5D VAS - erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 15, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,5349								
Männlich	5/15 (33,3%)	5,75 [1,94; NA]	5/10 (50,0%)	5,62 [1,91; NA]	0,50 [0,10; 2,58] p=0,4142	0,67 [0,26; 1,72] p=0,4012	-16,70% [-55,80%; 22,40%] p=0,4036	0,64 [0,18; 2,21] p=0,4770
Weiblich	2/8 (25,0%)	NA [1,84; NA]	10/14 (71,4%)	3,94 [2,14; 13,93]	0,13 [0,02; 0,96] p=0,0398	0,35 [0,10; 1,22] p=0,0984	-46,40% [-84,60%; -8,20%] p=0,0173	0,36 [0,08; 1,66] p=0,1905
EQ-5D VAS - erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 15, Subgruppe: RAI-Stadium, Interaktion: p=0,5782								
Stadium 0-II	3/5 (60,0%)	4,43 [3,71; NA]	7/10 (70,0%)	3,71 [1,94; NA]	0,64 [0,07; 6,06] p=0,7083	0,86 [0,38; 1,95] p=0,7134	-10,00% [-61,50%; 41,50%] p=0,7034	0,55 [0,14; 2,15] p=0,3939
Stadium III-IV	3/17 (17,6%)	NA [1,94; NA]	8/14 (57,1%)	5,62 [2,00; 11,34]	0,16 [0,03; 0,82] p=0,0244	0,31 [0,10; 0,95] p=0,0402	-39,50% [-71,10%; -7,90%] p=0,0144	0,32 [0,08; 1,22] p=0,0941
EQ-5D VAS - erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 15, Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion: p=0,2785								
Status 0	1/10 (10,0%)	NA [1,94; NA]	5/8 (62,5%)	4,40 [2,00; NA]	0,07 [0,01; 0,82] p=0,0225	0,16 [0,02; 1,11] p=0,0635	-52,50% [-90,90%; -14,10%] p=0,0073	0,23 [0,03; 1,95] p=0,1759

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

Subgruppe	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Status 1-2	6/13 (46,2%)	5,09 [1,84; NA]	10/16 (62,5%)	5,26 [3,71; 13,93]	0,51 [0,12; 2,28] p=0,3871	0,74 [0,37; 1,49] p=0,3953	-16,30% [-52,40%; 19,70%] p=0,3737	0,69 [0,25; 1,92] p=0,4831
EQ-5D VAS - erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 15, Subgruppe: CIRS, Interaktion: p=0,8744								
≤6	2/10 (20,0%)	NA [1,84; NA]	5/10 (50,0%)	11,34 [1,91; NA]	0,25 [0,03; 1,82] p=0,1704	0,40 [0,10; 1,60] p=0,1950	-30,00% [-69,70%; 9,70%] p=0,1384	0,43 [0,08; 2,25] p=0,3207
>6	5/13 (38,5%)	5,09 [1,94; NA]	10/14 (71,4%)	3,75 [2,14; 5,62]	0,25 [0,05; 1,25] p=0,0910	0,54 [0,25; 1,16] p=0,1119	-33,00% [-68,50%; 2,50%] p=0,0686	0,49 [0,17; 1,46] p=0,2009
EQ-5D VAS - erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 15, Subgruppe: Bulky Disease, Interaktion: p=0,7253								
<5cm	3/14 (21,4%)	NA [3,12; NA]	9/16 (56,3%)	5,62 [2,14; NA]	0,21 [0,04; 1,07] p=0,0562	0,38 [0,13; 1,14] p=0,0833	-34,80% [-67,30%; -2,40%] p=0,0354	0,44 [0,12; 1,64] p=0,2242
≥5cm	4/8 (50,0%)	4,73 [1,84; NA]	6/8 (75,0%)	3,75 [1,94; NA]	0,33 [0,04; 2,77] p=0,3173	0,67 [0,30; 1,48] p=0,3206	-25,00% [-70,80%; 20,80%] p=0,2850	0,67 [0,18; 2,47] p=0,5487
EQ-5D VAS - erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 15, Subgruppe: IGHV-Status, Interaktion: p=NA								
Mutiert	7/23 (30,4%)	NA [3,71; NA]	15/24 (62,5%)	4,40 [2,43; 11,34]	0,26 [0,08; 0,88] p=0,0294	0,49 [0,24; 0,97] p=0,0413	-32,10% [-59,10%; -5,10%] p=0,0199	0,50 [0,20; 1,23] p=0,1298

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

Subgruppe	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
EQ-5D VAS - erste Verbesserung \geq Schwellenwert 15, Subgruppe: Erhöhte LDH, Interaktion: p=0,7537								
Ja	6/19 (31,6%)	NA [3,71; NA]	6/12 (50,0%)	7,52 [1,94; NA]	0,46 [0,10; 2,04] p=0,3130	0,63 [0,26; 1,51] p=0,3010	-18,40% [-53,60%; 16,80%] p=0,3047	0,47 [0,15; 1,46] p=0,1919
Nein	1/4 (25,0%)	NA [1,84; NA]	9/12 (75,0%)	4,83 [2,14; NA]	0,11 [0,01; 1,52] p=0,0833	0,33 [0,06; 1,88] p=0,2129	-50,00% [-99,00%; -1,00%] p=0,0455	0,70 [0,09; 5,60] p=0,7377
EQ-5D VAS - erste Verbesserung \geq Schwellenwert 15, Subgruppe: Zytopenie, Interaktion: p=0,0842								
Ja	2/16 (12,5%)	NA [3,12; NA]	10/16 (62,5%)	5,26 [2,14; 11,34]	0,09 [0,01; 0,52] p=0,0040	0,20 [0,05; 0,77] p=0,0195	-50,00% [-78,70%; -21,30%] p=0,0006	0,19 [0,04; 0,86] p=0,0314
Nein	5/7 (71,4%)	3,78 [1,84; NA]	5/8 (62,5%)	3,71 [1,94; NA]	1,50 [0,17; 13,22] p=0,7237	1,14 [0,56; 2,33] p=0,7134	8,90% [-38,50%; 56,30%] p=0,7119	1,06 [0,31; 3,69] p=0,9236
EQ-5D VAS - erste Verbesserung \geq Schwellenwert 15, Subgruppe: Beta2-Microglobulin, Interaktion: p=0,0525								
$\leq 3,5$ mg/L	3/5 (60,0%)	4,43 [3,71; NA]	2/7 (28,6%)	NA [4,40; NA]	3,75 [0,33; 42,47] p=0,2972	2,10 [0,53; 8,29] p=0,2894	31,40% [-23,00%; 85,90%] p=0,2578	2,28 [0,38; 13,74] p=0,3683
$> 3,5$ mg/L	4/18 (22,2%)	NA [1,94; NA]	13/17 (76,5%)	3,73 [2,00; 5,62]	0,09 [0,02; 0,43] p=0,0016	0,29 [0,12; 0,72] p=0,0073	-54,20% [-82,10%; -26,40%] p=0,0001	0,27 [0,09; 0,86] p=0,0265

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

Subgruppe	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
EQ-5D VAS - anhaltende Verbesserung ≥ Schwellenwert 15								
EQ-5D VAS - anhaltende Verbesserung ≥ Schwellenwert 15, Subgruppe: IGHV-Status, Interaktion: p=NA								
Mutiert	3/23 (13,0%)	NA [NA; NA]	7/24 (29,2%)	27,80 [25,95; NA]	0,36 [0,08; 1,63] p=0,1817	0,45 [0,13; 1,52] p=0,1981	-16,10% [-38,90%; 6,70%] p=0,1659	0,39 [0,10; 1,52] p=0,1745
<p>a: Analyse-Population: Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status).</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.</p> <p>d: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen. Ein HR>1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Venetoclax an.</p> <p>Abkürzungen: cm: Zentimeter; EQ-5D VAS: EuroQol 5 Dimension Visual Analog Scale; IGHV: Immunoglobulin heavy-chain variable region; L: Liter; MCID: Minimaler klinisch bedeutsamer Unterschied (<i>Minimal Clinically Important Difference</i>); mg: Milligramm; vs.: versus.</p> <p>Quelle: (56, 58, 60)</p>								

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

Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *EQ-5D VAS - Verschlechterung* für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

Subgruppe	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
EQ-5D VAS - erste Verschlechterung								
EQ-5D VAS - erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 15, Subgruppe: IGHV-Status, Interaktion: p=NA								
Mutiert	7/23 (30,4%)	NA [5,82; NA]	4/24 (16,7%)	NA [24,18; NA]	2,19 [0,54; 8,81] p=0,2702	1,83 [0,62; 5,42] p=0,2777	13,80% [-10,20%; 37,80%] p=0,2608	2,56 [0,74; 8,76] p=0,1357
<p>a: Analyse-Population: Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status). b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. d: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen. Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Venetoclax an.</p> <p>Abkürzungen: <i>EQ-5D VAS</i>: EuroQol 5 Dimension Visual Analog Scale; IGHV: Immunoglobulin heavy-chain variable region; MCID: Minimaler klinisch bedeutsamer Unterschied (<i>Minimal Clinically Important Difference</i>); vs.: versus.</p> <p>Quelle: (56, 58, 60)</p>								

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

Morbidität – FACIT-Fatigue – RCT

Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *FACIT-Fatigue - Verbesserung* für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

Subgruppe	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
FACIT-Fatigue – erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 7,8								
FACIT-Fatigue – erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 7,8, Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion: p=0,7186								
Status 0	2/10 (20,0%)	NA [1,91; NA]	1/8 (12,5%)	NA [2,43; NA]	1,75 [0,13; 23,70] p=0,6801	1,60 [0,17; 14,63] p=0,6772	7,50% [-26,30%; 41,30%] p=0,6633	3,17 [0,28; 35,77] p=0,3514
Status 1-2	6/13 (46,2%)	13,73 [3,02; NA]	4/16 (25,0%)	NA [3,75; NA]	2,57 [0,53; 12,38] p=0,2415	1,85 [0,66; 5,18] p=0,2443	21,20% [-13,30%; 55,60%] p=0,2283	2,19 [0,62; 7,82] p=0,2250
FACIT-Fatigue – erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 7,8, Subgruppe: CIRS, Interaktion: p=0,9924								
≤6	3/10 (30,0%)	NA [1,91; NA]	0/10 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	30,00% [1,60%; 58,40%] p=0,0384	NA [NA; NA] NA
>6	5/13 (38,5%)	13,73 [1,94; NA]	5/14 (35,7%)	NA [2,37; NA]	1,13 [0,24; 5,37] p=0,8848	1,08 [0,40; 2,88] p=0,8826	2,70% [-33,70%; 39,20%] p=0,8826	1,38 [0,40; 4,78] p=0,6108
FACIT-Fatigue – erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 7,8, Subgruppe: IGHV-Status, Interaktion: p=NA								
Mutiert	8/23 (34,8%)	23,69 [3,12; NA]	5/24 (20,8%)	NA [8,25; NA]	2,03 [0,55; 7,48] p=0,2904	1,67 [0,64; 4,36] p=0,2953	13,90% [-11,40%; 39,30%] p=0,2809	2,38 [0,78; 7,29] p=0,1298

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

Subgruppe	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
<p>a: Analyse-Population: Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status).</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.</p> <p>d: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen. Ein HR>1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Venetoclax an.</p> <p>Abkürzungen: <i>FACIT</i>: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; IGHV: Immunoglobulin heavy-chain variable region; MCID: Minimaler klinisch bedeutsamer Unterschied (<i>Minimal Clinically Important Difference</i>); vs.: versus.</p> <p>Quelle: (56, 58, 60)</p>								

Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *FACIT-Fatigue - Verschlechterung* für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

Subgruppe	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
FACIT-Fatigue – erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 7,8								
FACIT-Fatigue – erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 7,8, Subgruppe: RAI-Stadium, Interaktion: p=0,9944								
Stadium 0-II	0/5 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/10 (20,0%)	NA [2,14; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-20,00% [-44,80%; 4,80%] p=0,1138	NA [NA; NA] p=0,9978

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

Subgruppe	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Stadium III-IV	6/17 (35,3%)	11,34 [2,07; NA]	4/14 (28,6%)	NA [3,71; NA]	1,36 [0,30; 6,28] p=0,6951	1,24 [0,43; 3,53] p=0,6930	6,70% [-26,10%; 39,50%] p=0,6879	1,82 [0,51; 6,49] p=0,3534
FACIT-Fatigue – erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 7,8, Subgruppe: IGHV-Status, Interaktion: p=NA								
Mutiert	6/23 (26,1%)	NA [8,48; NA]	6/24 (25,0%)	NA [20,40; NA]	1,06 [0,28; 3,93] p=0,9326	1,04 [0,39; 2,77] p=0,9319	1,10% [-23,90%; 26,00%] p=0,9319	1,24 [0,40; 3,86] p=0,7067
FACIT-Fatigue – erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 7,8, Subgruppe: Zytopenie, Interaktion: p=0,9943								
Ja	5/16 (31,3%)	14,16 [2,07; NA]	6/16 (37,5%)	24,18 [3,71; NA]	0,76 [0,17; 3,27] p=0,7141	0,83 [0,32; 2,18] p=0,7107	-6,30% [-39,10%; 26,60%] p=0,7091	1,25 [0,38; 4,11] p=0,7128
Nein	1/7 (14,3%)	NA [8,38; NA]	0/8 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	14,30% [-11,60%; 40,20%] p=0,2801	NA [NA; NA] NA
<p>a: Analyse-Population: Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status).</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.</p> <p>d: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen. Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Venetoclax an.</p> <p>Abkürzungen: FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; IGHV: Immunoglobulin heavy-chain variable region; MCID: Minimaler klinisch bedeutsamer Unterschied (<i>Minimal Clinically Important Difference</i>); vs.: versus.</p> <p>Quelle: (56, 58, 60)</p>								

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

Morbidität – EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – RCT

Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Verbesserung* für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

Subgruppe	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 10								
Dyspnoe - erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 10, Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion: p=0,7444								
Status 0	2/10 (20,0%)	NA [1,94; NA]	1/8 (12,5%)	NA [2,27; NA]	1,75 [0,13; 23,70] p=0,6801	1,60 [0,17; 14,63] p=0,6772	7,50% [-26,30%; 41,30%] p=0,6633	2,38 [0,21; 26,43] p=0,4788
Status 1-2	7/13 (53,8%)	8,72 [1,84; NA]	3/16 (18,8%)	NA [5,62; NA]	5,06 [0,96; 26,66] p=0,0520	2,87 [0,92; 8,96] p=0,0691	35,10% [1,90%; 68,30%] p=0,0381	3,77 [0,97; 14,61] p=0,0551
Dyspnoe - erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 10, Subgruppe: CIRS, Interaktion: p=0,8319								
≤6	2/10 (20,0%)	NA [1,97; NA]	1/10 (10,0%)	NA [2,27; NA]	2,25 [0,17; 29,77] p=0,5416	2,00 [0,21; 18,69] p=0,5432	10,00% [-21,00%; 41,00%] p=0,5271	2,63 [0,24; 29,08] p=0,4311
>6	7/13 (53,8%)	3,78 [1,84; NA]	3/14 (21,4%)	NA [2,37; NA]	4,28 [0,80; 22,93] p=0,0872	2,51 [0,82; 7,72] p=0,1076	32,40% [-2,20%; 67,00%] p=0,0662	3,61 [0,93; 14,00] p=0,0639
Dyspnoe - erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 10, Subgruppe: IGHV-Status, Interaktion: p=NA								
Mutiert	9/23 (39,1%)	17,12 [2,56; NA]	4/24 (16,7%)	NA [NA; NA]	3,21 [0,82; 12,54] p=0,0886	2,35 [0,84; 6,57] p=0,1042	22,50% [-2,40%; 47,40%] p=0,0770	3,25 [1,00; 10,56] p=0,0503

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

Subgruppe	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Dyspnoe - erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 10, Subgruppe: Erhöhte LDH, Interaktion: p=0,9938								
Ja	9/19 (47,4%)	9,05 [1,97; NA]	1/12 (8,3%)	NA [2,37; NA]	9,90 [1,06; 92,66] p=0,0259	5,68 [0,82; 39,38] p=0,0785	39,00% [11,70%; 66,40%] p=0,0052	6,67 [0,84; 52,75] p=0,0723
Nein	0/4 (0,0%)	NA [NA; NA]	3/12 (25,0%)	NA [2,27; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-25,00% [-49,50%; -0,50%] p=0,0455	NA [NA; NA] p=0,9972
Fatigue - erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 10, Subgruppe: Gesamt								
Männlich	7/15 (46,7%)	4,43 [1,84; NA]	6/10 (60,0%)	3,71 [1,87; NA]	0,58 [0,12; 2,95] p=0,5218	0,78 [0,37; 1,63] p=0,5061	-13,30% [-52,80%; 26,20%] p=0,5081	0,49 [0,15; 1,65] p=0,2518
Weiblich	6/8 (75,0%)	3,12 [1,87; 3,78]	9/14 (64,3%)	3,78 [2,10; NA]	1,67 [0,24; 11,57] p=0,6121	1,17 [0,67; 2,04] p=0,5889	10,70% [-28,40%; 49,80%] p=0,5914	1,66 [0,58; 4,73] p=0,3456
Fatigue - erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 10, Subgruppe: RAI-Stadium, Interaktion: p=0,4235								
Stadium 0-II	5/5 (100,0%)	3,02 [1,87; NA]	7/10 (70,0%)	3,71 [1,87; 14,26]	NA [NA; NA] NA	1,43 [0,95; 2,14] p=0,0849	30,00% [1,60%; 58,40%] p=0,0384	1,72 [0,52; 5,68] p=0,3711
Stadium III-IV	7/17 (41,2%)	3,78 [1,91; NA]	8/14 (57,1%)	5,62 [1,91; NA]	0,53 [0,13; 2,20] p=0,3838	0,72 [0,35; 1,49] p=0,3770	-16,00% [-50,90%; 19,00%] p=0,3701	0,92 [0,33; 2,55] p=0,8756

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

Subgruppe	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Fatigue - erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 10, Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion: p=0,4276								
Status 0	4/10 (40,0%)	3,78 [1,87; NA]	3/8 (37,5%)	NA [2,27; NA]	1,11 [0,16; 7,51] p=0,9163	1,07 [0,33; 3,45] p=0,9141	2,50% [-42,70%; 47,70%] p=0,9138	1,74 [0,39; 7,82] p=0,4695
Status 1-2	9/13 (69,2%)	3,40 [1,84; 8,12]	12/16 (75,0%)	3,71 [1,91; 6,50]	0,75 [0,15; 3,84] p=0,7341	0,92 [0,58; 1,46] p=0,7329	-5,80% [-38,60%; 27,10%] p=0,7307	0,79 [0,32; 1,96] p=0,6162
Fatigue - erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 10, Subgruppe: CIRS, Interaktion: p=0,8845								
≤6	6/10 (60,0%)	3,68 [1,87; 20,47]	7/10 (70,0%)	6,50 [1,87; 14,26]	0,64 [0,10; 4,10] p=0,6477	0,86 [0,45; 1,64] p=0,6414	-10,00% [-51,60%; 31,60%] p=0,6373	1,11 [0,37; 3,36] p=0,8533
>6	7/13 (53,8%)	3,78 [1,84; NA]	8/14 (57,1%)	3,71 [1,91; NA]	0,88 [0,19; 4,00] p=0,8658	0,94 [0,48; 1,85] p=0,8635	-3,30% [-40,80%; 34,20%] p=0,8632	1,06 [0,38; 2,93] p=0,9118
Fatigue - erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 10, Subgruppe: Bulky Disease, Interaktion: p=0,7145								
<5cm	6/14 (42,9%)	4,43 [1,87; NA]	9/16 (56,3%)	5,62 [2,27; NA]	0,58 [0,14; 2,48] p=0,4718	0,76 [0,36; 1,60] p=0,4734	-13,40% [-48,90%; 22,10%] p=0,4601	1,16 [0,41; 3,29] p=0,7848
≥5cm	6/8 (75,0%)	3,75 [1,84; 8,12]	6/8 (75,0%)	2,43 [1,87; NA]	1,00 [0,10; 9,61] p=1,0000	1,00 [0,57; 1,76] p=1,0000	0,00% [-42,40%; 42,40%] p=1,0000	0,87 [0,28; 2,71] p=0,8043

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

Subgruppe	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Fatigue - erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 10, Subgruppe: IGHV-Status, Interaktion: p=NA								
Mutiert	13/23 (56,5%)	3,75 [1,91; 8,12]	15/24 (62,5%)	3,76 [2,10; 12,03]	0,78 [0,24; 2,51] p=0,6796	0,90 [0,56; 1,45] p=0,6775	-6,00% [-34,00%; 22,10%] p=0,6759	1,11 [0,53; 2,35] p=0,7759
Fatigue - erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 10, Subgruppe: Erhöhte LDH, Interaktion: p=0,7598								
Ja	11/19 (57,9%)	3,76 [1,91; 20,47]	5/12 (41,7%)	9,02 [1,87; NA]	1,93 [0,45; 8,33] p=0,3863	1,39 [0,64; 3,00] p=0,4034	16,20% [-19,40%; 51,90%] p=0,3723	1,40 [0,48; 4,02] p=0,5381
Nein	2/4 (50,0%)	3,68 [1,87; NA]	10/12 (83,3%)	3,58 [1,91; 12,03]	0,20 [0,02; 2,39] p=0,1967	0,60 [0,22; 1,65] p=0,3226	-33,30% [-86,70%; 20,00%] p=0,2207	2,06 [0,41; 10,39] p=0,3796
Fatigue - erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 10, Subgruppe: Zytopenie, Interaktion: p=0,3831								
Ja	6/16 (37,5%)	3,78 [1,84; NA]	9/16 (56,3%)	5,62 [2,10; NA]	0,47 [0,11; 1,92] p=0,2956	0,67 [0,31; 1,43] p=0,2996	-18,80% [-52,70%; 15,20%] p=0,2792	0,86 [0,30; 2,42] p=0,7708
Nein	7/7 (100,0%)	3,02 [1,87; 4,43]	6/8 (75,0%)	3,71 [1,87; NA]	NA [NA; NA] NA	1,33 [0,89; 1,99] p=0,1587	25,00% [-5,00%; 55,00%] p=0,1025	1,79 [0,56; 5,69] p=0,3242
Fatigue - erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 10, Subgruppe: Beta2-Microglobulin, Interaktion: p=0,4081								
≤3,5 mg/L	5/5 (100,0%)	3,02 [1,91; NA]	4/7 (57,1%)	7,15 [1,87; NA]	NA [NA; NA] NA	1,75 [0,92; 3,32] p=0,0873	42,90% [6,20%; 79,50%] p=0,0219	2,07 [0,49; 8,75] p=0,3232

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

Subgruppe	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
> 3,5 mg/L	8/18 (44,4%)	3,75 [1,87; NA]	11/17 (64,7%)	3,76 [2,10; 14,26]	0,44 [0,11; 1,70] p=0,2359	0,69 [0,37; 1,28] p=0,2385	-20,30% [-52,60%; 12,00%] p=0,2188	0,92 [0,37; 2,30] p=0,8599
Schmerz - erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 10, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,6601								
Männlich	3/15 (20,0%)	NA [1,87; NA]	3/10 (30,0%)	NA [2,53; NA]	0,58 [0,09; 3,72] p=0,5741	0,67 [0,17; 2,67] p=0,5664	-10,00% [-44,90%; 24,90%] p=0,5741	0,88 [0,18; 4,38] p=0,8754
Weiblich	5/8 (62,5%)	3,68 [1,91; NA]	6/14 (42,9%)	NA [1,94; NA]	2,22 [0,38; 13,18] p=0,3865	1,46 [0,65; 3,27] p=0,3605	19,60% [-22,80%; 62,00%] p=0,3638	1,36 [0,41; 4,48] p=0,6129
Schmerz - erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 10, Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion: p=0,9274								
Status 0	2/10 (20,0%)	NA [1,94; NA]	2/8 (25,0%)	NA [2,14; NA]	0,75 [0,08; 6,96] p=0,8054	0,80 [0,14; 4,49] p=0,7999	-5,00% [-43,90%; 33,90%] p=0,8012	1,14 [0,16; 8,12] p=0,8971
Status 1-2	6/13 (46,2%)	3,40 [1,87; NA]	7/16 (43,8%)	11,11 [1,94; NA]	1,10 [0,25; 4,80] p=0,8988	1,05 [0,47; 2,37] p=0,8968	2,40% [-34,00%; 38,80%] p=0,8970	1,17 [0,39; 3,48] p=0,7796
Schmerz - erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 10, Subgruppe: CIRS, Interaktion: p=0,3891								
≤6	4/10 (40,0%)	3,68 [1,91; NA]	3/10 (30,0%)	NA [1,94; NA]	1,56 [0,24; 9,91] p=0,6477	1,33 [0,40; 4,49] p=0,6422	10,00% [-31,60%; 51,60%] p=0,6373	1,75 [0,39; 7,84] p=0,4645
>6	4/13 (30,8%)	NA [1,87; NA]	6/14 (42,9%)	11,11 [1,91; NA]	0,59 [0,12; 2,89] p=0,5236	0,72 [0,26; 1,98] p=0,5224	-12,10% [-48,20%; 24,00%] p=0,5113	0,77 [0,22; 2,74] p=0,6876

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

Subgruppe	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Schmerz - erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 10, Subgruppe: IGHV-Status, Interaktion: p=NA								
Mutiert	8/23 (34,8%)	NA [1,97; NA]	9/24 (37,5%)	NA [2,37; NA]	0,89 [0,27; 2,93] p=0,8479	0,93 [0,43; 1,99] p=0,8465	-2,70% [-30,20%; 24,70%] p=0,8462	1,10 [0,42; 2,85] p=0,8447
Schmerz - erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 10, Subgruppe: Erhöhte LDH, Interaktion: p=0,8854								
Ja	7/19 (36,8%)	NA [1,94; NA]	4/12 (33,3%)	NA [1,87; NA]	1,17 [0,26; 5,33] p=0,8449	1,10 [0,41; 2,98] p=0,8435	3,50% [-30,90%; 37,90%] p=0,8414	1,01 [0,30; 3,46] p=0,9831
Nein	1/4 (25,0%)	NA [3,68; NA]	5/12 (41,7%)	NA [2,14; NA]	0,47 [0,04; 5,90] p=0,5637	0,60 [0,10; 3,72] p=0,5832	-16,70% [-67,40%; 34,10%] p=0,5200	0,87 [0,10; 7,44] p=0,8963
Schmerz - erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 10, Subgruppe: Beta2-Microglobulin, Interaktion: p=0,2651								
≤3,5 mg/L	3/5 (60,0%)	3,02 [1,87; NA]	2/7 (28,6%)	NA [2,37; NA]	3,75 [0,33; 42,47] p=0,2972	2,10 [0,53; 8,29] p=0,2894	31,40% [-23,00%; 85,90%] p=0,2578	2,28 [0,38; 13,74] p=0,3683
> 3,5 mg/L	5/18 (27,8%)	NA [1,97; NA]	7/17 (41,2%)	NA [1,94; NA]	0,55 [0,13; 2,26] p=0,4107	0,68 [0,26; 1,72] p=0,4102	-13,40% [-44,60%; 17,80%] p=0,4004	0,78 [0,25; 2,46] p=0,6731
Insomnie - erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 10, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,8744								
Männlich	4/15 (26,7%)	NA [1,84; NA]	4/10 (40,0%)	5,62 [2,04; NA]	0,55 [0,10; 3,00] p=0,4927	0,67 [0,21; 2,07] p=0,4825	-13,30% [-51,10%; 24,40%] p=0,4884	0,72 [0,18; 2,90] p=0,6462

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

Subgruppe	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Weiblich	3/8 (37,5%)	NA [1,94; NA]	8/14 (57,1%)	8,74 [2,10; NA]	0,45 [0,08; 2,67] p=0,3865	0,66 [0,24; 1,79] p=0,4105	-19,60% [-62,00%; 22,80%] p=0,3638	0,56 [0,15; 2,13] p=0,3972
Insomnie - erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 10, Subgruppe: RAI-Stadium, Interaktion: p=0,7513								
Stadium 0-II	3/5 (60,0%)	4,43 [1,91; NA]	7/10 (70,0%)	2,43 [1,94; NA]	0,64 [0,07; 6,06] p=0,7083	0,86 [0,38; 1,95] p=0,7134	-10,00% [-61,50%; 41,50%] p=0,7034	0,63 [0,16; 2,46] p=0,5051
Stadium III-IV	4/17 (23,5%)	NA [1,94; NA]	5/14 (35,7%)	NA [2,53; NA]	0,55 [0,12; 2,65] p=0,4643	0,66 [0,22; 2,00] p=0,4605	-12,20% [-44,40%; 20,00%] p=0,4582	0,83 [0,22; 3,11] p=0,7833
Insomnie - erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 10, Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion: p=0,8761								
Status 0	2/10 (20,0%)	NA [1,94; NA]	4/8 (50,0%)	10,88 [2,43; NA]	0,25 [0,03; 2,00] p=0,1923	0,40 [0,10; 1,66] p=0,2060	-30,00% [-72,60%; 12,60%] p=0,1675	0,60 [0,11; 3,31] p=0,5602
Status 1-2	5/13 (38,5%)	NA [1,84; NA]	8/16 (50,0%)	3,71 [2,04; NA]	0,63 [0,14; 2,76] p=0,5415	0,77 [0,33; 1,79] p=0,5425	-11,50% [-47,60%; 24,50%] p=0,5304	0,69 [0,22; 2,13] p=0,5185
Insomnie - erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 10, Subgruppe: CIRS, Interaktion: p=0,9914								
≤6	0/10 (0,0%)	NA [NA; NA]	4/10 (40,0%)	NA [1,94; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-40,00% [-70,40%; -9,60%] p=0,0098	NA [NA; NA] p=0,9968
>6	7/13 (53,8%)	4,43 [1,84; NA]	8/14 (57,1%)	5,62 [2,10; NA]	0,88 [0,19; 4,00] p=0,8658	0,94 [0,48; 1,85] p=0,8635	-3,30% [-40,80%; 34,20%] p=0,8632	1,12 [0,40; 3,13] p=0,8301

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

Subgruppe	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Insomnie - erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 10, Subgruppe: Bulky Disease, Interaktion: p=0,7643								
<5cm	2/14 (14,3%)	NA [1,91; NA]	6/16 (37,5%)	NA [5,62; NA]	0,28 [0,05; 1,69] p=0,1584	0,38 [0,09; 1,59] p=0,1861	-23,20% [-53,20%; 6,80%] p=0,1291	0,53 [0,11; 2,60] p=0,4306
≥5cm	4/8 (50,0%)	14,32 [1,84; NA]	6/8 (75,0%)	2,43 [1,91; 3,71]	0,33 [0,04; 2,77] p=0,3173	0,67 [0,30; 1,48] p=0,3206	-25,00% [-70,80%; 20,80%] p=0,2850	0,42 [0,11; 1,56] p=0,1940
Insomnie - erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 10, Subgruppe: IGHV-Status, Interaktion: p=NA								
Mutiert	7/23 (30,4%)	NA [3,02; NA]	12/24 (50,0%)	8,71 [2,37; NA]	0,44 [0,13; 1,45] p=0,1765	0,61 [0,29; 1,27] p=0,1862	-19,60% [-47,00%; 7,90%] p=0,1625	0,64 [0,25; 1,63] p=0,3463
Insomnie - erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 10, Subgruppe: Erhöhte LDH, Interaktion: p=0,9924								
Ja	7/19 (36,8%)	NA [1,94; NA]	6/12 (50,0%)	3,12 [1,94; NA]	0,58 [0,14; 2,53] p=0,4768	0,74 [0,33; 1,67] p=0,4635	-13,20% [-48,80%; 22,50%] p=0,4694	0,53 [0,18; 1,60] p=0,2606
Nein	0/4 (0,0%)	NA [NA; NA]	6/12 (50,0%)	NA [2,10; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-50,00% [-78,30%; -21,70%] p=0,0005	NA [NA; NA] p=0,9957
Insomnie - erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 10, Subgruppe: Zytopenie, Interaktion: p=0,9899								
Ja	3/16 (18,8%)	NA [1,84; NA]	7/16 (43,8%)	10,88 [2,53; NA]	0,30 [0,06; 1,47] p=0,1332	0,43 [0,13; 1,37] p=0,1528	-25,00% [-55,90%; 5,90%] p=0,1131	0,54 [0,14; 2,09] p=0,3673

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

Subgruppe	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Nein	4/7 (57,1%)	5,62 [1,91; NA]	5/8 (62,5%)	2,43 [1,94; NA]	0,80 [0,10; 6,35] p=0,8383	0,91 [0,40; 2,11] p=0,8337	-5,40% [-55,00%; 44,30%] p=0,8327	0,55 [0,15; 2,10] p=0,3857
Insomnie - erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 10, Subgruppe: Beta2-Microglobulin, Interaktion: p=0,2565								
≤3,5 mg/L	3/5 (60,0%)	4,43 [1,91; NA]	3/7 (42,9%)	NA [2,04; NA]	2,00 [0,19; 20,61] p=0,5751	1,40 [0,46; 4,27] p=0,5543	17,10% [-39,30%; 73,60%] p=0,5518	1,35 [0,27; 6,74] p=0,7165
> 3,5 mg/L	4/18 (22,2%)	NA [1,94; NA]	9/17 (52,9%)	7,15 [2,10; NA]	0,25 [0,06; 1,10] p=0,0639	0,42 [0,16; 1,11] p=0,0805	-30,70% [-61,20%; -0,20%] p=0,0486	0,44 [0,13; 1,44] p=0,1735
Anhaltende Verbesserung ≥ Schwellenwert 10								
Fatigue - anhaltende Verbesserung ≥ Schwellenwert 10, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,8946								
Männlich	6/15 (40,0%)	NA [3,68; NA]	3/10 (30,0%)	NA [1,81; NA]	1,56 [0,28; 8,53] p=0,6171	1,33 [0,43; 4,13] p=0,6183	10,00% [-27,70%; 47,70%] p=0,6031	1,15 [0,29; 4,63] p=0,8413
Weiblich	5/8 (62,5%)	27,53 [1,81; NA]	6/14 (42,9%)	27,43 [8,12; NA]	2,22 [0,38; 13,18] p=0,3865	1,46 [0,65; 3,27] p=0,3605	19,60% [-22,80%; 62,00%] p=0,3638	1,24 [0,38; 4,09] p=0,7210
Fatigue - anhaltende Verbesserung ≥ Schwellenwert 10, Subgruppe: RAI-Stadium, Interaktion: p=0,9223								
Stadium 0-II	4/5 (80,0%)	15,44 [1,81; NA]	6/10 (60,0%)	23,89 [1,81; NA]	2,67 [0,21; 33,49] p=0,4543	1,33 [0,68; 2,60] p=0,3996	20,00% [-26,40%; 66,40%] p=0,3980	1,44 [0,40; 5,12] p=0,5747

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

Subgruppe	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Stadium III-IV	6/17 (35,3%)	27,63 [16,53; NA]	3/14 (21,4%)	NA [8,67; NA]	2,00 [0,40; 10,09] p=0,4051	1,65 [0,50; 5,42] p=0,4119	13,90% [-17,40%; 45,10%] p=0,3849	1,53 [0,38; 6,14] p=0,5446
Fatigue - anhaltende Verbesserung ≥ Schwellenwert 10, Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion: p=0,6895								
Status 0	4/10 (40,0%)	NA [1,81; NA]	2/8 (25,0%)	NA [8,67; NA]	2,00 [0,26; 15,38] p=0,5145	1,60 [0,39; 6,62] p=0,5165	15,00% [-27,70%; 57,70%] p=0,4910	1,90 [0,35; 10,46] p=0,4596
Status 1-2	7/13 (53,8%)	27,53 [15,44; NA]	7/16 (43,8%)	27,43 [1,84; NA]	1,50 [0,34; 6,53] p=0,5949	1,23 [0,58; 2,60] p=0,5872	10,10% [-26,30%; 46,50%] p=0,5867	1,11 [0,39; 3,17] p=0,8473
Fatigue - anhaltende Verbesserung ≥ Schwellenwert 10, Subgruppe: CIRS, Interaktion: p=0,3394								
≤6	6/10 (60,0%)	27,53 [1,81; NA]	3/10 (30,0%)	NA [1,81; NA]	3,50 [0,55; 22,30] p=0,1888	2,00 [0,68; 5,85] p=0,2057	30,00% [-11,60%; 71,60%] p=0,1573	1,96 [0,49; 7,87] p=0,3409
>6	5/13 (38,5%)	NA [9,69; NA]	6/14 (42,9%)	27,43 [8,12; NA]	0,83 [0,18; 3,88] p=0,8197	0,90 [0,36; 2,24] p=0,8168	-4,40% [-41,40%; 32,60%] p=0,8160	0,81 [0,25; 2,67] p=0,7297
Fatigue - anhaltende Verbesserung ≥ Schwellenwert 10, Subgruppe: Bulky Disease, Interaktion: p=0,3022								
<5cm	6/14 (42,9%)	27,63 [1,84; NA]	4/16 (25,0%)	NA [8,67; NA]	2,25 [0,48; 10,60] p=0,3088	1,71 [0,60; 4,86] p=0,3107	17,90% [-15,60%; 51,40%] p=0,2961	1,89 [0,53; 6,71] p=0,3249
≥5cm	5/8 (62,5%)	23,89 [3,68; NA]	5/8 (62,5%)	11,30 [1,81; NA]	1,00 [0,13; 7,57] p=1,0000	1,00 [0,47; 2,14] p=1,0000	0,00% [-47,40%; 47,40%] p=1,0000	0,72 [0,21; 2,52] p=0,6134

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

Subgruppe	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Fatigue - anhaltende Verbesserung \geq Schwellenwert 10, Subgruppe: IGHV-Status, Interaktion: p=NA								
Mutiert	11/23 (47,8%)	27,53 [15,44; NA]	9/24 (37,5%)	NA [8,67; NA]	1,53 [0,48; 4,89] p=0,4789	1,27 [0,65; 2,49] p=0,4768	10,30% [-17,80%; 38,50%] p=0,4720	1,19 [0,49; 2,87] p=0,7001
Fatigue - anhaltende Verbesserung \geq Schwellenwert 10, Subgruppe: Erhöhte LDH, Interaktion: p=0,5652								
Ja	9/19 (47,4%)	27,63 [16,53; NA]	4/12 (33,3%)	NA [6,11; NA]	1,80 [0,40; 8,07] p=0,4480	1,42 [0,56; 3,60] p=0,4589	14,00% [-20,80%; 48,90%] p=0,4301	1,24 [0,38; 4,02] p=0,7248
Nein	2/4 (50,0%)	27,53 [1,81; NA]	5/12 (41,7%)	27,43 [1,84; NA]	1,40 [0,14; 13,57] p=0,7782	1,20 [0,37; 3,93] p=0,7633	8,30% [-48,00%; 64,70%] p=0,7721	1,75 [0,33; 9,46] p=0,5135
Fatigue - anhaltende Verbesserung \geq Schwellenwert 10, Subgruppe: Zytopenie, Interaktion: p=0,9654								
Ja	5/16 (31,3%)	NA [16,53; NA]	4/16 (25,0%)	NA [8,67; NA]	1,36 [0,29; 6,42] p=0,6988	1,25 [0,41; 3,82] p=0,6955	6,30% [-24,80%; 37,30%] p=0,6935	1,17 [0,31; 4,37] p=0,8139
Nein	6/7 (85,7%)	15,44 [1,81; 27,53]	5/8 (62,5%)	17,59 [1,81; NA]	3,60 [0,28; 46,36] p=0,3271	1,37 [0,74; 2,54] p=0,3150	23,20% [-19,20%; 65,60%] p=0,2832	1,23 [0,37; 4,06] p=0,7377
Fatigue - anhaltende Verbesserung \geq Schwellenwert 10, Subgruppe: Beta2-Microglobulin, Interaktion: p=0,8992								
$\leq 3,5$ mg/L	4/5 (80,0%)	23,89 [1,84; NA]	3/7 (42,9%)	NA [1,81; NA]	5,33 [0,38; 75,78] p=0,2180	1,87 [0,71; 4,88] p=0,2031	37,10% [-13,60%; 87,90%] p=0,1512	1,28 [0,28; 5,84] p=0,7493

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

Subgruppe	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
> 3,5 mg/L	7/18 (38,9%)	27,53 [16,53; NA]	6/17 (35,3%)	27,43 [11,30; NA]	1,17 [0,29; 4,61] p=0,8284	1,10 [0,46; 2,62] p=0,8262	3,60% [-28,40%; 35,60%] p=0,8257	1,12 [0,38; 3,34] p=0,8395
Insomnie - anhaltende Verbesserung ≥ Schwellenwert 10, Subgruppe: CIRS, Interaktion: p=0,9937								
≤6	0/10 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/10 (20,0%)	NA [1,87; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-20,00% [-44,80%; 4,80%] p=0,1138	NA [NA; NA] p=0,9977
>6	5/13 (38,5%)	NA [14,26; NA]	5/14 (35,7%)	31,44 [5,55; NA]	1,13 [0,24; 5,37] p=0,8848	1,08 [0,40; 2,88] p=0,8826	2,70% [-33,70%; 39,20%] p=0,8826	0,88 [0,25; 3,10] p=0,8447
Insomnie - anhaltende Verbesserung ≥ Schwellenwert 10, Subgruppe: IGHV-Status, Interaktion: p=NA								
Mutiert	5/23 (21,7%)	NA [28,09; NA]	7/24 (29,2%)	31,44 [31,44; NA]	0,68 [0,18; 2,54] p=0,5636	0,74 [0,28; 2,02] p=0,5626	-7,40% [-32,20%; 17,40%] p=0,5571	0,66 [0,21; 2,12] p=0,4885
Bestätigte anhaltende Verbesserung ≥ Schwellenwert 10								
Fatigue - bestätigte anhaltende Verbesserung ≥ Schwellenwert 10, Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion: p=0,7910								
Status 0	4/10 (40,0%)	NA [1,81; NA]	2/8 (25,0%)	NA [8,67; NA]	2,00 [0,26; 15,38] p=0,5145	1,60 [0,39; 6,62] p=0,5165	15,00% [-27,70%; 57,70%] p=0,4910	1,90 [0,35; 10,46] p=0,4596
Status 1-2	6/13 (46,2%)	27,63 [15,44; NA]	5/16 (31,3%)	NA [1,84; NA]	1,89 [0,41; 8,61] p=0,4189	1,48 [0,58; 3,76] p=0,4133	14,90% [-20,50%; 50,30%] p=0,4087	1,34 [0,41; 4,41] p=0,6278

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

Subgruppe	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Fatigue - bestätigte anhaltende Verbesserung ≥ Schwellenwert 10, Subgruppe: IGHV-Status, Interaktion: p=NA								
Mutiert	10/23 (43,5%)	27,63 [15,44; NA]	7/24 (29,2%)	NA [8,67; NA]	1,87 [0,56; 6,24] p=0,3126	1,49 [0,68; 3,25] p=0,3147	14,30% [-12,90%; 41,50%] p=0,3028	1,42 [0,54; 3,75] p=0,4738
Fatigue - bestätigte anhaltende Verbesserung ≥ Schwellenwert 10, Subgruppe: Erhöhte LDH, Interaktion: p=0,9815								
Ja	9/19 (47,4%)	27,63 [16,53; NA]	3/12 (25,0%)	NA [6,11; NA]	2,70 [0,55; 13,20] p=0,2205	1,90 [0,64; 5,63] p=0,2499	22,40% [-10,90%; 55,60%] p=0,1871	1,62 [0,44; 6,00] p=0,4691
Nein	1/4 (25,0%)	NA [1,81; NA]	4/12 (33,3%)	NA [1,84; NA]	0,67 [0,05; 8,64] p=0,7630	0,75 [0,12; 4,90] p=0,7638	-8,30% [-58,50%; 41,80%] p=0,7445	1,44 [0,16; 13,19] p=0,7477
Fatigue - bestätigte anhaltende Verbesserung ≥ Schwellenwert 10, Subgruppe: Beta2-Microglobulin, Interaktion: p=0,8868								
≤3,5 mg/L	4/5 (80,0%)	23,89 [1,84; NA]	3/7 (42,9%)	NA [1,81; NA]	5,33 [0,38; 75,78] p=0,2180	1,87 [0,71; 4,88] p=0,2031	37,10% [-13,60%; 87,90%] p=0,1512	1,28 [0,28; 5,84] p=0,7493
> 3,5 mg/L	6/18 (33,3%)	NA [16,53; NA]	4/17 (23,5%)	NA [11,30; NA]	1,63 [0,37; 7,20] p=0,5271	1,42 [0,48; 4,16] p=0,5264	9,80% [-19,90%; 39,50%] p=0,5173	1,51 [0,42; 5,34] p=0,5249

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

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

a: Analyse-Population: Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status).

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

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

d: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen. Ein HR>1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Venetoclax an.

Abkürzungen: CIRS: Cumulative Illness Rating Scale; cm: Zentimeter; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; *EORTC QLQ-C30*: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; IGHV: Immunoglobulin heavy-chain variable region; L: Liter; LDH: Laktat-Dehydrogenase; MCID: Minimaler klinisch bedeutsamer Unterschied (*Minimal Clinically Important Difference*); mg: Milligramm; vs.: versus.

Quelle: (56, 58, 60)

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

Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Verschlechterung* für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

Subgruppe	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10								
Appetitlosigkeit - erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10, Subgruppe: RAI-Stadium, Interaktion: p=0,8573								
Stadium 0-II	3/5 (60,0%)	10,97 [1,87; NA]	2/10 (20,0%)	NA [2,14; NA]	6,00 [0,56; 63,98] p=0,1345	3,00 [0,72; 12,55] p=0,1325	40,00% [-9,60%; 89,60%] p=0,1138	3,29 [0,55; 19,77] p=0,1929
Stadium III-IV	7/17 (41,2%)	8,67 [2,07; NA]	3/14 (21,4%)	NA [4,47; NA]	2,57 [0,52; 12,72] p=0,2495	1,92 [0,61; 6,09] p=0,2668	19,70% [-12,00%; 51,50%] p=0,2231	2,85 [0,73; 11,02] p=0,1301
Appetitlosigkeit - erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10, Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion: p=0,5135								
Status 0	3/10 (30,0%)	NA [1,94; NA]	2/8 (25,0%)	NA [2,14; NA]	1,29 [0,16; 10,45] p=0,8191	1,20 [0,26; 5,54] p=0,8152	5,00% [-36,30%; 46,30%] p=0,8125	1,72 [0,29; 10,32] p=0,5538
Status 1-2	7/13 (53,8%)	9,82 [1,87; NA]	3/16 (18,8%)	NA [6,77; NA]	5,06 [0,96; 26,66] p=0,0520	2,87 [0,92; 8,96] p=0,0691	35,10% [1,90%; 68,30%] p=0,0381	3,90 [1,01; 15,15] p=0,0490
Appetitlosigkeit - erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10, Subgruppe: CIRS, Interaktion: p=0,5461								
≤6	3/10 (30,0%)	NA [2,07; NA]	2/10 (20,0%)	NA [3,94; NA]	1,71 [0,22; 13,41] p=0,6147	1,50 [0,32; 7,14] p=0,6104	10,00% [-27,70%; 47,70%] p=0,6031	1,92 [0,32; 11,49] p=0,4772
>6	7/13 (53,8%)	8,51 [1,87; NA]	3/14 (21,4%)	NA [3,78; NA]	4,28 [0,80; 22,93] p=0,0872	2,51 [0,82; 7,72] p=0,1076	32,40% [-2,20%; 67,00%] p=0,0662	3,81 [0,98; 14,80] p=0,0534

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

Subgruppe	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Appetitlosigkeit - erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 10, Subgruppe: IGHV-Status, Interaktion: p=NA								
Mutiert	10/23 (43,5%)	10,97 [2,56; NA]	5/24 (20,8%)	NA [6,77; NA]	2,92 [0,81; 10,56] p=0,0996	2,09 [0,84; 5,18] p=0,1125	22,60% [-3,30%; 48,60%] p=0,0874	2,87 [0,98; 8,40] p=0,0548
Appetitlosigkeit - erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 10, Subgruppe: Erhöhte LDH, Interaktion: p=0,8584								
Ja	9/19 (47,4%)	9,82 [2,56; NA]	3/12 (25,0%)	NA [3,78; NA]	2,70 [0,55; 13,20] p=0,2205	1,90 [0,64; 5,63] p=0,2499	22,40% [-10,90%; 55,60%] p=0,1871	1,97 [0,53; 7,28] p=0,3112
Nein	1/4 (25,0%)	NA [2,07; NA]	2/12 (16,7%)	NA [6,77; NA]	1,67 [0,11; 25,43] p=0,7203	1,50 [0,18; 12,46] p=0,7074	8,30% [-39,10%; 55,70%] p=0,7303	2,53 [0,23; 28,17] p=0,4494
Appetitlosigkeit - erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 10, Subgruppe: Zytopenie, Interaktion: p=0,5087								
Ja	6/16 (37,5%)	11,37 [1,94; NA]	4/16 (25,0%)	NA [4,47; NA]	1,80 [0,39; 8,21] p=0,4528	1,50 [0,52; 4,32] p=0,4528	12,50% [-19,30%; 44,30%] p=0,4414	2,24 [0,63; 7,94] p=0,2124
Nein	4/7 (57,1%)	10,97 [1,87; NA]	1/8 (12,5%)	NA [3,78; NA]	9,33 [0,71; 122,57] p=0,0771	4,57 [0,66; 31,89] p=0,1251	44,60% [1,40%; 87,90%] p=0,0430	4,99 [0,56; 44,83] p=0,1510
Appetitlosigkeit - erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 10, Subgruppe: Beta2-Microglobulin, Interaktion: p=0,2357								
$\leq 3,5$ mg/L	4/5 (80,0%)	3,75 [1,87; NA]	1/7 (14,3%)	NA [3,94; NA]	24,00 [1,14; 505,19] p=0,0293	5,60 [0,87; 36,22] p=0,0705	65,70% [22,10%; 100,00%] p=0,0031	7,99 [0,88; 72,83] p=0,0653

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

Subgruppe	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
> 3,5 mg/L	6/18 (33,3%)	NA [2,07; NA]	4/17 (23,5%)	NA [4,47; NA]	1,63 [0,37; 7,20] p=0,5271	1,42 [0,48; 4,16] p=0,5264	9,80% [-19,90%; 39,50%] p=0,5173	1,84 [0,52; 6,54] p=0,3439
Obstipation - erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10, Subgruppe: RAI-Stadium, Interaktion: p=0,9810								
Stadium 0-II	1/5 (20,0%)	NA [5,58; NA]	1/10 (10,0%)	NA [1,94; NA]	2,25 [0,11; 45,72] p=0,6038	2,00 [0,15; 25,75] p=0,5950	10,00% [-29,70%; 49,70%] p=0,6214	1,70 [0,11; 27,16] p=0,7085
Stadium III-IV	6/17 (35,3%)	14,16 [3,75; NA]	4/14 (28,6%)	NA [5,75; NA]	1,36 [0,30; 6,28] p=0,6951	1,24 [0,43; 3,53] p=0,6930	6,70% [-26,10%; 39,50%] p=0,6879	1,76 [0,50; 6,26] p=0,3801
Obstipation - erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10, Subgruppe: IGHV-Status, Interaktion: p=NA								
Mutiert	7/23 (30,4%)	NA [5,58; NA]	5/24 (20,8%)	NA [8,35; NA]	1,66 [0,44; 6,26] p=0,4553	1,46 [0,54; 3,95] p=0,4553	9,60% [-15,30%; 34,50%] p=0,4489	1,83 [0,58; 5,78] p=0,3008
Obstipation - erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10, Subgruppe: Erhöhte LDH, Interaktion: p=0,9945								
Ja	7/19 (36,8%)	NA [3,88; NA]	3/12 (25,0%)	NA [1,94; NA]	1,75 [0,35; 8,71] p=0,4991	1,47 [0,47; 4,62] p=0,5062	11,80% [-20,90%; 44,60%] p=0,4781	1,27 [0,33; 4,93] p=0,7265
Nein	0/4 (0,0%)	NA [NA; NA]	2/12 (16,7%)	NA [8,35; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-16,70% [-37,80%; 4,40%] p=0,1213	NA [NA; NA] p=0,9977

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

Subgruppe	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Diarrhoe - erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,9926								
Männlich	6/15 (40,0%)	8,48 [1,87; NA]	0/10 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	40,00% [15,20%; 64,80%] p=0,0016	NA [NA; NA] NA
Weiblich	5/8 (62,5%)	8,51 [1,91; NA]	5/14 (35,7%)	NA [2,00; NA]	3,00 [0,49; 18,17] p=0,2357	1,75 [0,72; 4,24] p=0,2149	26,80% [-15,10%; 68,70%] p=0,2102	1,82 [0,51; 6,44] p=0,3552
Diarrhoe - erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10, Subgruppe: RAI-Stadium, Interaktion: p=0,1853								
Stadium 0-II	2/5 (40,0%)	NA [1,87; NA]	3/10 (30,0%)	NA [1,87; NA]	1,56 [0,17; 14,65] p=0,7083	1,33 [0,32; 5,58] p=0,6936	10,00% [-41,50%; 61,50%] p=0,7034	1,17 [0,20; 7,04] p=0,8606
Stadium III-IV	8/17 (47,1%)	8,48 [1,94; 11,17]	2/14 (14,3%)	NA [13,86; NA]	5,33 [0,91; 31,44] p=0,0560	3,29 [0,83; 13,08] p=0,0901	32,80% [2,80%; 62,80%] p=0,0322	7,02 [1,45; 33,98] p=0,0155
Diarrhoe - erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10, Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion: p=0,7739								
Status 0	4/10 (40,0%)	8,48 [1,94; NA]	2/8 (25,0%)	NA [2,00; NA]	2,00 [0,26; 15,38] p=0,5145	1,60 [0,39; 6,62] p=0,5165	15,00% [-27,70%; 57,70%] p=0,4910	2,40 [0,44; 13,19] p=0,3133
Status 1-2	7/13 (53,8%)	9,84 [1,87; NA]	3/16 (18,8%)	NA [13,86; NA]	5,06 [0,96; 26,66] p=0,0520	2,87 [0,92; 8,96] p=0,0691	35,10% [1,90%; 68,30%] p=0,0381	3,54 [0,91; 13,77] p=0,0681

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

Subgruppe	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Diarrhoe - erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10, Subgruppe: CIRS, Interaktion: p=0,3345								
≤6	5/10 (50,0%)	11,17 [1,91; NA]	1/10 (10,0%)	NA [1,94; NA]	9,00 [0,81; 100,14] p=0,0571	5,00 [0,70; 35,49] p=0,1075	40,00% [3,90%; 76,10%] p=0,0301	6,83 [0,80; 58,65] p=0,0800
>6	6/13 (46,2%)	8,48 [1,87; NA]	4/14 (28,6%)	NA [2,00; NA]	2,14 [0,44; 10,53] p=0,3536	1,61 [0,58; 4,46] p=0,3545	17,60% [-18,40%; 53,60%] p=0,3381	2,17 [0,61; 7,76] p=0,2322
Diarrhoe - erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10, Subgruppe: IGHV-Status, Interaktion: p=NA								
Mutiert	11/23 (47,8%)	8,51 [3,78; NA]	5/24 (20,8%)	NA [13,86; NA]	3,48 [0,97; 12,54] p=0,0534	2,30 [0,94; 5,58] p=0,0669	27,00% [0,90%; 53,10%] p=0,0426	3,11 [1,07; 9,00] p=0,0366
Diarrhoe - erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10, Subgruppe: Erhöhte LDH, Interaktion: p=0,8539								
Ja	10/19 (52,6%)	7,05 [1,94; NA]	3/12 (25,0%)	NA [1,87; NA]	3,33 [0,68; 16,30] p=0,1352	2,10 [0,72; 6,13] p=0,1722	27,60% [-5,60%; 60,90%] p=0,1032	1,84 [0,51; 6,71] p=0,3551
Nein	1/4 (25,0%)	27,60 [NA; NA]	2/12 (16,7%)	NA [13,86; NA]	1,67 [0,11; 25,43] p=0,7203	1,50 [0,18; 12,46] p=0,7074	8,30% [-39,10%; 55,70%] p=0,7303	2,21 [0,20; 24,97] p=0,5214
Diarrhoe - erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10, Subgruppe: Zytopenie, Interaktion: p=0,4666								
Ja	7/16 (43,8%)	8,48 [1,91; NA]	3/16 (18,8%)	NA [13,86; NA]	3,37 [0,68; 16,65] p=0,1332	2,33 [0,73; 7,45] p=0,1528	25,00% [-5,90%; 55,90%] p=0,1131	4,75 [1,20; 18,80] p=0,0265

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

Subgruppe	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Nein	4/7 (57,1%)	27,60 [1,87; NA]	2/8 (25,0%)	NA [1,87; NA]	4,00 [0,45; 35,79] p=0,2207	2,29 [0,59; 8,91] p=0,2338	32,10% [-15,20%; 79,50%] p=0,1836	1,67 [0,30; 9,31] p=0,5605
Diarrhoe - erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10, Subgruppe: Beta2-Microglobulin, Interaktion: p=0,9930								
≤3,5 mg/L	3/5 (60,0%)	5,62 [1,87; NA]	0/7 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	60,00% [17,10%; 100,00%] p=0,0062	NA [NA; NA] NA
> 3,5 mg/L	8/18 (44,4%)	8,51 [3,78; NA]	5/17 (29,4%)	NA [2,00; NA]	1,92 [0,47; 7,77] p=0,3646	1,51 [0,61; 3,71] p=0,3683	15,00% [-16,50%; 46,60%] p=0,3505	1,97 [0,64; 6,11] p=0,2407
Dyspnoe - erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0712								
Männlich	3/15 (20,0%)	NA [2,07; NA]	4/10 (40,0%)	11,01 [1,91; NA]	0,38 [0,06; 2,24] p=0,2850	0,50 [0,14; 1,77] p=0,2829	-20,00% [-56,50%; 16,50%] p=0,2827	0,36 [0,08; 1,64] p=0,1850
Weiblich	5/8 (62,5%)	8,31 [1,87; NA]	7/14 (50,0%)	23,98 [2,04; NA]	1,67 [0,28; 9,82] p=0,5800	1,25 [0,59; 2,65] p=0,5598	12,50% [-30,10%; 55,10%] p=0,5649	1,82 [0,57; 5,85] p=0,3123
Dyspnoe - erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10, Subgruppe: RAI-Stadium, Interaktion: p=0,6076								
Stadium 0-II	2/5 (40,0%)	NA [1,87; NA]	4/10 (40,0%)	NA [1,94; NA]	1,00 [0,11; 8,95] p=1,0000	1,00 [0,27; 3,72] p=1,0000	0,00% [-52,60%; 52,60%] p=1,0000	1,00 [0,18; 5,49] p=0,9966
Stadium III-IV	5/17 (29,4%)	NA [2,07; NA]	7/14 (50,0%)	11,01 [1,91; NA]	0,42 [0,10; 1,83] p=0,2493	0,59 [0,24; 1,45] p=0,2498	-20,60% [-54,60%; 13,40%] p=0,2351	0,56 [0,17; 1,76] p=0,3194

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

Subgruppe	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Dyspnoe - erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 10, Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion: p=0,9332								
Status 0	3/10 (30,0%)	NA [1,94; NA]	4/8 (50,0%)	13,93 [2,04; NA]	0,43 [0,06; 2,97] p=0,4006	0,60 [0,19; 1,94] p=0,3935	-20,00% [-64,80%; 24,80%] p=0,3816	0,81 [0,18; 3,63] p=0,7852
Status 1-2	5/13 (38,5%)	NA [1,87; NA]	7/16 (43,8%)	23,98 [1,94; NA]	0,80 [0,18; 3,57] p=0,7775	0,88 [0,36; 2,13] p=0,7752	-5,30% [-41,20%; 30,60%] p=0,7729	0,84 [0,27; 2,67] p=0,7714
Dyspnoe - erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 10, Subgruppe: CIRS, Interaktion: p=0,2745								
≤ 6	4/10 (40,0%)	NA [2,07; NA]	3/10 (30,0%)	NA [1,91; NA]	1,56 [0,24; 9,91] p=0,6477	1,33 [0,40; 4,49] p=0,6422	10,00% [-31,60%; 51,60%] p=0,6373	1,50 [0,33; 6,73] p=0,5996
> 6	4/13 (30,8%)	NA [1,87; NA]	8/14 (57,1%)	11,01 [1,94; NA]	0,33 [0,07; 1,62] p=0,1763	0,54 [0,21; 1,37] p=0,1935	-26,40% [-62,40%; 9,70%] p=0,1519	0,55 [0,16; 1,83] p=0,3278
Dyspnoe - erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 10, Subgruppe: Bulky Disease, Interaktion: p=0,1041								
$< 5\text{cm}$	2/14 (14,3%)	NA [2,07; NA]	8/16 (50,0%)	13,93 [3,71; NA]	0,17 [0,03; 1,00] p=0,0418	0,29 [0,07; 1,13] p=0,0738	-35,70% [-66,30%; -5,10%] p=0,0222	0,28 [0,06; 1,34] p=0,1107
$\geq 5\text{cm}$	5/8 (62,5%)	10,97 [1,94; NA]	3/8 (37,5%)	NA [1,91; NA]	2,78 [0,37; 21,03] p=0,3329	1,67 [0,59; 4,73] p=0,3372	25,00% [-22,40%; 72,40%] p=0,3017	1,69 [0,40; 7,21] p=0,4763

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

Subgruppe	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Dyspnoe - erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10, Subgruppe: IGHV-Status, Interaktion: p=NA								
Mutiert	8/23 (34,8%)	NA [5,82; NA]	11/24 (45,8%)	13,93 [3,71; NA]	0,63 [0,20; 2,04] p=0,4452	0,76 [0,37; 1,54] p=0,4455	-11,10% [-38,90%; 16,80%] p=0,4369	0,79 [0,32; 1,97] p=0,6185
Dyspnoe - erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10, Subgruppe: Erhöhte LDH, Interaktion: p=0,6012								
Ja	6/19 (31,6%)	NA [5,82; NA]	2/12 (16,7%)	NA [1,94; NA]	2,31 [0,38; 13,96] p=0,3632	1,90 [0,45; 7,90] p=0,3803	14,90% [-14,80%; 44,60%] p=0,3249	1,58 [0,32; 7,84] p=0,5766
Nein	2/4 (50,0%)	8,31 [2,07; NA]	9/12 (75,0%)	11,19 [1,91; 23,98]	0,33 [0,03; 3,52] p=0,3657	0,67 [0,24; 1,87] p=0,4417	-25,00% [-79,80%; 29,80%] p=0,3711	0,91 [0,20; 4,26] p=0,9081
Dyspnoe - erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10, Subgruppe: Zytopenie, Interaktion: p=0,7546								
Ja	5/16 (31,3%)	NA [1,94; NA]	8/16 (50,0%)	13,93 [3,71; NA]	0,46 [0,11; 1,92] p=0,2879	0,63 [0,26; 1,50] p=0,2933	-18,80% [-52,20%; 14,70%] p=0,2713	0,72 [0,24; 2,22] p=0,5727
Nein	3/7 (42,9%)	NA [1,87; NA]	3/8 (37,5%)	NA [1,94; NA]	1,25 [0,16; 9,92] p=0,8383	1,14 [0,33; 3,94] p=0,8325	5,40% [-44,30%; 55,00%] p=0,8327	1,03 [0,21; 5,13] p=0,9683
Dyspnoe - erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10, Subgruppe: Beta2-Microglobulin, Interaktion: p=0,5236								
≤3,5 mg/L	3/5 (60,0%)	10,97 [1,87; NA]	3/7 (42,9%)	23,98 [2,04; NA]	2,00 [0,19; 20,61] p=0,5751	1,40 [0,46; 4,27] p=0,5543	17,10% [-39,30%; 73,60%] p=0,5518	1,09 [0,22; 5,46] p=0,9151

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

Subgruppe	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
> 3,5 mg/L	5/18 (27,8%)	NA [2,07; NA]	8/17 (47,1%)	12,65 [1,94; NA]	0,43 [0,11; 1,76] p=0,2449	0,59 [0,24; 1,45] p=0,2507	-19,30% [-50,80%; 12,20%] p=0,2300	0,65 [0,21; 1,99] p=0,4527
Fatigue - erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,7023								
Männlich	7/15 (46,7%)	5,11 [1,87; NA]	3/10 (30,0%)	NA [2,37; NA]	2,04 [0,38; 11,07] p=0,4142	1,56 [0,52; 4,63] p=0,4271	16,70% [-21,30%; 54,70%] p=0,3900	2,26 [0,58; 8,81] p=0,2387
Weiblich	6/8 (75,0%)	5,82 [1,84; 8,67]	8/14 (57,1%)	5,62 [2,14; NA]	2,25 [0,33; 15,33] p=0,4132	1,31 [0,72; 2,40] p=0,3782	17,90% [-21,80%; 57,50%] p=0,3774	1,62 [0,56; 4,70] p=0,3724
Fatigue - erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10, Subgruppe: RAI-Stadium, Interaktion: p=0,3398								
Stadium 0-II	2/5 (40,0%)	NA [1,87; NA]	5/10 (50,0%)	5,62 [2,14; NA]	0,67 [0,08; 5,88] p=0,7237	0,80 [0,23; 2,76] p=0,7242	-10,00% [-63,00%; 43,00%] p=0,7113	0,85 [0,16; 4,39] p=0,8420
Stadium III-IV	10/17 (58,8%)	5,82 [1,91; 8,51]	6/14 (42,9%)	6,90 [2,00; NA]	1,91 [0,45; 7,98] p=0,3838	1,37 [0,67; 2,83] p=0,3912	16,00% [-19,00%; 50,90%] p=0,3701	2,13 [0,77; 5,88] p=0,1469
Fatigue - erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10, Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion: p=0,7152								
Status 0	6/10 (60,0%)	2,07 [1,87; 8,38]	5/8 (62,5%)	3,91 [1,91; NA]	0,90 [0,13; 6,08] p=0,9163	0,96 [0,46; 2,01] p=0,9136	-2,50% [-47,70%; 42,70%] p=0,9138	1,38 [0,42; 4,56] p=0,5963
Status 1-2	7/13 (53,8%)	7,16 [1,84; NA]	6/16 (37,5%)	NA [3,71; NA]	1,94 [0,44; 8,61] p=0,3871	1,44 [0,64; 3,22] p=0,3804	16,30% [-19,70%; 52,40%] p=0,3737	1,86 [0,62; 5,55] p=0,2682

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

Subgruppe	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Fatigue - erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10, Subgruppe: CIRIS, Interaktion: p=0,6350								
≤6	7/10 (70,0%)	3,94 [1,84; 8,67]	5/10 (50,0%)	6,90 [1,91; NA]	2,33 [0,37; 14,61] p=0,3736	1,40 [0,67; 2,94] p=0,3733	20,00% [-22,00%; 62,00%] p=0,3511	2,08 [0,66; 6,60] p=0,2112
>6	6/13 (46,2%)	8,38 [1,87; NA]	6/14 (42,9%)	5,62 [2,14; NA]	1,14 [0,25; 5,22] p=0,8658	1,08 [0,46; 2,50] p=0,8632	3,30% [-34,20%; 40,80%] p=0,8632	1,45 [0,47; 4,54] p=0,5203
Fatigue - erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10, Subgruppe: Bulky Disease, Interaktion: p=0,1602								
<5cm	6/14 (42,9%)	8,15 [1,87; NA]	8/16 (50,0%)	3,91 [2,14; NA]	0,75 [0,18; 3,17] p=0,7005	0,86 [0,39; 1,87] p=0,6979	-7,10% [-42,80%; 28,50%] p=0,6947	1,05 [0,36; 3,04] p=0,9301
≥5cm	6/8 (75,0%)	1,94 [1,84; 8,51]	3/8 (37,5%)	NA [3,78; NA]	5,00 [0,58; 42,80] p=0,1432	2,00 [0,75; 5,33] p=0,1656	37,50% [-7,50%; 82,50%] p=0,1025	3,19 [0,79; 12,87] p=0,1039
Fatigue - erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10, Subgruppe: IGHV-Status, Interaktion: p=NA								
Mutiert	13/23 (56,5%)	5,82 [1,87; 8,67]	11/24 (45,8%)	6,26 [2,37; NA]	1,54 [0,49; 4,86] p=0,4685	1,23 [0,70; 2,17] p=0,4660	10,70% [-17,70%; 39,10%] p=0,4611	1,75 [0,78; 3,92] p=0,1735
Fatigue - erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10, Subgruppe: Erhöhte LDH, Interaktion: p=0,6805								
Ja	11/19 (57,9%)	6,98 [1,87; 8,67]	5/12 (41,7%)	4,78 [2,00; NA]	1,93 [0,45; 8,33] p=0,3863	1,39 [0,64; 3,00] p=0,4034	16,20% [-19,40%; 51,90%] p=0,3723	1,42 [0,49; 4,11] p=0,5206

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

Subgruppe	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Nein	2/4 (50,0%)	2,07 [1,84; NA]	6/12 (50,0%)	NA [2,14; NA]	1,00 [0,10; 9,61] p=1,0000	1,00 [0,32; 3,10] p=1,0000	0,00% [-56,60%; 56,60%] p=1,0000	2,35 [0,47; 11,81] p=0,3011
Fatigue - erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10, Subgruppe: Zytopenie, Interaktion: p=0,5341								
Ja	9/16 (56,3%)	3,94 [1,87; 8,51]	7/16 (43,8%)	6,90 [2,14; NA]	1,65 [0,41; 6,68] p=0,4864	1,29 [0,64; 2,60] p=0,4840	12,50% [-21,90%; 46,90%] p=0,4760	2,24 [0,83; 6,05] p=0,1108
Nein	4/7 (57,1%)	8,38 [1,84; NA]	4/8 (50,0%)	5,62 [2,37; NA]	1,33 [0,17; 10,25] p=0,7893	1,14 [0,45; 2,94] p=0,7817	7,10% [-43,30%; 57,60%] p=0,7814	1,16 [0,29; 4,70] p=0,8319
Fatigue - erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10, Subgruppe: Beta2-Microglobulin, Interaktion: p=0,4791								
≤3,5 mg/L	3/5 (60,0%)	5,82 [1,87; NA]	4/7 (57,1%)	5,42 [2,37; NA]	1,13 [0,11; 11,60] p=0,9245	1,05 [0,40; 2,75] p=0,9207	2,90% [-53,60%; 59,30%] p=0,9210	1,03 [0,23; 4,65] p=0,9668
> 3,5 mg/L	10/18 (55,6%)	5,11 [1,87; 8,67]	7/17 (41,2%)	NA [2,14; NA]	1,79 [0,47; 6,82] p=0,4018	1,35 [0,67; 2,72] p=0,4034	14,40% [-18,40%; 47,20%] p=0,3899	2,22 [0,84; 5,87] p=0,1062
Finanzielle Schwierigkeiten - erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10, Subgruppe: IGHV-Status, Interaktion: p=NA								
Mutiert	6/23 (26,1%)	NA [3,91; NA]	5/24 (20,8%)	NA [6,01; NA]	1,34 [0,35; 5,20] p=0,6740	1,25 [0,44; 3,54] p=0,6717	5,30% [-19,00%; 29,50%] p=0,6706	1,49 [0,45; 4,87] p=0,5140

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

Subgruppe	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Übelkeit und Erbrechen - erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,6627								
Männlich	4/15 (26,7%)	NA [1,94; NA]	1/10 (10,0%)	NA [13,86; NA]	3,27 [0,31; 34,72] p=0,3173	2,67 [0,35; 20,51] p=0,3460	16,70% [-12,40%; 45,80%] p=0,2615	3,43 [0,38; 30,81] p=0,2709
Weiblich	5/8 (62,5%)	11,27 [3,75; NA]	5/14 (35,7%)	NA [3,75; NA]	3,00 [0,49; 18,17] p=0,2357	1,75 [0,72; 4,24] p=0,2149	26,80% [-15,10%; 68,70%] p=0,2102	2,19 [0,63; 7,70] p=0,2202
Übelkeit und Erbrechen - erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10, Subgruppe: RAI-Stadium, Interaktion: p=0,3745								
Stadium 0-II	2/5 (40,0%)	NA [5,62; NA]	3/10 (30,0%)	NA [1,94; NA]	1,56 [0,17; 14,65] p=0,7083	1,33 [0,32; 5,58] p=0,6936	10,00% [-41,50%; 61,50%] p=0,7034	1,25 [0,21; 7,52] p=0,8062
Stadium III-IV	7/17 (41,2%)	8,67 [3,75; NA]	3/14 (21,4%)	NA [3,75; NA]	2,57 [0,52; 12,72] p=0,2495	1,92 [0,61; 6,09] p=0,2668	19,70% [-12,00%; 51,50%] p=0,2231	3,15 [0,80; 12,31] p=0,0997
Übelkeit und Erbrechen - erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10, Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion: p=0,8402								
Status 0	3/10 (30,0%)	NA [1,94; NA]	2/8 (25,0%)	NA [11,37; NA]	1,29 [0,16; 10,45] p=0,8191	1,20 [0,26; 5,54] p=0,8152	5,00% [-36,30%; 46,30%] p=0,8125	2,37 [0,39; 14,44] p=0,3481
Status 1-2	6/13 (46,2%)	12,55 [3,75; NA]	4/16 (25,0%)	NA [3,75; NA]	2,57 [0,53; 12,38] p=0,2415	1,85 [0,66; 5,18] p=0,2443	21,20% [-13,30%; 55,60%] p=0,2283	1,95 [0,55; 6,94] p=0,3044

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

Subgruppe	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Übelkeit und Erbrechen - erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 10, Subgruppe: CIRS, Interaktion: p=0,2251								
≤ 6	4/10 (40,0%)	8,67 [3,75; NA]	1/10 (10,0%)	NA [2,37; NA]	6,00 [0,53; 67,65] p=0,1311	4,00 [0,54; 29,80] p=0,1761	30,00% [-5,60%; 65,60%] p=0,0986	5,37 [0,60; 48,24] p=0,1336
> 6	5/13 (38,5%)	13,83 [1,94; NA]	5/14 (35,7%)	16,82 [3,75; NA]	1,13 [0,24; 5,37] p=0,8848	1,08 [0,40; 2,88] p=0,8826	2,70% [-33,70%; 39,20%] p=0,8826	1,36 [0,39; 4,73] p=0,6246
Übelkeit und Erbrechen - erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 10, Subgruppe: IGHV-Status, Interaktion: p=NA								
Mutiert	9/23 (39,1%)	13,83 [5,62; NA]	6/24 (25,0%)	NA [13,86; NA]	1,93 [0,55; 6,71] p=0,3041	1,56 [0,66; 3,70] p=0,3073	14,10% [-12,30%; 40,50%] p=0,2945	2,17 [0,77; 6,12] p=0,1443
Übelkeit und Erbrechen - erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 10, Subgruppe: Erhöhte LDH, Interaktion: p=0,9934								
Ja	9/19 (47,4%)	9,97 [5,58; NA]	3/12 (25,0%)	NA [1,94; NA]	2,70 [0,55; 13,20] p=0,2205	1,90 [0,64; 5,63] p=0,2499	22,40% [-10,90%; 55,60%] p=0,1871	2,15 [0,58; 8,03] p=0,2538
Nein	0/4 (0,0%)	NA [NA; NA]	3/12 (25,0%)	NA [3,75; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-25,00% [-49,50%; -0,50%] p=0,0455	NA [NA; NA] p=0,9972
Übelkeit und Erbrechen - erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 10, Subgruppe: Beta2-Microglobulin, Interaktion: p=0,5827								
$\leq 3,5$ mg/L	3/5 (60,0%)	13,83 [3,75; NA]	1/7 (14,3%)	NA [2,37; NA]	9,00 [0,56; 143,89] p=0,1128	4,20 [0,60; 29,54] p=0,1493	45,70% [-4,40%; 95,90%] p=0,0740	3,39 [0,35; 32,67] p=0,2915

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

Subgruppe	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
> 3,5 mg/L	6/18 (33,3%)	11,27 [5,58; NA]	5/17 (29,4%)	NA [11,37; NA]	1,20 [0,29; 5,02] p=0,8055	1,13 [0,42; 3,03] p=0,8032	3,90% [-26,80%; 34,60%] p=0,8024	1,87 [0,56; 6,17] p=0,3062
Schmerz - erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,1787								
Männlich	5/15 (33,3%)	23,92 [1,91; NA]	5/10 (50,0%)	11,01 [3,71; NA]	0,50 [0,10; 2,58] p=0,4142	0,67 [0,26; 1,72] p=0,4012	-16,70% [-55,80%; 22,40%] p=0,4036	0,68 [0,20; 2,38] p=0,5477
Weiblich	6/8 (75,0%)	8,51 [1,87; 11,30]	8/14 (57,1%)	20,07 [3,84; NA]	2,25 [0,33; 15,33] p=0,4132	1,31 [0,72; 2,40] p=0,3782	17,90% [-21,80%; 57,50%] p=0,3774	2,07 [0,71; 6,08] p=0,1845
Schmerz - erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10, Subgruppe: RAI-Stadium, Interaktion: p=0,2459								
Stadium 0-II	4/5 (80,0%)	3,75 [1,87; NA]	5/10 (50,0%)	22,13 [3,71; NA]	4,00 [0,32; 49,60] p=0,2801	1,60 [0,75; 3,42] p=0,2249	30,00% [-16,80%; 76,80%] p=0,2089	2,24 [0,59; 8,44] p=0,2339
Stadium III-IV	7/17 (41,2%)	9,97 [3,91; NA]	8/14 (57,1%)	11,01 [3,84; NA]	0,53 [0,13; 2,20] p=0,3838	0,72 [0,35; 1,49] p=0,3770	-16,00% [-50,90%; 19,00%] p=0,3701	0,86 [0,31; 2,40] p=0,7787
Schmerz - erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10, Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion: p=0,9379								
Status 0	4/10 (40,0%)	8,51 [3,75; NA]	4/8 (50,0%)	20,07 [3,75; NA]	0,67 [0,10; 4,35] p=0,6801	0,80 [0,29; 2,24] p=0,6705	-10,00% [-56,10%; 36,10%] p=0,6705	1,13 [0,28; 4,54] p=0,8597
Status 1-2	7/13 (53,8%)	13,95 [1,87; NA]	9/16 (56,3%)	16,62 [3,94; NA]	0,91 [0,21; 3,95] p=0,8988	0,96 [0,49; 1,86] p=0,8973	-2,40% [-38,80%; 34,00%] p=0,8970	1,14 [0,42; 3,09] p=0,7901

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

Subgruppe	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Schmerz - erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 10, Subgruppe: CIRS, Interaktion: p=0,2171								
≤ 6	3/10 (30,0%)	NA [3,75; NA]	6/10 (60,0%)	16,62 [3,75; NA]	0,29 [0,04; 1,82] p=0,1888	0,50 [0,17; 1,46] p=0,2057	-30,00% [-71,60%; 11,60%] p=0,1573	0,62 [0,15; 2,50] p=0,5055
> 6	8/13 (61,5%)	8,51 [1,87; 23,92]	7/14 (50,0%)	20,07 [3,78; NA]	1,60 [0,35; 7,40] p=0,5541	1,23 [0,63; 2,42] p=0,5481	11,50% [-25,70%; 48,80%] p=0,5435	1,75 [0,63; 4,87] p=0,2837
Schmerz - erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 10, Subgruppe: Bulky Disease, Interaktion: p=0,7194								
$< 5\text{cm}$	6/14 (42,9%)	11,30 [1,91; NA]	9/16 (56,3%)	16,62 [3,84; NA]	0,58 [0,14; 2,48] p=0,4718	0,76 [0,36; 1,60] p=0,4734	-13,40% [-48,90%; 22,10%] p=0,4601	1,29 [0,46; 3,63] p=0,6322
$\geq 5\text{cm}$	4/8 (50,0%)	23,92 [8,38; NA]	4/8 (50,0%)	24,18 [3,78; NA]	1,00 [0,14; 7,10] p=1,0000	1,00 [0,38; 2,66] p=1,0000	0,00% [-49,00%; 49,00%] p=1,0000	0,96 [0,24; 3,87] p=0,9528
Schmerz - erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 10, Subgruppe: IGHV-Status, Interaktion: p=NA								
Mutiert	11/23 (47,8%)	11,30 [3,91; NA]	13/24 (54,2%)	16,62 [3,94; 27,86]	0,78 [0,25; 2,44] p=0,6672	0,88 [0,50; 1,55] p=0,6651	-6,30% [-34,90%; 22,20%] p=0,6632	1,11 [0,50; 2,49] p=0,7900
Schmerz - erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 10, Subgruppe: Erhöhte LDH, Interaktion: p=0,8954								
Ja	10/19 (52,6%)	9,97 [3,91; NA]	5/12 (41,7%)	7,54 [3,71; NA]	1,56 [0,36; 6,69] p=0,5583	1,26 [0,57; 2,79] p=0,5641	11,00% [-24,80%; 46,80%] p=0,5484	1,01 [0,34; 2,95] p=0,9920

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

Subgruppe	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Nein	1/4 (25,0%)	NA [3,75; NA]	8/12 (66,7%)	20,07 [4,40; 27,86]	0,17 [0,01; 2,16] p=0,1590	0,38 [0,07; 2,15] p=0,2703	-41,70% [-91,80%; 8,50%] p=0,1032	0,88 [0,11; 7,26] p=0,9021
Schmerz - erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10, Subgruppe: Zytopenie, Interaktion: p=0,3094								
Ja	6/16 (37,5%)	11,30 [3,91; NA]	10/16 (62,5%)	16,62 [3,94; 27,86]	0,36 [0,09; 1,51] p=0,1639	0,60 [0,29; 1,25] p=0,1747	-25,00% [-58,50%; 8,50%] p=0,1441	0,82 [0,30; 2,26] p=0,7020
Nein	5/7 (71,4%)	8,38 [1,87; NA]	3/8 (37,5%)	NA [3,71; NA]	4,17 [0,47; 36,74] p=0,2043	1,91 [0,69; 5,23] p=0,2111	33,90% [-13,50%; 81,30%] p=0,1605	2,01 [0,47; 8,49] p=0,3438
Schmerz - erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10, Subgruppe: Beta2-Microglobulin, Interaktion: p=0,3842								
≤3,5 mg/L	4/5 (80,0%)	5,82 [1,87; NA]	4/7 (57,1%)	16,62 [3,94; NA]	3,00 [0,21; 42,62] p=0,4279	1,40 [0,64; 3,04] p=0,3960	22,90% [-27,90%; 73,60%] p=0,3771	1,71 [0,42; 6,90] p=0,4548
> 3,5 mg/L	7/18 (38,9%)	11,30 [3,91; NA]	9/17 (52,9%)	15,61 [3,78; NA]	0,57 [0,15; 2,17] p=0,4110	0,73 [0,35; 1,53] p=0,4090	-14,10% [-46,80%; 18,70%] p=0,3998	0,89 [0,33; 2,39] p=0,8137
Insomnie - erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,3807								
Männlich	4/15 (26,7%)	NA [3,71; NA]	3/10 (30,0%)	NA [1,87; NA]	0,85 [0,14; 4,99] p=0,8586	0,89 [0,25; 3,15] p=0,8552	-3,30% [-39,50%; 32,80%] p=0,8566	0,77 [0,17; 3,44] p=0,7295
Weiblich	5/8 (62,5%)	13,83 [1,84; NA]	7/14 (50,0%)	31,38 [2,37; NA]	1,67 [0,28; 9,82] p=0,5800	1,25 [0,59; 2,65] p=0,5598	12,50% [-30,10%; 55,10%] p=0,5649	1,68 [0,51; 5,52] p=0,3921

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

Subgruppe	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Insomnie - erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 10, Subgruppe: RAI-Stadium, Interaktion: p=0,3337								
Stadium 0-II	3/5 (60,0%)	14,09 [3,71; NA]	3/10 (30,0%)	NA [1,94; NA]	3,50 [0,37; 32,97] p=0,2801	2,00 [0,61; 6,55] p=0,2523	30,00% [-21,50%; 81,50%] p=0,2534	1,66 [0,34; 8,26] p=0,5340
Stadium III-IV	5/17 (29,4%)	NA [3,12; NA]	7/14 (50,0%)	11,20 [1,91; NA]	0,42 [0,10; 1,83] p=0,2493	0,59 [0,24; 1,45] p=0,2498	-20,60% [-54,60%; 13,40%] p=0,2351	0,63 [0,20; 1,98] p=0,4285
Insomnie - erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 10, Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion: p=0,3750								
Status 0	3/10 (30,0%)	NA [8,38; NA]	4/8 (50,0%)	11,20 [2,14; NA]	0,43 [0,06; 2,97] p=0,4006	0,60 [0,19; 1,94] p=0,3935	-20,00% [-64,80%; 24,80%] p=0,3816	0,65 [0,15; 2,94] p=0,5797
Status 1-2	6/13 (46,2%)	13,88 [1,84; NA]	6/16 (37,5%)	31,38 [1,94; NA]	1,43 [0,32; 6,32] p=0,6438	1,23 [0,52; 2,92] p=0,6373	8,70% [-27,40%; 44,70%] p=0,6377	1,51 [0,46; 4,94] p=0,4999
Insomnie - erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 10, Subgruppe: CIRS, Interaktion: p=0,9759								
≤ 6	5/10 (50,0%)	13,93 [1,84; NA]	5/10 (50,0%)	8,35 [1,87; NA]	1,00 [0,17; 5,77] p=1,0000	1,00 [0,42; 2,40] p=1,0000	0,00% [-43,80%; 43,80%] p=1,0000	1,19 [0,34; 4,13] p=0,7818
> 6	4/13 (30,8%)	NA [3,71; NA]	5/14 (35,7%)	31,38 [2,14; NA]	0,80 [0,16; 3,99] p=0,7893	0,86 [0,29; 2,53] p=0,7861	-4,90% [-40,40%; 30,50%] p=0,7848	1,11 [0,28; 4,45] p=0,8812

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

Subgruppe	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Insomnie - erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10, Subgruppe: Bulky Disease, Interaktion: p=0,6623								
<5cm	5/14 (35,7%)	14,01 [3,12; NA]	7/16 (43,8%)	11,20 [2,14; NA]	0,71 [0,16; 3,12] p=0,6594	0,82 [0,33; 2,00] p=0,6570	-8,00% [-43,00%; 26,90%] p=0,6522	0,91 [0,29; 2,88] p=0,8785
≥5cm	3/8 (37,5%)	NA [1,84; NA]	3/8 (37,5%)	31,38 [1,94; NA]	1,00 [0,13; 7,57] p=1,0000	1,00 [0,28; 3,54] p=1,0000	0,00% [-47,40%; 47,40%] p=1,0000	1,60 [0,27; 9,62] p=0,6043
Insomnie - erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10, Subgruppe: IGHV-Status, Interaktion: p=NA								
Mutiert	9/23 (39,1%)	14,09 [3,75; NA]	10/24 (41,7%)	31,38 [2,37; NA]	0,90 [0,28; 2,89] p=0,8609	0,94 [0,47; 1,88] p=0,8595	-2,50% [-30,60%; 25,50%] p=0,8593	1,01 [0,41; 2,48] p=0,9883
Insomnie - erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10, Subgruppe: Erhöhte LDH, Interaktion: p=0,3268								
Ja	7/19 (36,8%)	NA [3,75; NA]	4/12 (33,3%)	NA [1,94; NA]	1,17 [0,26; 5,33] p=0,8449	1,10 [0,41; 2,98] p=0,8435	3,50% [-30,90%; 37,90%] p=0,8414	0,92 [0,27; 3,16] p=0,8996
Nein	2/4 (50,0%)	14,09 [1,84; NA]	6/12 (50,0%)	31,38 [1,91; NA]	1,00 [0,10; 9,61] p=1,0000	1,00 [0,32; 3,10] p=1,0000	0,00% [-56,60%; 56,60%] p=1,0000	2,61 [0,50; 13,65] p=0,2560
Insomnie - erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10, Subgruppe: Zytopenie, Interaktion: p=0,1054								
Ja	4/16 (25,0%)	NA [3,12; NA]	8/16 (50,0%)	11,20 [2,14; NA]	0,33 [0,07; 1,49] p=0,1506	0,50 [0,19; 1,33] p=0,1656	-25,00% [-57,40%; 7,40%] p=0,1306	0,55 [0,17; 1,84] p=0,3334

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

Subgruppe	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Nein	5/7 (71,4%)	13,83 [1,84; NA]	2/8 (25,0%)	NA [1,94; NA]	7,50 [0,76; 74,16] p=0,0824	2,86 [0,79; 10,36] p=0,1103	46,40% [1,50%; 91,40%] p=0,0429	2,93 [0,57; 15,18] p=0,2002
Insomnie - erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10, Subgruppe: Beta2-Microglobulin, Interaktion: p=0,5661								
≤3,5 mg/L	3/5 (60,0%)	13,83 [3,71; NA]	4/7 (57,1%)	4,83 [1,87; NA]	1,13 [0,11; 11,60] p=0,9245	1,05 [0,40; 2,75] p=0,9207	2,90% [-53,60%; 59,30%] p=0,9210	0,73 [0,16; 3,29] p=0,6833
> 3,5 mg/L	6/18 (33,3%)	14,09 [3,12; NA]	6/17 (35,3%)	31,38 [2,14; NA]	0,92 [0,23; 3,70] p=0,9042	0,94 [0,38; 2,36] p=0,9028	-2,00% [-33,40%; 29,50%] p=0,9028	1,20 [0,39; 3,71] p=0,7569
Anhaltende Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10								
Dyspnoe - anhaltende Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10, Subgruppe: IGHV-Status, Interaktion: p=NA								
Mutiert	4/23 (17,4%)	NA [31,15; NA]	6/24 (25,0%)	NA [31,31; NA]	0,63 [0,15; 2,61] p=0,5285	0,70 [0,23; 2,15] p=0,5285	-7,60% [-30,80%; 15,60%] p=0,5211	0,68 [0,19; 2,42] p=0,5551
Schmerz - anhaltende Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10, Subgruppe: CIRS, Interaktion: p=0,7469								
≤6	1/10 (10,0%)	NA [14,72; NA]	2/10 (20,0%)	NA [3,88; NA]	0,44 [0,03; 5,88] p=0,5416	0,50 [0,05; 4,67] p=0,5432	-10,00% [-41,00%; 21,00%] p=0,5271	0,54 [0,05; 5,94] p=0,6133
>6	5/13 (38,5%)	31,18 [20,30; NA]	6/14 (42,9%)	24,11 [20,01; NA]	0,83 [0,18; 3,88] p=0,8197	0,90 [0,36; 2,24] p=0,8168	-4,40% [-41,40%; 32,60%] p=0,8160	0,78 [0,24; 2,59] p=0,6889

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

Subgruppe	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Schmerz - anhaltende Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10, Subgruppe: IGHV-Status, Interaktion: p=NA								
Mutiert	6/23 (26,1%)	NA [23,95; NA]	8/24 (33,3%)	31,28 [23,89; NA]	0,71 [0,20; 2,49] p=0,5911	0,78 [0,32; 1,91] p=0,5896	-7,20% [-33,30%; 18,80%] p=0,5854	0,75 [0,26; 2,16] p=0,5927
Schmerz - anhaltende Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10, Subgruppe: Beta2-Microglobulin, Interaktion: p=0,6986								
≤3,5 mg/L	2/5 (40,0%)	31,18 [20,30; NA]	2/7 (28,6%)	NA [3,88; NA]	1,67 [0,15; 18,87] p=0,6918	1,40 [0,29; 6,86] p=0,6781	11,40% [-43,00%; 65,90%] p=0,6807	0,87 [0,12; 6,36] p=0,8875
> 3,5 mg/L	4/18 (22,2%)	NA [23,85; NA]	6/17 (35,3%)	31,28 [22,01; NA]	0,52 [0,12; 2,33] p=0,3991	0,63 [0,21; 1,85] p=0,4001	-13,10% [-42,80%; 16,70%] p=0,3891	0,66 [0,19; 2,36] p=0,5258
<p>a: Analyse-Population: Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status). b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. d: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen. Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Venetoclax an.</p> <p>Abkürzungen: CIRS: Cumulative Illness Rating Scale; cm: Zentimeter; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; <i>EORTC QLQ-C30</i>: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; IGHV: Immunoglobulin heavy-chain variable region; L: Liter; LDH: Laktat-Dehydrogenase; MCID: Minimaler klinisch bedeutsamer Unterschied (<i>Minimal Clinically Important Difference</i>); mg: Milligramm; vs.: versus.</p> <p>Quelle: (56, 58, 60)</p>								

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität - EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionskalen – RCT

Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse; *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionskalen – Verbesserung* für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt

Subgruppe	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 10								
Allgemeiner Gesundheitszustand - erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 10, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,8285								
Männlich	6/15 (40,0%)	5,62 [1,87; NA]	3/10 (30,0%)	NA [5,26; NA]	1,56 [0,28; 8,53] p=0,6171	1,33 [0,43; 4,13] p=0,6183	10,00% [-27,70%; 47,70%] p=0,6031	1,88 [0,47; 7,55] p=0,3750
Weiblich	6/8 (75,0%)	3,78 [1,91; 8,31]	8/14 (57,1%)	3,84 [2,10; NA]	2,25 [0,33; 15,33] p=0,4132	1,31 [0,72; 2,40] p=0,3782	17,90% [-21,80%; 57,50%] p=0,3774	1,49 [0,51; 4,35] p=0,4659
Allgemeiner Gesundheitszustand - erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 10, Subgruppe: RAI-Stadium, Interaktion: p=0,3375								
Stadium 0-II	5/5 (100,0%)	3,02 [1,87; NA]	5/10 (50,0%)	2,43 [1,87; NA]	NA [NA; NA] NA	2,00 [1,08; 3,72] p=0,0284	50,00% [19,00%; 81,00%] p=0,0016	2,06 [0,59; 7,22] p=0,2561
Stadium III-IV	6/17 (35,3%)	16,56 [1,94; NA]	6/14 (42,9%)	11,56 [3,84; NA]	0,73 [0,17; 3,11] p=0,6721	0,82 [0,34; 1,99] p=0,6666	-7,60% [-42,00%; 26,90%] p=0,6671	1,19 [0,38; 3,70] p=0,7636
Allgemeiner Gesundheitszustand - erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 10, Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion: p=0,2288								
Status 0	3/10 (30,0%)	NA [1,94; NA]	4/8 (50,0%)	11,56 [2,14; NA]	0,43 [0,06; 2,97] p=0,4006	0,60 [0,19; 1,94] p=0,3935	-20,00% [-64,80%; 24,80%] p=0,3816	0,87 [0,19; 3,89] p=0,8529

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

Subgruppe	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Status 1-2	9/13 (69,2%)	4,04 [1,87; 5,91]	7/16 (43,8%)	8,35 [2,10; NA]	2,89 [0,62; 13,46] p=0,1776	1,58 [0,81; 3,07] p=0,1751	25,50% [-9,50%; 60,40%] p=0,1528	2,44 [0,89; 6,66] p=0,0823
Allgemeiner Gesundheitszustand - erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 10, Subgruppe: CIRS, Interaktion: p=0,3388								
≤6	5/10 (50,0%)	8,31 [1,91; NA]	3/10 (30,0%)	NA [6,50; NA]	2,33 [0,37; 14,61] p=0,3736	1,67 [0,54; 5,17] p=0,3763	20,00% [-22,00%; 62,00%] p=0,3511	2,87 [0,68; 12,09] p=0,1511
>6	7/13 (53,8%)	3,78 [1,87; NA]	8/14 (57,1%)	3,75 [1,94; NA]	0,88 [0,19; 4,00] p=0,8658	0,94 [0,48; 1,85] p=0,8635	-3,30% [-40,80%; 34,20%] p=0,8632	1,06 [0,38; 2,93] p=0,9111
Allgemeiner Gesundheitszustand - erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 10, Subgruppe: Bulky Disease, Interaktion: p=0,2500								
<5cm	6/14 (42,9%)	8,31 [1,91; NA]	6/16 (37,5%)	NA [5,26; NA]	1,25 [0,29; 5,41] p=0,7689	1,14 [0,48; 2,74] p=0,7649	5,40% [-29,80%; 40,50%] p=0,7651	2,03 [0,65; 6,34] p=0,2220
≥5cm	5/8 (62,5%)	3,78 [1,87; NA]	5/8 (62,5%)	2,43 [1,87; NA]	1,00 [0,13; 7,57] p=1,0000	1,00 [0,47; 2,14] p=1,0000	0,00% [-47,40%; 47,40%] p=1,0000	0,76 [0,21; 2,67] p=0,6660
Allgemeiner Gesundheitszustand - erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 10, Subgruppe: IGHV-Status, Interaktion: p=NA								
Mutiert	12/23 (52,2%)	5,62 [1,94; 16,56]	11/24 (45,8%)	8,35 [2,43; NA]	1,29 [0,41; 4,06] p=0,6672	1,14 [0,63; 2,04] p=0,6642	6,30% [-22,20%; 34,90%] p=0,6632	1,58 [0,69; 3,58] p=0,2768

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

Subgruppe	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Allgemeiner Gesundheitszustand - erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 10, Subgruppe: Erhöhte LDH, Interaktion: p=0,7498								
Ja	10/19 (52,6%)	5,01 [1,91; NA]	3/12 (25,0%)	NA [1,87; NA]	3,33 [0,68; 16,30] p=0,1352	2,10 [0,72; 6,13] p=0,1722	27,60% [-5,60%; 60,90%] p=0,1032	2,10 [0,57; 7,65] p=0,2619
Nein	2/4 (50,0%)	6,00 [3,68; NA]	8/12 (66,7%)	7,42 [2,14; NA]	0,50 [0,05; 4,98] p=0,5637	0,75 [0,26; 2,16] p=0,5942	-16,70% [-72,50%; 39,10%] p=0,5582	2,05 [0,41; 10,22] p=0,3816
Allgemeiner Gesundheitszustand - erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 10, Subgruppe: Zytopenie, Interaktion: p=0,0493								
Ja	5/16 (31,3%)	16,56 [1,91; NA]	8/16 (50,0%)	8,35 [3,75; NA]	0,46 [0,11; 1,92] p=0,2879	0,63 [0,26; 1,50] p=0,2933	-18,80% [-52,20%; 14,70%] p=0,2713	0,79 [0,26; 2,43] p=0,6870
Nein	7/7 (100,0%)	3,02 [1,87; 5,62]	3/8 (37,5%)	NA [1,87; NA]	NA [NA; NA] NA	2,67 [1,09; 6,52] p=0,0316	62,50% [29,00%; 96,00%] p=0,0003	3,22 [0,81; 12,83] p=0,0973
Allgemeiner Gesundheitszustand - erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 10, Subgruppe: Beta2-Microglobulin, Interaktion: p=0,0052								
≤3,5 mg/L	5/5 (100,0%)	1,91 [1,87; NA]	2/7 (28,6%)	NA [8,35; NA]	NA [NA; NA] NA	3,50 [1,08; 11,29] p=0,0361	71,40% [38,00%; 100,00%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA
> 3,5 mg/L	7/18 (38,9%)	8,31 [3,68; NA]	9/17 (52,9%)	4,55 [2,10; NA]	0,57 [0,15; 2,17] p=0,4110	0,73 [0,35; 1,53] p=0,4090	-14,10% [-46,80%; 18,70%] p=0,3998	0,78 [0,29; 2,11] p=0,6280

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

Subgruppe	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Emotionale Funktion - erste Verbesserung \geq Schwellenwert 10, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,3561								
Männlich	6/15 (40,0%)	4,11 [1,84; NA]	1/10 (10,0%)	NA [1,91; NA]	6,00 [0,60; 60,44] p=0,1088	4,00 [0,56; 28,40] p=0,1656	30,00% [-1,00%; 61,00%] p=0,0578	5,01 [0,60; 41,73] p=0,1360
Weiblich	6/8 (75,0%)	3,02 [1,84; NA]	8/14 (57,1%)	8,67 [2,04; NA]	2,25 [0,33; 15,33] p=0,4132	1,31 [0,72; 2,40] p=0,3782	17,90% [-21,80%; 57,50%] p=0,3774	1,83 [0,63; 5,31] p=0,2652
Emotionale Funktion - erste Verbesserung \geq Schwellenwert 10, Subgruppe: RAI-Stadium, Interaktion: p=0,6780								
Stadium 0-II	4/5 (80,0%)	3,78 [1,87; NA]	4/10 (40,0%)	NA [1,87; NA]	6,00 [0,48; 75,34] p=0,1573	2,00 [0,83; 4,80] p=0,1212	40,00% [-6,40%; 86,40%] p=0,0910	2,21 [0,54; 9,09] p=0,2714
Stadium III-IV	7/17 (41,2%)	10,84 [1,91; NA]	5/14 (35,7%)	NA [1,91; NA]	1,26 [0,29; 5,42] p=0,7599	1,15 [0,47; 2,85] p=0,7576	5,50% [-28,80%; 39,80%] p=0,7550	1,56 [0,49; 4,92] p=0,4502
Emotionale Funktion - erste Verbesserung \geq Schwellenwert 10, Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion: p=0,1276								
Status 0	5/10 (50,0%)	2,07 [1,87; NA]	6/8 (75,0%)	3,75 [2,04; 10,88]	0,33 [0,04; 2,52] p=0,2934	0,67 [0,32; 1,39] p=0,2814	-25,00% [-68,10%; 18,10%] p=0,2560	1,05 [0,32; 3,48] p=0,9405
Status 1-2	7/13 (53,8%)	4,11 [1,84; NA]	3/16 (18,8%)	NA [1,91; NA]	5,06 [0,96; 26,66] p=0,0520	2,87 [0,92; 8,96] p=0,0691	35,10% [1,90%; 68,30%] p=0,0381	3,75 [0,96; 14,57] p=0,0568

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

Subgruppe	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Emotionale Funktion - erste Verbesserung \geq Schwellenwert 10, Subgruppe: CIRS, Interaktion: p=0,2964								
≤ 6	6/10 (60,0%)	1,99 [1,84; NA]	3/10 (30,0%)	NA [1,91; NA]	3,50 [0,55; 22,30] p=0,1888	2,00 [0,68; 5,85] p=0,2057	30,00% [-11,60%; 71,60%] p=0,1573	3,38 [0,84; 13,65] p=0,0877
> 6	6/13 (46,2%)	4,43 [1,84; NA]	6/14 (42,9%)	10,88 [1,91; NA]	1,14 [0,25; 5,22] p=0,8658	1,08 [0,46; 2,50] p=0,8632	3,30% [-34,20%; 40,80%] p=0,8632	1,33 [0,43; 4,13] p=0,6262
Emotionale Funktion - erste Verbesserung \geq Schwellenwert 10, Subgruppe: Bulky Disease, Interaktion: p=0,7676								
$< 5\text{cm}$	6/14 (42,9%)	4,43 [1,87; NA]	6/16 (37,5%)	NA [2,27; NA]	1,25 [0,29; 5,41] p=0,7689	1,14 [0,48; 2,74] p=0,7649	5,40% [-29,80%; 40,50%] p=0,7651	1,70 [0,55; 5,27] p=0,3605
$\geq 5\text{cm}$	5/8 (62,5%)	1,94 [1,84; NA]	3/8 (37,5%)	NA [1,87; NA]	2,78 [0,37; 21,03] p=0,3329	1,67 [0,59; 4,73] p=0,3372	25,00% [-22,40%; 72,40%] p=0,3017	2,00 [0,48; 8,41] p=0,3439
Emotionale Funktion - erste Verbesserung \geq Schwellenwert 10, Subgruppe: IGHV-Status, Interaktion: p=NA								
Mutiert	12/23 (52,2%)	3,78 [1,91; NA]	9/24 (37,5%)	NA [2,27; NA]	1,82 [0,57; 5,82] p=0,3170	1,39 [0,73; 2,66] p=0,3178	14,70% [-13,50%; 42,80%] p=0,3068	1,94 [0,82; 4,62] p=0,1325
Emotionale Funktion - erste Verbesserung \geq Schwellenwert 10, Subgruppe: Erhöhte LDH, Interaktion: p=0,4407								
Ja	9/19 (47,4%)	7,64 [1,91; NA]	2/12 (16,7%)	NA [1,87; NA]	4,50 [0,77; 26,29] p=0,0869	2,84 [0,74; 10,97] p=0,1297	30,70% [-0,10%; 61,50%] p=0,0507	3,13 [0,67; 14,54] p=0,1457

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

Subgruppe	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Nein	3/4 (75,0%)	1,87 [1,84; NA]	7/12 (58,3%)	7,31 [1,91; NA]	2,14 [0,17; 27,10] p=0,5637	1,29 [0,61; 2,70] p=0,5061	16,70% [-34,10%; 67,40%] p=0,5200	8,26 [1,62; 42,21] p=0,0112
Emotionale Funktion - erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 10, Subgruppe: Zytopenie, Interaktion: p=0,4358								
Ja	6/16 (37,5%)	17,31 [1,84; NA]	6/16 (37,5%)	NA [2,27; NA]	1,00 [0,24; 4,18] p=1,0000	1,00 [0,41; 2,45] p=1,0000	0,00% [-33,50%; 33,50%] p=1,0000	1,43 [0,46; 4,45] p=0,5353
Nein	6/7 (85,7%)	3,02 [1,84; 4,43]	3/8 (37,5%)	NA [1,87; NA]	10,00 [0,78; 128,77] p=0,0662	2,29 [0,89; 5,88] p=0,0862	48,20% [5,80%; 90,60%] p=0,0258	2,54 [0,63; 10,23] p=0,1893
Emotionale Funktion - erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 10, Subgruppe: Beta2-Microglobulin, Interaktion: p=0,6169								
≤3,5 mg/L	4/5 (80,0%)	3,78 [1,91; NA]	2/7 (28,6%)	NA [2,04; NA]	10,00 [0,65; 154,40] p=0,0926	2,80 [0,80; 9,78] p=0,1066	51,40% [3,00%; 99,90%] p=0,0376	2,58 [0,47; 14,13] p=0,2751
> 3,5 mg/L	8/18 (44,4%)	6,46 [1,84; NA]	7/17 (41,2%)	NA [1,91; NA]	1,14 [0,30; 4,37] p=0,8474	1,08 [0,50; 2,33] p=0,8454	3,30% [-29,50%; 36,00%] p=0,8451	1,65 [0,60; 4,57] p=0,3316
Physische Funktion - erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 10, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,4263								
Männlich	6/15 (40,0%)	5,58 [1,84; NA]	4/10 (40,0%)	8,35 [1,87; NA]	1,00 [0,20; 5,12] p=1,0000	1,00 [0,38; 2,66] p=1,0000	0,00% [-39,20%; 39,20%] p=1,0000	1,33 [0,37; 4,75] p=0,6597
Weiblich	4/8 (50,0%)	8,64 [3,02; NA]	8/14 (57,1%)	3,75 [2,10; NA]	0,75 [0,13; 4,29] p=0,7518	0,88 [0,38; 2,00] p=0,7520	-7,10% [-50,40%; 36,10%] p=0,7463	0,70 [0,21; 2,35] p=0,5687

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

Subgruppe	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Physische Funktion - erste Verbesserung \geq Schwellenwert 10, Subgruppe: RAI-Stadium, Interaktion: p=0,6551								
Stadium 0-II	4/5 (80,0%)	3,02 [1,91; NA]	6/10 (60,0%)	2,43 [1,87; NA]	2,67 [0,21; 33,49] p=0,4543	1,33 [0,68; 2,60] p=0,3996	20,00% [-26,40%; 66,40%] p=0,3980	1,12 [0,31; 4,02] p=0,8661
Stadium III-IV	5/17 (29,4%)	NA [1,94; NA]	6/14 (42,9%)	8,35 [2,27; NA]	0,56 [0,13; 2,46] p=0,4437	0,69 [0,27; 1,78] p=0,4388	-13,40% [-47,20%; 20,30%] p=0,4353	0,82 [0,25; 2,71] p=0,7466
Physische Funktion - erste Verbesserung \geq Schwellenwert 10, Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion: p=0,1903								
Status 0	2/10 (20,0%)	NA [1,94; NA]	4/8 (50,0%)	3,75 [2,14; NA]	0,25 [0,03; 2,00] p=0,1923	0,40 [0,10; 1,66] p=0,2060	-30,00% [-72,60%; 12,60%] p=0,1675	0,48 [0,09; 2,64] p=0,3963
Status 1-2	8/13 (61,5%)	3,40 [1,84; 5,65]	8/16 (50,0%)	5,72 [1,94; NA]	1,60 [0,36; 7,07] p=0,5415	1,23 [0,64; 2,36] p=0,5323	11,50% [-24,50%; 47,60%] p=0,5304	1,60 [0,60; 4,31] p=0,3487
Physische Funktion - erste Verbesserung \geq Schwellenwert 10, Subgruppe: CIRS, Interaktion: p=0,4321								
≤ 6	3/10 (30,0%)	NA [3,12; NA]	5/10 (50,0%)	8,35 [1,87; NA]	0,43 [0,07; 2,68] p=0,3736	0,60 [0,19; 1,86] p=0,3763	-20,00% [-62,00%; 22,00%] p=0,3511	0,68 [0,16; 2,83] p=0,5921
> 6	7/13 (53,8%)	3,02 [1,84; NA]	7/14 (50,0%)	3,75 [1,94; NA]	1,17 [0,26; 5,29] p=0,8445	1,08 [0,52; 2,23] p=0,8415	3,80% [-33,80%; 41,50%] p=0,8415	1,27 [0,45; 3,64] p=0,6499

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

Subgruppe	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Physische Funktion - erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 10, Subgruppe: Bulky Disease, Interaktion: p=0,7204								
<5cm	4/14 (28,6%)	NA [1,91; NA]	7/16 (43,8%)	8,35 [2,27; NA]	0,51 [0,11; 2,36] p=0,3974	0,65 [0,24; 1,77] p=0,4024	-15,20% [-49,10%; 18,70%] p=0,3805	0,94 [0,28; 3,22] p=0,9237
≥5cm	5/8 (62,5%)	5,58 [1,84; NA]	5/8 (62,5%)	2,43 [1,87; NA]	1,00 [0,13; 7,57] p=1,0000	1,00 [0,47; 2,14] p=1,0000	0,00% [-47,40%; 47,40%] p=1,0000	0,72 [0,20; 2,59] p=0,6177
Physische Funktion - erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 10, Subgruppe: IGHV-Status, Interaktion: p=NA								
Mutiert	10/23 (43,5%)	5,65 [2,56; NA]	12/24 (50,0%)	5,49 [2,14; NA]	0,77 [0,24; 2,43] p=0,6577	0,87 [0,47; 1,61] p=0,6556	-6,50% [-35,00%; 21,90%] p=0,6535	0,98 [0,42; 2,28] p=0,9675
Physische Funktion - erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 10, Subgruppe: Erhöhte LDH, Interaktion: p=0,2554								
Ja	9/19 (47,4%)	5,62 [1,94; NA]	3/12 (25,0%)	NA [1,87; NA]	2,70 [0,55; 13,20] p=0,2205	1,90 [0,64; 5,63] p=0,2499	22,40% [-10,90%; 55,60%] p=0,1871	1,88 [0,51; 6,95] p=0,3449
Nein	1/4 (25,0%)	NA [3,68; NA]	9/12 (75,0%)	3,75 [2,10; NA]	0,11 [0,01; 1,52] p=0,0833	0,33 [0,06; 1,88] p=0,2129	-50,00% [-99,00%; -1,00%] p=0,0455	0,53 [0,07; 4,16] p=0,5421
Physische Funktion - erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 10, Subgruppe: Zytopenie, Interaktion: p=0,1389								
Ja	4/16 (25,0%)	NA [1,84; NA]	8/16 (50,0%)	5,49 [2,14; NA]	0,33 [0,07; 1,49] p=0,1506	0,50 [0,19; 1,33] p=0,1656	-25,00% [-57,40%; 7,40%] p=0,1306	0,54 [0,16; 1,82] p=0,3223

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

Subgruppe	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Nein	6/7 (85,7%)	3,02 [1,91; 5,58]	4/8 (50,0%)	5,72 [1,87; NA]	6,00 [0,48; 75,34] p=0,1573	1,71 [0,81; 3,65] p=0,1623	35,70% [-7,60%; 79,00%] p=0,1057	1,85 [0,50; 6,77] p=0,3551
Physische Funktion - erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 10, Subgruppe: Beta2-Microglobulin, Interaktion: p=0,2861								
≤3,5 mg/L	4/5 (80,0%)	3,02 [1,91; NA]	3/7 (42,9%)	5,72 [1,87; NA]	5,33 [0,38; 75,78] p=0,2180	1,87 [0,71; 4,88] p=0,2031	37,10% [-13,60%; 87,90%] p=0,1512	1,83 [0,40; 8,37] p=0,4349
> 3,5 mg/L	6/18 (33,3%)	8,64 [1,94; NA]	9/17 (52,9%)	4,62 [2,10; NA]	0,44 [0,11; 1,74] p=0,2482	0,63 [0,28; 1,39] p=0,2524	-19,60% [-51,80%; 12,60%] p=0,2328	0,74 [0,26; 2,09] p=0,5699
Rollenfunktion - erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 10, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,4090								
Männlich	6/15 (40,0%)	3,78 [1,84; NA]	3/10 (30,0%)	NA [1,91; NA]	1,56 [0,28; 8,53] p=0,6171	1,33 [0,43; 4,13] p=0,6183	10,00% [-27,70%; 47,70%] p=0,6031	1,76 [0,44; 7,10] p=0,4248
Weiblich	4/8 (50,0%)	8,51 [1,91; NA]	8/14 (57,1%)	8,18 [1,94; NA]	0,75 [0,13; 4,29] p=0,7518	0,88 [0,38; 2,00] p=0,7520	-7,10% [-50,40%; 36,10%] p=0,7463	0,80 [0,24; 2,66] p=0,7135
Rollenfunktion - erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 10, Subgruppe: RAI-Stadium, Interaktion: p=0,1396								
Stadium 0-II	4/5 (80,0%)	3,78 [3,02; NA]	8/10 (80,0%)	2,37 [1,87; 13,93]	1,00 [0,07; 14,64] p=1,0000	1,00 [0,58; 1,71] p=1,0000	0,00% [-42,90%; 42,90%] p=1,0000	0,61 [0,18; 2,07] p=0,4274
Stadium III-IV	6/17 (35,3%)	8,51 [1,91; NA]	3/14 (21,4%)	NA [1,91; NA]	2,00 [0,40; 10,09] p=0,4051	1,65 [0,50; 5,42] p=0,4119	13,90% [-17,40%; 45,10%] p=0,3849	2,40 [0,60; 9,65] p=0,2163

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

Subgruppe	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Rollenfunktion - erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 10, Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion: p=0,5834								
Status 0	2/10 (20,0%)	NA [1,94; NA]	3/8 (37,5%)	NA [2,04; NA]	0,42 [0,05; 3,44] p=0,4234	0,53 [0,12; 2,46] p=0,4203	-17,50% [-59,20%; 24,20%] p=0,4109	0,74 [0,12; 4,47] p=0,7473
Status 1-2	8/13 (61,5%)	3,75 [1,84; 8,51]	8/16 (50,0%)	8,18 [1,91; NA]	1,60 [0,36; 7,07] p=0,5415	1,23 [0,64; 2,36] p=0,5323	11,50% [-24,50%; 47,60%] p=0,5304	1,33 [0,50; 3,56] p=0,5662
Rollenfunktion - erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 10, Subgruppe: CIRS, Interaktion: p=0,6615								
≤6	2/10 (20,0%)	NA [1,91; NA]	3/10 (30,0%)	NA [1,91; NA]	0,58 [0,07; 4,56] p=0,6147	0,67 [0,14; 3,17] p=0,6104	-10,00% [-47,70%; 27,70%] p=0,6031	0,74 [0,12; 4,46] p=0,7462
>6	8/13 (61,5%)	3,78 [1,84; 8,51]	8/14 (57,1%)	2,43 [1,91; NA]	1,20 [0,26; 5,59] p=0,8197	1,08 [0,58; 2,01] p=0,8162	4,40% [-32,60%; 41,40%] p=0,8160	1,26 [0,47; 3,42] p=0,6464
Rollenfunktion - erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 10, Subgruppe: Bulky Disease, Interaktion: p=0,2381								
<5cm	4/14 (28,6%)	NA [1,91; NA]	5/16 (31,3%)	NA [2,37; NA]	0,88 [0,18; 4,23] p=0,8752	0,91 [0,30; 2,75] p=0,8734	-2,70% [-35,50%; 30,10%] p=0,8728	1,41 [0,38; 5,26] p=0,6119
≥5cm	5/8 (62,5%)	3,78 [1,84; NA]	6/8 (75,0%)	2,10 [1,87; NA]	0,56 [0,07; 4,75] p=0,6015	0,83 [0,43; 1,63] p=0,5935	-12,50% [-57,50%; 32,50%] p=0,5862	0,46 [0,13; 1,66] p=0,2336

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

Subgruppe	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Rollenfunktion - erste Verbesserung \geq Schwellenwert 10, Subgruppe: IGHV-Status, Interaktion: p=NA								
Mutiert	10/23 (43,5%)	4,43 [1,97; NA]	11/24 (45,8%)	8,35 [2,04; NA]	0,91 [0,29; 2,87] p=0,8724	0,95 [0,50; 1,79] p=0,8711	-2,40% [-30,80%; 26,10%] p=0,8710	1,10 [0,47; 2,60] p=0,8225
Rollenfunktion - erste Verbesserung \geq Schwellenwert 10, Subgruppe: Erhöhte LDH, Interaktion: p=0,9907								
Ja	10/19 (52,6%)	3,78 [1,94; NA]	4/12 (33,3%)	8,18 [1,87; NA]	2,22 [0,50; 9,96] p=0,3009	1,58 [0,64; 3,91] p=0,3235	19,30% [-15,60%; 54,20%] p=0,2779	1,50 [0,47; 4,78] p=0,4964
Nein	0/4 (0,0%)	NA [NA; NA]	7/12 (58,3%)	11,14 [1,91; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-58,30% [-86,20%; -30,40%] p<0,0001	NA [NA; NA] p=0,9950
Rollenfunktion - erste Verbesserung \geq Schwellenwert 10, Subgruppe: Zytopenie, Interaktion: p=0,2413								
Ja	5/16 (31,3%)	8,51 [1,84; NA]	5/16 (31,3%)	NA [2,10; NA]	1,00 [0,22; 4,46] p=1,0000	1,00 [0,36; 2,79] p=1,0000	0,00% [-32,10%; 32,10%] p=1,0000	1,56 [0,45; 5,38] p=0,4855
Nein	5/7 (71,4%)	3,78 [1,94; NA]	6/8 (75,0%)	2,37 [1,87; 8,18]	0,83 [0,08; 8,24] p=0,8802	0,95 [0,51; 1,76] p=0,8766	-3,60% [-48,50%; 41,40%] p=0,8762	0,54 [0,16; 1,81] p=0,3183
Rollenfunktion - erste Verbesserung \geq Schwellenwert 10, Subgruppe: Beta2-Microglobulin, Interaktion: p=0,0317								
$\leq 3,5$ mg/L	5/5 (100,0%)	3,71 [1,91; NA]	2/7 (28,6%)	NA [2,04; NA]	NA [NA; NA] NA	3,50 [1,08; 11,29] p=0,0361	71,40% [38,00%; 100,00%] p<0,0001	9,72 [1,10; 85,93] p=0,0408

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

Subgruppe	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
> 3,5 mg/L	5/18 (27,8%)	NA [1,94; NA]	9/17 (52,9%)	5,31 [1,91; NA]	0,34 [0,08; 1,39] p=0,1344	0,53 [0,22; 1,25] p=0,1459	-25,20% [-56,60%; 6,30%] p=0,1172	0,58 [0,19; 1,73] p=0,3274
Soziale Funktion - erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 10, Subgruppe: IGHV-Status, Interaktion: p=NA								
Mutiert	5/23 (21,7%)	NA [11,27; NA]	7/24 (29,2%)	NA [3,81; NA]	0,68 [0,18; 2,54] p=0,5636	0,74 [0,28; 2,02] p=0,5626	-7,40% [-32,20%; 17,40%] p=0,5571	0,79 [0,25; 2,50] p=0,6899
Soziale Funktion - erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 10, Subgruppe: Beta2-Microglobulin, Interaktion: p=0,9999								
≤3,5 mg/L	0/5 (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
> 3,5 mg/L	5/18 (27,8%)	NA [1,94; NA]	7/17 (41,2%)	NA [2,00; NA]	0,55 [0,13; 2,26] p=0,4107	0,68 [0,26; 1,72] p=0,4102	-13,40% [-44,60%; 17,80%] p=0,4004	0,79 [0,25; 2,50] p=0,6918
Kognitive Funktion - erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 10, Subgruppe: RAI-Stadium, Interaktion: p=0,4678								
Stadium 0-II	3/5 (60,0%)	2,56 [1,87; NA]	2/10 (20,0%)	NA [2,10; NA]	6,00 [0,56; 63,98] p=0,1345	3,00 [0,72; 12,55] p=0,1325	40,00% [-9,60%; 89,60%] p=0,1138	3,42 [0,57; 20,66] p=0,1800
Stadium III-IV	6/17 (35,3%)	4,07 [1,91; NA]	4/14 (28,6%)	NA [2,27; NA]	1,36 [0,30; 6,28] p=0,6951	1,24 [0,43; 3,53] p=0,6930	6,70% [-26,10%; 39,50%] p=0,6879	1,78 [0,50; 6,32] p=0,3722
Kognitive Funktion - erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 10, Subgruppe: IGHV-Status, Interaktion: p=NA								

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

Subgruppe	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Mutiert	9/23 (39,1%)	4,07 [1,91; NA]	6/24 (25,0%)	NA [3,42; NA]	1,93 [0,55; 6,71] p=0,3041	1,56 [0,66; 3,70] p=0,3073	14,10% [-12,30%; 40,50%] p=0,2945	2,22 [0,79; 6,24] p=0,1316
Kognitive Funktion - erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 10, Subgruppe: Zytopenie, Interaktion: p=0,2615								
Ja	5/16 (31,3%)	NA [1,84; NA]	5/16 (31,3%)	NA [2,27; NA]	1,00 [0,22; 4,46] p=1,0000	1,00 [0,36; 2,79] p=1,0000	0,00% [-32,10%; 32,10%] p=1,0000	1,45 [0,42; 5,00] p=0,5594
Nein	4/7 (57,1%)	2,56 [1,87; NA]	1/8 (12,5%)	NA [2,43; NA]	9,33 [0,71; 122,57] p=0,0771	4,57 [0,66; 31,89] p=0,1251	44,60% [1,40%; 87,90%] p=0,0430	5,27 [0,58; 47,54] p=0,1388
Kognitive Funktion - erste Verbesserung ≥ Schwellenwert 10, Subgruppe: Beta2-Microglobulin, Interaktion: p=0,8281								
≤3,5 mg/L	3/5 (60,0%)	2,56 [1,87; NA]	2/7 (28,6%)	NA [2,27; NA]	3,75 [0,33; 42,47] p=0,2972	2,10 [0,53; 8,29] p=0,2894	31,40% [-23,00%; 85,90%] p=0,2578	2,59 [0,43; 15,73] p=0,3001
> 3,5 mg/L	6/18 (33,3%)	NA [1,87; NA]	4/17 (23,5%)	NA [2,43; NA]	1,63 [0,37; 7,20] p=0,5271	1,42 [0,48; 4,16] p=0,5264	9,80% [-19,90%; 39,50%] p=0,5173	2,06 [0,58; 7,30] p=0,2642
Anhaltende Verbesserung ≥ Schwellenwert 10								
Allgemeiner Gesundheitszustand - anhaltende Verbesserung ≥ Schwellenwert 10, Subgruppe: IGHV-Status, Interaktion: p=NA								
Mutiert	8/23 (34,8%)	NA [20,43; NA]	6/24 (25,0%)	NA [24,11; NA]	1,60 [0,45; 5,65] p=0,4683	1,39 [0,57; 3,39] p=0,4674	9,80% [-16,30%; 35,80%] p=0,4618	1,43 [0,49; 4,11] p=0,5113
Emotionale Funktion - anhaltende Verbesserung ≥ Schwellenwert 10, Subgruppe: IGHV-Status, Interaktion: p=NA								

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

Subgruppe	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Mutiert	7/23 (30,4%)	NA [23,89; NA]	5/24 (20,8%)	NA [NA; NA]	1,66 [0,44; 6,26] p=0,4553	1,46 [0,54; 3,95] p=0,4553	9,60% [-15,30%; 34,50%] p=0,4489	1,43 [0,45; 4,50] p=0,5452
Physische Funktion - anhaltende Verbesserung ≥ Schwellenwert 10, Subgruppe: IGHV-Status, Interaktion: p=NA								
Mutiert	6/23 (26,1%)	NA [27,43; NA]	5/24 (20,8%)	NA [NA; NA]	1,34 [0,35; 5,20] p=0,6740	1,25 [0,44; 3,54] p=0,6717	5,30% [-19,00%; 29,50%] p=0,6706	1,19 [0,36; 3,92] p=0,7783
Rollenfunktion - anhaltende Verbesserung ≥ Schwellenwert 10, Subgruppe: IGHV-Status, Interaktion: p=NA								
Mutiert	6/23 (26,1%)	NA [15,44; NA]	4/24 (16,7%)	NA [24,11; NA]	1,76 [0,43; 7,31] p=0,4352	1,56 [0,51; 4,84] p=0,4365	9,40% [-13,90%; 32,80%] p=0,4287	1,53 [0,43; 5,45] p=0,5102
Kognitive Funktion - anhaltende Verbesserung ≥ Schwellenwert 10, Subgruppe: IGHV-Status, Interaktion: p=NA								
Mutiert	6/23 (26,1%)	NA [23,89; NA]	4/24 (16,7%)	NA [NA; NA]	1,76 [0,43; 7,31] p=0,4352	1,56 [0,51; 4,84] p=0,4365	9,40% [-13,90%; 32,80%] p=0,4287	1,64 [0,46; 5,83] p=0,4413
Bestätigte anhaltende Verbesserung ≥ Schwellenwert 10								
Allgemeiner Gesundheitszustand - bestätigte anhaltende Verbesserung ≥ Schwellenwert 10, Subgruppe: IGHV-Status, Interaktion: p=NA								
Mutiert	7/23 (30,4%)	NA [20,43; NA]	5/24 (20,8%)	NA [24,11; NA]	1,66 [0,44; 6,26] p=0,4553	1,46 [0,54; 3,95] p=0,4553	9,60% [-15,30%; 34,50%] p=0,4489	1,51 [0,48; 4,75] p=0,4839

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

Subgruppe	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
<p>a: Analyse-Population: Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status).</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.</p> <p>d: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen. Ein HR>1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Venetoclax an.</p> <p>Abkürzungen: CIRS: Cumulative Illness Rating Scale; cm: Zentimeter; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; <i>EORTC QLQ-C30</i>: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; IGHV: Immunoglobulin heavy-chain variable region; L: Liter; LDH: Laktat-Dehydrogenase; MCID: Minimaler klinisch bedeutsamer Unterschied (<i>Minimal Clinically Important Difference</i>); mg: Milligramm; vs.: versus.</p> <p>Quelle: (56, 58, 60)</p>								

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

Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse: *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – Verschlechterung* für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt

Subgruppe	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10								
Allgemeiner Gesundheitszustand - erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,3921								
Männlich	6/15 (40,0%)	9,79 [2,07; NA]	5/10 (50,0%)	5,58 [2,04; NA]	0,67 [0,13; 3,35] p=0,6287	0,80 [0,33; 1,92] p=0,6178	-10,00% [-49,70%; 29,70%] p=0,6214	0,65 [0,20; 2,14] p=0,4799
Weiblich	3/8 (37,5%)	NA [3,75; NA]	4/14 (28,6%)	NA [20,40; NA]	1,50 [0,24; 9,46] p=0,6726	1,31 [0,39; 4,44] p=0,6620	8,90% [-32,10%; 50,00%] p=0,6699	1,37 [0,31; 6,17] p=0,6781
Allgemeiner Gesundheitszustand - erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10, Subgruppe: RAI-Stadium, Interaktion: p=0,9921								
Stadium 0-II	0/5 (0,0%)	NA [NA; NA]	5/10 (50,0%)	24,18 [1,94; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-50,00% [-81,00%; -19,00%] p=0,0016	NA [NA; NA] p=0,9964
Stadium III-IV	9/17 (52,9%)	8,48 [3,75; 20,50]	4/14 (28,6%)	NA [3,94; NA]	2,81 [0,63; 12,61] p=0,1783	1,85 [0,72; 4,75] p=0,1992	24,40% [-9,10%; 57,90%] p=0,1541	3,26 [0,98; 10,84] p=0,0538
Allgemeiner Gesundheitszustand - erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10, Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion: p=0,0161								
Status 0	6/10 (60,0%)	8,48 [2,07; 20,50]	1/8 (12,5%)	NA [8,48; NA]	10,50 [0,91; 121,39] p=0,0459	4,80 [0,72; 32,16] p=0,1060	47,50% [9,50%; 85,50%] p=0,0144	9,41 [1,13; 78,72] p=0,0386
Status 1-2	3/13 (23,1%)	NA [3,75; NA]	8/16 (50,0%)	20,40 [3,71; NA]	0,30 [0,06; 1,52] p=0,1442	0,46 [0,15; 1,40] p=0,1709	-26,90% [-60,50%; 6,60%] p=0,1156	0,41 [0,11; 1,54] p=0,1874

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

Allgemeiner Gesundheitszustand - erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 10, Subgruppe: CIRS, Interaktion: p=0,2753								
≤ 6	6/10 (60,0%)	8,41 [2,07; NA]	4/10 (40,0%)	NA [1,94; NA]	2,25 [0,38; 13,46] p=0,3833	1,50 [0,60; 3,73] p=0,3837	20,00% [-22,90%; 62,90%] p=0,3613	1,73 [0,49; 6,16] p=0,3981
> 6	3/13 (23,1%)	NA [8,38; NA]	5/14 (35,7%)	24,18 [8,48; NA]	0,54 [0,10; 2,93] p=0,4807	0,65 [0,19; 2,18] p=0,4815	-12,60% [-46,60%; 21,30%] p=0,4660	0,62 [0,15; 2,61] p=0,5147
Allgemeiner Gesundheitszustand - erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 10, Subgruppe: Bulky Disease, Interaktion: p=0,2130								
$< 5\text{cm}$	6/14 (42,9%)	8,48 [2,07; NA]	5/16 (31,3%)	NA [5,58; NA]	1,65 [0,37; 7,37] p=0,5176	1,37 [0,53; 3,53] p=0,5126	11,60% [-22,90%; 46,10%] p=0,5092	2,10 [0,64; 6,92] p=0,2237
$\geq 5\text{cm}$	3/8 (37,5%)	NA [8,38; NA]	4/8 (50,0%)	24,18 [1,94; NA]	0,60 [0,08; 4,40] p=0,6256	0,75 [0,24; 2,33] p=0,6183	-12,50% [-60,70%; 35,70%] p=0,6114	0,65 [0,15; 2,93] p=0,5779
Allgemeiner Gesundheitszustand - erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 10, Subgruppe: IGHV-Status, Interaktion: p=NA								
Mutiert	9/23 (39,1%)	20,50 [8,15; NA]	9/24 (37,5%)	24,18 [5,58; NA]	1,07 [0,33; 3,48] p=0,9095	1,04 [0,51; 2,16] p=0,9085	1,60% [-26,20%; 29,40%] p=0,9085	1,18 [0,47; 2,96] p=0,7323
Allgemeiner Gesundheitszustand - erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 10, Subgruppe: Erhöhte LDH, Interaktion: p=0,8400								
Ja	8/19 (42,1%)	15,80 [8,15; NA]	4/12 (33,3%)	NA [1,94; NA]	1,46 [0,32; 6,56] p=0,6309	1,26 [0,48; 3,29] p=0,6328	8,80% [-25,90%; 43,50%] p=0,6203	1,06 [0,32; 3,52] p=0,9299
Nein	1/4 (25,0%)	NA [2,07; NA]	5/12 (41,7%)	24,18 [5,58; NA]	0,47 [0,04; 5,90] p=0,5637	0,60 [0,10; 3,72] p=0,5832	-16,70% [-67,40%; 34,10%] p=0,5200	0,70 [0,08; 6,29] p=0,7528
Allgemeiner Gesundheitszustand - erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 10, Subgruppe: Zytopenie, Interaktion: p=0,0149								
Ja	8/16 (50,0%)	8,57 [2,07; 20,50]	5/16 (31,3%)	NA [5,58; NA]	2,20 [0,52; 9,30] p=0,2879	1,60 [0,67; 3,84] p=0,2933	18,80% [-14,70%; 52,20%] p=0,2713	3,78 [1,12; 12,80] p=0,0324

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

Nein	1/7 (14,3%)	NA [8,38; NA]	4/8 (50,0%)	13,86 [1,94; NA]	0,17 [0,01; 2,09] p=0,1573	0,29 [0,04; 1,99] p=0,2062	-35,70% [-79,00%; 7,60%] p=0,1057	0,20 [0,02; 1,80] p=0,1510
Allgemeiner Gesundheitszustand - erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10, Subgruppe: Beta2-Microglobulin, Interaktion: p=0,1695								
≤3,5 mg/L	1/5 (20,0%)	NA [3,75; NA]	3/7 (42,9%)	NA [2,04; NA]	0,33 [0,02; 4,74] p=0,4279	0,47 [0,07; 3,28] p=0,4438	-22,90% [-73,60%; 27,90%] p=0,3771	0,37 [0,04; 3,54] p=0,3870
> 3,5 mg/L	8/18 (44,4%)	9,89 [3,88; NA]	6/17 (35,3%)	24,18 [5,58; NA]	1,47 [0,38; 5,72] p=0,5862	1,26 [0,55; 2,87] p=0,5840	9,20% [-23,10%; 41,40%] p=0,5787	1,83 [0,63; 5,30] p=0,2650
Emotionale Funktion - erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,7483								
Männlich	3/15 (20,0%)	NA [10,97; NA]	4/10 (40,0%)	13,77 [3,71; NA]	0,38 [0,06; 2,24] p=0,2850	0,50 [0,14; 1,77] p=0,2829	-20,00% [-56,50%; 16,50%] p=0,2827	0,39 [0,09; 1,75] p=0,2187
Weiblich	3/8 (37,5%)	NA [3,75; NA]	8/14 (57,1%)	24,18 [3,78; NA]	0,45 [0,08; 2,67] p=0,3865	0,66 [0,24; 1,79] p=0,4105	-19,60% [-62,00%; 22,80%] p=0,3638	0,52 [0,13; 2,00] p=0,3379
Emotionale Funktion - erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10, Subgruppe: RAI-Stadium, Interaktion: p=0,6824								
Stadium 0-II	2/5 (40,0%)	NA [10,97; NA]	4/10 (40,0%)	24,18 [2,14; NA]	1,00 [0,11; 8,95] p=1,0000	1,00 [0,27; 3,72] p=1,0000	0,00% [-52,60%; 52,60%] p=1,0000	0,66 [0,12; 3,63] p=0,6320
Stadium III-IV	4/17 (23,5%)	NA [3,75; NA]	8/14 (57,1%)	10,88 [3,94; NA]	0,23 [0,05; 1,08] p=0,0600	0,41 [0,16; 1,09] p=0,0729	-33,60% [-66,50%; -0,80%] p=0,0448	0,38 [0,11; 1,29] p=0,1208
Emotionale Funktion - erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10, Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion: p=0,9922								
Status 0	0/10 (0,0%)	NA [NA; NA]	3/8 (37,5%)	25,00 [2,14; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-37,50% [-71,00%; -4,00%] p=0,0285	NA [NA; NA] p=0,9972

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

Status 1-2	6/13 (46,2%)	16,84 [3,75; NA]	9/16 (56,3%)	10,88 [3,78; NA]	0,67 [0,15; 2,90] p=0,5949	0,82 [0,40; 1,70] p=0,5948	-10,10% [-46,50%; 26,30%] p=0,5867	0,68 [0,24; 1,91] p=0,4588
Emotionale Funktion - erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 10, Subgruppe: CIRS, Interaktion: p=0,6618								
≤ 6	3/10 (30,0%)	NA [3,75; NA]	5/10 (50,0%)	9,72 [3,78; NA]	0,43 [0,07; 2,68] p=0,3736	0,60 [0,19; 1,86] p=0,3763	-20,00% [-62,00%; 22,00%] p=0,3511	0,65 [0,15; 2,74] p=0,5583
> 6	3/13 (23,1%)	NA [10,97; NA]	7/14 (50,0%)	24,18 [3,71; NA]	0,30 [0,06; 1,58] p=0,1555	0,46 [0,15; 1,42] p=0,1769	-26,90% [-61,70%; 7,90%] p=0,1293	0,35 [0,09; 1,39] p=0,1369
Emotionale Funktion - erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 10, Subgruppe: Bulky Disease, Interaktion: p=0,3500								
$< 5\text{cm}$	4/14 (28,6%)	NA [3,75; NA]	7/16 (43,8%)	25,00 [5,58; NA]	0,51 [0,11; 2,36] p=0,3974	0,65 [0,24; 1,77] p=0,4024	-15,20% [-49,10%; 18,70%] p=0,3805	0,71 [0,20; 2,46] p=0,5864
$\geq 5\text{cm}$	2/8 (25,0%)	NA [10,97; NA]	5/8 (62,5%)	10,88 [3,78; NA]	0,20 [0,02; 1,71] p=0,1432	0,40 [0,11; 1,49] p=0,1720	-37,50% [-82,50%; 7,50%] p=0,1025	0,28 [0,05; 1,45] p=0,1281
Emotionale Funktion - erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 10, Subgruppe: IGHV-Status, Interaktion: p=NA								
Mutiert	6/23 (26,1%)	NA [11,27; NA]	12/24 (50,0%)	18,97 [3,94; NA]	0,35 [0,10; 1,20] p=0,0954	0,52 [0,23; 1,16] p=0,1091	-23,90% [-50,80%; 3,00%] p=0,0811	0,44 [0,16; 1,18] p=0,1031
Emotionale Funktion - erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 10, Subgruppe: Erhöhte LDH, Interaktion: p=0,9922								
Ja	6/19 (31,6%)	NA [10,97; NA]	5/12 (41,7%)	16,67 [3,78; NA]	0,65 [0,14; 2,90] p=0,5738	0,76 [0,30; 1,94] p=0,5638	-10,10% [-44,90%; 24,80%] p=0,5705	0,54 [0,16; 1,79] p=0,3143
Nein	0/4 (0,0%)	NA [NA; NA]	7/12 (58,3%)	18,97 [3,71; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-58,30% [-86,20%; -30,40%] p<0,0001	NA [NA; NA] p=0,9966
Emotionale Funktion - erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 10, Subgruppe: Zytopenie, Interaktion: p=0,6330								

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

Ja	4/16 (25,0%)	NA [3,75; NA]	10/16 (62,5%)	10,88 [3,94; NA]	0,20 [0,04; 0,91] p=0,0353	0,40 [0,16; 1,01] p=0,0534	-37,50% [-69,30%; -5,70%] p=0,0209	0,39 [0,12; 1,25] p=0,1128
Nein	2/7 (28,6%)	NA [10,97; NA]	2/8 (25,0%)	NA [3,78; NA]	1,20 [0,12; 11,87] p=0,8802	1,14 [0,21; 6,11] p=0,8760	3,60% [-41,40%; 48,50%] p=0,8762	0,77 [0,11; 5,60] p=0,7996
Emotionale Funktion - erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 10, Subgruppe: Beta2-Microglobulin, Interaktion: p=0,2473								
$\leq 3,5$ mg/L	3/5 (60,0%)	17,12 [3,75; NA]	3/7 (42,9%)	NA [3,94; NA]	2,00 [0,19; 20,61] p=0,5751	1,40 [0,46; 4,27] p=0,5543	17,10% [-39,30%; 73,60%] p=0,5518	1,02 [0,20; 5,14] p=0,9805
$> 3,5$ mg/L	3/18 (16,7%)	NA [11,27; NA]	9/17 (52,9%)	18,97 [3,78; 25,00]	0,18 [0,04; 0,85] p=0,0259	0,32 [0,10; 0,97] p=0,0442	-36,30% [-65,60%; -7,00%] p=0,0153	0,28 [0,07; 1,03] p=0,0559
Physische Funktion - erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 10, Subgruppe: RAI-Stadium, Interaktion: p=0,9949								
Stadium 0-II	0/5 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/10 (10,0%)	NA [8,48; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-10,00% [-28,60%; 8,60%] p=0,2918	NA [NA; NA] p=0,9985
Stadium III-IV	7/17 (41,2%)	8,51 [1,97; NA]	5/14 (35,7%)	NA [3,71; NA]	1,26 [0,29; 5,42] p=0,7599	1,15 [0,47; 2,85] p=0,7576	5,50% [-28,80%; 39,80%] p=0,7550	1,68 [0,53; 5,29] p=0,3795
Physische Funktion - erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 10, Subgruppe: IGHV-Status, Interaktion: p=NA								
Mutiert	7/23 (30,4%)	NA [3,75; NA]	6/24 (25,0%)	NA [9,72; NA]	1,31 [0,36; 4,73] p=0,6804	1,22 [0,48; 3,08] p=0,6779	5,40% [-20,10%; 31,00%] p=0,6770	1,52 [0,51; 4,53] p=0,4515
Physische Funktion - erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 10, Subgruppe: Zytopenie, Interaktion: p=0,9943								
Ja	7/16 (43,8%)	6,29 [1,94; NA]	5/16 (31,3%)	NA [3,71; NA]	1,71 [0,40; 7,27] p=0,4723	1,40 [0,56; 3,50] p=0,4710	12,50% [-20,80%; 45,80%] p=0,4614	2,42 [0,77; 7,65] p=0,1326

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

Nein	0/7 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/8 (12,5%)	NA [8,48; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-12,50% [-35,40%; 10,40%] p=0,2850	NA [NA; NA] p=0,9984
Rollenfunktion - erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 10, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0317								
Männlich	5/15 (33,3%)	NA [2,07; NA]	5/10 (50,0%)	3,71 [1,87; NA]	0,50 [0,10; 2,58] p=0,4142	0,67 [0,26; 1,72] p=0,4012	-16,70% [-55,80%; 22,40%] p=0,4036	0,42 [0,12; 1,48] p=0,1766
Weiblich	6/8 (75,0%)	5,52 [1,87; 14,16]	7/14 (50,0%)	24,18 [2,37; NA]	3,00 [0,44; 20,32] p=0,2623	1,50 [0,78; 2,90] p=0,2279	25,00% [-14,80%; 64,80%] p=0,2186	2,50 [0,80; 7,79] p=0,1138
Rollenfunktion - erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 10, Subgruppe: RAI-Stadium, Interaktion: p=0,8343								
Stadium 0-II	2/5 (40,0%)	NA [1,87; NA]	5/10 (50,0%)	24,18 [2,14; NA]	0,67 [0,08; 5,88] p=0,7237	0,80 [0,23; 2,76] p=0,7242	-10,00% [-63,00%; 43,00%] p=0,7113	0,70 [0,14; 3,63] p=0,6719
Stadium III-IV	8/17 (47,1%)	14,16 [2,07; NA]	7/14 (50,0%)	3,71 [2,00; NA]	0,89 [0,22; 3,66] p=0,8725	0,94 [0,46; 1,95] p=0,8702	-2,90% [-38,30%; 32,40%] p=0,8704	0,91 [0,33; 2,54] p=0,8619
Rollenfunktion - erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 10, Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion: p=0,1344								
Status 0	6/10 (60,0%)	11,11 [1,94; 14,82]	3/8 (37,5%)	NA [2,00; NA]	2,50 [0,37; 16,89] p=0,3566	1,60 [0,57; 4,47] p=0,3701	22,50% [-22,70%; 67,70%] p=0,3297	2,31 [0,57; 9,25] p=0,2384
Status 1-2	5/13 (38,5%)	20,24 [1,87; NA]	9/16 (56,3%)	5,62 [2,53; NA]	0,49 [0,11; 2,16] p=0,3489	0,68 [0,30; 1,54] p=0,3589	-17,80% [-53,70%; 18,10%] p=0,3317	0,57 [0,19; 1,72] p=0,3216
Rollenfunktion - erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 10, Subgruppe: CIRS, Interaktion: p=0,0261								
≤ 6	7/10 (70,0%)	12,60 [2,07; 14,82]	3/10 (30,0%)	NA [1,87; NA]	5,44 [0,80; 36,87] p=0,0812	2,33 [0,83; 6,54] p=0,1069	40,00% [-0,20%; 80,20%] p=0,0510	3,06 [0,77; 12,08] p=0,1108

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

>6	4/13 (30,8%)	NA [1,87; NA]	9/14 (64,3%)	5,62 [2,14; 24,18]	0,25 [0,05; 1,23] p=0,0874	0,48 [0,19; 1,18] p=0,1102	-33,50% [-69,00%; 2,00%] p=0,0642	0,40 [0,12; 1,33] p=0,1363
Rollenfunktion - erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10, Subgruppe: Bulky Disease, Interaktion: p=0,3238								
<5cm	5/14 (35,7%)	14,82 [2,07; NA]	8/16 (50,0%)	3,71 [2,14; NA]	0,56 [0,13; 2,41] p=0,4386	0,71 [0,30; 1,68] p=0,4414	-14,30% [-49,40%; 20,80%] p=0,4247	0,65 [0,21; 2,00] p=0,4503
≥5cm	5/8 (62,5%)	11,11 [1,94; NA]	4/8 (50,0%)	24,18 [2,53; NA]	1,67 [0,23; 12,22] p=0,6256	1,25 [0,52; 3,00] p=0,6178	12,50% [-35,70%; 60,70%] p=0,6114	1,50 [0,39; 5,70] p=0,5536
Rollenfunktion - erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10, Subgruppe: IGHV-Status, Interaktion: p=NA								
Mutiert	11/23 (47,8%)	14,16 [3,75; NA]	12/24 (50,0%)	7,24 [2,53; NA]	0,92 [0,29; 2,88] p=0,8828	0,96 [0,53; 1,72] p=0,8816	-2,20% [-30,80%; 26,40%] p=0,8815	0,96 [0,42; 2,18] p=0,9230
Rollenfunktion - erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10, Subgruppe: Erhöhte LDH, Interaktion: p=0,4682								
Ja	8/19 (42,1%)	14,82 [3,75; NA]	4/12 (33,3%)	NA [2,00; NA]	1,46 [0,32; 6,56] p=0,6309	1,26 [0,48; 3,29] p=0,6328	8,80% [-25,90%; 43,50%] p=0,6203	1,03 [0,31; 3,44] p=0,9627
Nein	3/4 (75,0%)	5,52 [2,07; NA]	8/12 (66,7%)	7,24 [2,14; NA]	1,50 [0,12; 19,44] p=0,7630	1,13 [0,56; 2,25] p=0,7390	8,30% [-41,80%; 58,50%] p=0,7445	2,00 [0,51; 7,78] p=0,3178
Rollenfunktion - erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10, Subgruppe: Zytopenie, Interaktion: p=0,4675								
Ja	7/16 (43,8%)	14,49 [1,94; NA]	9/16 (56,3%)	3,71 [2,14; NA]	0,60 [0,15; 2,44] p=0,4864	0,78 [0,39; 1,57] p=0,4840	-12,50% [-46,90%; 21,90%] p=0,4760	0,80 [0,29; 2,17] p=0,6636
Nein	4/7 (57,1%)	14,09 [1,87; NA]	3/8 (37,5%)	NA [3,71; NA]	2,22 [0,28; 17,63] p=0,4624	1,52 [0,51; 4,58] p=0,4533	19,60% [-30,00%; 69,30%] p=0,4385	1,45 [0,32; 6,47] p=0,6301
Rollenfunktion - erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10, Subgruppe: Beta2-Microglobulin, Interaktion: p=0,2967								

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

≤3,5 mg/L	2/5 (40,0%)	NA [1,87; NA]	4/7 (57,1%)	5,50 [1,87; NA]	0,50 [0,05; 5,15] p=0,5751	0,70 [0,20; 2,44] p=0,5762	-17,10% [-73,60%; 39,30%] p=0,5518	0,52 [0,10; 2,87] p=0,4560
> 3,5 mg/L	9/18 (50,0%)	14,13 [2,07; 20,24]	8/17 (47,1%)	15,10 [3,42; NA]	1,13 [0,30; 4,24] p=0,8638	1,06 [0,54; 2,10] p=0,8621	2,90% [-30,20%; 36,10%] p=0,8618	1,28 [0,49; 3,35] p=0,6078
Soziale Funktion - erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0769								
Männlich	5/15 (33,3%)	NA [1,91; NA]	4/10 (40,0%)	3,94 [1,87; NA]	0,75 [0,14; 3,94] p=0,7389	0,83 [0,29; 2,37] p=0,7320	-6,70% [-45,30%; 31,90%] p=0,7351	0,67 [0,18; 2,53] p=0,5548
Weiblich	6/8 (75,0%)	3,75 [1,84; 8,67]	8/14 (57,1%)	22,08 [4,40; NA]	2,25 [0,33; 15,33] p=0,4132	1,31 [0,72; 2,40] p=0,3782	17,90% [-21,80%; 57,50%] p=0,3774	2,70 [0,92; 7,95] p=0,0715
Soziale Funktion - erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10, Subgruppe: RAI-Stadium, Interaktion: p=0,9668								
Stadium 0-II	3/5 (60,0%)	10,97 [1,87; NA]	6/10 (60,0%)	20,07 [2,37; NA]	1,00 [0,11; 8,95] p=1,0000	1,00 [0,42; 2,40] p=1,0000	0,00% [-52,60%; 52,60%] p=1,0000	1,11 [0,28; 4,46] p=0,8874
Stadium III-IV	7/17 (41,2%)	11,11 [2,07; NA]	6/14 (42,9%)	22,08 [2,37; NA]	0,93 [0,22; 3,91] p=0,9260	0,96 [0,42; 2,20] p=0,9247	-1,70% [-36,60%; 33,20%] p=0,9248	1,11 [0,37; 3,30] p=0,8550
Soziale Funktion - erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10, Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion: p=0,4490								
Status 0	3/10 (30,0%)	NA [1,94; NA]	4/8 (50,0%)	22,08 [4,40; NA]	0,43 [0,06; 2,97] p=0,4006	0,60 [0,19; 1,94] p=0,3935	-20,00% [-64,80%; 24,80%] p=0,3816	0,79 [0,18; 3,55] p=0,7594
Status 1-2	8/13 (61,5%)	8,59 [1,84; 14,06]	8/16 (50,0%)	11,14 [2,37; NA]	1,60 [0,36; 7,07] p=0,5415	1,23 [0,64; 2,36] p=0,5323	11,50% [-24,50%; 47,60%] p=0,5304	1,54 [0,57; 4,11] p=0,3916
Soziale Funktion - erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10, Subgruppe: CIRS, Interaktion: p=0,9156								

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

≤6	5/10 (50,0%)	9,89 [1,84; NA]	5/10 (50,0%)	11,14 [1,87; NA]	1,00 [0,17; 5,77] p=1,0000	1,00 [0,42; 2,40] p=1,0000	0,00% [-43,80%; 43,80%] p=1,0000	1,25 [0,36; 4,31] p=0,7290
>6	6/13 (46,2%)	10,97 [1,87; NA]	7/14 (50,0%)	22,08 [3,71; NA]	0,86 [0,19; 3,89] p=0,8445	0,92 [0,42; 2,03] p=0,8420	-3,80% [-41,50%; 33,80%] p=0,8415	1,25 [0,42; 3,72] p=0,6921
Soziale Funktion - erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10, Subgruppe: Bulky Disease, Interaktion: p=0,1461								
<5cm	4/14 (28,6%)	NA [1,91; NA]	8/16 (50,0%)	20,07 [2,37; NA]	0,40 [0,09; 1,83] p=0,2399	0,57 [0,22; 1,50] p=0,2544	-21,40% [-55,50%; 12,60%] p=0,2176	0,67 [0,20; 2,23] p=0,5127
≥5cm	6/8 (75,0%)	10,97 [1,84; 14,06]	4/8 (50,0%)	24,18 [3,78; NA]	3,00 [0,36; 24,92] p=0,3173	1,50 [0,67; 3,34] p=0,3206	25,00% [-20,80%; 70,80%] p=0,2850	2,83 [0,70; 11,49] p=0,1447
Soziale Funktion - erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10, Subgruppe: IGHV-Status, Interaktion: p=NA								
Mutiert	11/23 (47,8%)	10,97 [1,94; NA]	12/24 (50,0%)	20,07 [3,78; NA]	0,92 [0,29; 2,88] p=0,8828	0,96 [0,53; 1,72] p=0,8816	-2,20% [-30,80%; 26,40%] p=0,8815	1,21 [0,53; 2,75] p=0,6501
Soziale Funktion - erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10, Subgruppe: Erhöhte LDH, Interaktion: p=0,6508								
Ja	9/19 (47,4%)	11,04 [1,94; NA]	5/12 (41,7%)	16,61 [2,37; NA]	1,26 [0,29; 5,42] p=0,7599	1,14 [0,50; 2,58] p=0,7593	5,70% [-30,10%; 41,50%] p=0,7550	1,18 [0,39; 3,52] p=0,7709
Nein	2/4 (50,0%)	2,07 [1,84; NA]	7/12 (58,3%)	20,07 [2,37; NA]	0,71 [0,07; 6,92] p=0,7782	0,86 [0,29; 2,55] p=0,7817	-8,30% [-64,70%; 48,00%] p=0,7721	1,61 [0,32; 8,08] p=0,5629
Soziale Funktion - erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10, Subgruppe: Zytopenie, Interaktion: p=0,9977								
Ja	7/16 (43,8%)	9,89 [1,94; NA]	8/16 (50,0%)	22,08 [3,71; NA]	0,78 [0,19; 3,13] p=0,7273	0,88 [0,42; 1,83] p=0,7239	-6,30% [-40,80%; 28,30%] p=0,7226	1,20 [0,43; 3,32] p=0,7328

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

Nein	4/7 (57,1%)	10,97 [1,84; NA]	4/8 (50,0%)	11,14 [2,37; NA]	1,33 [0,17; 10,25] p=0,7893	1,14 [0,45; 2,94] p=0,7817	7,10% [-43,30%; 57,60%] p=0,7814	1,28 [0,32; 5,14] p=0,7292
Soziale Funktion - erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 10, Subgruppe: Beta2-Microglobulin, Interaktion: p=0,7011								
$\leq 3,5$ mg/L	4/5 (80,0%)	3,75 [1,87; NA]	5/7 (71,4%)	4,17 [1,87; NA]	1,60 [0,10; 24,70] p=0,7462	1,12 [0,59; 2,13] p=0,7292	8,60% [-39,90%; 57,00%] p=0,7289	0,97 [0,26; 3,71] p=0,9690
> 3,5 mg/L	7/18 (38,9%)	12,58 [1,94; NA]	7/17 (41,2%)	24,18 [3,78; NA]	0,91 [0,23; 3,52] p=0,8918	0,94 [0,42; 2,13] p=0,8902	-2,30% [-34,80%; 30,20%] p=0,8902	1,35 [0,47; 3,87] p=0,5775
Kognitive Funktion - erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 10, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0502								
Männlich	3/15 (20,0%)	NA [1,91; NA]	5/10 (50,0%)	3,71 [2,04; NA]	0,25 [0,04; 1,47] p=0,1227	0,40 [0,12; 1,31] p=0,1302	-30,00% [-67,00%; 7,00%] p=0,1122	0,20 [0,04; 1,09] p=0,0625
Weiblich	4/8 (50,0%)	5,91 [1,84; NA]	6/14 (42,9%)	NA [3,78; NA]	1,33 [0,23; 7,63] p=0,7518	1,17 [0,47; 2,93] p=0,7425	7,10% [-36,10%; 50,40%] p=0,7463	1,69 [0,48; 6,02] p=0,4166
Kognitive Funktion - erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 10, Subgruppe: RAI-Stadium, Interaktion: p=0,8694								
Stadium 0-II	2/5 (40,0%)	NA [1,87; NA]	5/10 (50,0%)	11,07 [1,94; NA]	0,67 [0,08; 5,88] p=0,7237	0,80 [0,23; 2,76] p=0,7242	-10,00% [-63,00%; 43,00%] p=0,7113	0,87 [0,17; 4,53] p=0,8728
Stadium III-IV	4/17 (23,5%)	NA [3,75; NA]	6/14 (42,9%)	16,62 [3,71; NA]	0,41 [0,09; 1,92] p=0,2597	0,55 [0,19; 1,57] p=0,2625	-19,30% [-52,20%; 13,50%] p=0,2487	0,53 [0,15; 1,89] p=0,3248
Kognitive Funktion - erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 10, Subgruppe: ECOG-Status zur Baseline, Interaktion: p=0,8520								
Status 0	1/10 (10,0%)	NA [8,48; NA]	1/8 (12,5%)	NA [2,00; NA]	0,78 [0,04; 14,75] p=0,8705	0,80 [0,06; 10,89] p=0,8670	-2,50% [-32,00%; 27,00%] p=0,8681	1,00 [0,06; 15,99] p=1,0000

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

Status 1-2	6/13 (46,2%)	14,92 [1,84; NA]	10/16 (62,5%)	6,01 [2,37; 16,62]	0,51 [0,12; 2,28] p=0,3871	0,74 [0,37; 1,49] p=0,3953	-16,30% [-52,40%; 19,70%] p=0,3737	0,68 [0,24; 1,92] p=0,4649
Kognitive Funktion - erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 10, Subgruppe: CIRS, Interaktion: p=0,6440								
≤ 6	3/10 (30,0%)	NA [1,84; NA]	4/10 (40,0%)	NA [2,04; NA]	0,64 [0,10; 4,10] p=0,6477	0,75 [0,22; 2,52] p=0,6422	-10,00% [-51,60%; 31,60%] p=0,6373	0,91 [0,20; 4,08] p=0,9036
> 6	4/13 (30,8%)	NA [1,87; NA]	7/14 (50,0%)	11,01 [2,00; NA]	0,44 [0,09; 2,15] p=0,3187	0,61 [0,23; 1,62] p=0,3262	-19,20% [-55,50%; 17,00%] p=0,2987	0,55 [0,15; 1,97] p=0,3607
Kognitive Funktion - erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 10, Subgruppe: Bulky Disease, Interaktion: p=0,4403								
$< 5\text{cm}$	4/14 (28,6%)	NA [1,91; NA]	7/16 (43,8%)	16,62 [2,37; NA]	0,51 [0,11; 2,36] p=0,3974	0,65 [0,24; 1,77] p=0,4024	-15,20% [-49,10%; 18,70%] p=0,3805	0,85 [0,25; 2,92] p=0,7980
$\geq 5\text{cm}$	2/8 (25,0%)	NA [1,84; NA]	4/8 (50,0%)	11,07 [1,94; NA]	0,33 [0,04; 2,77] p=0,3173	0,50 [0,13; 2,00] p=0,3269	-25,00% [-70,80%; 20,80%] p=0,2850	0,31 [0,05; 1,84] p=0,1984
Kognitive Funktion - erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 10, Subgruppe: IGHV-Status, Interaktion: p=NA								
Mutiert	7/23 (30,4%)	NA [3,75; NA]	11/24 (45,8%)	11,07 [3,71; NA]	0,52 [0,16; 1,71] p=0,2828	0,66 [0,31; 1,41] p=0,2882	-15,40% [-42,80%; 12,00%] p=0,2708	0,68 [0,26; 1,78] p=0,4350
Kognitive Funktion - erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 10, Subgruppe: Erhöhte LDH, Interaktion: p=0,2320								
Ja	6/19 (31,6%)	NA [3,75; NA]	6/12 (50,0%)	3,07 [1,94; NA]	0,46 [0,10; 2,04] p=0,3130	0,63 [0,26; 1,51] p=0,3010	-18,40% [-53,60%; 16,80%] p=0,3047	0,35 [0,11; 1,14] p=0,0812
Nein	1/4 (25,0%)	NA [1,84; NA]	5/12 (41,7%)	NA [3,71; NA]	0,47 [0,04; 5,90] p=0,5637	0,60 [0,10; 3,72] p=0,5832	-16,70% [-67,40%; 34,10%] p=0,5200	1,56 [0,18; 13,74] p=0,6884
Kognitive Funktion - erste Verschlechterung \geq Schwellenwert 10, Subgruppe: Zytopenie, Interaktion: p=0,6069								

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

Ja	4/16 (25,0%)	NA [3,75; NA]	6/16 (37,5%)	NA [3,71; NA]	0,56 [0,12; 2,54] p=0,4528	0,67 [0,23; 1,92] p=0,4528	-12,50% [-44,30%; 19,30%] p=0,4414	0,78 [0,22; 2,78] p=0,6973
Nein	3/7 (42,9%)	NA [1,84; NA]	5/8 (62,5%)	3,78 [1,94; NA]	0,45 [0,06; 3,57] p=0,4624	0,69 [0,25; 1,88] p=0,4640	-19,60% [-69,30%; 30,00%] p=0,4385	0,71 [0,17; 3,00] p=0,6396
Kognitive Funktion - erste Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10, Subgruppe: Beta2-Microglobulin, Interaktion: p=0,3101								
≤3,5 mg/L	3/5 (60,0%)	3,75 [1,87; NA]	3/7 (42,9%)	16,62 [2,04; NA]	2,00 [0,19; 20,61] p=0,5751	1,40 [0,46; 4,27] p=0,5543	17,10% [-39,30%; 73,60%] p=0,5518	1,41 [0,28; 7,08] p=0,6731
> 3,5 mg/L	4/18 (22,2%)	NA [5,91; NA]	8/17 (47,1%)	11,04 [2,37; NA]	0,32 [0,07; 1,39] p=0,1273	0,47 [0,17; 1,28] p=0,1416	-24,80% [-55,40%; 5,70%] p=0,1108	0,48 [0,14; 1,61] p=0,2357
Anhaltende Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10								
Rollenfunktion - anhaltende Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10, Subgruppe: IGHV-Status, Interaktion: p=NA								
Mutiert	6/23 (26,1%)	NA [23,72; NA]	4/24 (16,7%)	NA [24,11; NA]	1,76 [0,43; 7,31] p=0,4352	1,56 [0,51; 4,84] p=0,4365	9,40% [-13,90%; 32,80%] p=0,4287	1,52 [0,43; 5,39] p=0,5188
Kognitive Funktion - anhaltende Verschlechterung ≥ Schwellenwert 10, Subgruppe: IGHV-Status, Interaktion: p=NA								
Mutiert	4/23 (17,4%)	NA [24,05; NA]	6/24 (25,0%)	NA [23,00; NA]	0,63 [0,15; 2,61] p=0,5285	0,70 [0,23; 2,15] p=0,5285	-7,60% [-30,80%; 15,60%] p=0,5211	0,54 [0,15; 1,95] p=0,3487
<p>a: Analyse-Population: Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status).</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.</p> <p>d: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen. Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für Ibrutinib + Venetoclax an.</p>								

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

Abkürzungen: CIRS: Cumulative Illness Rating Scale; cm: Zentimeter; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; *EORTC QLQ-C30*: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; IGHV: Immunoglobulin heavy-chain variable region; L: Liter; LDH: Laktat-Dehydrogenase; MCID: Minimaler klinisch bedeutsamer Unterschied (*Minimal Clinically Important Difference*); mg: Milligramm; vs.: versus.

Quelle: (56, 58, 60)

Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse – RCT

Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse: *Unerwünschte Ereignisse* für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt

Studie	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Jegliche unerwünschten Ereignisse								
Jegliche unerwünschten Ereignisse, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,2619								
Männlich	15/15 (100,0%)	0,56 [0,26; 1,51]	10/10 (100,0%)	0,05 [0,03; 0,07]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10 [0,03; 0,38] p=0,0007
Weiblich	8/8 (100,0%)	0,33 [0,07; 0,99]	14/14 (100,0%)	0,03 [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,52 [0,20; 1,35] p=0,1807
Jegliche unerwünschten Ereignisse, Subgruppe: Verabreichung von moderaten/starken CYP3A-Inhibitoren, Interaktion: p=0,7790								
Ja	6/6 (100,0%)	0,61 [0,16; 1,51]	8/8 (100,0%)	0,03 [0,03; 0,07]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,19 [0,04; 0,78] p=0,0217
Nein	17/17 (100,0%)	0,49 [0,26; 1,58]	16/16 (100,0%)	0,03 [0,03; 0,07]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,39 [0,18; 0,82] p=0,0133
Jegliche unerwünschten Ereignisse, Subgruppe: Kreatinin-Clearance zur Baseline, Interaktion: p=0,2773								
<60	13/13 (100,0%)	0,43 [0,16; 0,99]	8/8 (100,0%)	0,03 [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] p=0,9930

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

Studie	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
≥60	10/10 (100,0%)	0,72 [0,03; 1,97]	16/16 (100,0%)	0,05 [0,03; 0,26]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,41 [0,17; 0,98] p=0,0460
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse								
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,0899								
Männlich	6/15 (40,0%)	NA [1,12; NA]	5/10 (50,0%)	NA [0,07; NA]	0,67 [0,13; 3,35] p=0,6287	0,80 [0,33; 1,92] p=0,6178	-10,00% [-49,70%; 29,70%] p=0,6214	0,61 [0,19; 2,02] p=0,4231
Weiblich	4/8 (50,0%)	4,63 [1,84; NA]	2/14 (14,3%)	NA [NA; NA]	6,00 [0,78; 46,14] p=0,0771	3,50 [0,81; 15,04] p=0,0922	35,70% [-3,50%; 74,90%] p=0,0741	3,79 [0,69; 20,88] p=0,1266
Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3)								
Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,1780								
Männlich	9/15 (60,0%)	4,60 [1,12; NA]	8/10 (80,0%)	1,79 [0,07; 3,38]	0,38 [0,06; 2,41] p=0,3035	0,75 [0,45; 1,26] p=0,2750	-20,00% [-55,10%; 15,10%] p=0,2635	0,43 [0,16; 1,15] p=0,0920
Weiblich	8/8 (100,0%)	3,32 [0,39; 4,60]	11/14 (78,6%)	1,53 [0,10; 15,87]	NA [NA; NA] NA	1,27 [0,97; 1,67] p=0,0840	21,40% [-0,10%; 42,90%] p=0,0507	1,20 [0,46; 3,10] p=0,7080
Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3), Subgruppe: Verabreichung von moderaten/starken CYP3A-Inhibitoren, Interaktion: p=0,7640								
Ja	5/6 (83,3%)	4,01 [0,99; NA]	6/8 (75,0%)	1,91 [0,07; NA]	1,67 [0,12; 24,26] p=0,7171	1,11 [0,65; 1,90] p=0,7004	8,30% [-34,00%; 50,60%] p=0,6994	0,81 [0,25; 2,68] p=0,7332

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

Studie	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Nein	12/17 (70,6%)	3,94 [1,12; 8,12]	13/16 (81,3%)	1,41 [0,16; 3,38]	0,55 [0,11; 2,83] p=0,4818	0,87 [0,59; 1,28] p=0,4759	-10,70% [-39,60%; 18,20%] p=0,4695	0,62 [0,28; 1,40] p=0,2489
Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3), Subgruppe: Kreatinin-Clearance zur Baseline, Interaktion: p=0,1719								
<60	11/13 (84,6%)	2,83 [0,99; 6,01]	6/8 (75,0%)	1,66 [0,03; 15,87]	1,83 [0,20; 16,51] p=0,5949	1,13 [0,71; 1,79] p=0,6091	9,60% [-26,20%; 45,50%] p=0,5991	1,17 [0,40; 3,41] p=0,7719
≥60	6/10 (60,0%)	4,27 [0,95; NA]	13/16 (81,3%)	1,53 [0,23; 3,38]	0,35 [0,06; 2,06] p=0,2439	0,74 [0,42; 1,29] p=0,2870	-21,30% [-57,10%; 14,60%] p=0,2458	0,43 [0,16; 1,15] p=0,0946
<p>a: Analyse-Population: Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status). b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode. c: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode. d: 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 + Venetoclax an.</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; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus.</p> <p>Quelle: (52)</p>								

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

Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse - Detaildarstellung der primären SOC und den jeweiligen PT – RCT

Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse: *Jegliche unerwünschten Ereignisse* mit einer Häufigkeit $\geq 10\%$ und zusätzlich bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm nach SOC und PT für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt

	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Diarrhö (Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Subgruppen), Subgruppe: Verabreichung von moderaten/starken CYP3A-Inhibitoren, Interaktion: p=0,9930								
Ja	3/6 (50,0%)	8,51 [1,22; NA]	0/8 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	50,00% [10,00%; 90,00%] p=0,0143	NA [NA; NA] NA
Nein	12/17 (70,6%)	3,84 [0,82; 12,52]	1/16 (6,3%)	NA [NA; NA]	36,00 [3,69; 351,00] p=0,0002	11,29 [1,65; 77,22] p=0,0134	64,30% [39,60%; 89,00%] p<0,0001	13,81 [1,75; 109,00] p=0,0127
Diarrhö (Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Subgruppen), Subgruppe: Kreatinin-Clearance zur Baseline, Interaktion: p=0,9929								
<60	10/13 (76,9%)	3,02 [0,82; 8,51]	1/8 (12,5%)	NA [0,03; NA]	23,33 [1,99; 273,29] p=0,0051	6,15 [0,96; 39,43] p=0,0552	64,40% [32,00%; 96,80%] p<0,0001	7,56 [0,92; 62,02] p=0,0596
≥ 60	5/10 (50,0%)	NA [0,69; NA]	0/16 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	50,00% [19,00%; 81,00%] p=0,0016	NA [NA; NA] NA
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Subgruppen), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,9503								
Männlich	10/15 (66,7%)	1,94 [0,46; NA]	2/10 (20,0%)	NA [1,38; NA]	8,00 [1,22; 52,69] p=0,0250	3,33 [0,92; 12,11] p=0,0674	46,70% [12,30%; 81,10%] p=0,0078	5,25 [1,14; 24,21] p=0,0333

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

	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Weiblich	6/8 (75,0%)	4,37 [0,39; 6,60]	2/14 (14,3%)	NA [NA; NA]	18,00 [2,01; 161,04] p=0,0054	5,25 [1,37; 20,13] p=0,0156	60,70% [25,60%; 95,90%] p=0,0007	5,10 [1,00; 26,01] p=0,0502
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Subgruppen), Subgruppe: Verabreichung von moderaten/starken CYP3A-Inhibitoren, Interaktion: p=0,3418								
Ja	4/6 (66,7%)	4,37 [0,26; NA]	2/8 (25,0%)	NA [1,38; NA]	6,00 [0,58; 61,84] p=0,1330	2,67 [0,71; 10,05] p=0,1474	41,70% [-6,50%; 89,90%] p=0,0902	2,48 [0,44; 13,85] p=0,3017
Nein	12/17 (70,6%)	1,97 [0,56; 6,47]	2/16 (12,5%)	NA [NA; NA]	16,80 [2,74; 102,87] p=0,0009	5,65 [1,49; 21,40] p=0,0109	58,10% [31,00%; 85,10%] p<0,0001	8,32 [1,85; 37,54] p=0,0058
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Subgruppen), Subgruppe: Kreatinin-Clearance zur Baseline, Interaktion: p=0,7027								
<60	10/13 (76,9%)	3,42 [0,46; 6,47]	2/8 (25,0%)	NA [0,99; NA]	10,00 [1,28; 78,12] p=0,0227	3,08 [0,89; 10,60] p=0,0748	51,90% [14,20%; 89,70%] p=0,0070	3,86 [0,83; 18,02] p=0,0857
≥60	6/10 (60,0%)	3,17 [0,26; NA]	2/16 (12,5%)	NA [NA; NA]	10,50 [1,50; 73,67] p=0,0123	4,80 [1,19; 19,30] p=0,0272	47,50% [13,10%; 81,90%] p=0,0068	7,30 [1,46; 36,53] p=0,0155
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Subgruppen), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,5675								
Männlich	9/15 (60,0%)	5,29 [2,79; NA]	8/10 (80,0%)	1,77 [0,13; 3,78]	0,38 [0,06; 2,41] p=0,3035	0,75 [0,45; 1,26] p=0,2750	-20,00% [-55,10%; 15,10%] p=0,2635	0,41 [0,16; 1,07] p=0,0696

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

	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Weiblich	6/8 (75,0%)	8,31 [0,95; 11,11]	10/14 (71,4%)	2,53 [0,16; NA]	1,20 [0,17; 8,66] p=0,8597	1,05 [0,63; 1,76] p=0,8539	3,60% [-34,60%; 41,80%] p=0,8547	0,35 [0,10; 1,29] p=0,1160
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Subgruppen), Subgruppe: Verabreichung von moderaten/starken CYP3A-Inhibitoren, Interaktion: p=0,7453								
Ja	3/6 (50,0%)	5,58 [0,95; NA]	6/8 (75,0%)	2,40 [0,10; NA]	0,33 [0,04; 3,21] p=0,3519	0,67 [0,27; 1,63] p=0,3744	-25,00% [-75,00%; 25,00%] p=0,3272	0,44 [0,11; 1,76] p=0,2443
Nein	12/17 (70,6%)	6,04 [3,52; 11,11]	12/16 (75,0%)	2,53 [0,26; 3,71]	0,80 [0,17; 3,73] p=0,7794	0,94 [0,62; 1,43] p=0,7759	-4,40% [-34,70%; 25,90%] p=0,7755	0,41 [0,17; 0,99] p=0,0485
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Subgruppen), Subgruppe: Kreatinin-Clearance zur Baseline, Interaktion: p=0,0831								
<60	10/13 (76,9%)	4,86 [3,52; 9,23]	5/8 (62,5%)	3,75 [0,03; NA]	2,00 [0,29; 13,74] p=0,4881	1,23 [0,67; 2,27] p=0,5073	14,40% [-26,20%; 55,00%] p=0,4865	0,72 [0,23; 2,28] p=0,5798
≥60	5/10 (50,0%)	NA [0,95; NA]	13/16 (81,3%)	1,68 [0,26; 3,32]	0,23 [0,04; 1,35] p=0,0996	0,61 [0,32; 1,19] p=0,1512	-31,30% [-67,70%; 5,20%] p=0,0926	0,32 [0,11; 0,93] p=0,0353
Neutropenie (Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Subgruppen), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,1766								
Männlich	5/15 (33,3%)	NA [4,86; NA]	7/10 (70,0%)	3,29 [0,23; 8,28]	0,21 [0,04; 1,21] p=0,0782	0,48 [0,21; 1,08] p=0,0771	-36,70% [-73,80%; 0,40%] p=0,0527	0,26 [0,08; 0,84] p=0,0239

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

	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Weiblich	6/8 (75,0%)	8,31 [4,21; 11,11]	9/14 (64,3%)	4,40 [1,02; NA]	1,67 [0,24; 11,57] p=0,6121	1,17 [0,67; 2,04] p=0,5889	10,70% [-28,40%; 49,80%] p=0,5914	0,42 [0,11; 1,56] p=0,1967
Neutropenie (Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Subgruppen), Subgruppe: Verabreichung von moderaten/starken CYP3A-Inhibitoren, Interaktion: p=0,5909								
Ja	3/6 (50,0%)	5,58 [4,21; NA]	5/8 (62,5%)	5,09 [0,10; 8,28]	0,60 [0,07; 5,14] p=0,6522	0,80 [0,30; 2,10] p=0,6499	-12,50% [-64,70%; 39,70%] p=0,6389	0,54 [0,13; 2,29] p=0,4045
Nein	8/17 (47,1%)	11,11 [4,86; NA]	11/16 (68,8%)	3,29 [1,28; NA]	0,40 [0,10; 1,68] p=0,2147	0,68 [0,38; 1,25] p=0,2177	-21,70% [-54,50%; 11,20%] p=0,1955	0,25 [0,08; 0,74] p=0,0123
Neutropenie (Jegliche unerwünschten Ereignisse: SOC und PT Ebene - Subgruppen), Subgruppe: Kreatinin-Clearance zur Baseline, Interaktion: p=0,0054								
<60	8/13 (61,5%)	7,18 [3,52; 11,11]	3/8 (37,5%)	8,28 [1,87; 8,28]	2,67 [0,43; 16,39] p=0,2959	1,64 [0,61; 4,43] p=0,3280	24,00% [-18,70%; 66,80%] p=0,2701	1,02 [0,24; 4,35] p=0,9830
≥60	3/10 (30,0%)	NA [5,29; NA]	13/16 (81,3%)	2,53 [0,26; 5,09]	0,10 [0,02; 0,63] p=0,0104	0,37 [0,14; 0,98] p=0,0453	-51,30% [-85,50%; -17,00%] p=0,0034	0,15 [0,04; 0,56] p=0,0048

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

	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
<p>a: Analyse-Population: Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status).</p> <p>b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.</p> <p>c: Odds Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert), Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode.</p> <p>d: 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 + Venetoclax an.</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 (<i>Randomized Controlled Trial</i>); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (<i>System Organ Class</i>); UE: unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus.</p> <p>Quelle: (54)</p>								

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

Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse: *Schwere unerwünschte Ereignisse* mit einer Häufigkeit mit einer Häufigkeit $\geq 5\%$ und zusätzlich bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm nach SOC und PT für die Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 4. Datenschnitt

	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Schwere unerwünschte Ereignisse \geq CTCAE Grad 3: SOC und PT Ebene - Subgruppen), Subgruppe: Geschlecht, Interaktion: p=0,4920								
Männlich	5/15 (33,3%)	NA [4,60; NA]	7/10 (70,0%)	3,50 [0,23; 8,28]	0,21 [0,04; 1,21] p=0,0782	0,48 [0,21; 1,08] p=0,0771	-36,70% [-73,80%; 0,40%] p=0,0527	0,23 [0,06; 0,81] p=0,0220
Weiblich	5/8 (62,5%)	8,31 [4,21; NA]	10/14 (71,4%)	2,53 [0,16; NA]	0,67 [0,11; 4,21] p=0,6726	0,88 [0,47; 1,64] p=0,6782	-8,90% [-50,00%; 32,10%] p=0,6699	0,32 [0,09; 1,17] p=0,0848
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Schwere unerwünschte Ereignisse \geq CTCAE Grad 3: SOC und PT Ebene - Subgruppen), Subgruppe: Verabreichung von moderaten/starken CYP3A-Inhibitoren, Interaktion: p=0,8838								
Ja	2/6 (33,3%)	NA [4,21; NA]	5/8 (62,5%)	5,09 [0,10; 8,28]	0,30 [0,03; 2,76] p=0,2980	0,53 [0,15; 1,87] p=0,3252	-29,20% [-79,60%; 21,30%] p=0,2574	0,33 [0,06; 1,75] p=0,1916
Nein	8/17 (47,1%)	11,99 [4,60; NA]	12/16 (75,0%)	2,99 [0,26; 3,71]	0,30 [0,07; 1,30] p=0,1060	0,63 [0,35; 1,12] p=0,1141	-27,90% [-59,80%; 3,90%] p=0,0853	0,23 [0,08; 0,66] p=0,0064
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Schwere unerwünschte Ereignisse \geq CTCAE Grad 3: SOC und PT Ebene - Subgruppen), Subgruppe: Kreatinin-Clearance zur Baseline, Interaktion: p=0,0349								
<60	7/13 (53,8%)	8,89 [3,52; NA]	4/8 (50,0%)	8,28 [0,03; 8,28]	1,17 [0,20; 6,80] p=0,8672	1,08 [0,46; 2,54] p=0,8653	3,80% [-40,10%; 47,80%] p=0,8639	0,49 [0,12; 2,01] p=0,3224

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

	Ibrutinib + Venetoclax		Chlorambucil + Obinutuzumab		Ibrutinib + Venetoclax vs. Chlorambucil + Obinutuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Median [95%-KI] ^b	OR [95%-KI] p-Wert ^c	RR [95%-KI] p-Wert ^c	RD [95%-KI] p-Wert ^c	HR [95%-KI] p-Wert ^d
≥60	3/10 (30,0%)	NA [1,05; NA]	13/16 (81,3%)	2,53 [0,26; 3,68]	0,10 [0,02; 0,63] p=0,0104	0,37 [0,14; 0,98] p=0,0453	-51,30% [-85,50%; -17,00%] p=0,0034	0,19 [0,05; 0,68] p=0,0108

a: Analyse-Population: Teilpopulation (FCR-ungeeignete Patienten mit mutiertem IGHV-Status).

b: Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

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

d: 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 + Venetoclax 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.

Quelle: (54)

Anhang 4-K: Charakterisierung der Studienpopulation zu Baseline – Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten mit mutiertem IGHV-Status mit IGHV-Bestimmung nach ClonoSEQ Verfahren

In diesem Anhang 4-K wird zusätzlich zu den in Abschnitt 4.3.1.2.1 präsentierten Patientencharakteristika die Charakterisierung der Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten mit mutiertem IGHV-Status mit IGHV-Bestimmung nach ClonoSEQ Verfahren präsentiert.

Tabelle: Charakterisierung der Studienpopulation zu Baseline – Teilpopulation der FCR-ungeeigneten Patienten mit mutiertem IGHV-Status mit IGHV-Bestimmung nach ClonoSEQ Verfahren aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Analysepopulation/ Merkmal	uFCR+mIGHV		
	Ibrutinib + Venetoclax	Chlorambucil + Obinutuzumab	Gesamt
N	24	32	56
Alter (Jahre)			
Mittelwert (SD)	73,04 (4,165)	72,88 (6,622)	72,95 (5,655)
Median	72,0	73,0	73,0
Spanne	(67; 80)	(61; 88)	(61; 88)
Altersgruppen [n (%)]			
< 65 Jahre	0	3 (9,4%)	3 (5,4%)
≥ 65 Jahre	24 (100%)	29 (90,6%)	53 (94,6%)
Gewicht (kg)			
Mittelwert (SD)	78,68 (19,033)	73,31 (13,21)	75,61 (16,032)
Median	78,9	74,2	75,9
Spanne	(49; 112,4)	(50; 95)	(49; 112,4)
Größe (cm)			
Mittelwert (SD)	170,16 (10,179)	167,16 (10,663)	168,44 (10,472)
Median	172,0	163,5	169,0
Spanne	(151,9; 190)	(150; 188,5)	(150; 190)
Geschlecht [n (%)]			
Männlich	15 (62,5%)	15 (46,9%)	30 (53,6%)
Weiblich	9 (37,5%)	17 (53,1%)	26 (46,4%)
Ethnizität [n (%)]			
Kaukasisch	23 (95,8%)	29 (90,6%)	52 (92,9%)
Asiatisch	0	1 (3,1%)	1 (1,8%)
Mehrere	0	0	

Analysepopulation/ Merkmal	uFCR+mIGHV		
	Ibrutinib + Venetoclax	Chlorambucil + Obinutuzumab	Gesamt
Nicht berichtet/ unbekannt	1 (4,2%)	2 (6,3%)	3 (5,4%)
Herkunft [n (%)]			
Lateinamerikanisch oder hispanisch	0	1 (3,1%)	1 (1,8%)
Nicht lateinamerikanisch oder hispanisch	23 (95,8%)	29 (90,6%)	52 (92,9%)
Nicht angegeben	1 (4,2%)	2 (6,3%)	3 (5,4%)
Systolischer Blutdruck (mmHg)			
Mittelwert (SD)	126,71 (15,507)	136,25 (26,203)	132,16 (22,589)
Median	125,0	131,5	128,0
Spanne	(97; 159)	(97; 220)	(97; 220)
Diastolischer Blutdruck (mmHg)			
Mittelwert (SD)	73,5 (9,427)	67,63 (11,818)	70,14 (11,157)
Median	76,5	67,0	70,0
Spanne	(50; 87)	(52; 110)	(50; 110)
Zeit seit erster Diagnose Diagnosestellung bis zur Randomisierung (Monate)			
Mittelwert (SD)	62,89 (49,289)	62,32 (47,76)	62,56 (47,976)
Median	46,3	61,5	51,0
Spanne	(1; 184,5)	(1,1; 178,8)	(1; 184,5)
Diagnose [n (%)]			
CLL	21 (87,5%)	32 (100%)	53 (94,6%)
SLL	3 (12,5%)	0	3 (5,4%)
RAI-Stadium [n (%)]			
0/I/II	8 (33,3%)	12 (37,5%)	20 (35,7%)
III/IV	13 (54,2%)	20 (62,5%)	33 (58,9%)
Unbekannt	3 (12,5%)	0	3 (5,4%)
Binet-Stadium [n (%)]			
A	1 (4,2%)	7 (21,9%)	8 (14,3%)
B	9 (37,5%)	9 (28,1%)	18 (32,1%)
C	11 (45,8%)	16 (50%)	27 (48,2%)
Unbekannt	3 (12,5%)	0	3 (5,4%)

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

Analysepopulation/ Merkmal	uFCR+mIGHV		
	Ibrutinib + Venetoclax	Chlorambucil + Obinutuzumab	Gesamt
Bulky Disease [n (%)]			
< 5 cm	15 (62,5%)	25 (78,1%)	40 (71,4%)
≥ 5 cm	8 (33,3%)	7 (21,9%)	15 (26,8%)
Unbekannt	1 (4,2%)	0	1 (1,8%)
ECOG-Status [n (%)]			
0	10 (41,7%)	13 (40,6%)	23 (41,1%)
1-2	14 (58,3%)	19 (59,4%)	33 (58,9%)
Beta2-Microglobulin (mg/L)			
≤ 3,5	7 (29,2%)	7 (21,9%)	14 (25%)
> 3,5	17 (70,8%)	25 (78,1%)	42 (75%)
Unbekannt	0	0	0
Hochrisiko-Population [n (%)]^a			
Ja	3 (12,5%)	7 (21,9%)	10 (17,9%)
Nein	21 (87,5%)	25 (78,1%)	46 (82,1%)
Chromosomenanomalie del11q [n (%)]			
Ja	2 (8,3%)	5 (15,6%)	7 (12,5%)
Nein	22 (91,7%)	27 (84,4%)	49 (87,5%)
IGHV-Status [n (%)]			
Unmutiert	0	0	0
Mutiert	24 (100%)	32 (100%)	56 (100%)
Nicht auswertbar	0	0	0
CIRS [n (%)]			
≤6	9 (37,5%)	13 (40,6%)	22 (39,3%)
>6	15 (62,5%)	19 (59,4%)	34 (60,7%)
Erhöhte LDH [n (%)]			
Ja	20 (83,3%)	18 (56,3%)	38 (67,9%)
Nein	4 (16,7%)	14 (43,8%)	18 (32,1%)
Thrombozytopenie [n (%)]			
Ja	10 (41,7%)	8 (25%)	18 (32,1%)
Nein	14 (58,3%)	24 (75%)	38 (67,9%)
Anämie [n (%)]			
Ja	9 (37,5%)	19 (59,4%)	28 (50%)
Nein	15 (62,5%)	13 (40,6%)	28 (50%)

Analysepopulation/ Merkmal	uFCR+mIGHV		
	Ibrutinib + Venetoclax	Chlorambucil + Obinutuzumab	Gesamt
Neutropenie [n (%)]			
Ja	1 (4,2%)	4 (12,5%)	5 (8,9%)
Nein	23 (95,8%)	28 (87,5%)	51 (91,1%)
Ann-Arbor-Klassifikation [n (%)]			
Ja	3 (12,5%)	0	3 (5,4%)
Nein	21 (87,5%)	32 (100%)	53 (94,6%)
Zytopenie [n (%)]			
Ja	13 (54,2%)	23 (71,9%)	36 (64,3%)
Nein	11 (45,8%)	9 (28,1%)	20 (35,7%)
TP53-Mutation [n (%)]			
Mutiert	0	0	0
Unmutiert	24 (100%)	32 (100%)	56 (100%)
<p>a: Zur Hochrisiko-Population zählen Patienten mit TP53-Mutation, einer Chromosomenanomalie del11q, oder unmutiertem IGHV-Status.</p> <p>Abkürzungen: CIRS: Cumulative Illness Rating Scale; cm: Zentimeter; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; IGHV: Immunoglobulin heavy-chain variable region; kg: Kilogramm; L: Liter; LDH: Laktat-Dehydrogenase; mg: Milligramm; mmHg: Millimeter-Quecksilbersäule; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; SD: Standardabweichung (<i>Standard Deviation</i>); TP53: Tumor-Suppressor Protein 53</p> <p>Quelle: (50)</p>			