

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ibrutinib (IMBRUVICA[®])

Janssen-Cilag

Modul 4 A

Zur Behandlung erwachsener Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinien-Therapie bei Patienten mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind

Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	8
Abkürzungsverzeichnis	9
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	14
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	15
4.2 Methodik.....	28
4.2.1 Fragestellung.....	28
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	29
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	30
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	31
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	31
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	32
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	33
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	35
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	37
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	37
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	38
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	45
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	46
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	47
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	50
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	51
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	52
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	52
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	52
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	53
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	56
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	57
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	58
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	58
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	64
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	65
4.3.1.3.1 Endpunkt – RCT.....	65
4.3.1.3.1.1 Mortalität (Gesamtüberleben) – RCT.....	66
4.3.1.3.1.2 Morbidität – RCT.....	70
4.3.1.3.1.3 Lebensqualität – RCT.....	96
4.3.1.3.1.4 Nebenwirkungen – RCT.....	115
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	124

4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	135
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	143
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	143
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	143
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	144
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	144
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	144
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	147
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	147
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	147
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	147
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	148
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	148
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	149
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	149
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	150
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	150
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	152
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern	153
4.3.2.3.1.4	Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	155
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	156
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	157
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	167
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	168
4.3.2.3.3.1	Mortalität – weitere Untersuchungen	168
4.3.2.3.3.2	Morbidität – weitere Untersuchungen	172
4.3.2.3.3.3	Nebenwirkungen – weitere Untersuchungen.....	184
4.3.2.3.3.4	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen.....	191
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen.....	193
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	197
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	197
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	197
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	206
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	207
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	207
4.5.2	Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	207
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	207
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	208
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	209

4.7 Referenzliste.....	210
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	214
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....	225
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	229
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....	230
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT (1112) und einarmige Studie (1102).....	244
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	266

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss	17
Tabelle 4-2: Einschlusskriterien für die Studienbewertung	29
Tabelle 4-3: Endpunkte zu denen Ergebnisse darstellt werden.....	44
Tabelle 4-4: Sensitivitätsanalysen bei den Endpunkten PFS und OS	47
Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	52
Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	53
Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	57
Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	58
Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	59
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	60
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	61
Tabelle 4-12: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	64
Tabelle 4-13: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	65
Tabelle 4-14: Operationalisierung von Mortalität.....	66
Tabelle 4-15: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	67
Tabelle 4-16: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	68
Tabelle 4-17: Operationalisierung von Morbidität.....	70
Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Progressionsfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	72
Tabelle 4-19: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	73
Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Ansprechen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	75
Tabelle 4-21: Ergebnisse für Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ...	76
Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Krankheitsbezogene Symptome in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	77

Tabelle 4-23: Ergebnisse für krankheitsbezogene Symptome aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	79
Tabelle 4-24: Operationalisierung von Lebensqualität	96
Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Lebensqualität RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	97
Tabelle 4-26: Compliance bei der Lebensqualitätserhebung	97
Tabelle 4-27: Ergebnisse für FACIT-Fatigue aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	99
Tabelle 4-28: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	101
Tabelle 4-29: Ergebnisse für EQ-5D-5L aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ...	109
Tabelle 4-30: Ergebnisse für <i>Clinically Meaningful Change</i> (FACIT-Fatigue, EORTC QLQ-C30, EQ-5D-5L) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	111
Tabelle 4-31: Operationalisierung von Nebenwirkungen	116
Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Nebenwirkungen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	116
Tabelle 4-33: Übersicht über unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	117
Tabelle 4-34: Detaildarstellung der nach Häufigkeit ($\geq 5\%$) ausgewählten unerwünschten Ereignisse nach der Klassifikation Preferred Term (PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	118
Tabelle 4-35: Übersicht über unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	119
Tabelle 4-36: Expositionsadjustierte Inzidenzraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	122
Tabelle 4-37: Ergebnisse der Interaktionstests der Endpunkte Gesamtüberleben, Progressionsfreies Überleben, Gesamtansprechrate (p-Werte ^a).....	125
Tabelle 4-38: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $0,05 > p \leq 0,20$, Endpunkte Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben.....	126
Tabelle 4-39: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $p \leq 0,05$, Endpunkt Gesamtüberleben	127
Tabelle 4-40: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $0,05 > p \leq 0,20$, Endpunkt Ansprechen	127
Tabelle 4-41: Ergebnisse der Interaktionstests der Endpunkte zu den Nebenwirkungen (p-Werte ^a).....	130
Tabelle 4-42: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $0,05 > p \leq 0,20$, Endpunkt Nebenwirkungen.....	131
Tabelle 4-43: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $p \leq 0,05$, Endpunkt Nebenwirkungen	132
Tabelle 4-44: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	144

Tabelle 4-45: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	145
Tabelle 4-46: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	145
Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	146
Tabelle 4-48: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	146
Tabelle 4-49: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	148
Tabelle 4-50: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	148
Tabelle 4-51: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	149
Tabelle 4-52: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers - weitere Untersuchungen mit zu dem zu bewertenden Arzneimittel	151
Tabelle 4-53: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden - weitere Untersuchungen mit zu dem zu bewertenden Arzneimittel	151
Tabelle 4-54: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern - weitere Untersuchungen mit zu dem zu bewertenden Arzneimittel.....	154
Tabelle 4-55: Studienpool - weitere Untersuchungen mit zu dem zu bewertenden Arzneimittel.....	156
Tabelle 4-56: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien - weitere Untersuchungen mit zu dem zu bewertenden Arzneimittel	158
Tabelle 4-57: Charakterisierung der Interventionen - weitere Untersuchungen mit zu dem zu bewertenden Arzneimittel	159
Tabelle 4-58: Charakterisierung der Studienpopulationen - weitere Untersuchungen mit zu dem zu bewertenden Arzneimittel.....	160
Tabelle 4-59: Verzerrungspotenzial auf Studienebene - weitere Untersuchungen mit zu dem zu bewertenden Arzneimittel.....	167
Tabelle 4-60: Operationalisierung von Mortalität – weitere Untersuchungen mit zu dem zu bewertenden Arzneimittel	168
Tabelle 4-61: Ergebnisse für Gesamtüberleben, aus der Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	168
Tabelle 4-62: Operationalisierung von Morbidität – weitere Untersuchungen mit zu dem zu bewertenden Arzneimittel	173
Tabelle 4-63: Ergebnisse für Gesamtansprechrage, aus der Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	177
Tabelle 4-64: Ergebnisse für das Progressionsfreie Überleben, aus der Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel	178
Tabelle 4-65: Ergebnisse für Zeit bis zum initialen/besten/kompletten Ansprechen, aus der Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	182

Tabelle 4-66: Ergebnisse für Ansprechdauer, aus der Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	183
Tabelle 4-67: Operationalisierung von Nebenwirkungen - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	184
Tabelle 4-68: Übersicht über unerwünschte Ereignisse, aus der Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel	186
Tabelle 4-69: Detaildarstellung der nach Häufigkeit ($\geq 5\%$) ausgewählten unerwünschten Ereignisse nach der Klassifikation <i>Preferred Term</i> (PT), aus der Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel ^a	186
Tabelle 4-70: Übersicht über unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, aus der Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel	189
Tabelle 4-71: Ergebnisse der Interaktionstests der Endpunkte Gesamtüberleben, Progressionsfreies Überleben, Gesamtansprechrates (p-Werte ^a)	192
Tabelle 4-72: Zusammenfassung der Ergebnisse	199
Tabelle 4-73: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens	207
Tabelle 4-74: Liste der eingeschlossenen Studie	209
Tabelle 4-75 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PCYC-1112-CA	244
Tabelle 4-76 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PCYC-1102-CA	255
Tabelle 4-77 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PCYC-1112-CA	267
Tabelle 4-78 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PCYC-1102-CA	276

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	55
Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	56
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für OS (Hauptanalyse), Ibrutinib vs. Ofatumumab	68
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für OS (Sensitivitätsanalyse), Ibrutinib vs. Ofatumumab	69
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für PFS (Hauptanalyse), Ibrutinib vs. Ofatumumab	74
Abbildung 6: Verlauf der FACIT-Fatigue-Skala über die Studiendauer	100
Abbildung 7: Verlauf des EORTC Allgemeiner Gesundheitszustand über die Studiendauer	105
Abbildung 8: Mittlere Veränderung des Allgemeinen Gesundheitszustandes zur Baseline .	105
Abbildung 9: Mittlere Veränderung der EORTC Physischen Funktion zur Baseline	106
Abbildung 10: Mittlere Veränderung der EORTC Rollenfunktion zur Baseline über die Studiendauer	106
Abbildung 11: Mittlere Veränderung des emotionalen Empfindens zur Baseline über die Studiendauer	107
Abbildung 12: Mittlere Veränderung der sozialen Funktion zur Baseline über die Studiendauer	107
Abbildung 13: Mittlere Veränderung der kognitiven Funktion zur Baseline über die Studiendauer	108
Abbildung 14: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit zu dem zu bewertenden Arzneimittel	153
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven für OS (therapienaiv und rezidivierend/refraktär) (PCYC-1102-CA) – weitere Untersuchungen	170
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven für OS (del17p-Population) (PCYC-1102-CA) – weitere Untersuchungen	171
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve für OS (PCYC-1103-CA) – weitere Untersuchungen.	172
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven für PFS (therapienaiv und rezidivierend/refraktär) (PCYC-1102-CA) – weitere Untersuchungen	179
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven für PFS (del17p-Population) (PCYC-1102-CA) – weitere Untersuchungen	180
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve für PFS (PCYC-1103-CA) – weitere Untersuchungen	181

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
AE	Adverse Event (Unerwünschtes Ereignis)
AIHA	Autoimmunhämolytische Anämie
ALT	Alanintransaminase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANC	Absolute Neutrophil Count (Anzahl neutrophiler Granulozyten)
anschl.	Anschließend
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AST	Aspartattransaminase
AU	Australien
BTK	Bruton-Tyrosinkinase
bzw.	beziehungsweise
CINAHL	Cumulative Index to Nursing & Allied Health Literature
CLL	Chronisch Lymphatische Leukämie
Cm	Zentimeter
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CR	Complete Response (komplettes Ansprechen)
CRi	Complete remission with incomplete hematologic recovery
CSR	Clinical Study Report (Studienbericht)
CT	Computertomographie
CTC(AE)	Common Terminology Criteria (for Adverse Events)
d	Tag
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
EAIR	Expositionsadjustierte Inzidenzrate
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EG	Europäische Gemeinschaft
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
EKG	Elektrokardiogramm
EMBASE	Excerpta Medica Database
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer

Abkürzung	Bedeutung
EQ	EuroQol
et al.	Et alii (und andere)
etc.	Et cetera
EU	Europäische Union
EU-CTR	EU-Clinical Trials Register
FACIT	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy
FDG	[18F]-fluorordeoxyglucose
FISH-Test	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung-Test
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
g/dL	Gramm pro Deziliter
ggf.	Gegebenenfalls
GI	Gastrointestinal
GOT	Glutamat-Oxalacetat Transaminase
Hb	Hämoglobin
HBV	Hepatitis B-Virus
HCV	Hepatitis C-Virus
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HR	Hazard Ratio
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IgA	Immunglobin A
IgG	Immunglobin G
IgM	Immunglobin M
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRC	Independent Review Committee
ITP	Idiopathische Thrombozytopeniepurpura
ITT	Intention-to-Treat
i. v.	Intravenös
IWCLL	International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia
IWG	International Working Group
IWRS	Interactive Web Response System
k. A.	Keine Angabe
KI	Konfidenzintervall

Abkürzung	Bedeutung
L	Liter
LDH	Lactatdehydrogenase
M	Männlich
MCID	Minimal Clinically Important Difference
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
Mg	Milligramm
mind.	Mindestens
Mo.	Monat
MRU	Medical Resource Utilization
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
N	Anzahl
n. a.	Nicht anwendbar
n. b.	Nicht berechenbar
NCI	National Cancer Institute
n. e.	Nicht erreicht
nPR	Nodular Partial Response
n. r.	Nicht relevant
NYHA	New York Heart Association
OR	Odds Ratio
ORR	Overall Response Rate (Gesamtansprechrage)
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
p	Probability
PCI	Pharmacocyclics
PD	Progressive Disease (progressive Erkrankung)
PET	Positronen-Emissionstomographie
PFS	Progressionfree Survival (Progressionsfreies Überleben)
p. o.	Per os (oral)
PR	Partial Response (partielleres Ansprechen)
PRL	Partial Response with Lymphocytosis (partielleres Ansprechen mit Lymphozytose)

Abkürzung	Bedeutung
PS	Performance Status
PT	Preferred Term
q. d.	Quaque die (einmal täglich)
QLQ	Quality of Life Questionnaire
RCT	Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RD	Risikodifferenz
RR	Risk Ratio
s.	Seite
SAP	Statistischer Analyse Plan
SD	Stable disease (stabile Erkrankung)
SGB	Sozialgesetzbuch
SGPT	Serum-Glutamat-Pyruvat-Transferase
SLL	Small Lymphocytic Lymphoma
SPD	Sum of the Product of the Tumor Diameters
STD	Standardabweichung
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
u. a.	Unter anderem
UE	Unerwünschte Ereignisse
UIS	Utility Index Score
ULN	Upper Limit of Normal
US	United States
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
Vgl.	Vergleiche
vs.	Versus
W	Weiblich
WHO	World Health Organization
Wo.	Woche

Abkürzung	Bedeutung
z. B.	Zum Beispiel
ZNS	Zentrales Nervensystem
z. T.	Zum Teil
µL	Mikroliter

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Die bisher verfügbaren therapeutischen Optionen zur Versorgung von Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), insbesondere bei Erstlinienpatienten, die einer Hochrisikogruppe zuzuordnen sind, und solchen Patienten, bei denen eine Erstlinien-Therapie versagt hat, sind inadäquat. Ibrutinib ist der erste für die Versorgung von CLL-Patienten verfügbare Vertreter von Inhibitoren der Bruton-Tyrosinkinase. Als **oral verfügbares kleines Molekül mit spezifischer Wirkung** auf die Bruton-Tyrosinkinase verfügt es über verbesserte Eigenschaften und Wirksamkeit gegenüber den bisherigen unspezifisch wirkenden Chemotherapien und den Immuntherapien mit Antikörpern.

Die Behandlung von **vorthera-pierten Patienten** mit rezidivierender oder refraktärer CLL stellt aufgrund der niedrigen Ansprechraten bei den existierenden Therapieverfahren eine Herausforderung dar. Es besteht eine klare Notwendigkeit für neue Substanzen, welche zu einer Verlängerung der Lebenserwartung führen und die ein reduziertes Risiko für behandlungsbedingte Nebenwirkungen haben. Insbesondere für CLL-Hochrisikopatienten und für ältere Patienten mit Komorbiditäten, die keine Chemo-Immuntherapie tolerieren können, besteht ein großer Bedarf an neuen wirksamen Therapiealternativen. Nur wenige Patienten können langfristig von den verfügbaren Therapien mit einem oder mehreren Wirkstoffen profitieren. Insbesondere Hochrisikopatienten haben kaum Optionen.

Für Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL stehen aktuell nur unzureichende Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung. Dies gilt in besonderem Maße für die unten genannten Hochrisikogruppen, für die keine Versorgungsstandards vorliegen:

- Patienten mit 17p-Deletion, \pm TP53-Mutationen, del11q oder komplexen Karyotypen (d. h. mehr als drei zytogenetischen Abweichungen)
- Patienten mit kurzer Erstremissionsdauer (< 24 - 36 Monate) (Frührezidivierer)
- Patienten, die auf die Therapie nicht ansprechen oder deren Erkrankung unter Therapie fortschreitet (refraktäre Patienten).

Patienten mit Frührezidiv oder refraktärer Erkrankung kommen wegen eingeschränkter Wirkung nicht für eine Re-Therapie mit der Erstliniensubstanz in Frage. Patienten mit einer 17p-Deletion, TP53-Mutation und/oder purinanaloga-refraktärer CLL sowie Patienten mit kurzer Erstremissionsdauer haben als Hochrisikogruppe nach einem Standardtherapieregime eine mediane Überlebensdauer von unter zwei bis drei Jahren. Bei refraktären Patienten erreichen nur sehr wenige Patienten ein progressionsfreies Überleben von mehr als zwei Jahren. In Anbetracht der aktuell unzureichenden Versorgungssituation besteht eine große therapeutische Notwendigkeit, die mit Ibrutinib gedeckt werden kann.

Auch für **behandlungsbedürftige Erstlinienpatienten mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation** stellt die Auswahl einer geeigneten Therapie eine Herausforderung dar, da diese Patienten eine deutlich niedrigere Ansprechrate und ein kürzeres progressionsfreies sowie Gesamtüberleben nach nebenwirkungsreicher Chemotherapie/Chemo-Immuntherapie als Patienten ohne 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation haben. Auch profitieren diese Patienten nicht von den nebenwirkungsärmeren Antikörpern, da Alemtuzumab in der CLL nicht mehr verordnungsfähig ist und Obinutuzumab kombiniert mit Chlorambucil gerade bei diesen Patienten keinen Nutzen gezeigt hat.

Die zur Verfügung stehenden therapeutischen Möglichkeiten bei Hochrisikopatienten führen zu einer unzureichenden Lebenserwartung und zu kurzen progressionsfreien Überlebenszeiten. Daher besteht ein großer therapeutischer Bedarf an neuen Therapien in der Behandlung der CLL.

Der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen für den Wirkstoff Ibrutinib gilt gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V bereits durch die Zulassung, die durch die EU-Kommission am 17.10.2014 vergeben wurde, als belegt. Ibrutinib (IMBRUVICA®) ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinien-Therapie bei Patienten mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind.

Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Ibrutinib (IMBRUVICA®) im Sinne des § 35a SGB V wird für bereits therapieerfahrene Patienten aus der **randomisierten, aktiv kontrollierten Zulassungsstudie PCYC-1112-CA (Ibrutinib als Monotherapie im Vergleich zu Ofatumumab)** abgeleitet. Ibrutinib ist zugelassen zur Behandlung erwachsener Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinien-Therapie bei Patienten mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind. Die Indikation umfasst also im Wesentlichen zwei Patientengruppen: **Patienten, die einer Zweitlinientherapie bedürfen**, und **Erstlinienpatienten, die der Hochrisikogruppe mit 17p-Deletion bzw. TP53-Mutation** angehören. Die Studie PCYC-1112-CA ist ohne weiteres geeignet, den Nutzen und Zusatznutzen von Ibrutinib bei Zweitlinienpatienten abzuleiten. Für Erstlinienpatienten mit 17p-Deletion bzw. TP53-Mutation liegen nur begrenzt unmittelbare Daten vor. Allerdings gehört ein beträchtlicher Teil der Patienten in der Studie PCYC-1112-CA dieser Hochrisikogruppe an (32 %). Es zeigt sich in dieser Studie (siehe Subgruppenanalysen weiter unten), dass Ibrutinib in dieser Gruppe genauso wirksam und verträglich ist wie bei Patienten, die dieser Hochrisikogruppe nicht angehören. Da es sich dabei um bereits vorbehandelte Patienten mit ohnehin schlechterem Risikoprofil handelt, ist davon auszugehen, dass dieses Ergebnis auch für Erstlinienpatienten in dieser Risikogruppe gilt. Der Zusatznutzennachweis auf Basis von PCYC-1112-CA kann daher auch für Erstlinienpatienten, die der Hochrisikogruppe mit 17p-Deletion bzw. TP53-Mutation angehören, geführt werden.

Ergänzend werden für Erstlinien- und therapieerfahrene Patienten die Daten der einarmigen Zulassungsstudie PCYC-1102-CA mit der Langzeitnachbeobachtungsstudie PCYC-1103-CA dargestellt. Die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens erfolgt unter Bezug auf die patientenrelevanten Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie Nebenwirkungen auf Grundlage jener klinischen Endpunkte, anhand derer diese Dimensionen in der zur Bewertung herangezogenen Studie operationalisiert werden. Entsprechend der Vorgaben zur Beurteilung des medizinischen Nutzens von Arzneimitteln, die zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen sind, wird als Vergleichstherapie diejenige medizinische Intervention verwendet, die in der randomisierten Zulassungsstudie PCYC-1112-CA gewählt worden ist (vgl. dazu auch die Ausführungen in Abschnitt 3.1 von Modul 3).

Im Anwendungsgebiet der CLL laufen derzeit noch weitere Studien mit Ibrutinib. Für eine einarmige Studie (PCYC-1117-CA) und für zwei randomisiert vergleichende Studien gegen Bendamustin/Rituximab (CLL3001) und gegen Rituximab (CLL3002) liegen zum Zeitpunkt der Einreichung des Dossiers noch keine finalen Ergebnisse vor. Diese Daten können möglicherweise im Verlauf des Verfahrens zur frühen Nutzenbewertung noch eingereicht werden.

Datenquellen

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

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Tabelle 4-1: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss

Kriterium		Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
1	Patientenpopulation	erwachsene Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinien-Therapie bei Patienten mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind	Patientenpopulation nicht dem Label entsprechend
2	Intervention	Ibrutinib-Monotherapie	Intervention abweichend
3	Vergleichstherapie^b	Ofatumumab ^d	Vergleichstherapie abweichend
4	Endpunkt(e)^a	Mortalität Morbidität Lebensqualität Nebenwirkungen	keine Endpunkte, die zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder Nebenwirkungen verwendet werden können

Kriterium		Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
5	Studientyp ^b	randomisierte kontrollierte klinische Studien (RCT)	Studien, die nicht randomisiert, nicht kontrolliert oder nicht klinisch sind; Phase I-Studien
6	Studiendauer	nicht eingeschränkt, da ereignisgesteuert	nicht anwendbar
7	Publikationstyp ^c	Vollpublikation oder Bericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht	keine Primärpublikation, Review-Artikel, Abstract, Poster

a: Operationalisierungen siehe Tabelle 4-14, Tabelle 4-17, Tabelle 4-24, Tabelle 4-31, Tabelle 4-60, Tabelle 4-62 und Tabelle 4-67.
b: Werden keine RCT identifiziert, wird auf die nächstbeste verfügbare Evidenz zurückgegriffen; die Kriterien Studientyp und Vergleichstherapie entfallen ggf..
c: Studien, deren Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister publiziert wurden (z. B. clinicaltrials.gov) können ebenfalls berücksichtigt werden.
d: Entsprechend der Vorgaben zur Beurteilung des medizinischen Nutzens von Arzneimitteln, die zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen sind, wird als Vergleichstherapie diejenige medizinische Intervention verwendet, die in der randomisierten Zulassungsstudie PCYC-1112-CA gewählt worden ist.

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

Bewertung der Aussagekraft der Nachweise:

Randomisierte kontrollierte Studien

Die Bewertung der Aussagekraft der Ergebnisse der eingeschlossenen Studie PCYC-1112-CA erfolgte in zwei Schritten. Zuerst wurde die methodische Qualität der eingeschlossenen Studien endpunktübergreifend auf Studienebene untersucht (Anhang 4-F). In die Beurteilung sind Aspekte der Studienmethodik, die Erzeugung der Randomisierungssequenz, die Verdeckung der Gruppenzuteilung, die Verblindung der Studienteilnehmer und Behandler, aber auch Verzerrungen bei der Berichterstattung und das Vorhandensein anderer verzerrender Aspekte eingeflossen. Anschließend wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene in *niedrig* oder *hoch* eingestuft. Eine Einteilung in *niedrig* wurde vorgenommen, wenn eine Verzerrung der Ergebnisse unwahrscheinlich erschien und keine Anhaltspunkte für verzerrende Aspekte vorhanden waren, bei deren Behebung die Grundaussage der Ergebnisse in relevanter Weise verändert würde.

Im nachfolgenden Schritt wurden das Verzerrungspotenzial und damit die Aussagekraft der Ergebnisse auf Endpunktebene beurteilt. Hierbei wurden Aspekte u. a zur Verblindung der Endpunkterheber, Analyse der Daten, Berichterstattung und weitere potenziell verzerrende Punkte berücksichtigt. Das Verzerrungspotenzial wurde als *niedrig* eingestuft, wenn keine Anhaltspunkte für Verzerrungen vorliegen, bei deren Behebung die Aussage der Ergebnisse in relevanter Weise verändert würde.

Die eingeschlossene Studie wurde anhand des CONSORT-Statement 2010 (Items 2b bis 14) beschrieben und in einem *Flow-Chart* dargestellt (Anhang 4-A). In diesem Rahmen erfolgte eine Deskription von Studienziel, Methodik (Design, Charakteristika der Studienteilnehmer,

Intervention(en), Zielkriterien, Fallzahl, Erzeugung und Geheimhaltung der Randomisierungssequenz (*Allocation Concealment*), Durchführung der Randomisierung, Verblindung, statistische Methoden) und der Ergebnisdarstellung (Patientenfluss, Anzahl Studienteilnehmer, Aufnahme/Rekrutierung). Die Bewertungsgrundlage bildeten der Studienbericht und das Studienprotokoll.

Die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte der eingeschlossenen Studien wurden berichtet. Hierzu wurden die Ergebnisse der in die Bewertung einbezogenen Endpunkte den in der Verfahrensordnung vorgegebenen Dimensionen (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen) zugeordnet und zusammenfassend beschrieben. Ergänzend wurden Ergebnisse von Subgruppenanalysen der patientenrelevanten Endpunkte dargestellt (Abschnitt 4.3.1.3.2).

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

Weitere Untersuchungen

Methodologisch ist eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene nicht möglich, da es sich bei PCYC-1102-CA und PCYC-1103-CA um nicht vergleichende Studien handelt.

Die eingeschlossene Studie wurde anhand des TREND-Statements 2004 (Items 2 bis 22) beschrieben und der Patientenfluss in einem Flow-Chart dargestellt (Tabelle 4-76). In diesem Rahmen erfolgte eine Deskription von Studienziel, Methodik (Design, Charakteristika der Studienteilnehmer, Intervention, Zielkriterien, Fallzahl, Verblindung, statistische Methoden) und der Ergebnisdarstellung (Patientenfluss, Anzahl Studienteilnehmer, Aufnahme/Rekrutierung).

Die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte der der Bewertung zugrunde liegenden Studie wurden berichtet. Hierzu wurden die Ergebnisse der in die Bewertung einbezogenen Endpunkte den in der Verfahrensordnung vorgegebenen Dimensionen (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen) zugeordnet und zusammenfassend beschrieben.

Es wurden Subgruppenanalysen für prädefinierte prognostische Variablen durchgeführt. Aufgrund der geringen Anzahl an Studienteilnehmern erscheint die Aussagekraft dieser Analysen jedoch begrenzt.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die Grundlage für die Bewertung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Ibrutinib ist die pivotale, multizentrische, randomisierte, offene Phase III-**Zulassungsstudie PCYC-1112-CA**. Es wurden erwachsene Patienten über 18 Jahre mit rezidivierender oder refraktärer CLL/SLL eingeschlossen, die mindestens eine Vortherapie erhalten haben und die nicht für eine Purinanaloga-basierte Therapie geeignet waren.

Im Ibrutinib-Arm wiesen 32 % und im Ofatumumab-Arm 33 % der Patienten eine 17p-Deletion auf. Die Patienten wurden randomisiert in die Interventions-Gruppe mit 420 mg Ibrutinib oral einmal täglich oder in den Kontroll-Arm mit Ofatumumab als intravenöse Infusion in zwölf Dosen über 24 Wochen. Insgesamt wurden n = 195 Patienten im Interventions-Arm und n = 196 Patienten in den Kontroll-Arm eingeschlossen. Die vorliegenden Ergebnisse beziehen sich auf Daten die bis zum 06.11.2013 erhoben wurden. Die vollständige Extraktion der Datenbank war am 18.12.2013 abgeschlossen. Es werden 12-Monats-Raten berichtet. Ein weiterer Datenschnitt mit 15-Monats-Raten liegt zum Zeitpunkt der Finalisierung des Dossiers noch nicht vor; diese Daten können evtl. im weiteren Verlauf des Verfahrens zur frühen Nutzenbewertung von Ibrutinib noch eingereicht werden.

Die Bewertung erfolgte unter Bezug auf die patientenrelevanten Nutzendimensionen *Mortalität*, *Morbidität*, *Lebensqualität* und *Nebenwirkungen*. Diese wurden anhand der patientenrelevanten Studienendpunkte operationalisiert.

Mortalität

Die Behandlung mit Ibrutinib zeigte eine statistisch signifikante und therapeutisch relevante Verlängerung des Gesamtüberlebens gegenüber der Behandlung mit Ofatumumab. Im Interventions- und im Kontroll-Arm traten dabei bis zum Zeitpunkt der Analyse eine nicht ausreichende Anzahl von Ereignissen auf, um das mediane Überleben berechnen zu können (nicht erreicht vs. nicht erreicht). Bis zum Datenschnitt verstarben im Ibrutinib-Arm 8,2 % (n = 16) der Patienten, wogegen im Ofatumumab-Arm 16,8 % (n = 33) der Patienten verstarben. Die Behandlung mit Ibrutinib war im Vergleich zu einer Therapie mit Ofatumumab mit einer bedeutenden **Verringerung des Sterberisikos um 56,6 % verbunden** [HR (95 %-KI): 0,434 (0,238-0,789); p < 0,0049].

Bei der Interpretation der Daten ist zu berücksichtigen, dass die Auswertung der Daten konservativ nach dem ITT-Prinzip erfolgte. Studienteilnehmern, die Ofatumumab erhielten, war ab August 2013 ein Wechsel in den Ibrutinib-Arm erlaubt. Dieses Angebot hatten zu diesem Zeitpunkt 57 (29,8 %) Patienten des Ofatumumab-Arms in Anspruch genommen. Eine Sensitivitätsanalyse, in welcher die Zensierung von Studienteilnehmer des Ofatumumab-Arms mit *Cross Over* zur Ibrutinib-Gruppe aufgehoben wurde, bestätigte das verringerte Mortalitätsrisiko unter der Gabe von Ibrutinib im Vergleich zu Ofatumumab (Verringerung des Risikos um 61,3 %) [HR (95 %-KI): 0,387 (0,216-0,695); p < 0,0010].

Eine Unterbindung eines solchen *erlaubten Behandlungswechsels* wäre aus ethischen Gründen nicht möglich. Hiermit geht jedoch eine Unterschätzung des Therapieeffektes von Ibrutinib einher, so dass der tatsächliche Vorteil von Ibrutinib gegenüber Ofatumumab als noch höher anzusehen ist. Dies bestätigt sich in der durchgeführten Sensitivitätsanalyse.

Eine Behandlung mit Ibrutinib ist mit einer erheblichen, **bisher nicht erreichten Reduktion des Sterberisikos assoziiert**, so dass ein deutlicher Vorteil gegenüber der Anwendung von Ofatumumab gegeben ist.

Vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung und der besonderen Behandlungssituation der bereits vorthreatierten Patienten ist eine derartige Verlängerung des Gesamtüberlebens besonders bemerkenswert.

Morbidität

Neben den morbiditätsbezogenen Parametern Progressionsfreies Überleben und Ansprechen wurden die krankheitsbezogenen Symptome *Gewichtsverlust, Fatigue, Fieber, Nachtschweiß, Bauchschmerzen* und *Anorexie* erhoben. Dabei zeigte sich gegenüber Ofatumumab statistisch signifikant eine **Verringerung des Progressionsrisikos** um 78,5 %, eine **16,6-fach höhere Wahrscheinlichkeit für ein Ansprechen**, eine **2,05-fach höhere Wahrscheinlichkeit keine Fatigue oder Fatigue Grad 1 zu erleiden**, eine **3,49-fach höhere Wahrscheinlichkeit keinen Nachtschweiß oder Nachtschweiß Grad 1 zu erleiden** und eine **8,48-fach höhere Wahrscheinlichkeit keine Anorexie oder Anorexie Grad 1 zu erfahren**.

Die morbiditätsbezogenen Parameter *Progressionsfreies Überleben* und *Ansprechen* wurden durch ein unabhängiges, verblindetes Komitee anhand der IWCLL 2008-Kriterien beurteilt. Die krankheitsbezogenen Symptome *Gewichtsverlust, Fatigue, Fieber, Nachtschweiß, Bauchschmerzen* und *Anorexie* wurden zum *Screening-Zeitpunkt* und im Therapieverlauf anhand eines *Case Report Forms* vom Prüfarzt erhoben. Die Daten der krankheitsbezogenen Symptome wurden unverblindet von den behandelnden Prüfarzten anhand der NCI CTCAE-Kriterien klassifiziert und gemäß der *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA) kodiert.

Eine Behandlung mit Ibrutinib führte beim primären Endpunkt ***Progressionsfreies Überleben ebenfalls zu einer deutlichen Überlegenheit im Vergleich zum Kontroll-Arm mit Ofatumumab***. Insgesamt traten bei 17,9 % (n = 35) der Ibrutinib Patienten und bei 56,6 % (n = 111) der Ofatumumab Patienten eine Progression auf (IRC beurteilt). Das mediane Progressionsfreie Überleben konnte bei Studienteilnehmern des Ibrutinib-Arms zum Zeitpunkt der Analyse dabei noch nicht abgeschätzt werden, da nicht genügend Ereignisse aufgetreten waren. Hingegen zeigte sich im Kontroll-Arm mit Ofatumumab ein medianes progressionsfreies Überleben von 8,1 Monaten. **Die hiermit assoziierte Risikoreduktion für das Eintreten von Krankheitsprogression oder des Todes betrug 78,5 %** und war statistisch signifikant [HR (95 %-KI): 0,215 (0,146 - 0,317); p < 0,0001]. Das Auftreten einer Progression wurde zusätzlich durch einen nicht verblindeten Prüfarzt beurteilt. Hierbei wurde eine Risikoreduktion von 86,7 % erreicht. Hier trat bei 16 % im Ibrutinib-Arm und bei 81 % im Ofatumumab-Arm eine Progression auf. Die Ergebnisse dieser separaten Auswertung unterstrichen die Ergebnisse der Hauptanalyse [HR (95 %-KI): 0,133 (0,085 - 0,209); p < 0,0001].

Die Hauptanalyse bestätigte sich zudem in durchgeführten Sensitivitätsanalysen unter Berücksichtigung verschiedener Zensierungsregeln. Wenn vor einer Krankheitsprogression oder Tod eine weitere antineoplastische Therapie begonnen und dieses als PFS-Ereignis gewertet wurde, zeigte sich ein vermindertes PFS-Risiko von 79,5 % [HR (95 %-KI): 0,205 (0,141-0,298); p < 0,0001].

Ein vergleichbares Ergebnis von 78,2 % wurde beobachtet, wenn eine Zensierung von Patienten mit erlaubtem Behandlungswechsel vorgenommen wurde [HR (95 %-KI): 0,218 (0,147 - 0,322); $p < 0,0001$]. Auch die nicht stratifizierte Analyse zeigte ein vermindertes Risiko um 79,0 % [HR (95 %-KI): 0,210 (0,143 - 0,308); $p < 0,0001$].

Bezogen auf den patientenrelevanten Endpunkt *Ansprechen* zeigte sich eine deutliche Überlegenheit von Ibrutinib im Vergleich zu einer Behandlung mit Ofatumumab. Das Ansprechen der Teilnehmer wurde gemäß der IWCLL 2008-Kriterien festgelegt und ist ein multikriterieller Endpunkt in Abhängigkeit von Lymphknotenschwellungen, Milz- und Lebervergrößerungen, konstitutionellen Symptomen und Blutwerten. Insbesondere die durch das Ansprechen erfasste spürbare Verkleinerung bzw. Vergrößerung der Lymphknoten, Milz und/oder Leber, geht für den Patienten mit einer verminderten bzw. vermehrten Krankheitslast einher. Der Endpunkt Ansprechen ist daher als unmittelbar patientenrelevant einzustufen.

Die Gesamtansprechrates war im Ibrutinib-Arm gegenüber der Kontroll-Gruppe mit Ofatumumab **um 38,5 % erhöht** [42,6 % vs. 4,1 %, OR (95 %-KI): 16,9 (7,91 - 36,35); $p < 0,00001$, RR (95 %-KI): 10,16 (5,06 - 20,42); $p < 0,00001$, RD (95 %-KI): 0,38 (0,31 - 0,46); $p < 0,00001$]. Bei Studienteilnehmer im Interventions-Arm mit Ibrutinib wurde zudem gegenüber der Ofatumumab-Gruppe eine Erhöhung der Gesamtansprechrates inklusive partiellem Ansprechen mit Lymphozytose um 58 % beobachtet [62,6 vs. 4,1 %, OR (95 %-KI): 38,23 (17,79 - 82,16); $p < 0,0001$, RR (95 %-KI): 14,94 (7,52 - 29,69); $p < 0,00001$, RD (95 %-KI): 0,58 (0,51 - 0,66); $p < 0,00001$].

Neben den morbiditätsbezogenen Parametern Progressionsfreies Überleben und Ansprechen wurden die krankheitsbezogenen Symptome *Gewichtsverlust*, *Fatigue*, *Fieber*, *Nachtschweiß*, *Bauchschmerzen* und *Anorexie* erhoben. Bei den Symptomen *Fatigue*, *Nachtschweiß* und *Anorexie* zeigte sich jeweils eine größere Verringerung im Schweregrad über den Behandlungszeitraum unter der Gabe von Ibrutinib, im Vergleich zu Ofatumumab.

Unter den Studienteilnehmern mit einem *Fatigue* Grad 1 verbesserten sich statistisch signifikant mehr Patienten im Ibrutinib-Arm in den Schweregrad „nicht vorhanden/ < Grad 1“, als in der Ofatumumab-Gruppe [86,5 % vs. 72,4 %; OR (95 %-KI): 2,45 (1,02 - 5,90); $p = 0,05$; RR (95 %-KI): 1,19 (1,00 - 1,42); $p = 0,04$; RD (95 %-KI): 0,14 (0,01 - 0,27); $p = 0,04$].

Bei Betrachtung aller Studienteilnehmer über alle Schweregrade der *Fatigue* hatten Ibrutinib-Studienteilnehmer eine zweifach höhere Chance, für das Symptom *Fatigue* in die Kategorie *nicht vorhanden/ < Grad 1* eingestuft zu werden [90,7 % vs. 82,7 %; OR (95 %-KI): 2,05 (1,11 - 3,79); $p = 0,02$; RR (95 %-KI): 1,10 (1,01 - 1,19); $p = 0,02$; RD (95 %-KI): 0,08 (0,01 - 0,15); $p = 0,02$]. Für Studienteilnehmer des Ofatumumab-Arms bestand eine statistisch signifikant größere Chance, Symptome vom Grad 2 zu erleiden [1,0 % vs. 4,7 %; OR (95 %-KI): 0,21 (0,04 - 0,98); $p = 0,05$; RR (95 %-KI): 0,22 (0,05 - 0,99); $p = 0,05$; RD (95 %-KI): -0,04 (-0,07 - 0,00); $p = 0,03$].

Des Weiteren hatten bei Betrachtung aller Studienteilnehmer über alle Schweregrade des Symptoms *Nachtschweiß* Patienten des Ibrutinib-Arms eine größere Chance in die Kategorie *nicht vorhanden/< Grad 1* eingeteilt zu werden als die Patienten des Kontroll-Arms [97,9 % vs. 93,2 %; OR (95 %-KI): 3,49 (1,12 - 10,89); p = 0,03; RR (95 %-KI): 1,05 (1,01 - 1,10); p = 0,02; RD (95 %-KI): 0,05 (0,01 - 0,09); p = 0,02].

Bei der Analyse des Symptoms *Anorexie post-Baseline* über alle Schweregrade hatten Patienten unter der Gabe von Ibrutinib eine größere Chance in die Kategorie „nicht vorhanden/ < Grad 1“ eingestuft zu werden, als unter der Gabe von Ofatumumab [99,5 % vs. 95,8%; OR (95 %-KI): 8,48 (1,05 - 68,47); p = 0,04; RR (95 %-KI): 1,04 (1,01 - 1,07); p = 0,02; RD (95 %-KI): 0,04 (0,01 - 0,07); p = 0,02].

Für die Symptome *Gewichtsverlust, Fieber* und *Bauchschmerzen* wurden entweder keine großen Veränderungen zwischen *Screening*-Status und *post-Baseline*-Status berichtet, oder es waren keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen zu verzeichnen. Vor dem Hintergrund der besonderen Therapiesituation von bereits vorthera-pierten Patienten und der als lebensbedrohlich bezeichneten Erkrankung, welche im Allgemeinen als unheilbar erscheint, ist eine derartige Verlängerung des Progressionsfreien Überlebens, ein allgemeines Ansprechen auf die Therapie, sowie eine nachweisbare Verbesserung von krankheitsbezogenen Symptomen von hoher Relevanz für den Patienten.

Lebensqualität

Die Lebensqualität wurde anhand der Fragebögen **FACIT-Fatigue, EORTC QLQ C30 und EQ-5D-5L** untersucht. Die Rücklaufquote der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt noch in der Studie befindlichen Studienteilnehmer betrug im Studienverlauf für alle drei Erhebungsinstrumente zu großen Teilen über 70 %.

CLL-Patienten erreichten unter einer Therapie mit Ibrutinib eine signifikant häufigere Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und **hatten eine höhere Wahrscheinlichkeit ihre gesundheitsbezogene Lebensqualität zu steigern**. Der Anteil der Patienten mit einer therapeutisch relevanten Verbesserung des EQ-5D-5L (VAS) um mindestens sieben Punkte war im Ibrutinib-Arm statistisch signifikant erhöht im Vergleich zur Ofatumumab Kontroll-Gruppe. Insgesamt erreichten 53,8 % der mit Ibrutinib behandelten Patienten und 41,8 % der mit Ofatumumab behandelten Patienten einen Anstieg um mindestens sieben Punkte. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zeigte eine statistisch signifikante Überlegenheit von Ibrutinib [OR (95 %-KI): 1,62 (1,09 - 2,42); p = 0,02]. Im Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung im EQ-5D-5L konnte hingegen kein Unterschied zwischen den Therapien festgestellt werden.

Die positive Wirkung von Ibrutinib in Bezug auf die Fatigue Symptomatik, wie auch bei den krankheitsbezogenen Symptomen bereits aufgezeigt, konnte anhand der Ergebnisse des FACIT Fragebogens unterstützt werden. Patienten unter der Therapie mit Ibrutinib hatten eine höhere Wahrscheinlichkeit ihre Fatigue Symptomatik klinisch relevant zu verbessern.

Die Anzahl der Patienten mit einer Verbesserung des FACIT um mindestens vier Punkte war im Ibrutinib-Arm statistisch signifikant erhöht [OR (95 %-KI): 1,81 (1,21 - 2,70); $p = 0,004$]. **Insgesamt kam es bei 52,8 % der Ibrutinib-Patienten und 38,3 % Ofatumumab-Patienten zu einer Verbesserung der Lebensqualität gemessen mit dem FACIT-Fragebogen.** Dagegen gab es keinen Unterschied zwischen den Therapien bei der Wahrscheinlichkeit für eine Verschlechterung im FACIT-Score.

Des Weiteren konnten statistisch signifikante Verbesserungen in der Subskala *kognitive Funktionen* des EORTC QLQ-C30 identifiziert werden [OR (95 %-KI): 1,88 (1,18 - 2,98); $p = 0,008$]. Zu signifikanten Verschlechterung im Anteil der Patienten kam es lediglich in der Subskala *Rollenfunktion* [OR (95 %-KI): 2,13 (1,39 - 3,28); $p = 0,0006$].

Die Daten zu den Endpunkten im Bereich der Lebensqualität untermauern die Wirksamkeit von Ibrutinib in der Behandlung von Patienten mit refraktären und rezidierten CLL. Aufgrund der Schwere der Erkrankung von bereits vortherafierten CLL-Patienten wäre schon bereits der Erhalt der Lebensqualität in der verbleibenden Lebenszeit oder nur eine Verlangsamung der Verschlechterung während der Therapie von zentraler Bedeutung. **Es ist daher umso bedeutsamer, dass ein signifikant höherer Anteil Patienten im Ibrutinib-Arm die minimal notwendige klinische Verbesserung bei den Fragebögen EQ-5D-5L und FACIT-F erreicht hatte.** Diese Verbesserung wurde gegen den aktiven Komparator *Ofatumumab* erreicht, der bekannt dafür ist, vor allem eine Verbesserung der Lebensqualität zu bewirken.

Nebenwirkungen

Bei nahezu allen Studienteilnehmern beider Arme wurde mindestens ein unerwünschtes Ereignis beobachtet (99,5 vs. 97,9 %). Teilnehmer der Interventions-Gruppe hatten statistisch signifikant häufiger ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis [41,5 vs. 30,4 %, OR (95 %-KI): 1,63 (1,07 - 2,48); $p = 0,011$, RR (95 %-KI): 1,37 (1,04 - 1,8); $p = 0,012$, RD (95 %-KI): 0,11 80,02 - 0,219; $p = 0,011$] sowie mindestens ein unerwünschtes Ereignis mit CTC-Grad ≥ 3 [56,9 vs. 47,1 %; OR (95 %-KI): 1,48 (0,99 - 2,22); $p = 0,027$, RR (95 %-KI): 1,21 (1 - 1,47); $p = 0,028$, RD (95 %-KI): 0,10 (0 - 0,2); $p = 0,026$]. **Die Gesamtrate an Studienteilnehmern mit einem unerwünschten Ereignis, welches zum Therapieabbruch führte war in beiden Gruppen vergleichbar (8,2 vs. 8,4 %).** Der Anteil jener Teilnehmer, die an einem unerwünschten Ereignis verstarben war in der Interventions-Gruppe im Vergleich zur Kontroll-Gruppe erniedrigt (6,2 vs. 8,4 %). Der Unterschied war statistisch nicht signifikant.

Die häufigsten unerwünschten Ereignisse mit einem CTC-Grad ≥ 3 waren in beiden Gruppen Neutropenien (16,4 vs. 13,6 %), Pneumonien (6,7 vs. 4,7 %), Thrombozytopenien (5,6 vs. 4,2 %) und Anämien (4,6 vs. 7,9 %). Sämtliche Unterschiede zwischen Interventions- und Kontroll-Gruppe waren nicht statistisch signifikant. Als häufigstes schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis traten Pneumonien (8,7 vs. 6,3 %) auf. Auch dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant.

Als unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse wurden in beiden Studiengruppen schwere Blutungen beobachtet (1,0 vs. 1,6 %). Bei einem Teilnehmer des Ibrutinib-Arms (0,5 %) trat eine intrakranielle Blutung auf. Dieses Ereignis wurde im Ofatumumab-Arm nicht beobachtet.

Bei der Interpretation der Ergebnisse ist zu berücksichtigen, **dass Studienteilnehmer des Interventions-Arms länger behandelt wurden, als die der Kontroll-Gruppe (mediane Behandlungsdauer: 8,6 im Vergleich zu 5,3 Monate bzw. durchschnittliche Behandlungsdauer: 8,6 im Vergleich zu 4,3 Monate)**. Die berichteten Ergebnisse der unerwünschten Ereignisse sind nicht für die Behandlungsdauer adjustiert. Um den Einfluss der Expositionszeit auf die Rate der unerwünschten Ereignisse abzuschätzen, wurden expositionsadjustierte Inzidenzraten (EAIR) bestimmt.

Für die Kategorien *jegliches UE*, *UE, die zum Tod führten* und *jegliches UE \geq CTC-Grad 3* zeigte sich bei Berücksichtigung der Expositionszeit eine statistisch signifikant geringere Inzidenz bei Studienteilnehmern des Ibrutinib-Arms als bei Studienteilnehmern des Ofatumumab-Arms.

Für das Ereignis *UE, die zum Tod führten* bestätigte die expositionsadjustierte Inzidenzrate das Ergebnis der nicht adjustierten Auswertung, dass Patienten des Ibrutinib-Arms seltener an einem unerwünschten Ereignis versterben als Patienten des Kontroll-Arms [Differenz EAIR (95 %-KI): -1,24 (-2,28 - -0,20); $p = 0,01939$]. Für das Auftreten von *jeglichem UE \geq CTC-Grad 3* konnte gezeigt werden, dass der signifikante Nachteil der Studienteilnehmer, die Ibrutinib erhalten hatten nur durch den längeren Beobachtungszeitraum entstanden war, da die expositionsadjustierte Inzidenzrate für dieses Ereignis im Ibrutinib-Arm statistisch signifikant unter der Rate für den Ofatumumab-Arm lag [Differenz EAIR (95 % KI): -4,51 (-8,15 - -0,87); $p = 0,01511$]. Auch das Ereignis *jegliches SUE*, das bei Nichtberücksichtigung des Expositionszeitraums signifikant häufiger bei Studienteilnehmern des Ibrutinib-Arms auftrat, wies nach Adjustierung eine geringere Inzidenzrate bei Teilnehmern des Intervention-Arms als bei Teilnehmern des Ofatumumab-Arms auf [Differenz EAIR (95 % KI): -2,03 (-4,5 - 0,44); $p = 0,10665$].

In der nicht für die expositionsadjustierten Auswertung hatten die Studienteilnehmer des Ibrutinib-Arms eine größere Chance, die unerwünschten Ereignisse *Neutropenie*, *Pneumonie*, *Thrombozytopenie* und *Anämie* mit einem CTC-Schweregrad ≥ 3 zu erleiden. Nach Adjustierung zeigte sich für diese Ereignisse eine geringere Inzidenzrate im Ibrutinib-Arm als im Ofatumumab-Arm. Für Anämien war das Ergebnis statistisch signifikant [Differenz EAIR (95 % KI): -1,35 (-2,38 - -0,32); $p = 0,01007$].

Als UE von besonderem Interesse wies auch die schwere Blutung nach Adjustierung eine geringere Inzidenzrate im Ibrutinib-Arm als im Ofatumumab-Arm auf, dies jedoch nicht statistisch signifikant. Intrakranielle Blutungen traten auch nach Berücksichtigung der Expositionszeit bei Teilnehmern des Ibrutinib-Arms geringfügig häufiger auf als bei Teilnehmern des Ofatumumab-Arms, dies war jedoch ebenfalls nicht statistisch signifikant.

Subgruppenanalysen

Für die Endpunkte *Gesamtüberleben*, *Progressionsfreies Überleben*, *Ansprechen* und *Nebenwirkungen* wurden Subgruppenanalysen durchgeführt. Diese Endpunkte wurden getrennt nach Alter, Geschlecht, Ethnizität, Region, RAI Stadium, ECOG PS bei Randomisierung, *Bulky Disease* (Tumormasse), Anzahl an Vortherapien, Vorliegen einer refraktären Erkrankung (bei vorheriger Purinanaloga-Therapie), *del17p*, *del11q*, β_2 -Mikroglobulin zur *Baseline* dargestellt.

In allen Subgruppen, mit Ausnahme des *ECOG Performance*-Status im Endpunkt *Gesamtüberleben*, war trotz Hinweisen auf Effektmodifikation eine vergleichbare Tendenz für die Endpunkte *Gesamtüberleben*, *Progressionsfreies Überleben* und *Ansprechen* zu beobachten. In den dargestellten Subgruppen profitierten die Studienteilnehmer von einer Ibrutinib-Behandlung in vergleichbarem Umfang. Für diese Endpunkte gibt es daher keine Anhaltspunkte für einen unterschiedlichen Behandlungseffekt in den *a priori* geplanten Subgruppen.

Ein Alleinstellungsmerkmal von Ibrutinib stellt die nachgewiesene Wirksamkeit von Ibrutinib auch in der Gruppe der Patienten dar, die eine 17p-Deletion aufweisen. Während diese Patienten weder von der Wirksamkeit der bisher zur Verfügung stehenden, noch von neuen Therapien wie Obinutuzumab profitiert haben, zeigt eine Subgruppenanalyse mit einem p-Interaktionswert von 0,91 für den Endpunkt *Gesamtüberleben*, dass die Wirksamkeit von Ibrutinib auch in der Gruppe der Patienten mit einer 17p-Deletion erreicht werden konnte.

Ein p-Interaktionswert von 0,64 beim Endpunkt *Progressionsfreies Überleben* zeigte ebenfalls, dass von keiner relevanten Heterogenität zwischen den Subgruppen mit und ohne 17p-Deletion ausgegangen werden kann. Auch für den Endpunkt *Gesamtansprechrate* konnte eine ähnlich hohe Wirksamkeit von Ibrutinib bei Patienten mit und ohne 17p-Deletion gezeigt werden. Ein p-Interaktionswert von 0,92 zwischen den beiden Subgruppen verdeutlichte, dass die Wirksamkeit von Ibrutinib über beide Subgruppen vorhanden ist.

In der Analyse der Endpunkte zur Morbidität konnte die Wirksamkeit von Ibrutinib **mit nahezu gleichem Effekt auch bei Patienten mit einer 17p-Deletion gezeigt werden.**

Diese Ergebnisse bei vortherapierten Patienten haben zu einer Zulassung auch bei nicht-vortherapierten Patienten mit 17p-Deletion oder P53-Mutation geführt, wenn diese Patienten nicht für eine Chemo-Immuntherapie geeignet sind.

Für den Endpunkt *Nebenwirkungen* lagen für *jegliches UE* und *UE, die zum Tod führten* keine Hinweise auf Effektmodifikation vor. Es gab Anhaltspunkte dafür, dass Studienteilnehmer mit einer geringeren Größe der Tumormasse eine größere Chance hatten, ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis oder ein UE mit einem CTC-Grad ≥ 3 zu erleiden. Da aber für den übergeordneten Endpunkt *jegliches UE* und für die weiteren Endpunkten zu Nebenwirkungen kein Hinweis auf Effektmodifikation durch die Größe der Tumormasse vorlag, ist zu vermuten, dass es sich bei den oben beschriebenen Belegen um zufällige Ergebnisse handelt, die aufgrund der geringen Gruppengröße und des multiplen Testens entstanden sind.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Eine Behandlung mit Ibrutinib führte im Vergleich zu einer Therapie mit Ofatumumab zu einer therapierelevanten Reduktion des Mortalitätsrisikos um 56,6 % [HR (95 %-KI): 0,434 (0,238 - 0,789); $p < 0,0049$]. Dieser Effekt liegt unter dem wahren Effekt, da zu diesem Zeitpunkt 57 Ofatumumab-Studienteilnehmer (29,8 %) die Möglichkeit eines *Cross Overs* zum Ibrutinib-Arm wahrgenommen hatten. In einer Sensitivitätsanalyse, welche diesen Effekt berücksichtigt und in der *Cross Over*-Patienten nicht zensiert wurden, bestätigte sich das verringerte Sterberisiko (Reduktion um 61,3 %) [HR (95 %-KI): 0,387 (0,216 - 0,695); $p < 0,0010$]. Hochrisikopatienten mit einer 17p-Deletion profitierten dabei im gleichen Maße von einer Ibrutinib-Behandlung wie Patienten ohne 17p-Deletion.

Darüber hinaus zeigte sich auch beim Progressionsfreien Überleben eine deutliche Überlegenheit des Interventions-Arms mit Ibrutinib gegenüber dem Ofatumumab-Arm, mit einem verminderten Risiko für das Eintreten von Krankheitsprogression oder Tod um 78,5 % und einer nicht erreichten medianen progressionsfreien Überlebenszeit unter der Gabe von Ibrutinib. Dabei profitierten Patienten mit einer 17p-Deletion in ähnlicher Größenordnung wie Patienten ohne 17p-Deletion.

Anhand der einarmigen Langzeitstudie PCYC1103 konnte gezeigt werden, dass die Patienten auch 30 Monate nach Therapiebeginn noch von Ibrutinib profitierten. Zu diesem Zeitpunkt lebten noch 96,6 % der Erstlinien- und 79,9 % der therapieerfahrenen (refraktär/rezidiert) Patienten. 96,3 % der Erstlinien- und 68,4 % der therapieerfahrenen Patienten hatten zu diesem Zeitpunkt keine Anzeichen einer Progression der Erkrankung.

Studienteilnehmer, die Ibrutinib erhalten hatten, hatten eine größere Chance die krankheitsbezogenen Symptome Fatigue, Nachtschweiß und Anorexie mit nur geringem Schweregrad oder überhaupt nicht zu erleiden, bzw. im Studienverlauf eine Verbesserung dieser Symptome zu erfahren, als Studienteilnehmer des Ofatumumab-Arms. Diese positiven Ergebnisse gehen zudem mit einer Verbesserung der Lebensqualität einher, was sich durch einen signifikant höheren Anteil Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung (MCID) insbesondere bei den Ergebnissen zur Fatigue, kognitiven Funktion sowie der visuellen Analogskala des EQ-5D-5L äußerte. Dies ist umso bedeutsamer, da ein Erhalt der Lebensqualität in der verbleibenden Lebenszeit während der Therapie von zentraler Bedeutung ist.

Unerwünschte Ereignisse waren im Ibrutinib-Arm generell behandelbar und schwere unerwünschte Ereignisse relativ selten. Unter Berücksichtigung der längeren Expositionszeit gegenüber Ibrutinib zeigten sich keine Erhöhung der Rate schwerer unerwünschter Ereignisse und jeglicher Grad ≥ 3 unerwünschter Ereignisse.

Die Therapie mit Ibrutinib führt zu einer nachhaltigen und gegenüber einer potenziellen zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapie-relevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3.

Insbesondere führte sie zu einer erheblichen Verlängerung der Überlebensdauer und einer langfristigen Freiheit von schwerwiegenden Symptomen. Bemerkenswerterweise profitierten Hochrisikopatienten mit einer 17p-Deletion in ähnlicher Größenordnung wie Patienten ohne erhöhtes Risiko. Vor diesem Hintergrund und dem patienten- und therapeutisch relevanten medizinischen Potenzial von Ibrutinib lässt sich insgesamt ein erheblicher Zusatznutzen ableiten. Dieser Zusatznutzen lässt sich sowohl für die von der Ibrutinib-CLL-Indikation umfassten Erstlinien- und Zweitlinienpatienten ableiten. Der Zusatznutzen gilt definitionsgemäß für *Orphan Drugs* als belegt.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

Der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen für den Wirkstoff Ibrutinib gilt gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V bereits durch die Zulassung, die durch die EU-Kommission am 17.10.2014 vergeben wurde, als belegt. Ibrutinib (IMBRUVICA®) ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinien-Therapie bei Patienten mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind. Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Ibrutinib (IMBRUVICA®) im Sinne des § 35a SGB V wird aus der randomisierten Zulassungsstudie PCYC-1112-CA abgeleitet. Ergänzend werden die Daten der einarmigen Zulassungsstudie PCYC-1102-CA dargestellt.

Die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens erfolgt unter Bezug auf die patientenrelevanten Nutzendimensionen *Mortalität*, *Morbidität*, *Lebensqualität* sowie *Nebenwirkungen* auf Grundlage jener klinischen Endpunkte, anhand derer diese Dimensionen in den zur Bewertung herangezogenen Studie operationalisiert werden. Entsprechend der Vorgaben zur Beurteilung des medizinischen Nutzens von Arzneimitteln, die zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen sind, wird als Vergleichstherapie diejenige medizinischen Intervention verwendet, die in der randomisierten Zulassungsstudie PCYC-1112-CA gewählt worden ist (vgl. Abschnitt 3.1 von Modul 3).

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister erfolgen, während ein Kongressabstract allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar.

Tabelle 4-2: Einschlusskriterien für die Studienbewertung

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
1 Patientenpopulation	erwachsene Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinien-Therapie bei Patienten mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind	Patientenpopulation nicht dem Label entsprechend	Konsistenz mit Fachinformation [1]
2 Intervention	Ibrutinib-Monotherapie	Intervention abweichend	Zieltechnologie der Nutzenbewertung

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
3 Vergleichs- therapie^b	Ofatumumab	Vergleichstherapie abweichend	gem. § 35a Abs. 1 Satz 10 Halbsatz 1 SGB V gilt der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt; Ofatumumab ist die Vergleichstherapie der pivotalen Studien
4 Endpunkt(e)^a	Mortalität Morbidität Lebensqualität Nebenwirkungen	keine Endpunkte, die zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder Nebenwirkungen verwendet werden können	Auswahl der Nutzendimensionen gem. § 5 Abs. 2 VerfO
5 Studientyp^b	randomisierte kontrollierte klinische Studien (RCT)	Studien, die nicht randomisiert, nicht kontrolliert oder nicht klinisch sind; Phase I-Studien	gem. § 5 Abs. 3 VerfO ist Ergebnisunsicherheit bei RCT am geringsten. (Evidenzklasse Ib)
6 Studiendauer	nicht eingeschränkt, da ereignisgesteuert	nicht anwendbar	klinische Studien in der Onkologie sind ereignisgesteuert, so dass eine Mindeststudiendauer nicht praktikabel ist.
7 Publikationstyp^c	Vollpublikation oder Bericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht	keine Primärpublikation, Review-Artikel, Abstract, Poster	siehe Anforderungen der VerfO Abschnitt 4.2.2

a: Operationalisierungen siehe Tabelle 4-14, Tabelle 4-17, Tabelle 4-24, Tabelle 4-31, Tabelle 4-60, Tabelle 4-62, Tabelle 4-67.

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

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

Abs.: Absatz; SGB: Sozialgesetzbuch; VerfO: Verfahrensordnung

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Zur Identifizierung von relevanten Primärpublikationen wurde eine systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt (Suchzeitpunkt 30.09.2014). Diese erfolgte für die in Abschnitt 4.2.1 formulierte Fragestellung. Für die Recherche wurde auf der Suchoberfläche

des DIMDI (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information) jeweils einzeln in den Datenbanken *MEDLINE*, *EMBASE* und in dem *Cochrane Central Register of Controlled Trials* nach relevanten Treffern gesucht. Die Suchstrategie war jeweils in Blöcken getrennt nach Indikation, Intervention und Studientypen aufgebaut und wurde dabei auf die jeweilige Datenbank angepasst. Die Suche wurde auf englisch- und deutschsprachige Literatur beschränkt. Es wurden getrennte Suchen für die Identifizierung randomisierter klinischer Studien und weiterer Untersuchungen durchgeführt. Für die Einschränkung der Suche hinsichtlich des Studientyps auf randomisierte kontrollierte Studien wurde der validierte und in der VerFO empfohlene *Wong-Filter* verwendet [2]. Die Suchstrategien sind in Anhang 4-A dokumentiert.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

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

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

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: <http://apps.who.int/trialsearch/>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmen ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Für die Identifikation von relevanten Studien wurden die Studienregister *clinicaltrials.gov*, *clinicaltrialsregister.eu*, *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP)* und *Klinische Prüfungen PharmNet.Bund* nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien durchsucht.

Eine systematische Suche ist in den Studienregistern nicht möglich. Aus diesem Grund wurde in den drei erst genannten Registern ohne weitere Einschränkungen mit den Stichworten „Ibrutinib“ bzw. „IMBRUVICA“ und der Substanzbezeichnung PCI-32765 bzw. PCI32765 gesucht.

In dem Studienregister *Klinische Prüfungen PharmNet.Bund* wurde in den Rubriken „Title“, „Textfelder“, „Active Substance“ und „Product name/code“ nach der Intervention mit den Stichworten *Ibrutinib*, *IMBRUVICA*, *PCI-32765* und *PCI32765* gesucht und die Suchfelder mit „ODER“ verknüpft. Eine Einschränkung auf die Phasen II, III und IV erfolgte unter „Trial phase“.

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

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

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

Bibliographische Literaturrecherche:

Die Liste der im Rahmen der bibliographischen Literaturrecherche identifizierten Publikationen, wurde unabhängig von zwei Personen unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien aus Tabelle 4-2 auf ihre Relevanz hin überprüft. In einem ersten Schritt wurden Publikationen ausgeschlossen, deren Titel eindeutig eine Einstufung als *nicht relevant* zuließ. In nachfolgenden Schritten wurde zunächst der Abstract und bei Unklarheiten der Volltext gesichtet, um festzustellen, ob alle Einschlusskriterien erfüllt waren. Voneinander abweichende Einstufungen der beiden unabhängigen Bewerter wurden diskutiert und ggf. unter Einbeziehung eines dritten Bewerter behoben. Bei Erfüllung aller Einschlusskriterien wurde die betreffende Studie in den Studienpool der zu bewertenden Studien (Tabelle 4-8) eingeschlossen.

Suche in Studienregistern

Die aus der Registersuche zusammen gestellten Feldeinträge wurden unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien Tabelle 4-2 von zwei Personen unabhängig voneinander bewertet.

In *clinicaltrials.gov* mussten für den Einschluss von Studien folgende Kriterien in unterschiedlichen Rubriken erfüllt sein: „*Study Types*“ – *Interventional*; „*Study Designs*“ – *Randomized*. Zusätzlich wurden die Treffer nach relevanten nicht randomisierten Studien überprüft. Zudem musste die Beschreibung in der Rubrik „*Conditions*“ der Indikation *chronisch lymphatische Leukämie, mit mindestens einer vorangegangenen Therapie oder in der Erstlinien-Therapie bei Patienten mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind* entsprechen und die in den Rubriken „*Interventions*“ und „*Title*“ beschriebenen Interventionen auf eine Therapie mit Ibrutinib schließen lassen.

Für den Einschluss von Studien aus *clinicaltrialsregister.eu* mussten folgende Auswahlkriterien in unterschiedlichen Kategorien zutreffen: „*Controlled*“ – *Yes*; „*Randomized*“ – *Yes*. Die Treffer wurden zusätzlich nach relevanten nicht randomisierten Studien kontrolliert. Darüber hinaus mussten die Rubriken „*Term*“ sowie „*Medical Condition*“ auf die Indikation *chronisch lymphatische Leukämie, mit mindestens einer vorangegangenen Therapie oder in der Erstlinien-Therapie bei Patienten mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind* schließen lassen. Die in der Rubrik „*Full Title*“ beschriebene Intervention musste auf Ibrutinib hindeuten.

Studien aus *International Clinical Trials Registry Search Portal (ICTRP)* wurden eingeschlossen, wenn in folgenden Rubriken bestimmte Kriterien erfüllt waren: „*Study Type*“ – *Interventional*; „*Allocation*“ – *Randomized*. Zusätzlich wurden die Treffer nach relevanten nicht randomisierten Studien überprüft. Außerdem musste die „Rubrik „*Health Condition(s) or Problems Study*“ auf die Indikation *chronisch lymphatische Leukämie, mit mindestens einer vorangegangenen Therapie oder in der Erstlinien-Therapie bei Patienten mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind* hindeuten. Abschließend musste die in den Kategorien „*Public Title*“ und „*Scientific Title*“ beschriebene Intervention auf Ibrutinib schließen lassen.

Studien aus *PharmNet.Bund* wurden eingeschlossen, wenn Angaben unter „*full title of the trial*“, „*lay person title*“ oder „*abbreviated title*“ auf die Indikation *chronisch lymphatische Leukämie, mit mindestens einer vorangegangenen Therapie oder in der Erstlinien-Therapie bei Patienten mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind* oder eine Teilindikation und die beschriebene Intervention *Ibrutinib* schließen lassen.

Bei Unklarheiten wurde der Gesamteintrag gesichtet und dann über Ein- oder Ausschluss der Studie in die Bewertung entschieden.

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-A):

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 Studien erfolgte auf Studien- und Endpunktebene.

Randomisierte kontrollierte Studien

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

In diese Beurteilung flossen Aspekte des Studiendesigns, darunter die Erzeugung der Randomisierungssequenz, die Verdeckung der Gruppenzuteilung und die Verblindung von Studienteilnehmern und Behandlern ein. Zudem wurde untersucht, ob Verzerrungen bei der Berichterstattung der Ergebnisse vorlagen. Hierzu wurden die Angaben im Studienprotokoll, im Studienbericht, im Registerbericht und in Publikationen verglichen. Um weitere Verzerrungen zu erkennen, wurden die Transparenz und Plausibilität des Patientenflusses sowie die Vergleichbarkeit der Gruppen (Alter, Geschlecht, Konstitution, Begleiterkrankungen und -behandlungen) bewertet. Die Transparenz der Beschreibung der Methodik und Studiendurchführung -auch von Interimsanalysen- und ggf. nachträgliche Änderungen hierzu wurden beurteilt. Ausgehend von dieser Bewertung wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene in *niedrig* oder *hoch* eingestuft. Eine Einteilung in *niedrig* wurde vorgenommen, wenn eine relevante Verzerrung der Ergebnisse unwahrscheinlich und keine Anhaltspunkte für verzerrende Aspekte vorhanden waren, die bei Behebung die Grundaussage der Ergebnisse verändert hätten.

Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Auf Endpunktebene wurden Aspekte u. a. zur Verblindung der Endpunkterheber, Analyse der Daten, zur Berichterstattung und weitere potenziell verzerrende Punkte berücksichtigt. Das Verzerrungspotenzial wurde als *niedrig* eingestuft, wenn sich keine Anhaltspunkte für Verzerrungen finden, die die Aussage der Ergebnisse bei Behebung grundlegend verändert hätten.

Weitere Untersuchungen

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Methodologisch ist eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene nicht möglich, da es sich bei PCYC-1102-CA und PCYC-1103-CA um nicht vergleichende Studien handelt.

Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Auf Endpunktebene wurden Aspekte u. a. zur Verblindung der Endpunkterheber, Analyse der Daten, zur Berichterstattung und weitere potenziell verzerrende Punkte berücksichtigt. Das Verzerrungspotenzial wurde als *niedrig* eingestuft, wenn sich keine Anhaltspunkte für Verzerrungen finden, die die Aussage der Ergebnisse bei Behebung grundlegend verändert hätten.

Ergebnissicherheit

Nach der Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene erfolgte 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 Ergebnissicherheit ausgegangen. Nicht randomisierten vergleichenden Studien wird eine geringe qualitative Ergebnissicherheit zugeordnet.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse.

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)¹. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-² bzw. STROBE-Statements³ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

¹ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

² Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

³ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

Die Informationen von PCYC-1112-CA wurden anhand der Items 2b bis 14 des CONSORT-Statements 2010 [3] in Anhang 4-E beschrieben. Dazu wurden Angaben zum genauen Studienziel, Methodik (Design, Probanden, Interventionen, Zielkriterien, Fallzahl, Erzeugung und Geheimhaltung der Randomisierungssequenz, Durchführung der Randomisierung, Verblindung, statistische Methoden) und Resultaten (Patientenfluss, Anzahl Studienteilnehmer, Aufnahme/Rekrutierung) gemacht. Die Methodik der eingeschlossenen Studien, die Interventionen sowie die Charakteristika der Studienpopulationen wurden in Tabelle 4-9, Tabelle 4-10 und Tabelle 4-11 dargestellt.

Die Evidenzlage von PCYC-1102-CA wurde anhand der Items 2 bis 22 des TREND-Statements 2004 in Anhang 4-E erläutert. Hierbei wurden Angaben zum genauen Studienziel und der Methodik (Design, Probanden, Interventionen, Zielkriterien, Fallzahlberechnung, Verblindung, statistische Methoden) anhand der Items 2 bis 11 des TREND-Statements dargestellt. Die Beschreibung des Patientenflusses erfolgte mittels Item 12 des TREND-Statements. Die Methodik der eingeschlossenen Studien, die Interventionen sowie die Charakteristika der Studienpopulationen wurden in zusammenfassenden Tabellen Tabelle 4-56, Tabelle 4-57 und Tabelle 4-58 aufgeführt.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

Patientencharakteristika:

Für die in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie PCYC-1112-CA und zusätzlich dargestellten Daten der Studie PCYC-1102-CA werden folgende *Baseline*-Charakteristika dargestellt:

- Alter
- Geschlecht
- Ethnizität
- Zeit seit Diagnosestellung
- Histologie bei Diagnose
- Rai-Stadium bei *Screening*
- *ECOG Performance*-Status
- Tumor-Masse
- Chromosomenanomalie
- Zytopenie

Patientenrelevante Endpunkte

Folgende patientenrelevanten Endpunkte wurden berücksichtigt.

Mortalität

Die Gesamtüberlebenszeit gilt in der Onkologie als harter, patientenrelevanter Endpunkt. Daten zum Gesamtüberleben wurden in den Studien PCYC-1112-CA und PCYC-1102-CA erhoben. In der Studie PCYC-1112-CA wurde hierfür der Zeitraum von Randomisierung bis Tod jeglicher Ursache erfasst. In der Studie PCYC-1102-CA wurde der Zeitraum zwischen dem Tag der Gabe der ersten Dosis bis zum Eintritt des Todes, unabhängig vom Grund des Versterbens analysiert.

Morbidität

Die Morbidität wird operationalisiert durch *a priori* definierte Endpunkte in der Studie PCYC-1112-CA und PCYC-1102-CA zum Progressionsfreien Überleben und Ansprechen. Zudem wurden in der Studie PCYC-1112-CA Daten zu krankheitsbezogenen Symptomen erhoben.

Validierung

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

Endpunkte zu denen Ergebnisse dargestellt werden

Die Morbidität wurde anhand der folgenden Effektparameter operationalisiert:

- Progressionsfreies Überleben (primärer Endpunkt der Studie PCYC-1112-CA)
 - In der Studie PCYC-1112-CA wurde hierfür die Zeitspanne von Randomisierung bis Krankheitsprogression oder dem Eintritt des Todes jeglicher Ursache und in der Studie PCYC-1112-CA die Zeitspanne von Therapiebeginn bis Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache definiert. Eine Krankheitsprogression wurde für Teilnehmer der Studie PCYC-1112-CA und für CLL-Patienten der Studie PCYC-1102-CA anhand der IWCLL 2008-Kriterien [4] beurteilt. Eine Progression der Erkrankung bei SLL-Patienten in der Studie PCYC-1102-CA wurde gemäß der *IWG Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma* definiert [5].
- Ansprechen
 - In beiden Studien wurde die Gesamtansprechrates (CR, CRi, nPR oder PR) und in der Studie PCYC-1112-CA zudem die Gesamtansprechrates mit PRL (CR, CRi, nPR, PR oder PRL) jeweils anhand der IWCLL 2008-Kriterien [4] erhoben. Zur Operationalisierung siehe Tabelle 4-17. Das Ansprechen der Teilnehmer der Studie PCYC-1102-CA mit SLL wurde gemäß der *IWG Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma* [5] festgelegt. Zudem wurden in PCYC-1102-CA die Zeit bis zum Ansprechen und die Ansprechdauer untersucht.
- krankheitsbezogene Symptome
 - In der Studie PCYC-1112-CA wurden die krankheitsbezogenen Symptome *Gewichtsverlust, Fatigue, Fieber, Nachtschweiß, abdominale Schmerzen* und *Unwohlsein* sowie *Anorexie* nach den NCI CTCAE-Kriterien (PCYC-1112-CA: Version 4.0) und somit gemäß internationaler Standards erfasst. Die Erhebung erfolgte durch den Prüfarzt vor Therapiebeginn und regelmäßig im Therapieverlauf.

Patientenrelevanz der erhobenen Endpunkte zur Morbidität

PFS ist der primäre klinische Endpunkt der Studie PCYC-1112-CA, dessen Ergebnisse daher aufgrund der Studienmethodik dargestellt werden. Das Ansprechen wird in der Studie PCYC-1112 nach den *IWCLL 2008-Kriterien* [4] und für SLL in der Studie PCYC-1102-CA gemäß der *IWG Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma* [5] erhoben. Diese validierten und in dieser Indikation etablierten Instrumente bemessen anhand von Laborparametern bzw. klinischen Parametern das klinische Ansprechen auf die zu untersuchende Intervention. Bei dem Ansprechen auf die Therapie und der Krankheitsprogression handelt es sich um wichtige Prognosefaktoren, da aus methodischer Sicht verzerrungsfrei Informationen zu der jeweiligen Intervention abgeleitet werden können und das Ausmaß des Ansprechens wesentlich die Therapieentscheidung des Arztes beeinflusst. Für den Patienten bedeutet das klinische Ansprechen oder eine Progression darüber hinaus eine spürbare Verkleinerung bzw. Vergrößerung der Lymphknoten, Milz und/ oder Leber, so dass das Ausmaß des Ansprechens für den Patienten mit einer verminderten bzw. vermehrten Krankheitslast einhergeht. Insgesamt ist das Ansprechen somit als patientenrelevant anzusehen (vgl. Nutzenbewertung Decitabin S. 33 [6]). Die krankheitsbezogenen Symptome *Fatigue*, *Nachtschweiß*, *Gewichtsabnahme*, *Fieber* und *Anorexie* können *per se* als patientenrelevant betrachtet werden. CLL kann aufgrund der krankheitsbedingten Symptome erhebliche negative Auswirkungen auf die Lebensqualität der Patienten haben. Es hat sich gezeigt, dass das Wohlbefinden von CLL-Patienten signifikant schlechter als bei der Allgemeinbevölkerung oder Patienten mit anderen Krebserkrankungen ist ($p = 0,001$) [7].

Lebensqualität

Endpunkte zur Bewertung der Lebensqualität messen den Einfluss von Krankheit und Behandlung auf das tägliche Leben und Wohlbefinden aus der Sicht des Patienten.

Die hierzu verwendeten Fragebögen werden durch den Patienten selbst bewertet und geben somit einen Einblick in die Interpretation von beobachteten Effektivitätsparametern für das tägliche Leben und soziale Funktionen.

Daten zur Lebensqualität wurden in der Studie PCYC-1112-CA erhoben. Als die Lebensqualität operationalisierenden klinischen Effektparameter wurde die allgemeine Lebensqualität gemessen anhand des *EORTC CLQ-C30*- und *EQ-5D-5L*-Fragebogens und anhand des spezifischen *FACIT-Fatigue*-Fragebogens.

FACIT-Fatigue

Der FACIT-Fatigue-Fragebogen ist ein Instrument zur Messung der Fatigue-bezogenen Lebensqualität bei Patienten mit Krebs- oder chronischen Erkrankungen. Er umfasst 13 Items anhand derer das Ausmaß einer Fatigue und der Einfluss auf Aktivitäten abgeschätzt werden können. Fragen zu Müdigkeit, Schwäche und Schwierigkeiten beim Nachgehen alltäglicher Aktivitäten werden auf einer 5-Punkte-Likert-Skala beurteilt. Es ergeben sich *Scores* zwischen 0 und 52, wobei höhere Werte einer geringgradigen Fatigue entsprechen. [8]

Validierung

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. [8]

Als Schwellenwert für die minimale Veränderung im FACIT-Fatigue-Score, die einen klinisch relevanten Effekt anzeigt (MCID) wurde eine Veränderung um mindestens vier Punkte herangezogen. [9]

Endpunkte zu denen Ergebnisse dargestellt werden

- Veränderung des FACIT-Fatigue-Scores zur Woche 24 und Woche 60 (Studienende) im Vergleich zur *Baseline*, *Clinically Meaningful Change*: Verbesserung/Verschlechterung ≥ 4 Punkte

EORTC QLQ-C30

Der EORTC QLQ-C30 ist ein mehrdimensionales, spezifisch für Krebserkrankungen entwickeltes Instrument zur Messung der Lebensqualität. Der EORTC QLQ-C30 umfasst 30 Einzelfragen aus denen 15 Skalen abgeleitet werden: Fünf funktionale Skalen (physische, kognitive und emotionales Befinden, Rollenfunktion und Sozialfunktion), drei Multi-Item Symptomskalen (Müdigkeit, Schmerz, Übelkeit/Erbrechen), sechs Single-Item Symptomskalen (Dyspnoe, Insomnie, Appetitlosigkeit, Darmträgheit, Diarrhoe, finanzielle Schwierigkeiten) und eine Skala zum globalen Gesundheitsstatus/Lebensqualität. Den Skalen wurden anhand des *EORTC QLQ-C30 Scoring Manuals* Punkte zwischen 0 und 100 zugeteilt. Eine höhere Punktzahl entspricht einer besseren Lebensqualität in den Funktionsskalen und der globalen Gesundheitskala bzw. schlechterer Lebensqualität in der Symptomskala. [10]

Validierung

In der zugrundeliegenden Validierungsstudie wurde für den EORTC QLQ-C30 bei der Beantwortung fast aller Items eine Übereinstimmung zwischen Studiendurchführenden und Patienten beobachtet [11]. Die mediane Übereinstimmung über alle Items sowie das mediane *kappa* betrug 0,85. Kappa ist ein Koeffizient mit dem die Übereinstimmung nominaler Skalen gemessen werden kann [12]. Ein Wert von 1 stellt eine vollkommene Korrelation dar, 0, dass keine höhere Korrelation vorliegt, als per Zufall erwartet werden kann und kleiner als 0 bis -1,

dass eine geringere Korrelation vorliegt, als per Zufall erwartet werden kann [11]. Damit sind die Werte dieser Validierungsstudie als *hoch* einzuschätzen. Dies unterstreicht die Validität des EORTC QLQ-C30 [11]. Die *Test-Retest* Reliabilität des EORTC QLQ-C30 wurde in einer norwegischen Studie nachgewiesen [13].

Die MCID für die einzelnen Subskalen können Zeng et al. 2012 entnommen werden [14].

Endpunkte zu denen Ergebnisse dargestellt werden

- Veränderung des *allgemeinen Gesundheitszustandes*, der *physischen, sozialen und kognitiven Funktionsfähigkeit*, der *Rollenfunktion*, des *emotionalen Befindens*, der *Müdigkeit*, des *Schmerzes*, der *Übelkeit und des Erbrechens*, der *Dyspnoe*, der *Insomnie*, der *Appetitlosigkeit*, der *Obstipation*, der *Diarrhoe* und der *finanziellen Belastung* zur Woche 24 und Woche 60 (Studienende), im Vergleich zur *Baseline, Clinically Meaningful Change*: Verbesserung/Verschlechterung ≥ 10 Punkte.

EQ-5D-5L

Der EQ-5D-5L ist ein allgemeiner, krankheitsübergreifender, standardisierter Fragebogen zur Messung der Lebensqualität. Er setzt sich aus fünf Fragen zu verschiedenen Aspekten zur Beurteilung der Lebensqualität (*Mobilität, die Fähigkeit, für sich selbst zu sorgen, Alltägliche Tätigkeiten, Schmerzen und Angst/Niedergeschlagenheit*) zusammen. Das Instrument besteht aus zwei Teilen. Der erste Teil enthält fünf Fragen mit je drei Antwortmöglichkeiten. Die Antworten werden anhand standardisierter Berechnungsvorgaben in einen Indexwert umgerechnet. Der zweite Teil bildet eine visuelle Analogskala (VAS), die wie ein Thermometer gestaltet und deren Werte senkrecht angeordnet sind. Auf dieser Skala haben die Befragten die Möglichkeit, ihren Gesundheitszustand auf einer Skala von 100 (bester Gesundheitszustand) bis 0 (schlechtester Gesundheitszustand) selbst einzuschätzen. Es liegen für den EQ-5D-5L in zahlreiche Indikationen und Bevölkerungsgruppen (nach Geschlecht, Alter und Nationalität) Normwerte vor, die eine objektive Interpretation der Ergebnisse gewährleisten. [15, 16]

Validierung

Der EQ-5D-5L wird als weitverbreitetes, valides generisches Instrument zur Messung der Lebensqualität anerkannt [17]. Somit ist der EQ-5D-5L ein verlässliches Messinstrument. Die EQ-5D-5L-VAS ist einfach in der Handhabung, validiert und sensitiv für Änderungen und ausreichend verlässlich zur Unterscheidung von verschiedenen Patientenpopulationen [15].

Eine Veränderung des EQ-5D-Indexwertes, wie auch der VAS von 6 % - 8 % (MW ~ 7 %), wird indikationsübergreifend als minimale klinisch relevante Veränderung betrachtet. [18, 19]

Endpunkte zu denen Ergebnisse dargestellt werden

- Veränderung der Visuellen Analogskala und des *Utility Index Scores* zur Woche 24 und zur Woche 60 (Studienende), im Vergleich zur *Baseline, Clinically Meaningful Change*: Verbesserung/Verschlechterung ≥ 7 Punkte.

Nebenwirkungen

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

Validierung

Die Endpunkte zu *Nebenwirkungen* wurden nach den NCI CTCAE-Kriterien (PCYC-1112-CA: Version 4.0; PCYC-1102-CA: Version 4.03) und somit gemäß internationaler Standards erfasst und sind validiert.

Endpunkte zu denen Ergebnisse dargestellt werden

Tabelle 4-3: Endpunkte zu denen Ergebnisse dargestellt werden

Endpunkte	Studie	
	PCYC-1112-CA	PCYC-1102-CA
Übersicht über UE	<ul style="list-style-type: none"> • jegliches UE • jegliches SUE • UE, die zum Therapieabbruch führten • UE, die zum Tod führten • jegliches UE \geq CTC-Grad 3 	<ul style="list-style-type: none"> • jegliches UE • jegliches SUE • UE, die zum Therapieabbruch führten • UE, die zum Tod führten • jegliches UE \geq CTC-Grad 3 • Dosis-Modifikationen
UE \geq CTC-Grad 3 und Häufigkeit ≥ 5 %	<ul style="list-style-type: none"> • Neutropenie • Pneumonie • Thrombozytopenie • Anämie 	<ul style="list-style-type: none"> • Diarrhoe • Hypertension • Hyponatriämie
SUE \geq CTC-Grad 3 und Häufigkeit ≥ 5 %	<ul style="list-style-type: none"> • Pneumonie 	<ul style="list-style-type: none"> • es wurden keine SUE mit einer Häufigkeit von ≥ 5 % beobachtet
UE von besonderem Interesse	<ul style="list-style-type: none"> • schwere Blutung • intrakranielle Blutung 	<ul style="list-style-type: none"> • schwere Blutung
CTC: <i>Common Terminology Criteria</i> ; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse;		

Die Häufigkeit aller unerwünschten Ereignisse, die unter der Behandlung aufgetreten sind, wurden für jede Behandlungsgruppe separat mittels *Preferred Term* (PCYC-1112-CA: Version 16.1; PCYC-1102-CA: Version 15.1) dargestellt.

Patientenrelevanz der erhobenen Endpunkte zu den Nebenwirkungen

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

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

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten⁴ erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

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

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

kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁵ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität⁶ erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

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

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

In der dargestellten Studie PCYC-1112-CA wurden für den primären Endpunkt *Progressionsfreies Überleben* (PFS) und den sekundären Endpunkt *Gesamtüberleben* (OS) verschiedene Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

⁵ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. *Analysing data and undertaking meta-analyses*. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

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

In der primären Analyse wurde PFS als Zeitspanne von Randomisierung bis Krankheitsprogression oder den Eintritt des Todes jeglicher Ursache von einem unabhängigen *Independent Review Committee* (IRC) erhoben. Dabei wurde nicht berücksichtigt, ob die Studienteilnehmer vor einem dokumentierten Ereignis eine nachfolgende antineoplastische Therapie erhalten haben. Bei den Sensitivitätsanalysen wurden verschiedene Zensierungsalgorithmen im Bezug zu dem Erhalt weiterer antineoplastischer Therapien sowie eine Prüfarztbezogene Auswertung durchgeführt. Beim Gesamtüberleben wurde im Unterschied zu der primären Analyse die Zensierung von Studienteilnehmern aufgehoben, welche von einer Ofatumumab-Therapie zu einer Therapie mit Ibrutinib gewechselt (*Cross Over*) sind. Die Unterschiede zwischen der primären Analyse und Sensitivitätsanalyse sind in folgender Tabelle 4-4 dargestellt.

Tabelle 4-4: Sensitivitätsanalysen bei den Endpunkten PFS und OS

Szenario	Primäre Analyse	Sensitivitätsanalyse
PFS		
Studienteilnehmer erhielten eine nachfolgende antineoplastische Therapie	keine Zensierung	1) Annahme eines Ereignis (Krankheitsprogression oder Tod) 2) Zensierung von Studienteilnehmern zum letzten Assessment ohne Ereignis
Beurteilung eines Ereignis (Krankheitsprogression oder Tod)	Auswertung durch ein IRC	3) Auswertung durch Prüfarzte
Effektschätzer	stratifizierte Analyse (Log-Rank-Test, Cox-Modell)	4) nicht stratifizierte Analyse (Log-Rank-Test, Cox-Modell)
OS		
<i>Cross Over</i> von Studienteilnehmern des Ofatumumab-Arms zur Ibrutinib-Gruppe	Zensierung zum Zeitpunkt der ersten Ibrutinib-Dosis	1) keine Zensierung
OS: <i>Overall Survival</i> (Gesamtüberleben); PFS: <i>Progressionfree survival</i> (Progressionsfreies Überleben); IRC: <i>Independent Review Committee</i> Quelle: [20] Table 4		

Für die Studie PCYC-1102-CA wurden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

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 Er-

gebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

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

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Um mögliche Unterschiede im Therapieeffekt in Subgruppen zu überprüfen, wurden die Ergebnisse der Studie PCYC-1112-CA hinsichtlich potenzieller Effektmodifikation untersucht. Hierzu wurden alle im Studienprotokoll präspezifizierten Subgruppenanalysen überprüft:

- Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Ethnizität (weiß vs. nicht weiß)
- geografische Region (USA, Europa, Australien)
- Rai-Stadium bei *Screening* (0-II vs. III-IV)
- *ECOG Performance*-Status zur Randomisierung (0 vs. 1)
- Anzahl vorheriger Therapielinien (3 vs. ≥ 3)
- Tumormasse (< 5 cm vs. ≥ 5 cm)

- Refraktärität auf eine Purinanaloga-basierte Therapie entsprechend der Aufzeichnung im IWRS (ja vs. nein)
- del17p entsprechend der Aufzeichnung im IWRS (ja vs. nein)
- del11q (ja vs. nein)
- β_2 -Mikroglobulin zur *Baseline* ($\leq 3,5$ mg/L vs. $> 3,5$ mg/L)

Die Trennpunkte wurden entsprechend der Definition im SAP gewählt. Zwischen der Behandlung und den subgruppenbildenden Faktoren wurden Interaktionstests durchgeführt. Hierfür wurden abhängig vom Endpunkt entweder ein *Zelen's exact test* oder ein *Wald-chi-quadrat test* durchgeführt. Ein Niveau von $\alpha = 0,05$ des Interaktionstests wurde entsprechend der IQWiG Methoden 4.1 [21] als *Beleg* und ein Niveau von $\alpha = 0,20$ als *Hinweis* auf einen effektmodifizierenden Effekt gewertet. Wurde in einer Subgruppe durch einen Interaktionstest signifikant unterschiedliche Effekte ermittelt ($p \leq 0,2$), so wurden die Ergebnisse auf Endpunktebene diesbezüglich präzisiert aufgeführt, verglichen und bewertet.

In der Studie PCYC-1102-CA wurde für präspezifizierte Subgruppen die Gesamtansprechrates und das entsprechende exakte binomiale 95 %-Konfidenzintervall dargestellt. Aufgrund der geringen Patientenzahl in den einzelnen Subgruppen ist nicht zu erwarten, dass hieraus verlässliche Aussagen ableiten werden können. Für die Endpunkte PFS und Gesamtüberleben war die Anzahl der Ereignisse zu gering, um sinnvolle Subgruppenanalysen durchzuführen.

Im Studienprotokoll wurden folgende Subgruppen präspezifiziert:

- Alter (< 70 vs. ≥ 70 Jahre)
- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Ethnizität (Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier)
- *ECOG Performance*-Status zur Randomisierung (0 vs. 1)
- Rai-Stadium bei *Screening* (0-II vs. III-IV)
- Tumormasse (< 5 cm vs. ≥ 5 cm)
- Zytopenie zur *Baseline* (ja vs. nein)
- LDH-Wert zur *Baseline* (< 350 U/L vs. ≥ 350 U/L)
- del17p (ja vs. nein)
- del11q (ja vs. nein)
- IgVH (mutiert vs. nicht mutiert)

- ZAP-70 (methyliert vs. nicht methyliert)
- β_2 -Mikroglobulin (≤ 3 mg/L vs. > 3 mg/L)

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind internationale Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich⁷. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“⁸, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“⁹ oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“¹⁰, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹¹.

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen.

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen¹².

⁷ Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005; 9(26): 1-148.

⁸ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

⁹ Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

¹⁰ Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008; 17(3): 279-301.

¹¹ B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

¹² Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

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

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

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)

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

- Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.
- Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studiendauer	Therapiearme
PCYC-1112-CA	ja	ja	abgeschlossen	ereignis-gesteuert	a) Ibrutinib b) Ofatumumab
PCYC-1115-CA	nein	ja	laufend	ereignis-gesteuert	a) Ibrutinib b) Chlorambucil
PCYC-1116-CA	nein	ja	laufend	ereignis-gesteuert	a) Ibrutinib b) Chlorambucil

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studiendauer	Therapiearme
PCI-32765CLL3001	nein	ja	laufend	ereignis-gesteuert	a) Ibrutinib + Bendamustin/ Rituximab b) Placebo+ Bendamustin/ Rituximab
PCI-32765CLL3002	nein	ja	laufend	ereignis-gesteuert	a) Ibrutinib b) Rituximab

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Informationen: 30.09.2014

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-5 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
PCYC-1115-CA	Vergleichstherapie (Chlorambucil) entspricht nicht der Vergleichstherapie in der Studie PCYC-1112-CA
PCYC-1116-CA	Follow up-Studie von PCYC-1115-CA
PCI-32765CLL3001	Vergleichstherapie (Bendamustin/Rituximab) entspricht nicht der Vergleichstherapie in der Studie PCYC-1112-CA
PCI-32765CLL3002	Vergleichstherapie (Rituximab) entspricht nicht der Vergleichstherapie in der Studie PCYC-1112-CA

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 relevan-

ten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

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

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

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

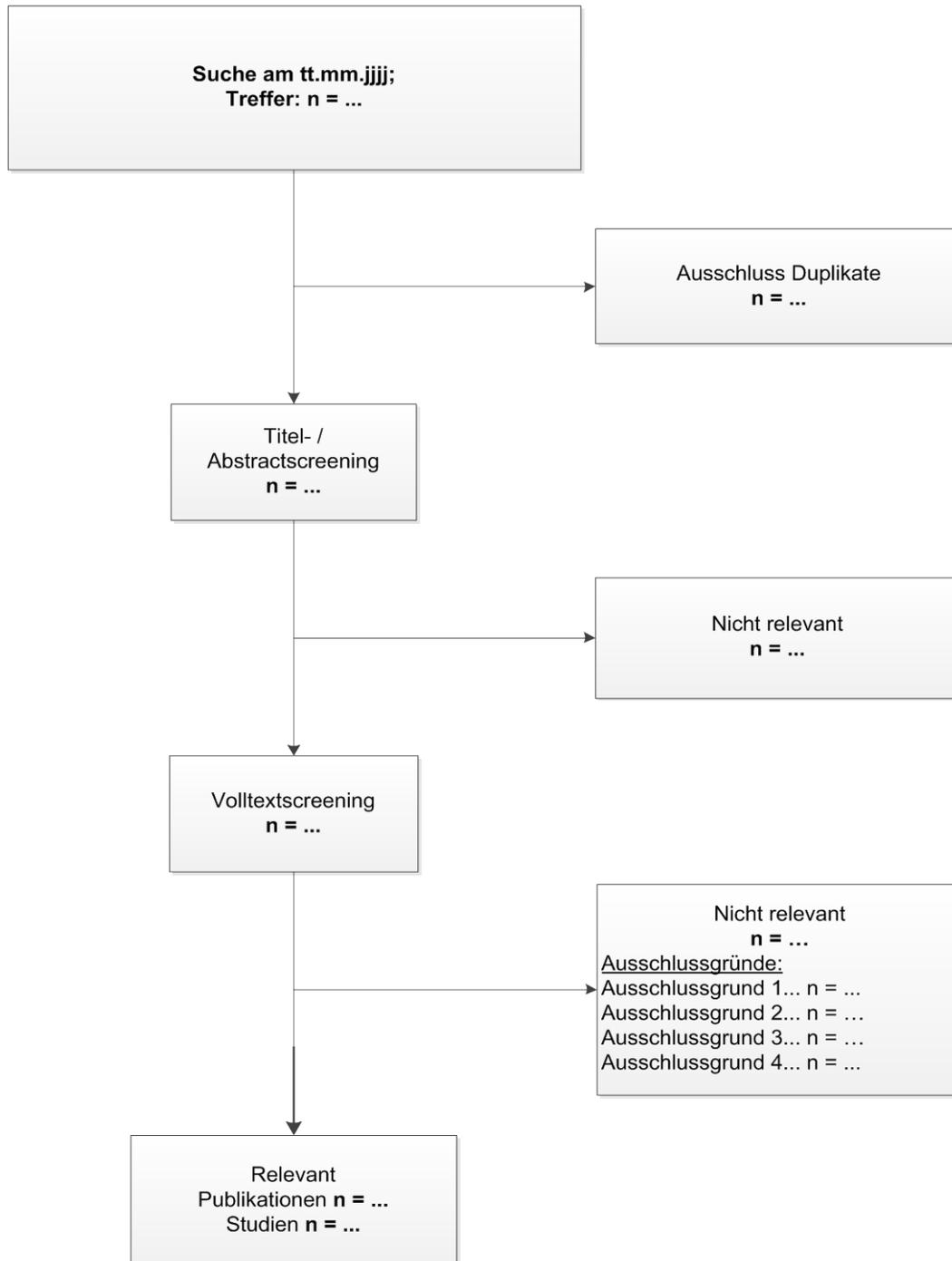


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

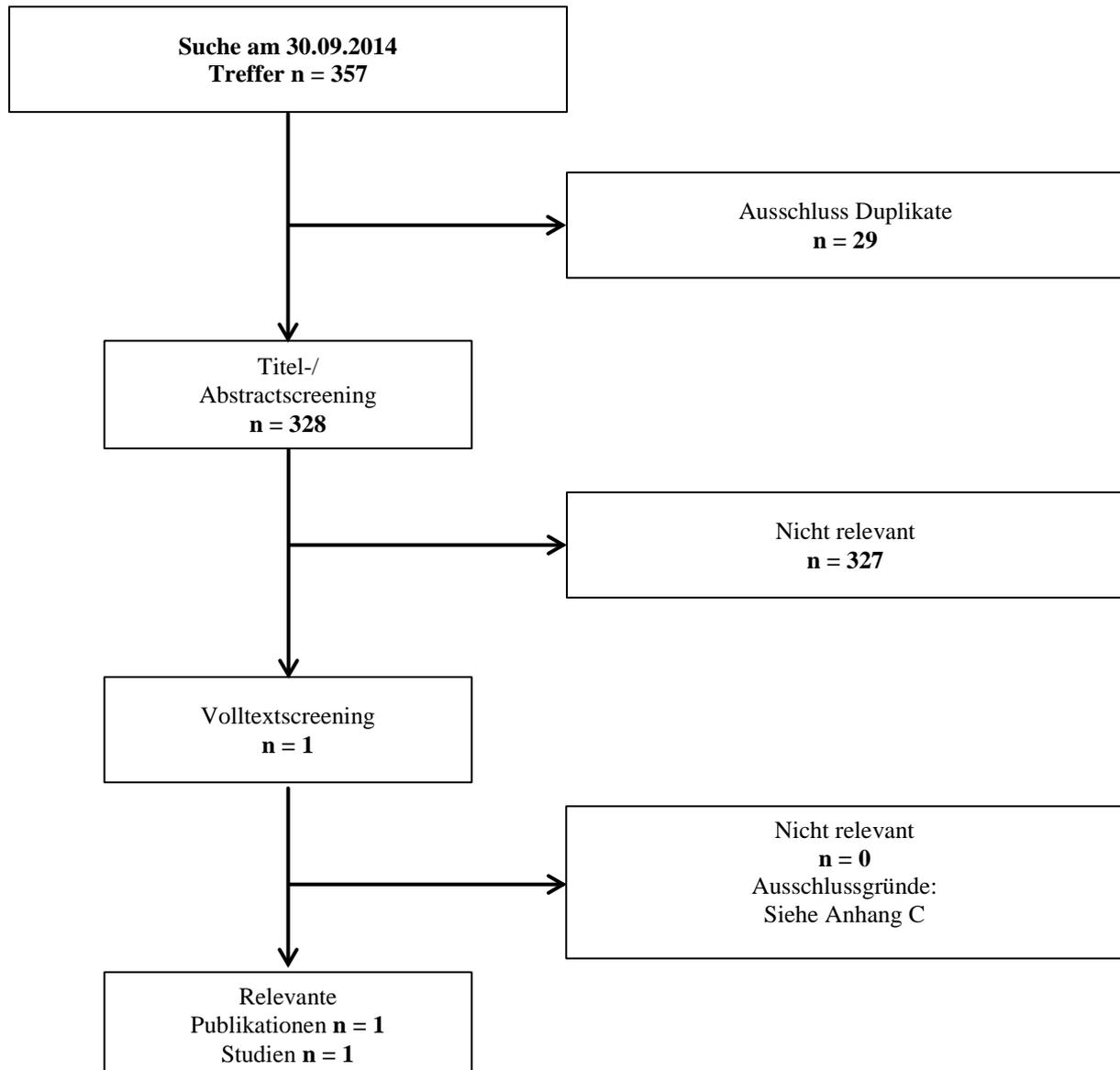


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-5) 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 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)
PCYC-1112-CA	<u>clinicaltrials.gov</u> : NCT01578707 [22] <u>ICTRP</u> : NCT01578707 [23]	ja	ja	abgeschlossen
<p>a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. ICTRP: <i>International Clinical Trials Registry Platform</i></p>				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Informationen: 30.09.2014

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
Placebokontrolliert						
-	-	-	-	-	-	-
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
PCYC-1112-CA	ja	ja	nein	ja [20]	ja clinicaltrials.gov : NCT01578707 [22] ICTRP : NCT01578707 [23]	ja [24]
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</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>ICTRP: <i>International Clinical Trials Registry Platform</i></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. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/Cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
PCYC-1112-CA	RCT, offen, parallel, aktiv-kontrolliert, multizentrisch, Phase III	Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit rezidivierten oder refraktären CLL/SLL, die mind. eine Vortherapie erhalten haben und die nicht für eine Purinanaloga-basierte Therapie geeignet sind, ECOG PS ≤ 1	Ibrutinib (n = 195) Ofatumumab (n = 196)	<i>Screening</i> -Phase, Behandlungsphase, <i>Follow up</i> -Phase ereignisgesteuert (Behandlung bis Krankheitsprogression oder Auftreten nicht akzeptabler Toxizitäten)	67 Studienzentren in Australien (5), Frankreich (9), Italien (5), Irland (3), Österreich (5), Polen (2), Spanien (6), USA (20) und dem Vereinigtes Königreich (12) 06/2012-11/2013 <i>Cut off</i> der erhobenen Daten: 06.11.2013; Vollständiger Extraktion der Datenbank: 18.12.2013	<u>primärer Endpunkt:</u> Progressionsfreies Überleben; <u>sekundäre Endpunkte:</u> Gesamtüberleben, Gesamtansprechen, FACIT-Fatigue, Nebenwirkungen <u>explorative Endpunkte:</u> krankheitsbezogene Symptome, EORTC QLQ-C30, EQ-5D-5L

Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ibrutinib	Ofatumumab	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
PCYC-1112-CA	Ibrutinib (p. o.): 420 mg qd (3 Kapseln à 140 mg)	Ofatumumab (i. v): 12 Dosen über 24 Wo. <ul style="list-style-type: none"> • Wo. 1: 300 mg als Initialdosis • Wo. 2-8: 2.000 mg einmal wöchentlich • Wo. 12, 16, 20 und 24: 2.000 mg alle vier Wo. 	<p><i>Screening-Phase</i> ≤ 28 Tage vor der ersten Gabe der Studienmedikation</p> <p>Begleitbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gabe von Antiemetika, Standard-Medikation zur unterstützenden Behandlung und Anwendung von Wachstumsfaktoren (Filgrastim und Pegfilgratim) war erlaubt <p><i>Follow up:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Post-Behandlung: Zeitraum von Beendigung der Therapie bis Krankheitsprogression • Post-Krankheitsprogression: Zeitraum vom Zeitpunkt der Krankheitsprogression bis Tod, <i>Lost to Follow up</i>, Widerruf der Einwilligung oder Studienende
p. o.: <i>Per os</i> (oral); qd: <i>Quaque die</i> (jeden Tag); Wo.: Woche			

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	n	Alter (Jahre) Median (Range)	Geschlecht w/m (%)	Ethnizität n (%)	Zeit seit Diagnosestellung [Monate]	Histologie bei Diagnose n (%)	Rai-Stadium bei Screening n (%)	ECOG PS n (%)	Tumor-Masse ^a n (%)	Chromosomen-anomalie n (%)	Zytopenie n (%)
PCYC-1112-CA	195	67,0 (30,0-86,0)	66/129 (33,8/66,2)	asiatisch: 3 (1,5)	Median: 92,3	CLL: 185 (94,9)	0: 5 (2,6)	0: 79 (40,5)	< 5 cm: 71 (36,4)	<u>del11q</u> ^b : ja: 63 (32,3)	Zytopenie gesamt: 124 (63,6)
Ibrutinib				schwarz/afro-amerikanisch: 8 (4,1)	Spanne: 4,9-329,4	SLL: 10 (5,1)	I: 51 (26,2)	1: 116 (59,5)	≥ 5 cm: 124 (63,6)	nein: 127 (65,1)	ANC ≤ 1,5 10 ⁹ /L: 41 (21,0)
				weiß: 174 (89,2)			II: 30 (15,4)		fehlend: 0	nicht berichtet: 5 (2,6)	Hb-Wert ≤ 11 g/dL: 89 (45,6)
				multipl: 1 (0,5)			III: 23 (11,8)			<u>del17p</u> ^c : ja: 63 (32,3)	Thrombozytenzahl ≤ 100 x 10 ⁹ /L: 74 (37,9)
				keine Antwort: 9 (4,6)			IV: 86 (44,1)			nein: 132 (67,7)	

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

Studie Gruppe	n	Alter (Jahre) Median (Range)	Geschlecht w/m (%)	Ethnizität n (%)	Zeit seit Diagnosestellung [Monate]	Histologie bei Diagnose n (%)	Rai-Stadium bei Screening n (%)	ECOG PS n (%)	Tumor-Masse ^a n (%)	Chromosomen-anomalie n (%)	Zytopenie n (%)
PCYC-1112-CA Ofatumumab	196	67,0 (37,9-88,0)	59/137 (30,1/69,9)	asiatisch: 2 (1,0)	Median: 90,7	CLL: 188 (95,9)	0: 2 (1,0)	0: 80 (40,8)	< 5 cm: 92 (46,9)	<u>del11q</u> ^b : ja: 59 (30,1)	Zytopenie gesamt: 123 (62,8)
				schwarz/af-roameri-kanisch: 9 (4,6)	Spanne: 6,4-345,8	SLL: 8 (4,1)	I: 42 (21,4)	1: 116 (59,2)	≥ 5 cm: 101 (51,5)	nein: 132 (67,3)	ANC ≤ 1,5 10 ⁹ /L: 38 (19,4)
				weiß: 177 (90,3)			II: 39 (19,9)		fehlend: 3 (1,5)	nicht berichtet: 5 (2,6)	Hb-Wert ≤ 11 g/dL: 86 (43,9)
				multipel: 0 (0)			III: 35 (17,9)			<u>del17p</u> ^c : ja: 64 (32,7)	Thrombozytenzahl ≤ 100 x 10 ⁹ /L: 64 (32,7)
				keine Antwort: 8 (4,1)			IV: 78 (39,8)			nein: 132 (67,3)	
<p>a: Basierend auf dem größten, längsten Durchmesser des beabsichtigten Lymphknoten bei <i>Screening</i> durch das IRC Assessment. b: Basierend auf der Laboruntersuchung vor Ort. c: Basierend auf der Laboruntersuchung vor Ort (IWRS-Assignment) ANC: <i>Absolute Neutrophil Count</i> (absolute Anzahl neutrophiler Granulozyten); Hb: Hämoglobin Quelle: [20] Table 5, Table 6</p>											

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Ibrutinib wurde in einer multizentrischen, randomisierten, offenen Phase III-Zulassungsstudie untersucht.

Patientenpopulation: Es wurden erwachsene Patienten über 18 Jahre mit rezidivierten oder refraktären CLL/SLL eingeschlossen, die mindestens eine Vortherapie erhalten haben und die nicht für eine Purinanaloga-basierte Therapie geeignet waren. Studienteilnehmer mussten einen *ECOG Performance*-Status von 0 oder 1 aufweisen. Das Randomisierungsverhältnis der beiden Gruppen war 1:1. Die beiden Arme waren bezüglich der *Baseline*-Charakteristika im Allgemeinen gut ausgeglichen, sodass keine relevante Heterogenität vorlag.

Intervention: Es wurden 420 mg (3 Kapseln à 140 mg) Ibrutinib oral einmal täglich gegeben.

Vergleichstherapie: Ofatumumab wurde als intravenöse Infusion in zwölf Dosen über 24 Wochen appliziert. In Woche 1 wurden 300 mg als Initialdosis einmal wöchentlich verabreicht und die Dosis in Woche 2 - 8 auf 2.000 mg einmal wöchentlich und anschließend alle vier Woche bis Woche 24 erhöht.

Dauer der Studie: Die Behandlung mit Ibrutinib wurde bis Krankheitsprogression fortgeführt und Ofatumumab entsprechend dem prädefinierten Behandlungsplan bis Woche 24 gegeben. Das Auftreten nicht akzeptabler Toxizitäten oder ein Beenden der Therapie im Ermessen des Prüfarztes konnte ein vorzeitiges Ausscheiden aus der Studie rechtfertigen. Die Studienteilnehmer wurden bis zu ihrem Tod nachbeobachtet bzw. bis eine Nachbeobachtung nicht mehr möglich war (*Lost to Follow up*, Widerruf des *Informed consent*).

Analysezeitraum: Die vorliegenden Ergebnisse beziehen sich auf Daten die bis zum 06.11.2013 erhoben wurde. Die vollständige Extraktion der Datenbank war am 18.12.2013 abgeschlossen.

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

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext:

Die Studie wurde in Studienzentren in den USA, Europa und Australien durchgeführt.

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

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-A. 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-A.

Tabelle 4-12: 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			
PCYC-1112-CA	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie PCYC-1112-CA handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, offene Phase III-Studie. Die Randomisierung der eingeschlossenen Teilnehmer erfolgte computergestützt durch ein *Interactive Web Response*-System. Sowohl Studienteilnehmer als auch die behandelnden Prüfarzte waren nicht verblindet. Die Diskussion einer möglichen Verzerrung durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit erfolgt auf Endpunktebene, da sich der Einfluss des offenen Studiendesigns zwischen den Endpunkten unterscheidet. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es wurden auf Studienebene keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial der Studie PCYC-1112-CA ist somit als *niedrig* anzusehen.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-13: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität	Morbidität			Lebensqualität	Nebenwirkungen
		Progressionsfreies Überleben	Gesamtansprechen	krankheitsbezogene Symptome		
PCYC-1112-CA	ja	ja	ja	ja	ja	ja

4.3.1.3.1 Endpunkt – RCT

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

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

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

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

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

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

4.3.1.3.1 Mortalität (Gesamtüberleben) – RCT

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

Tabelle 4-14: Operationalisierung von Mortalität

Studie	Operationalisierung
PCYC-1112-CA	<u>Gesamtüberleben</u> : Zeitraum von Randomisierung bis zum Eintritt des Todes jeglicher Ursache. Zensierung von Studienteilnehmer, die zum Zeitpunkt der Analyse nicht verstorben waren oder deren Überlebensstatus unbekannt ist, zum letzten bekannten Zeitpunkt, an dem ein Überleben dokumentiert war. <i>Lost to Follow up</i> -Studienteilnehmer wurden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. <i>Cross Over</i> -Patienten vom Ofatumumab- zum Ibrutinib-Arm wurden zum Zeitpunkt der Gabe der ersten Ibrutinib-Dosis zensiert.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-A. 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-A.

Tabelle 4-15: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PCYC-1112-CA	niedrig	nein	ja	ja	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

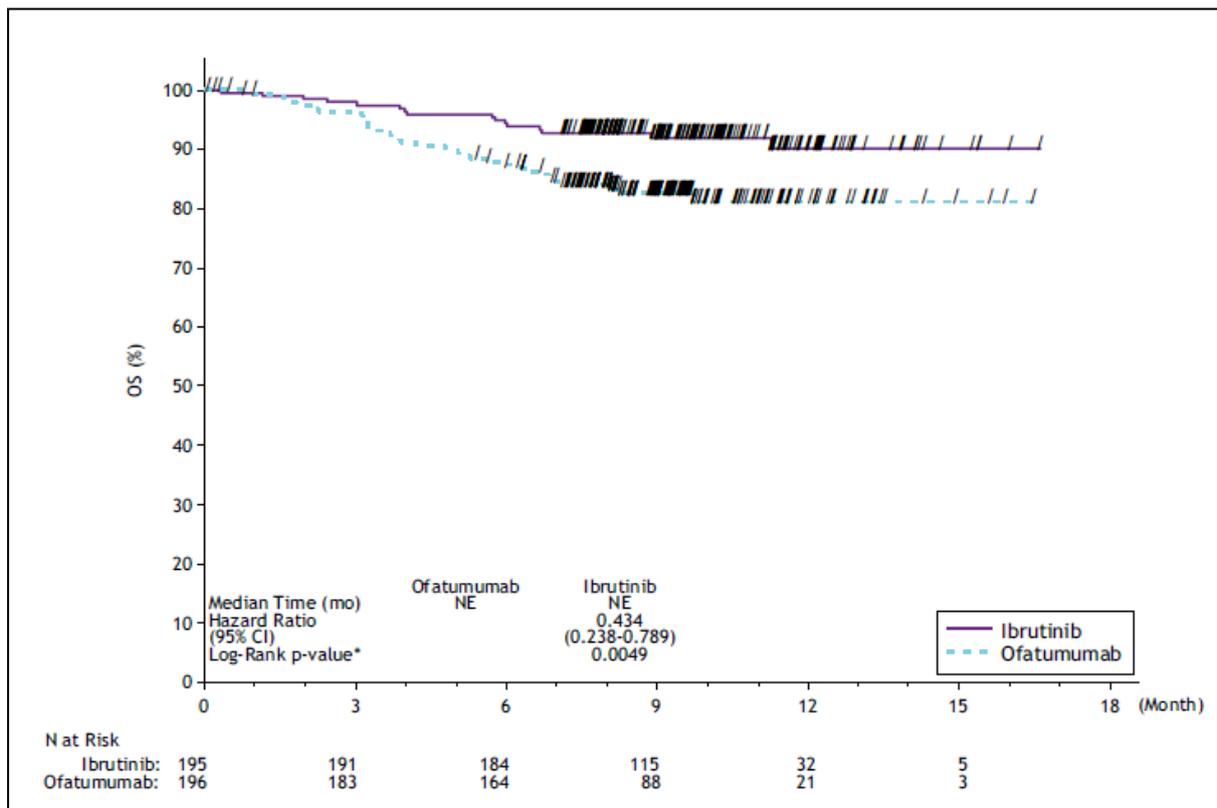
Die Daten zum Gesamtüberleben wurden unverblindet erhoben. Der Eintritt des Todes ist ein objektives Kriterium, dessen Beurteilung frei von Subjektivität erfolgen kann und dementsprechend keiner Verblindung bedarf. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *Gesamtüberleben* wird somit durch die unverblindete Erhebung nicht beeinflusst. Ein Abgleich des Studienprotokolls, Studienberichts und Angaben auf clinicaltrials.gov ergab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Insgesamt wechselten 57 Studienteilnehmer der Ofatumumab-Gruppe zum Interventions-Arm. Durch die konservative Auswertung der Daten nach dem ITT-Prinzip, geht hiermit eine Überschätzung des Therapieeffektes im Kontroll-Arm einher. Dies ist zuungunsten von Ibrutinib und berührt aus diesem Grund nicht das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene. Es wurden keine weiteren verzerrenden Effekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Gesamtüberleben ist als *niedrig* anzusehen und ist mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

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 4-16: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

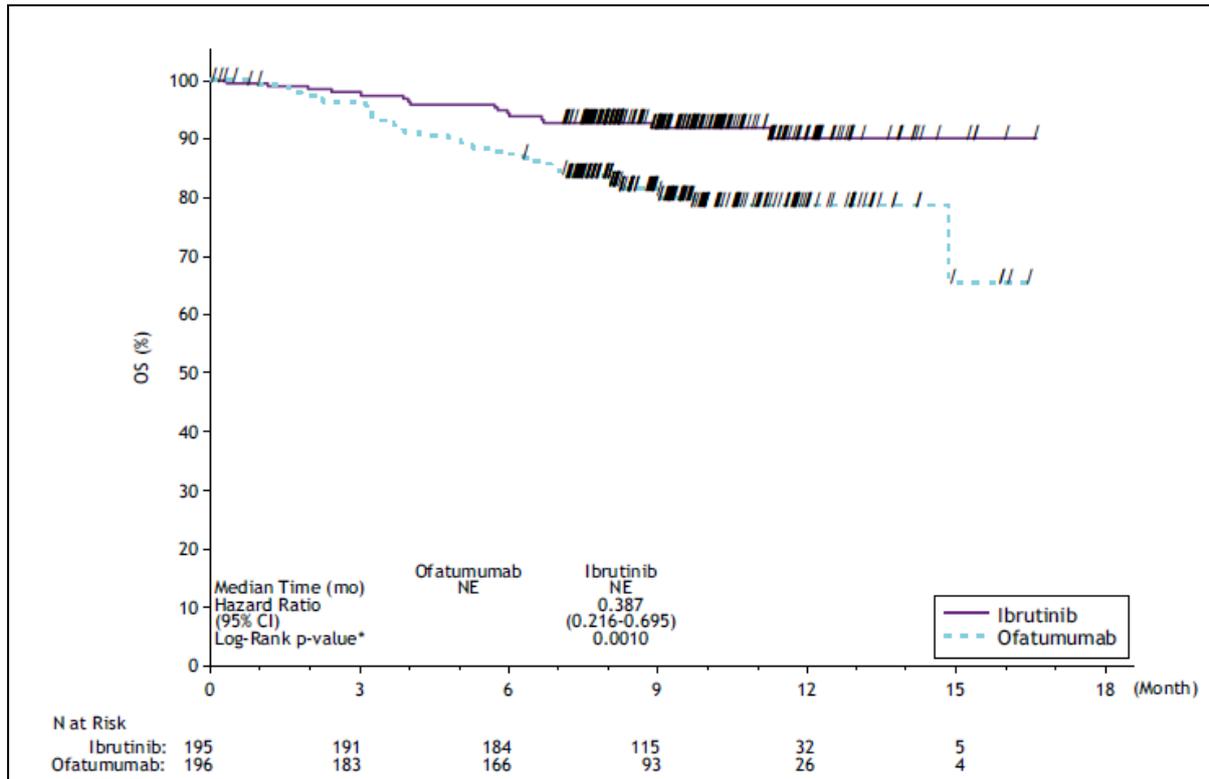
Studie	Arm	Anzahl analysierter Studien-teilnehmer (ITT)	OS (Monate, median)	HR (95 %-KI); p-Wert ^a
Hauptanalyse				
PCYC-1112-CA	Ibrutinib	195	n. e.	0,434 (0,238 - 0,789); 0,0049
	Ofatumumab	196	n. e.	
Sensitivitätsanalyse^b				
PCYC-1112-CA	Ibrutinib	195	n. e.	0,387 (0,216 - 0,695); 0,0010
	Ofatumumab	196	n. e.	

a: p-Wert basierend auf stratifiziertem Log Rank-Test.
b: Keine Zensierung von Studienteilnehmer des Ofatumumab-Arms, mit *Cross Over* zur Ibrutinib-Gruppe.
HR: Hazard Ratio; ITT: *Intention to Treat*; n. e.: Nicht erreicht; OS: *Overall Survival* (Gesamtüberleben)
Quelle: [20] Table 14, Table 14.2.2.1.3



Quelle: [20] Figure 14.2.2.1.1

Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für OS (Hauptanalyse), Ibrutinib vs. Ofatumumab



Quelle: [20] Figure 14.2.2.1.3

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für OS (Sensitivitätsanalyse), Ibrutinib vs. Ofatumumab

Für die Intervention mit Ibrutinib wurde eine statistisch signifikante und therapeutisch relevante Verlängerung des Gesamtüberlebens gezeigt. Im Interventions-Arm traten dabei bis zum Zeitpunkt der Analyse eine nicht ausreichende Anzahl von Ereignissen auf, um das mediane Überleben berechnen zu können (nicht erreicht vs. nicht erreicht). Die Behandlung mit Ibrutinib war im Vergleich zu einer Therapie mit Ofatumumab mit einer Verringerung des Sterberisikos um 56,6 % verbunden [HR (95 %-KI): 0,434 (0,238 - 0,789); $p < 0,0049$].

Eine durchgeführte Sensitivitätsanalyse bestätigte das verringerte Mortalitätsrisiko unter der Gabe von Ibrutinib im Vergleich zu Ofatumumab [HR (95 %-KI): 0,387 (0,216 - 0,695); $p < 0,0010$]. In dieser Analyse wurden Studienteilnehmer, die vom Ofatumumab-Arm zur Ibrutinib-Gruppe wechselten, nicht zensiert.

Bei der Interpretation der Daten ist zu berücksichtigen, dass die Auswertung der Daten konservativ nach dem ITT-Prinzip erfolgte und hiermit eine Überschätzung des Therapieeffektes im Kontroll-Arm einhergeht. Am 08.08.2013 wurde das Wechseln von Studienteilnehmer, die mit Ofatumumab behandelt wurden in die Ibrutinib-Gruppe erlaubt. Insgesamt wechselten 57 Studienteilnehmer der Kontroll-Gruppe in den Ibrutinib-Arm, so dass der tatsächliche Therapieeffekt von Ibrutinib im Vergleich zu Ofatumumab aus diesem Grund unterschätzt wird.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot)

dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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

4.3.1.3.1.2 Morbidität – RCT

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

Tabelle 4-17: Operationalisierung von Morbidität

Studie	Operationalisierung
PCYC-1112-CA	<p>PFS: Zeitspanne von Randomisierung bis Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache beurteilt durch ein <i>Independent Review Committee</i> bzw. durch den Prüfarzt; Definition der Krankheitsprogression gemäß der IWCLL 2008-Kriterien [4]:</p> <p>mind. eines der folgenden Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • neu Vergrößerung von Lymphknoten > 1,5 cm, neu aufgetretene Hepatomegalie oder Splenomegalie • $\geq 50\%$ Vergrößerung bestehender Lymphknoten (> 1,5 cm längster Durchmesser) oder $\geq 50\%$ Vergrößerung des Summenprodukts der Durchmesser multipler Lymphknoten • $\geq 50\%$ Vergrößerung der Leber oder der Milz • $\geq 50\%$ Vergrößerung der Lymphozytenzahl (und $\geq 5 \times 10^9/L$) • neu aufgetretene Zytopenie, die der CLL zugeschrieben werden kann; Progression jeder Zytopenie ist definiert als (falls eine Knochenmarksbiopsie eine Infiltration klonaler CLL-Zellen nachweist): <ul style="list-style-type: none"> - Rückgang des Hb-Wertes > 20 g/L oder unter 100 g/L oder - Rückgang der Thrombozytenzahl $\geq 50\%$ oder unter $100 \times 10^9/L$ • Veränderung zu einer aggressiveren Histologie (z. B. Richters-Syndrom) <p>Ansprechen: Gesamtansprechrates (CR, CRi, nPR oder PR) und Gesamtansprechrates mit PRL (CR, CRi, nPR, PR oder PRL) beurteilt durch ein <i>Independent Review Committee</i> bzw. durch den Prüfarzt gemäß der IWCLL 2008-Kriterien [4]:</p> <p>CR: alle der folgenden Kriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • keine signifikante Lymphadenopathie (> 1,5 cm) • keine Hepatosplenomegalie • keine konstitutionellen Symptome • neutrophile Granulozyten $\geq 1,5 \times 10^9/L$ • Thrombozyten $\geq 100 \times 10^9/L$ • Hb ≥ 11 g/L • absolute Anzahl Leukozyten $\leq 4.000/\mu L$ <p>CRi: Kriterien der CR, mit persistierender Anämie, Thrombozytopenie oder Neutropenie</p> <p>nPR: Kriterien der CR, Anwesenheit B-Lymphoider Knoten in Knochenmarksbiopsie</p> <p>PR:</p> <ul style="list-style-type: none"> • $\geq 50\%$ Rückgang der Lymphozytenzahl von <i>Baseline</i> oder $\leq 4.000/\mu L$

Studie	Operationalisierung
	<p>und mind. eines der folgenden Kriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • $\geq 50\%$ Rückgang des Summenprodukts von bis zu 6 Lymphknoten; falls zur <i>Baseline</i> nur 1 Lymphknoten messbar, Rückgang um $\geq 50\%$ Rückgang des längsten Durchmessers und keine Vergrößerung weiterer Lymphknoten • keine Vergrößerung weiterer Lymphknoten • $\geq 50\%$ Rückgang der Vergrößerung der Leber oder der Milz von <i>Baseline</i> oder Normalisierung und mind. eines der folgenden Kriterien, unabhängig der Gabe von Wachstumsfaktoren oder Transfusion • neutrophile Granulozyten $\geq 1,5 \times 10^9/L$ oder $\geq 50\%$ Verbesserung im Vergleich zur <i>Baseline</i> • Thrombozyten $\geq 100 \times 10^9/L$ oder $\geq 50\%$ Verbesserung im Vergleich zur <i>Baseline</i> • Hb ≥ 11 g/L oder $\geq 50\%$ Verbesserung im Vergleich zur <i>Baseline</i> <p>PRL: Lymphozytose nachweisbar, Lymphknoten und Leber oder Milz waren zur <i>Baseline</i> auswertbar</p> <p>mind. eines der folgenden Kriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • $\geq 50\%$ Rückgang des Summenprodukts von bis zu 6 Lymphknoten; falls zur <i>Baseline</i> nur 1 Lymphknoten messbar, Rückgang um $\geq 50\%$ Rückgang des längsten Durchmessers und keine Vergrößerung weiterer Lymphknoten • keine Vergrößerung weiterer Lymphknoten • $\geq 50\%$ Rückgang der Vergrößerung der Leber oder der Milz von <i>Baseline</i> oder Normalisierung und mind. eines der folgenden Kriterien, unabhängig der Gabe von Wachstumsfaktoren oder Transfusion • neutrophile Granulozyten $\geq 1,5 \times 10^9/L$ oder $\geq 50\%$ Verbesserung im Vergleich zur <i>Baseline</i> • Thrombozyten $\geq 100 \times 10^9/L$ oder $\geq 50\%$ Verbesserung im Vergleich zur <i>Baseline</i> • Hb ≥ 11 g/L oder $\geq 50\%$ Verbesserung im Vergleich zur <i>Baseline</i> <p><u>Krankheitsbezogene Symptome:</u> Erhebung der krankheitsbezogenen Symptome durch den Prüfarzt zum <i>Screening</i>-Zeitpunkt und regelmäßig im Verlauf der Therapie anhand eines CRF und Klassifizierung nach den NCI CTCAE-Kriterien v4.0 und Kodierung gemäß der <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 16.1</i></p> <p><u>Übersicht über krankheitsbezogene Symptome:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Fatigue • Nachtschweiß • Fieber • Gewichtsverlust • abdominale Schmerzen/abdominales Unwohlsein • Anorexie
<p>CR: <i>Complete Response</i> (komplettes Ansprechen); Hb: Hämoglobin; IWCLL: <i>International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia</i>; nPR: <i>Nodular Partial Response</i> (nodulares partielles Ansprechen); PFS: <i>Progression-free Survival</i> (Progressionsfreies Überleben); PR: <i>Partial Response</i> (partielles Ansprechen); PRL: <i>Partial Response with Lymphocytosis</i> (partielles Ansprechen mit Lymphozytose)</p> <p>Quelle: [25]</p>	

Progressionsfreies Überleben – RCT

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-A. 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-A.

Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Progressionsfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PCYC-1112-CA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

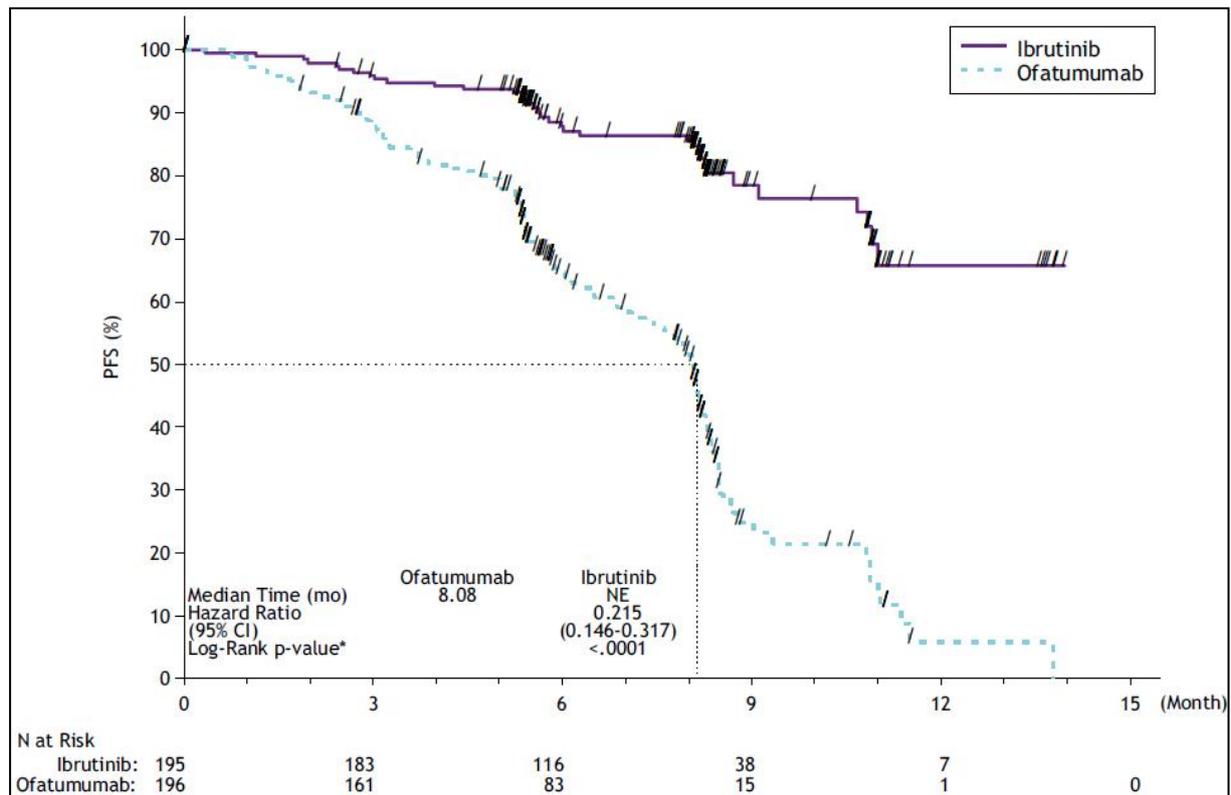
Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie PCYC-1112-CA wurde in offenem Design durchgeführt. Die erhobenen Daten wurden jedoch an ein unabhängiges, verblindetes Komitee übermittelt. Ansprechen auf die Therapie und Krankheitsprogression wurden durch das verblindete Komitee anhand der IWCLL 2008-Kriterien festgelegt. Ein Abgleich des Studienprotokolls, Studienberichts und Angaben auf clinicaltrials.gov ergab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar darstellt, so dass ein möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert, so dass das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *Progressionsfreies Überleben* als niedrig anzusehen ist.

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 4-19: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Arm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (ITT)	PFS (Monate, median)	HR (95 %-KI); p-Wert ^a	
Hauptanalyse					
PCYC-1112-CA	Ibrutinib	195	n. e.	0,215 (0,146 - 0,317); < 0,0001	
	Ofatumumab	196	8,1		
Sensitivitätsanalysen^b					
PCYC-1112-CA	1)	Ibrutinib	195	n. e.	0,205 (0,141 - 0,298); < 0,0001
		Ofatumumab	196	7,9	
	2)	Ibrutinib	195	n. e.	0,218 (0,147 - 0,322); < 0,0001
		Ofatumumab	196	8,1	
	3)	Ibrutinib	195	n. e.	0,133 (0,085 - 0,209); < 0,0001
		Ofatumumab	196	8,0	
	4)	Ibrutinib	195	k. A.	0,210 (0,143 - 0,308); < 0,0001
		Ofatumumab	196	k. A.	
<p>a: p-Wert basierend auf stratifiziertem Log Rank-Test und Cox-Modell. b: 1); PFS-Ereignis, wenn vor Krankheitsprogression oder Tod eine weitere antineoplastische Therapie begonnen wurde; 2) Zensierung von Studienteilnehmern, wenn vor Krankheitsprogression oder Tod eine weitere antineoplastische Therapie begonnen wurde; 3) Auswertung durch Prüferärzte; 4) Nicht stratifizierte Analyse (Log-Rank-Test, Cox-Modell). HR: <i>Hazard Ratio</i>; ITT: <i>Intention to Treat</i>; k. A.: Keine Angabe; n. e.: Nicht erreicht; PFS: <i>Progressionfree Survival</i> (Progressionsfreies Überleben) Quelle: [20] Table 14.2.1.2, 14.2.1.3, 14.2.1.4, 14.2.1.5</p>					



Quelle: [20] Figure 14.2.1.1.1

Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für PFS (Hauptanalyse), Ibrutinib vs. Ofatumumab

Bezogen auf den primären Endpunkt *Progressionsfreies Überleben* zeigte sich eine deutliche Überlegenheit der Interventionstherapie. Das Risiko für das Eintreten von Krankheitsprogression oder Tod war im Vergleich zur Kontrolltherapie um 78,5 % reduziert und war statistisch signifikant [HR (95 %-KI): 0,215 (0,146 - 0,317); $p < 0,0001$]. Bis zum Zeitpunkt der Analyse (durch ein verblindetes IWCLL-Komitee), wurde dabei für die Ibrutinib-Population der Median des PFS noch nicht erreicht, wohingegen unter den Ofatumumab-Studienteilnehmern ein medianes PFS von 8,1 Monaten beobachtet wurde (nicht erreicht vs. 8,1 Monate).

Eine derartige Verlängerung des Progressionsfreien Überlebens ist vor dem Hintergrund der besonderen Therapiesituation (es handelt sich um bereits vortherafierte Patienten) besonders bemerkenswert.

Die durchgeführten Sensitivitätsanalysen unter Berücksichtigung verschiedener Zensierungsregeln bestätigten die Ergebnisse der Hauptanalyse. Wenn vor einer Krankheitsprogression oder Tod eine weitere antineoplastische Therapie begonnen und dieses als PFS-Ereignis gewertet wurde, zeigte sich ein vermindertes PFS-Risiko von 79,5 % [HR (95 %-KI): 0,205 (0,141 - 0,298); $p < 0,0001$]. Ein vergleichbares Ergebnis wurde beobachtet, wenn eine Zensierung vorgenommen wurde [HR (95 %-KI): 0,218 (0,147 - 0,322); $p < 0,0001$]. Das Auftreten einer Progression wurde zusätzlich durch einen nicht verblindeten Prüfarzt beurteilt. Die Ergebnisse dieser separaten Auswertung unterstreicht ebenfalls die Ergebnisse zur Hauptanalyse [HR (95 %-KI): 0,133 (0,085 - 0,209); $p < 0,0001$]. Auch die nicht stratifizierte Ana-

lyse zeigte ein vermindertes Risiko um 79,0 % [HR (95 %-KI): 0,210 (0,143 - 0,308); $p < 0,0001$].

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

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

Ansprechen – RCT

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-A. 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-A.

Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Ansprechen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PCYC-1112-CA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie PCYC-1112-CA wurde in offenem Design durchgeführt. Die erhobenen Daten wurden jedoch an ein unabhängiges, verblindetes Komitee übermittelt. Ansprechen auf die Therapie und Krankheitsprogression wurden durch das verblindete Komitee anhand der IWCLL 2008-Kriterien festgelegt. Ein Abgleich des Studienprotokolls, Studienberichts und Angaben auf clinicaltrials.gov ergab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar darstellbar, so dass ein möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert, so dass das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *Ansprechen* als niedrig anzusehen ist.

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

Tabelle 4-21: Ergebnisse für Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Arm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (ITT-Population)	Ansprechen ^a n (%)	OR (95 %-KI); p-Wert ^b	RR (95 %-KI); p-Wert ^b	RD (95 %-KI); p-Wert ^b
Gesamtansprechrates (CR, CRi, nPR oder PR)						
PCYC-1112-CA	Ibrutinib	195	83 (42,6)	16,95 (7,91 - 36,35); < 0,00001	10,16 (5,06 - 20,42); < 0,00001	0,38 (0,31 - 0,46); < 0,00001
	Ofatumumab	191	8 (4,1)			
Gesamtansprechrates mit PRL (CR, CRi, nPR, PR oder PRL)						
PCYC-1112-CA	Ibrutinib	195	122 (62,6)	38,23 (17,79 - 82,16); < 0,0001	14,94 (7,52 - 29,69); < 0,00001	0,58 (0,51 - 0,66); < 0,00001
	Ofatumumab	191	8 (4,1)			
a: Erhebung durch ein verblindetes, unabhängiges Review-Komitee. b: Berechnung auf Grundlage aggregierter Daten mit dem Review Manager 5.3. CR: <i>Complete Response</i> (komplettes Ansprechen); nPR: <i>Nodular Partial Response</i> (nodulares partielles Ansprechen); OR: <i>Odds Ratio</i> ; PR: <i>Partial Response</i> (partielles Ansprechen); PRL: <i>Partial Response with Lymphocytosis</i> (partielles Ansprechen mit Lymphozytose); RD: Risikodifferenz; RR: <i>Risk Ratio</i> Quelle: [20] Table 15						

Bezogen auf den Endpunkt *Ansprechen* zeigte sich eine deutliche Überlegenheit von Ibrutinib im Vergleich zu einer Behandlung mit Ofatumumab. Die Gesamtansprechrates war im Interventions-Arm gegenüber der Kontroll-Gruppe um 38,5 % erhöht [42,6 vs. 4,1 %, OR (95 %-KI): 16,9 (7,91 - 36,35); $p < 0,00001$, RR (95 %-KI): 10,16 (5,06 - 20,42); $p < 0,00001$, RD (95 %-KI): 0,38 (0,31 - 0,46); $p < 0,00001$]. Bei Studienteilnehmer im Interventions-Arm mit Ibrutinib wurde zudem eine höhere Gesamtansprechrates inklusive partiellem Ansprechen mit Lymphozytose beobachtet [62,6 vs. 4,1 %, OR (95 %-KI): 38,23 (17,79 - 82,16); $p < 0,0001$, RR (95 %-KI): 14,94 (7,52 - 29,69); $p < 0,00001$, RD (95 %-KI): 0,58 (0,51 - 0,66); $p < 0,00001$].

Das Ansprechen wurde neben der Einschätzung durch das unabhängige, verblindete Komitee ebenfalls durch nicht verblindete Prüfarzte beurteilt. Auf eine Darstellung der Prüfarztergebnisse im Rahmen dieses Nutzendossiers wird verzichtet, da eine verblindete Erhebung mit einer höheren Ergebnissicherheit assoziiert ist. Die Ergebnisse sind im Studienbericht [20] in Tabelle 14.2.2.2.2 aufgeführt.

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

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

Krankheitsbezogene Symptome – RCT

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-A. 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-A.

Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Krankheitsbezogene Symptome in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PCYC-1112-CA	niedrig	nein	ja	Ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Daten der krankheitsbezogenen Symptome wurden unverblindet von den behandelnden Prüfern anhand der NCI CTCAE-Kriterien klassifiziert und gemäß der *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA) kodiert. Die Analyse der Daten erfolgte auf Grundlage der *Safety*-Population (Ibrutinib-Arm: n = 195 (100 %), Ofatumumab-Arm: n = 191 (97,4 %)). Ein Abgleich des Studienprotokolls, Studienberichts und Angaben auf clinicaltrials.gov ergab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Durch das offene Studiendesign kann ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit und eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden. Aus diesen Gründen ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *krankheitsbezogene Symptome* als hoch anzusehen und ist mit einer mäßigen Ergebnissicherheit assoziiert.

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

Tabelle 4-23: Ergebnisse für krankheitsbezogene Symptome aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Arm	Anzahl Studienteilnehmer (Safety-Population)	bester Status post-Baseline ^a									
			nicht vorhanden/ < Grad 1	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert	Grad 1	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert	Grad 2	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert	Grad 3+4	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert	fehlend	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert
PCYC-1112-CA	Gewichtsverlust											
	Screening nicht vorhanden/Grad<1											
	Ibrutinib	173	171	2,58 (0,49 - 13,46); 0,26 1,02 (0,99 - 1,05); 0,25	1	0,99 (0,06 - 15,93); 0,99 0,99 (0,06 - 15,68); 0,98	0	n. b.	0	n. b.	1	0,24 (0,03 - 2,19); 0,21 0,25 (0,03 - 2,19); 0,21
	Ofatumumab	171	166	0,02 (-0,01 - 0,05); 0,25	1	-0,00 (-0,02 - 0,02); 0,98	0		0		4	-0,02 (-0,04 - 0,01); 0,17
	Screening Grad 1											
	Ibrutinib	15	15	4,43 (0,16 - 119,48); 0,38 1,11 (0,88 - 1,40); 0,39	0	0,23 (0,01 - 6,09); 0,38 0,25 (0,01 - 5,62); 0,38	0	n. b.	0	n. b.	0	n. b.
Ofatumumab	11	10	0,09 (-0,11 - 0,30);	1	-0,09 (-0,30 - 0,11);	0		0		0		

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

Studie	Arm	Anzahl Studienteilnehmer (Safety-Population)	bester Status <i>post-Baseline</i> ^a									
			nicht vorhanden/ < Grad 1	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert	Grad 1	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert	Grad 2	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert	Grad 3+4	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert	fehlend	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert
				0,39		0,39						
<i>Screening Grad 2</i>												
	Ibrutinib	1	1	n. b.	0	n. b.	0	n. b.	0	n. b.	0	n. b.
	Ofatumumab	4	4		0		0		0		0	
<i>Screening Grad 3</i>												
	Ibrutinib	0	0	n. b.	0	n. b.	0	n. b.	0	n. b.	0	n. b.
	Ofatumumab	0	0		0		0		0		0	
<i>Screening fehlend</i>												
	Ibrutinib	6	6	4,33 (0,14 - 132,32); 0,40	0	n. b.	0	n. b.	0	n. b.	0	n. b.
	Ofatumumab	5	4	1,24 (0,75 - 2,05); 0,41	0		0		0		1	
				0,20 (-0,20 - 0,60); 0,32								
Total												

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

Studie	Arm	Anzahl Studienteilnehmer (Safety-Population)	bester Status <i>post-Baseline</i> ^a									
			nicht vorhanden/ < Grad 1	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert	Grad 1	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert	Grad 2	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert	Grad 3+4	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert	fehlend	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert
	Ibrutinib	195	193	3,67 (0,75 - 17,90); 0,11	1	0,49 (0,04 - 5,42); 0,56	0	n. b.	0	n. b.	1	0,19 (0,02 - 1,66); 0,13
	Ofatumumab	191	184	1,03 (1,00 - 1,06); 0,9	2	0,49 (0,04 - 5,36); 0,56	0		0		5	0,20 (0,02 - 1,66); 0,14
Fatigue												
<i>Screening</i> nicht vorhanden/Grad<1												
	Ibrutinib	105	100	0,85 (0,22 - 3,27); 0,81	4	1,90 (0,34 - 10,62); 0,46	1	0,93 (0,06 - 15,12); 0,96	0	n. b.	0	0,31 (0,01 - 7,65); 0,47
	Ofatumumab	98	94	0,99 (0,94 - 1,05); 0,81	2	1,87 (0,35 - 9,96); 0,47	1	0,93 (0,06 - 14,72); 0,96	0		1	0,31 (0,01 - 7,55); 0,47
<i>Screening</i> Grad 1												

Studie	Arm	Anzahl Studienteilnehmer (Safety-Population)	bester Status <i>post-Baseline</i> ^a									
			nicht vorhanden/ < Grad 1	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert	Grad 1	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert	Grad 2	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert	Grad 3+4	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert	fehlend	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert
	Ibrutinib	67	58	2,45 (1,02 - 5,90); 0,05	8	0,58 (0,23 - 1,52); 0,27	0	0,14 (0,01 - 2,78); 0,20	0	n. b.	1	0,33 (0,03 - 3,29); 0,35
	Ofatumumab	69	50	1,19 (1,00 - 1,42); 0,04	13	0,63 (0,28 - 1,43); 0,27	3	0,15 (0,01 - 2,79); 0,20	0		3	0,34 (0,04 - 3,22); 0,35
<i>Screening Grad 2</i>												
	Ibrutinib	15	13	0,14 (0,01 - 0,27); 0,04	1	-0,07 (-0,19 - 0,05); 0,26	1	-0,04 (-0,10 - 0,01); 0,12	0	n. b.	0	-0,03 (-0,08 - 0,03); 0,32
	Ofatumumab	17	11	3,55 (0,59 - 21,24); 0,17	2	0,54 (0,04 - 6,58); 0,63	4	0,23 (0,02 - 2,36); 0,22	0		0	n. b.
<i>Screening Grad 3</i>												
	Ibrutinib	2	2	1,34 (0,89 - 2,00); 0,16	0	0,63 (0,06 - 5,64); 0,63	0	0,28 (0,04 - 2,26); 0,23	0		0	n. b.
	Ibrutinib	2	2	0,22 (-0,07 - 0,50); 0,13	0	-0,05 (-0,25 - 0,15); 0,61	0	-0,17 (-0,41 - 0,07); 0,16	0	0,07	0	n. b.

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

Studie	Arm	Anzahl Studienteilnehmer (Safety-Population)	bester Status <i>post-Baseline</i> ^a									
			nicht vorhanden/ < Grad 1	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert	Grad 1	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert	Grad 2	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert	Grad 3+4	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert	fehlend	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert
	Ofatumumab	1	0	1236,18); 0,23 3,33 (0,29 - 38,75); 0,34 1,00 (0,27 - 1,73); 0,008	0		0		1	(0,00 - 5,49); 0,23 0,22 (0,02 - 3,16); 0,27 -1,00 (-1,73 - -0,27); 0,008	0	
<i>Screening fehlend</i>												
	Ibrutinib	6	4	2,00 (0,19 - 20,61); 0,56 1,33 (0,50 - 3,55); 0,57	2	7,22 (0,28 - 189,19); 0,24 5,00 (0,29 - 86,43); 0,27	0	0,28 (0,01- 8,42); 0,47 0,33 (0,02 - 6,86); 0,48	0	n. b.	0	0,14 (0,01- 3,63); 0,24 0,20 (0,01 - 3,46); 0,27
	Ofatumumab	6	3	0,17 (-0,38 - 0,72); 0,55	0	0,33 (-0,07 - 0,74); 0,10	1	-0,17 (-0,53 - 0,19); 0,36	0		2	-0,33 (-0,74 - 0,07); 0,10
Total												

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

Studie	Arm	Anzahl Studienteilnehmer (Safety-Population)	bester Status <i>post-Baseline</i> ^a									
			nicht vorhanden/ < Grad 1	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert	Grad 1	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert	Grad 2	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert	Grad 3+4	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert	fehlend	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert
	Ibrutinib	195	177	2,05 (1,11 - 3,79); 0,02	15	0,85 (0,41 - 1,76); 0,67	2	0,21 (0,04 - 0,98); 0,05	0	0,32 (0,01 - 8,02); 0,49	1	0,16 (0,02 - 1,33); 0,09
	Ofatumumab	191	158	1,10 (1,01 - 1,19); 0,02	17	0,86 (0,44 - 1,68); 0,67	9	0,22 (0,05 - 0,99); 0,05	1	0,33 (0,01 - 7,97); 0,49	6	0,16 (0,02 - 1,34); 0,09
Fieber												
Screening nicht vorhanden/Grad < 1												
	Ibrutinib	181	180	5,11 (0,59 - 44,21); 0,14	0	n. b.	0	0,33 (0,01 - 8,19); 0,50	0	n. b.	1	0,25 (0,03 - 2,22); 0,21
	Ofatumumab	181	176	1,02 (1,00 - 1,05); 0,10	0		1	0,33 (0,01 - 8,13); 0,50	0		4	0,25 (0,03 - 2,22); 0,21
Screening Grad 1												

Studie	Arm	Anzahl Studienteilnehmer (Safety-Population)	bester Status <i>post-Baseline</i> ^a									
			nicht vorhanden/ < Grad 1	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert	Grad 1	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert	Grad 2	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert	Grad 3+4	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert	fehlend	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert
	Ibrutinib	7	0	0,01 (0,00 - 0,44); 0,02	0	n. b.	0	n. b.	0	n. b.	7	135,00 (2,26 - 8068,42); 0,02
	Ofatumumab	4	4	0,07 (0,00 - 1,03); 0,05	0		0		0		0	9,38 (0,67 - 130,80); 0,10
Screening Grad 2												
	Ibrutinib	1	0	-1,00 (-1,31 - -0,69); < 0,00001	0		0		0		0	1,00 (0,69 - 1,31); < 0,00001
	Ofatumumab	1	1	0,11 (0,00 - 10,27); 0,34	0	n. b.	0	n. b.	0	n. b.	1	9,00 (0,10 - 831,78); 0,34
Screening Grad 3												
	Ibrutinib	0	0	0,33 (0,03 - 4,19); 0,39	0		0		0		0	3,00 (0,24 - 37,67); 0,39
	Ibrutinib	0	0	-1,00 (-1,85 - -0,15); 0,02	0	n. b.	0	n. b.	0	n. b.	0	1,00 (0,15 - 1,85); 0,02
	Ibrutinib	0	0	n. b.	0	n. b.	0	n. b.	0	n. b.	0	n. b.

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

Studie	Arm	Anzahl Studienteilnehmer (Safety-Population)	bester Status <i>post-Baseline</i> ^a									
			nicht vorhanden/ < Grad 1	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert	Grad 1	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert	Grad 2	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert	Grad 3+4	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert	fehlend	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert
	Ofatumumab	0	0		0		0		0		0	
<i>Screening fehlend</i>												
	Ibrutinib	6	0	0,03 (0,00 - 0,78); 0,04 0,10	0	n. b.	0	n. b.	0	n. b.	6	39,00 (1,28 - 1190,84); 0,04 3,71
	Ofatumumab	5	4	(0,01 - 1,43); 0,09 -0,80 (-1,20 - -0,40); < 0,0001	0		0		0		1	(0,91 - 15,08); 0,07 0,80 (0,40 - 1,20); < 0,0001
Total												
	Ibrutinib	195	194	6,29 (0,75 - 52,76); 0,09 1,03	0	n. b.	0	0,32 (0,01 - 8,02); 0,49 0,33	0	n. b.	1	0,19 (0,02 - 1,66); 0,13 0,20
	Ofatumumab	191	185	(1,00 - 1,06); 0,06 0,03 (-0,00 - 0,05); 0,05	0		1	(0,01 - 7,97); 0,49 -0,01 (-0,02 - 0,01); 0,47	0		5	(0,02 - 1,66); 0,14 -0,02 (-0,05 - 0,00); 0,10

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

Studie	Arm	Anzahl Studienteilnehmer (Safety-Population)	bester Status <i>post-Baseline</i> ^a									
			nicht vorhanden/ < Grad 1	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert	Grad 1	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert	Grad 2	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert	Grad 3+4	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert	fehlend	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert
Nachtschweiß												
Screening nicht vorhanden/Grad < 1												
	Ibrutinib	125	124	4,53 (0,52 - 39,27); 0,17	0	0,38 (0,02 - 9,31); 0,55	0	n. b.	0	n. b.	1	0,28 (0,03 - 2,52); 0,26
	Ofatumumab	142	137	1,03 (0,99 - 1,06); 0,12	1	0,38 (0,02 - 9,20); 0,55	0		0		4	0,28 (0,03 - 2,51); 0,26
				0,03 (-0,01 - 0,06); 0,12		-0,01 (-0,03 - 0,01); 0,49						-0,02 (-0,05 - 0,01); 0,21
Screening Grad 1												
	Ibrutinib	43	43	11,49 (0,57 - 231,32); 0,11	0	0,09 (0,00 - 1,75); 0,11	0	n. b.	0	n. b.	0	n. b.
	Ofatumumab	29	26	1,12 (0,98 - 1,28); 0,10	3	0,10 (0,01 - 1,82); 0,12	0		0		0	
				0,10 (-0,02 - 0,22); 0,09		-0,10 (-0,22 - 0,02); 0,09						

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

Studie	Arm	Anzahl Studienteilnehmer (Safety-Population)	bester Status <i>post-Baseline</i> ^a									
			nicht vorhanden/ < Grad 1	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert	Grad 1	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert	Grad 2	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert	Grad 3+4	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert	fehlend	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert
<i>Screening Grad 2</i>												
	Ibrutinib	21	18	2,18 (0,41 - 11,64); 0,36	0	0,22 (0,01 - 5,91); 0,37	3	0,67 (0,11 - 3,87); 0,65	0	n. b.	0	n. b.
	Ofatumumab	15	11	1,17 (0,82 - 1,66); 0,38	1	0,24 (0,01 - 5,57); 0,38	3	0,71 (0,17 - 3,07); 0,65	0		0	
				0,12 (-0,15 - 0,39); 0,37		-0,07 (-0,22 - 0,09); 0,40		-0,06 (-0,31 - 0,19); 0,66				
<i>Screening fehlend</i>												
	Ibrutinib	6	6	4,33 (0,14 - 132,32); 0,40	0	n. b.	0	n. b.	0	n. b.	0	0,23 (0,01 - 7,05); 0,40
	Ofatumumab	5	4	1,24 (0,75 - 2,05); 0,41	0		0		0		1	0,29 (0,01 - 5,79); 0,41
				0,20 (-0,20 - 0,60); 0,32								-0,20 (-0,60 - 0,20); 0,32
Total												

Studie	Arm	Anzahl Studienteilnehmer (Safety-Population)	bester Status <i>post-Baseline</i> ^a									
			nicht vorhanden/ < Grad 1	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert	Grad 1	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert	Grad 2	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert	Grad 3+4	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert	fehlend	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert
	Ibrutinib	195	191	3,49 (1,12 - 10,89); 0,03 1,05 (1,01 - 1,10);	0	0,09 (0,00 - 1,58); 0,10 0,09 (0,00 - 1,60);	3	0,98 (0,20 - 4,91); 0,98 0,98 (0,20 - 4,79);	0	n. b.	1	0,19 (0,02 - 1,66); 0,13 0,20 (0,02 - 1,66);
	Ofatumumab	191	178	0,02 0,05 (0,01 - 0,09); 0,02	5	0,10 -0,03 (-0,05 - -0,00); 0,04	3	0,98 -0,00 (-0,03 - 0,02); 0,98	0		5	0,14 -0,02 (-0,05 - 0,00); 0,10
Bauchschmerzen												
<i>Screening</i> nicht vorhanden/Grad < 1												
	Ibrutinib	166	165	3,79 (0,42 - 34,29); 0,24 1,02 (0,99 - 1,04);	0	n. b.	0	n. b.	0	n. b.	0	0,12 (0,01 - 2,18); 0,15 0,12 (0,01 - 2,20);
	Ofatumumab	178	174	0,19 0,02 (-0,01 - 0,04); 0,19	0		0		0		4	0,15 -0,02 (-0,05 - 0,00); 0,07
<i>Screening</i> Grad 1												

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

Studie	Arm	Anzahl Studienteilnehmer (Safety-Population)	bester Status <i>post-Baseline</i> ^a									
			nicht vorhanden/ < Grad 1	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert	Grad 1	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert	Grad 2	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert	Grad 3+4	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert	fehlend	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert
	Ibrutinib	20	20	n. b.	0	n. b.	0	n. b.	0	n. b.	0	n. b.
	Ofatumumab	6	6		0		0		0		0	
<i>Screening Grad 2</i>												
	Ibrutinib	3	3	n. b.	0	n. b.	0	n. b.	0	n. b.	0	n. b.
	Ofatumumab	2	2		0		0		0		0	
<i>Screening fehlend</i>												
	Ibrutinib	6	6	4,33 (0,14 - 132,32); 0,40	0	n. b.	0	n. b.	0	n. b.	0	0,23 (0,01 - 7,05); 0,40
	Ofatumumab	5	4	1,24 (0,75 - 2,05); 0,41	0		0		0	1	0,29 (0,01 - 5,79); 0,41	-0,20 (-0,60 - 0,20); 0,32
				0,20 (-0,20 - 0,60); 0,32								
Total												
	Ibrutinib	195	194	5,22 (0,60 - 45,06); 0,13	0	n. b.	0	n. b.	0	n. b.	1	0,19 (0,02 - 1,66); 0,13
	Ofatumumab	191	186	1,02 (1,00 - 1,05);	0		0		0	5	0,20 (0,02 - 1,66);	

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

Studie	Arm	Anzahl Studienteilnehmer (Safety-Population)	bester Status <i>post-Baseline</i> ^a									
			nicht vorhanden/ < Grad 1	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert	Grad 1	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert	Grad 2	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert	Grad 3+4	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert	fehlend	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert
				0,10 0,02 (-0,00 - 0,05); 0,10								0,14 -0,02 (-0,05 - 0,00); 0,10
Anorexie												
<i>Screening</i> nicht vorhanden/Grad < 1												
	Ibrutinib	176	175	3,05 (0,31 - 29,63); 0,34 1,01 (0,99 - 1,03); 0,31	0	n. b.	0	n. b.	0	n. b.	1	0,24 (0,03 - 2,21); 0,21 0,25 (0,03 - 2,20); 0,21
	Ofatumumab	175	172	0,01 (-0,01 - 0,03); 0,31	0		0		0		4	-0,02 (-0,04 - 0,01); 0,17
<i>Screening</i> Grad 1												
	Ibrutinib	12	12	20,45 (0,93 - 449,11); 0,06 1,75 (0,99 - 3,09);	0	0,12 (0,01 - 2,85); 0,19 0,15 (0,01 - 2,86);	0	0,23 (0,01 - 6,25); 0,38 0,26 (0,01 - 5,65);	0	n. b.	0	0,23 (0,01 - 6,25); 0,38 0,26 (0,01 - 5,65);
	Ofatumumab	9	5		2		1		0		1	

Studie	Arm	Anzahl Studienteilnehmer (Safety-Population)	bester Status <i>post-Baseline</i> ^a									
			nicht vorhanden/ < Grad 1	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert	Grad 1	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert	Grad 2	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert	Grad 3+4	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert	fehlend	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert
				0,06 0,44 (0,12 - 0,77); 0,007		0,21 -0,22 (-0,51 - 0,07); 0,13		0,39 -0,11 (-0,36 - 0,13); 0,37				0,39 -0,11 (-0,36 - 0,13); 0,37
<i>Screening Grad 2</i>												
	Ibrutinib	1	1	n. b.	0	n. b.	0	n. b.	0	n. b.	0	n. b.
	Ofatumumab	2	2		0		0		0		0	
<i>Screening Grad 3+4</i>												
	Ibrutinib	0	0	n. b.	0	n. b.	0	n. b.	0	n. b.	0	n. b.
	Ofatumumab	0	0		0		0		0		0	
<i>Screening fehlend</i>												
	Ibrutinib	6	6	4,33 (0,14 - 132,32); 0,40 1,24 (0,75 - 2,05); 0,41	0	n. b.	0	n. b.	0	n. b.	0	0,23 (0,01 - 7,05); 0,40 0,29 (0,01 - 5,79); 0,41
	Ofatumumab	5	4	0,20 (-0,20 - 0,60); 0,32	0		0		0		1	-0,20 (-0,60 - 0,20); 0,32
Total												

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

Studie	Arm	Anzahl Studienteilnehmer (<i>Safety</i> -Population)	bester Status <i>post-Baseline</i> ^a									
			nicht vorhanden/ < Grad 1	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert	Grad 1	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert	Grad 2	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert	Grad 3+4	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert	fehlend	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert
	Ibrutinib	195	194	8,48 (1,05 - 68,47); 0,04	0	0,19 (0,01 - 4,06); 0,29	0	0,32 (0,01 - 8,02); 0,49	0	n. b.	1	0,19 (0,02 - 1,66); 0,13
	Ofatumumab	191	183	1,04 (1,01 - 1,07); 0,02	2	0,20 (0,01 - 4,05); 0,29	1	0,33 (0,01 - 7,97); 0,49	0		5	0,20 (0,02 - 1,66); 0,14
				0,04 (0,01 - 0,07); 0,02		-0,01 (-0,03 - 0,01); 0,24		-0,01 (-0,02 - 0,01); 0,47				-0,02 (-0,05 - 0,00); 0,10

a: Basierend auf dem niedrigsten während des Behandlungszeitraums erhobenen Wert.
n. b.: Nicht berechenbar; OR: *Odds Ratio*; RD: Risikodifferenz; RR: *Risk Ratio*
Quelle: [26]

Das Auftreten und der Schweregrad der krankheitsbezogenen Symptome *Gewichtsverlust*, *Fatigue*, *Fieber*, *Nachtschweiß*, *Bauchschmerzen* und *Anorexie* wurden beim *Screening* und während des Behandlungszeitraums dokumentiert. In Tabelle 4-36 ist der Schweregrad des Symptoms beim *Screening* und der beste Wert, der während des Behandlungszeitraums erhoben wurde angegeben.

Das Symptom *Gewichtsverlust* wurde für den Großteil der Studienteilnehmer in beiden Studienarmen beim *Screening* als nicht vorhanden/< Grad 1 eingestuft. Hier zeigten sich während des Studienverlaufs keine Änderungen.

Für das Symptom *Fatigue* wurde ein Großteil der Patienten beider Studienarme beim *Screening* in die Kategorie „nicht vorhanden/< Grad 1“ eingestuft und zeigte während der Therapiedauer keine Veränderung. Bei einer größeren Anzahl der Patienten, für die die Schwere des Symptoms beim *Screening* in Grad 1 eingestuft wurde, zeigte sich eine Verbesserung in die Kategorie „nicht vorhanden/< Grad 1“, wenn sie eine Ibrutinib-Therapie erhalten hatten als für Patienten des Ofatumumab-Arms [OR (95 %-KI): 2,45 (1,02 - 5,90); p = 0,05; RR (95 %-KI): 1,19 (1,00 - 1,42); p = 0,04; RD (95 %-KI): 0,14 (0,01 - 0,27); p = 0,04]. Studienteilnehmer, für die die Schwere des Symptoms beim *Screening* in Grad 2 eingestuft wurde zeigten während der Behandlungsdauer überwiegend verbesserte Werte, unabhängig davon, welche Therapie sie erhielten. Insgesamt hatten Studienteilnehmer des Ibrutinib-Arms während der Therapie eine zweifach höhere Chance, in die Kategorie „nicht vorhanden/< Grad 1“ eingestuft zu werden als Patienten des Ofatumumab-Arms [OR (95 %-KI): 2,05 (1,11 - 3,79); p = 0,02; RR (95 %-KI): 1,10 (1,01 - 1,19); p = 0,02; RD (95 %-KI): 0,08 (0,01 - 0,15); p = 0,02], während für die Patienten des Ofatumumab-Arms eine statistisch signifikant größere Chance bestand, Symptome vom Schweregrad zwei zu erleiden [OR (95 %-KI): 0,21 (0,04 - 0,98); p = 0,05; RR (95 %-KI): 0,22 (0,05 - 0,99); p = 0,05; RD (95 %-KI): -0,04 (-0,07 - 0,00); p = 0,03].

Das Symptom *Fieber* wurde bei einem Großteil der Studienteilnehmer beider Studienarme nicht oder nur in geringem Maß beobachtet („nicht vorhanden/< Grad 1“). Dies änderte sich auch während des Therapieverlaufs nicht. Eine geringe Anzahl an Patienten wurde beim *Screening* in die Kategorie 1 eingestuft (Ibrutinib-Arm: sieben Patienten, Ofatumumab-Arm: vier Patienten). Die vier Patienten des Ofatumumab-Arms zeigten als besten Status *post-Baseline* „nicht vorhanden/< Grad 1“, während der Schweregrad des Symptoms Fieber für die sieben Patienten des Ibrutinib-Arms nicht weiter erfasst wurde. Für das Symptom *Fieber* wurden weitere statistisch signifikante Werte ermittelt. Da es sich in diesen Fällen jedoch um eine sehr geringe Anzahl an Patienten handelt und zudem viele Werte nicht erfasst wurden, sind diese Ergebnisse wenig aussagekräftig.

Ein Großteil der Studienteilnehmer, die für das Symptom *Nachtschweiß* beim *Screening* in die Kategorie „nicht vorhanden/< Grad 1“ eingestuft wurden, zeigten in beiden Studienarmen keine Verschlechterung während der Therapie. Von den Patienten des Ibrutinib-Arms, die beim *Screening* in Grad 2 eingestuft wurden, zeigten 86 % während der Therapie eine deutliche Verbesserung des Symptoms in die Kategorie „nicht vorhanden/< Grad 1“. Von den Patienten des Ofatumumab-Arms zeigte sich diese Veränderung für 73 %.

Drei von 21 Patienten (14 %) des Ibrutinib-Arms, die beim *Screening* in Grad 2 eingestuft wurden, zeigten eine gleichbleibende Schwere des Symptoms Nachtschweiß während der Therapie, dies war auch für drei von 15 Patienten (20 %) der Ofatumumab-Gruppe der Fall. Während der gesamten Therapiedauer hatten die Patienten des Ibrutinib-Arms eine größere Chance, in die Kategorie „nicht vorhanden/< Grad 1“ eingeteilt zu werden als die Patienten des Kontroll-Arms [OR (95 %-KI): 3,49 (1,12 - 10,89); $p = 0,03$; RR (95 %-KI): 1,05 (1,01 - 1,10); $p = 0,02$; RD (95 %-KI): 0,05 (0,01 - 0,09); $p = 0,02$].

Für das Symptom *Bauchschmerzen* wurden während der Therapie im Vergleich zum *Screening* für beide Patientengruppen kaum Veränderungen festgestellt. Ein Großteil der Patienten beider Studienarme hatte kaum oder nur sehr leichte Symptome, nur ein geringer Anteil der Patienten zeigte Symptome der Schweregrade 1 und 2. Sämtliche dieser Patienten zeigten während der Therapie eine Verbesserung in die Kategorie „nicht vorhanden/< Grad 1“.

Auch für das Symptom *Anorexie* wurde der Schweregrad für den Großteil der Patienten beider Studienarme zum *Screening*-Zeitpunkt in die Kategorie „nicht vorhanden/< Grad 1“ eingestuft. Während des Therapieverlaufs wurde für den Großteil der Patienten weiterhin der beste Status *post-Baseline* als „nicht vorhanden/< Grad 1“ angegeben. Von den Patienten, die zum *Screening*-Zeitpunkt in die Kategorie 1 eingestuft wurden, zeigten sämtliche Patienten des Ibrutinib-Arms (12/12) eine Verbesserung während des Therapieverlaufs. Dies war im Ofatumumab-Arm nur für fünf von neun Patienten der Fall, zwei Patienten zeigten keine Verbesserung des Symptoms und ein Patient zeigte eine Verschlechterung in Grad 2. Insgesamt hatten Patienten eine größere Chance als bester Status *post-Baseline* für das Symptom *Anorexie* in die Kategorie „nicht vorhanden/< Grad 1“ eingestuft zu werden, wenn sie eine Ibrutinib-Therapie erhalten hatten [OR (95 %-KI): 8,48 (1,05 - 68,47); $p = 0,04$; RR (95 %-KI): 1,04 (1,01 - 1,07); $p = 0,02$; RD (95 %-KI): 0,04 (0,01 - 0,07); $p = 0,02$].

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Symptome *Fatigue*, *Nachtschweiß* und *Anorexie* in einem geringeren Schweregrad angegeben wurden, bzw. nicht mehr vorhanden waren, wenn die Patienten eine Ibrutinib-Therapie erhalten hatten. Die Chance, die krankheitsbezogenen Symptome *Fatigue*, *Nachtschweiß* und *Anorexie* in einem geringeren Ausmaß zu erleiden, war für Patienten des Ibrutinib-Arms größer als für die Patienten des Ofatumumab-Arms.

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

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

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

4.3.1.3.1.3 Lebensqualität – RCT

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

Tabelle 4-24: Operationalisierung von Lebensqualität

Studie	Operationalisierung
PCYC-1112-CA	<p>Erhebung zur <i>Baseline</i>, alle 4 Wo. bis Wo. 24; anschließend alle 12 Wo. bis Krankheitsprogression und bei Ende der Behandlung</p> <p><u>FACIT-Fatigue</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 13 Items zur Erhebung von Müdigkeit, Schwäche und Schwierigkeit zur Ausübung alltäglicher Aktivitäten aufgrund von Fatigue <p><u>EORTC QLQ-C30</u>: 30 Fragen, aufgeteilt auf</p> <ul style="list-style-type: none"> • fünf funktionale Skalen (physische Funktion, Rollenfunktion, emotionales Befinden, soziale Funktion, kognitive Funktion) • eine globale Skala (allgemeiner Gesundheitszustand) • drei multi-Item Symptomskalen (Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerz) • sechs single-Item Symptomskalen (Dyspnoe, Insomnie, Appetitlosigkeit, Obstipation, Diarrhoe, finanzielle Schwierigkeiten) <p><u>EQ-5D-5L</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • visuelle Analogskala • Berechnung eines <i>Utility Index Scores</i> mit deutschen Populationsgewichten auf Basis folgender 5 Dimensionen <ul style="list-style-type: none"> - Mobilität - Selbstversorgung - allgemeine Tätigkeiten - Schmerz - Angst <p><u>Minimal Clinically Important Differences (MCID)</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • FACIT-Fatigue: Verbesserung/Verschlechterung \geq vier Punkte zu jedem <i>post-Baseline</i> Assessment • EORTC QLQ-C30: Verbesserung/Verschlechterung \geq zehn Punkte zu jedem <i>post-Baseline</i> Assessment • EQ-5D-5L: Verbesserung/Verschlechterung \geq sieben Punkte zu jedem <i>post-Baseline</i> Assessment
MCID: <i>Minimal Clinically Important Difference</i> ; Wo.: Woche	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-A. 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-A.

Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Lebensqualität RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PCYC-1112-CA	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie PCYC-1112-CA wurde in offenem Design durchgeführt und die Daten zur Lebensqualität somit unverblindet erhoben. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Die Compliance-Rate ist definiert als Anzahl der erhaltenen Fragebögen dividiert durch die Anzahl der zu erwartenden Fragebögen der noch in der Studie befindlichen Studienteilnehmer. Die Compliance-Raten bezüglich der Erhebungsinstrumente FACIT-Fatigue, EORTC QLQ-C30 und EQ-5D-5L sind in Tabelle 4-26 dargestellt.

Tabelle 4-26: Compliance bei der Lebensqualitätserhebung

Studie	Woche	noch in der Studie verbleibende Anzahl Patienten		Compliance n (%)					
				FACIT-Fatigue		EORT QLQ-C30		EQ-5D-5L	
		Ibrutinib	Ofatumumab	Ibrutinib	Ofatumumab	Ibrutinib	Ofatumumab	Ibrutinib	Ofatumumab
PCYC-1112-CA	Baseline	195	191	165 (84,6)	152 (79,6)	166 (85,1)	149 (78,0)	165 (84,6)	147 (77,0)
	24	180	134	129 (71,7)	100 (74,6)	131 (72,8)	105 (78,4)	131 (72,8)	104 (77,6)
	60	9	2	7 (77,8)	0 (0)	7 (77,8)	1 (50,0)	7 (77,8)	1 (50,0)

Quelle: [27] Appendix 9.5, Table 8, 9, 10

Es ist zu beachten, dass die Anzahl der in der Studie verbleibenden Patienten und somit die Anzahl zu erwartender Fragebögen in beiden Armen sinkt. Die beobachteten Compliance-Raten sind überwiegend hoch.

Durch die unverblindete Erhebung kann ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit auf das Ergebnis und somit eine mögliche Verzerrung nicht ausgeschlossen werden. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *Lebensqualität* ist aus diesen Gründen als hoch eingestuft und mit einer mäßigen Ergebnissicherheit assoziiert.

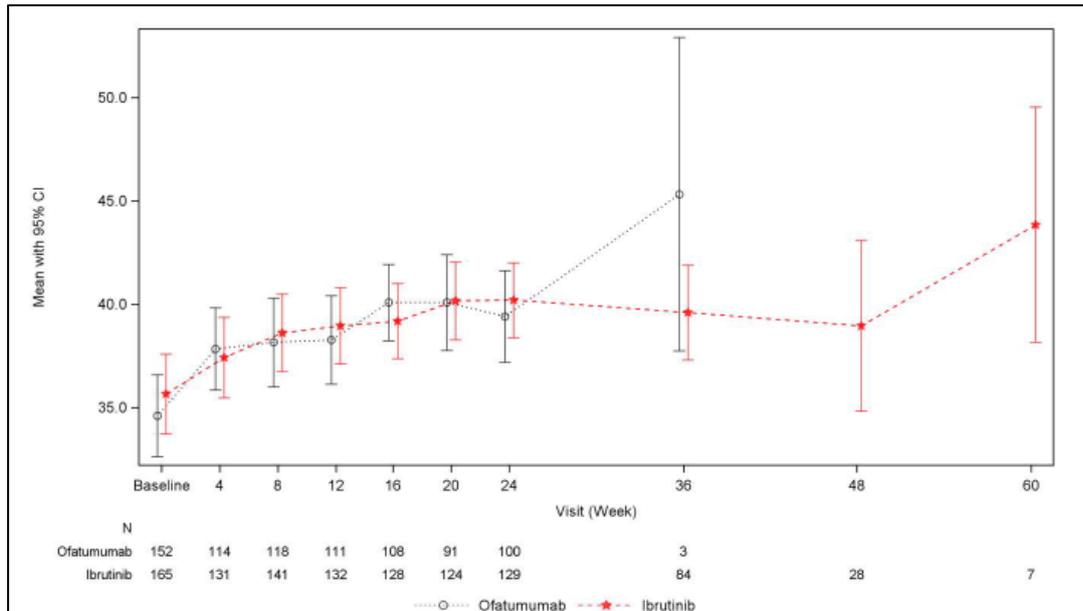
Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Lebensqualität für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

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

Tabelle 4-27: Ergebnisse für FACIT-Fatigue aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	FACIT-Fatigue	Ibrutinib				Ofatumumab				mittlere Differenz der Veränderung zur Baseline; (95 %-KI); p-Wert ^a
		Wert zur Baseline (n, MW, ± STD)	Wert zum Zyklus (n, MW, ± STD)	Anzahl analysierter Studienteilnehmer	Veränderung (MW, ± STD)	Wert zur Baseline (n, MW, ± STD)	Wert zum Zyklus (n, MW, ± STD)	Anzahl analysierter Studienteilnehmer	Veränderung (MW, ± STD)	
PCYC-1112-CA	Woche 24	115 35,56 13,14	129 40,2 10,38	115	5,1 9,86	85 37,16 11,04	100 39,4 11,19	85	2,9 9,50	-1,46 (-3,68 - 0,76); 0,1959
	Woche 60	7 41,57 7,70	7 43,9 6,15	7	2,3 5,82	0 n. a.	0 n. a.	0	n. a.	n. a.

a: Die Berechnung der mittleren Differenz der Veränderungen erfolgte anhand der *Mixed-Effect Model Repeated Measure*-Methode.
 MW: Mittelwert; STD: Standardabweichung
 Quelle: [27] Appendix 9.5, Table 11



Quelle: [27] Figure 1

Abbildung 6: Verlauf der FACIT-Fatigue-Skala über die Studiendauer

Die Lebensqualität wurde durch den FACIT-Fatigue-, den EORTC QLQ-C30- und den EQ-5D-5L zur *Baseline*, an Woche 24 und zum Studienende (Woche 60) erhoben. Da Studienteilnehmer des Kontroll-Arms nur bis zu 24 Wochen mit Ofatumumab behandelt wurden, war eine Berechnung der mittleren Differenz der Veränderungen der zwei Gruppen im Vergleich zur *Baseline* somit nur zur Woche 24 möglich.

Studienteilnehmer, die mit Ibrutinib behandelt wurden, zeigten bezogen auf den FACIT-Fatigue-Fragebogen einen stärkeren Rückgang der Fatigue als jene der Kontroll-Gruppe. Der Unterschied zwischen den Gruppen war statistisch nicht signifikant. In der Ibrutinib-Gruppe war bis zur Woche 60 im Vergleich zur *Baseline* ebenfalls eine Reduktion der Fatigue zu beobachten. (Tabelle 4-27). Der Verlauf der Werte für FACIT-Fatigue über die Studiendauer sind in Abbildung 6 dargestellt.

Tabelle 4-28: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	EORTC QLQ-C30	Ibrutinib				Ofatumumab				mittlere Differenz der Veränderung zur Baseline; (95 %-KI); p-Wert ^a
		Wert zur Baseline (n, MW, ± STD)	Wert zum Zyklus (n, MW, ± STD)	Anzahl analysierter Studienteilnehmer	Veränderung (MW, ± STD)	Wert zur Baseline (n, MW, ± STD)	Wert zum Zyklus (n, MW, ± STD)	Anzahl analysierter Studienteilnehmer	Veränderung (MW, ± STD)	
PCYC-1112-CA	Woche 24									
	allgemeiner Gesundheitszustand	116 59,84 24,95	130 68,5 21,32	116	9,2 24,11	87 65,23 22,27	105 69,4 22,22	87	5,4 21,38	-2,18 (-7,31 - 2,94); 0,4012
	Rollenfunktion	117 72,65 31,06	131 75,7 26,89	117	4,1 28,27	87 73,18 29,68	105 76,2 28,20	87	5,4 26,47	0,49 (-5,63 - 6,61); 0,8749
	emotionales Befinden	117 76,99 21,21	131 78,8 23,96	117	2,4 19,51	87 79,89 19,25	105 81,0 22,24	87	2,8 16,36	-0,30 (-4,91 - 4,32); 0,8997
	physische Funktion	116 75,63 23,79	131 80,7 20,57	116	6,3 18,16	87 81,76 20,09	105 82,1 20,22	87	1,5 15,73	-2,21 (-6,11 - 1,69); 0,2646
	kognitive Funktion	117 82,19 21,41	130 81,9 21,06	117	0,4 16,15	87 86,02 20,15	105 82,4 20,78	87	-3,1 16,96	-3,06 (-7,02 - 0,91); 0,1306
	soziale Funktion	117 73,79 28,31	131 80,4 25,02	117	8,0 24,91	87 76,05 26,74	105 82,4 21,54	87	7,7 20,30	0,30 (-4,73 - 5,33); 0,9064
	Fatigue	117 35,61 27,89	131 28,5 24,70	117	-8,3 22,80	87 30,52 24,97	105 28,0 24,95	87	-3,7 22,65	2,05 (-3,19 - 7,29); 0,4415
Übelkeit und Erbrechen	117 4,27	131 6,2	117	0,7 13,38	87 4,60	105 3,5	87	-1,5 10,05	-1,48 (-4,27 - 1,30);	

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

Studie	EORTC QLQ-C30	Ibrutinib				Ofatumumab				mittlere Differenz der Veränderung zur Baseline; (95 %-KI); p-Wert ^a
		Wert zur Baseline (n, MW, ± STD)	Wert zum Zyklus (n, MW, ± STD)	Anzahl analysierter Studienteilnehmer	Veränderung (MW, ± STD)	Wert zur Baseline (n, MW, ± STD)	Wert zum Zyklus (n, MW, ± STD)	Anzahl analysierter Studienteilnehmer	Veränderung (MW, ± STD)	
		12,60	15,79			8,69	8,55			0,2953
	Schmerz	117 1,65 0,90	131 18,6 26,20	117	-1,0 23,60	87 1,53 0,79	105 16,3 24,78	87	0,4 22,73	-0,01 (-0,20 - 0,17); 0,8703
	Dyspnoe	117 26,50 29,54	131 15,8 22,77	117	-11,1 26,62	87 22,61 27,13	105 15,6 24,49	87	-8,4 26,52	1,51 (-4,02-7,04); 0,5916
	Insomnie	117 26,21 31,51	131 21,9 29,75	117	-5,4 27,67	87 28,35 27,62	105 22,2 26,82	87	-6,1 24,13	1,83 (-4,24 - 7,90); 0,5527
	Appetitlosigkeit	117 16,81 24,61	131 10,2 22,61	117	-8,0 26,86	87 22,22 29,05	105 9,8 18,45	87	-12,6 27,01	-0,50 (-5,49 - 4,50); 0,8452
	Obstipation	117 11,97 23,76	131 8,7 22,49	117	-4,8 25,62	87 8,05 18,30	105 7,9 18,79	87	1,1 21,83	3,76 (-1,24 - 8,77); 0,1397
	Diarrhoe	117 9,12 19,39	131 15,3 27,51	117	5,7 29,13	87 10,34 22,34	105 11,1 22,96	87	-0,4 18,67	-4,77 (-10,95 - 1,40); 0,1292
	finanzielle Schwierigkeiten	117 20,23 30,31	131 18,3 27,18	117	-3,1 25,14	87 15,33 28,67	105 15,9 26,59	87	-0,8 22,72	2,32 (-3,15 - 7,78); 0,4046
Woche 60										
	allgemeiner Gesundheitszustand	7 60,71	7 76,2	7	15,5 26,54	1 75,00	1 83,3	1	8,3 -	n. a.

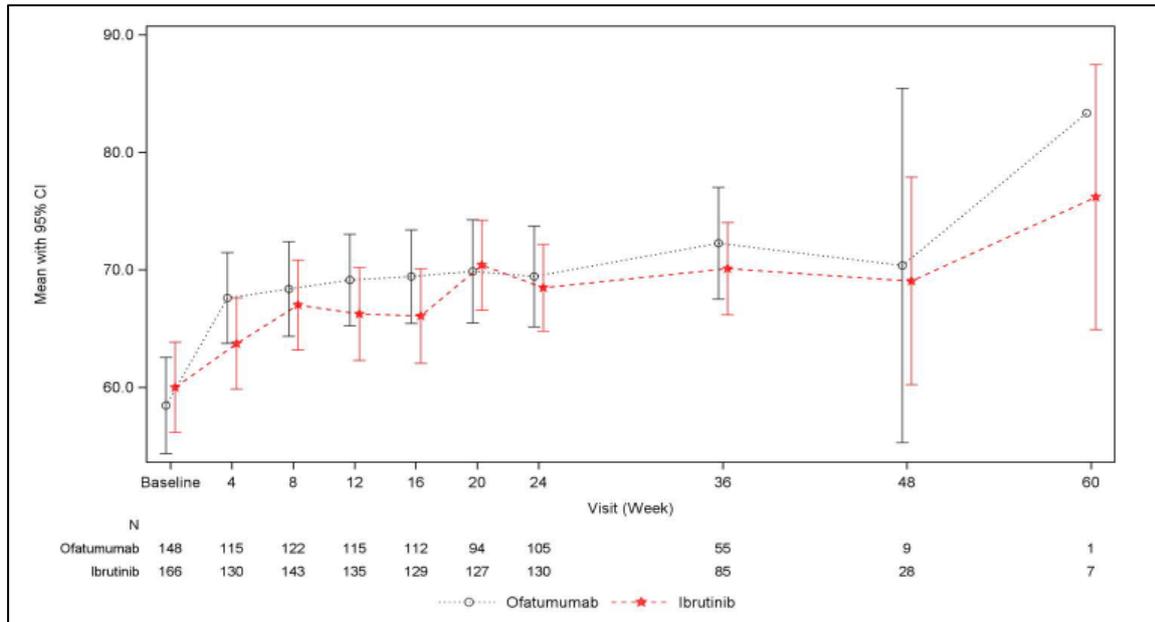
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	EORTC QLQ-C30	Ibrutinib				Ofatumumab				mittlere Differenz der Veränderung zur Baseline; (95 %-KI); p-Wert ^a
		Wert zur Baseline (n, MW, ± STD)	Wert zum Zyklus (n, MW, ± STD)	Anzahl analysierter Studienteilnehmer	Veränderung (MW, ± STD)	Wert zur Baseline (n, MW, ± STD)	Wert zum Zyklus (n, MW, ± STD)	Anzahl analysierter Studienteilnehmer	Veränderung (MW, ± STD)	
		22,93	12,20			-	-			
	Rollenfunktion	7 85,71 15,00	7 88,1 15,85	7	2,4 20,25	1 100 n. a.	1 100 n. a.	1	0,0 -	n. a.
	emotionales Befinden	7 78,57 15,85	7 82,1 20,65	7	3,6 9,45	1 66,67 n. a.	1 66,7 n. a.	1	0,0 -	n. a.
	physische Funktion	7 97,14 3,56	7 92,4 11,17	7	-4,8 13,17	1 100 n. a.	1 100 n. a.	1	0,0 -	n. a.
	kognitive Funktion	7 92,86 13,11	7 88,1 8,13	7	-4,8 12,60	1 100 n. a.	1 83,3 n. a.	1	-16,7 -	n. a.
	soziale Funktion	7 83,33 19,25	7 88,1 15,85	7	4,8 24,93	1 83,33 n. a.	1 66,7 -	1	-16,7 -	n. a.
	Fatigue	7 19,05 15,33	7 20,6 13,50	7	1,6 16,27	1 33,33 n. a.	1 33,3 n. a.	1	0,0 -	n. a.
	Übelkeit und Erbrechen	7 2,38 6,30	7 2,4 6,30	7	0,0 9,62	1 0,0 n. a.	1 0,0 n. a.	1	0,0 -	n. a.
	Schmerz	7 1,43 1,13	7 14,3 15,00	7	2,4 26,23	1 2,0 n. a.	1 33,3 n. a.	1	0,0 -	n. a.

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

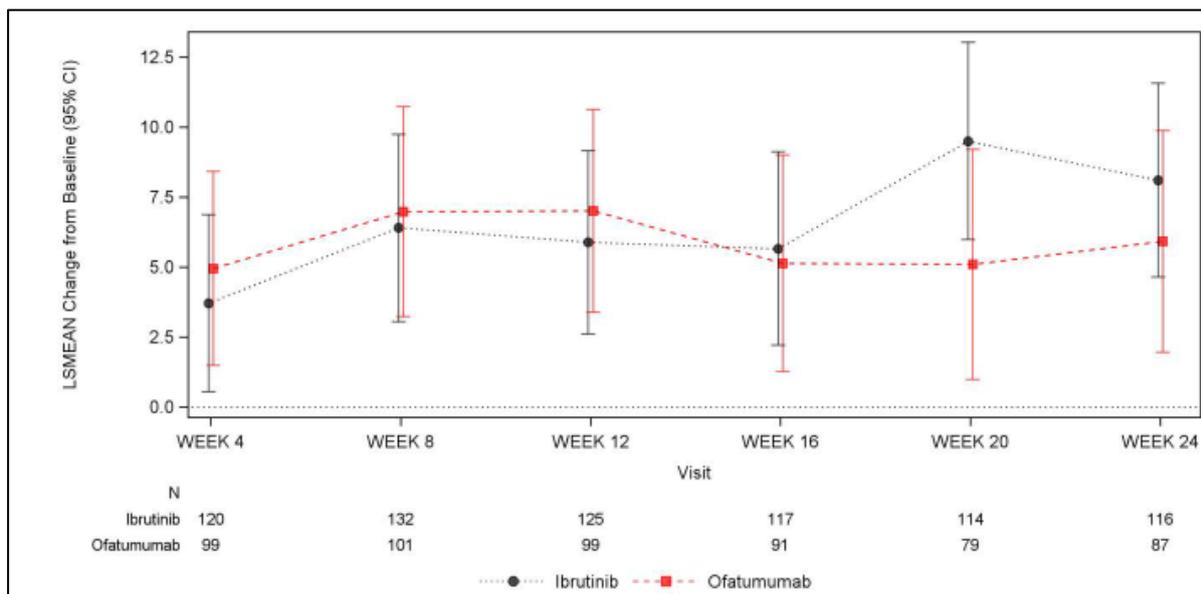
Studie	EORTC QLQ-C30	Ibrutinib				Ofatumumab				mittlere Differenz der Veränderung zur Baseline; (95 %-KI); p-Wert ^a
		Wert zur Baseline (n, MW, ± STD)	Wert zum Zyklus (n, MW, ± STD)	Anzahl analysierter Studienteilnehmer	Veränderung (MW, ± STD)	Wert zur Baseline (n, MW, ± STD)	Wert zum Zyklus (n, MW, ± STD)	Anzahl analysierter Studienteilnehmer	Veränderung (MW, ± STD)	
	Dyspnoe	7 4,76 12,60	7 14,3 26,23	7	9,5 25,20	1 0,0 n. a.	1 0,0 n. a.	1	0,0 -	n. a.
	Insomnie	7 33,33 27,22	7 19,0 17,82	7	-14,3 17,82	1 0,0 n. a.	1 33,3 n. a.	1	33,3 -	n. a.
	Appetitlosigkeit	7 9,52 16,27	7 4,8 12,60	7	-4,8 12,60	1 66,67 n. a.	1 33,3 n. a.	1	-33,3 -	n. a.
	Obstipation	7 23,81 37,09	7 33,3 38,49	7	9,5 31,71	1 0,0 n. a.	1 33,3 n. a.	1	33,3 -	n. a.
	Diarrhoe	7 4,76 12,60	7 4,8 12,60	7	0,0 0,00	1 33,33 n. a.	1 33,3 n. a.	1	0,0 -	n. a.
	finanzielle Schwierigkeiten	7 28,57 40,50	7 23,8 37,09	7	-4,8 23,00	1 33,33 n. a.	1 33,3 n. a.	1	0,0 -	n. a.

a: Die Berechnung der mittleren Differenz der Veränderungen erfolgte anhand der *Mixed-Effect Model Repeated Measure*-Methode.
MW: Mittelwert; STD: Standardabweichung
Quelle: [27] Appendix 9.5, Table 14, Table 26, Table 27, Attachment 3



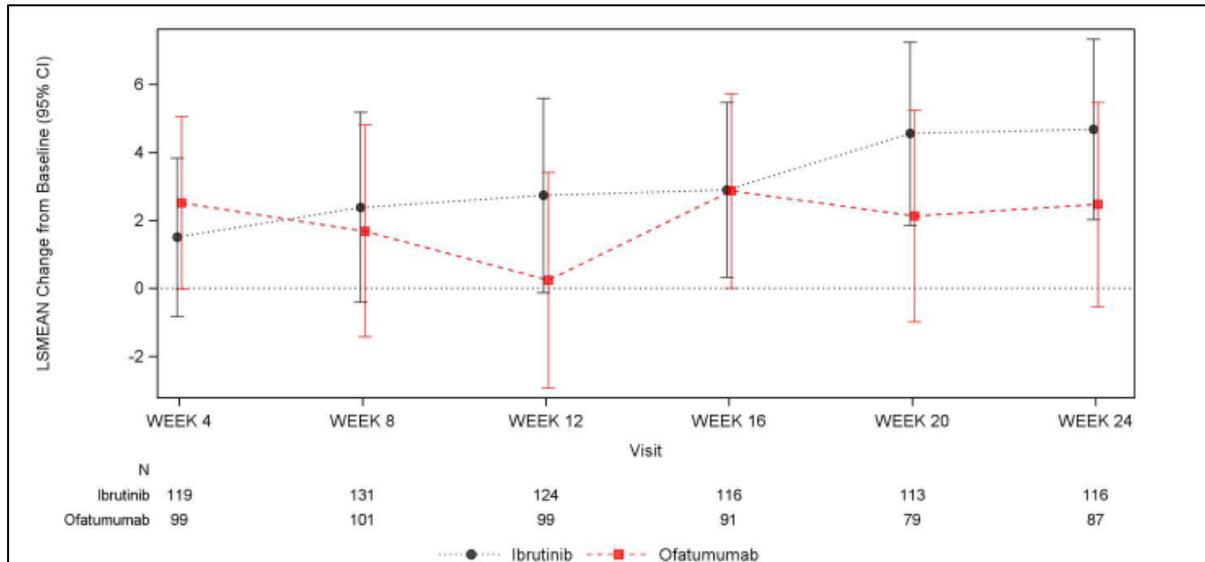
Quelle: [27] Figure 2

Abbildung 7: Verlauf des EORTC Allgemeiner Gesundheitszustand über die Studiendauer



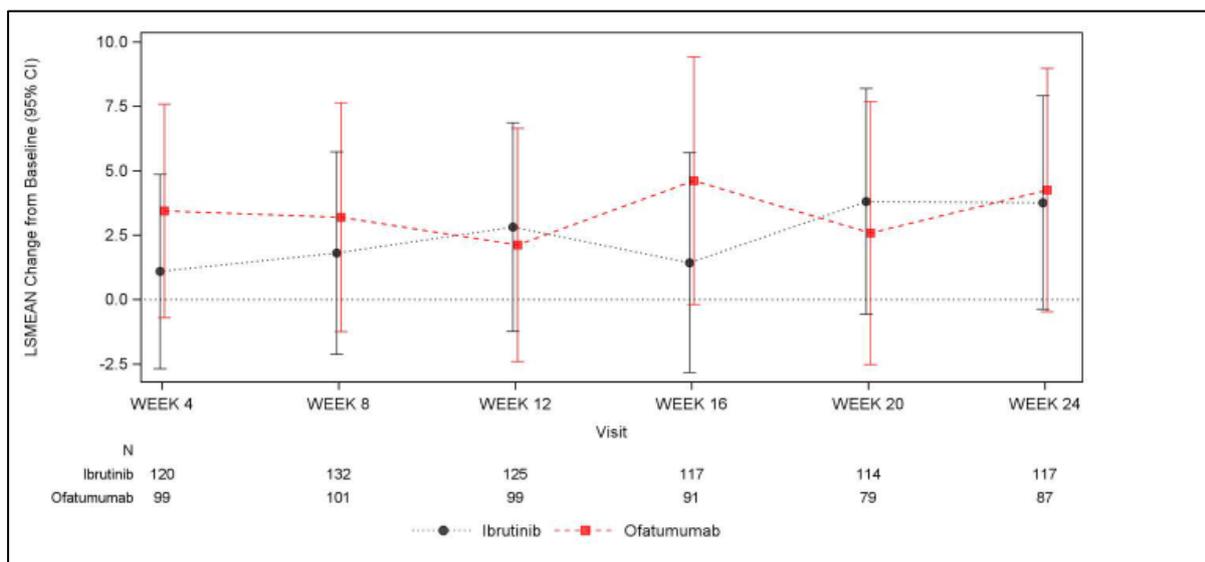
Quelle: [27] Figure 3

Abbildung 8: Mittlere Veränderung des Allgemeinen Gesundheitszustandes zur Baseline



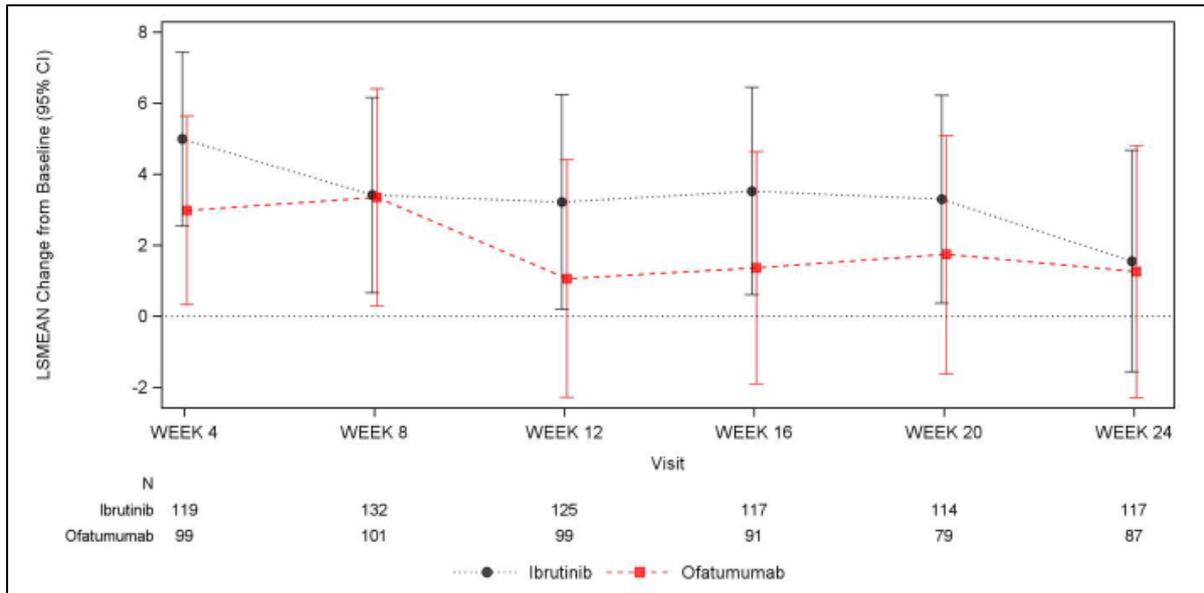
Quelle: [27] Figure 4

Abbildung 9: Mittlere Veränderung der EORTC Physischen Funktion zur Baseline



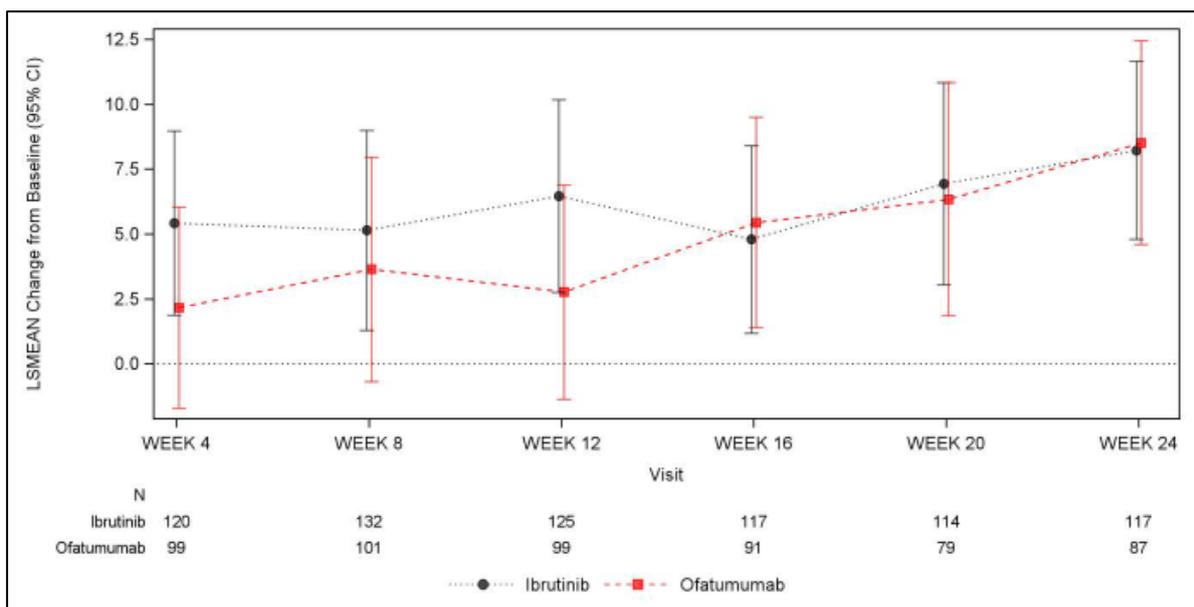
Quelle: [27] Figure 5

Abbildung 10: Mittlere Veränderung der EORTC Rollenfunktion zur Baseline über die Studiendauer



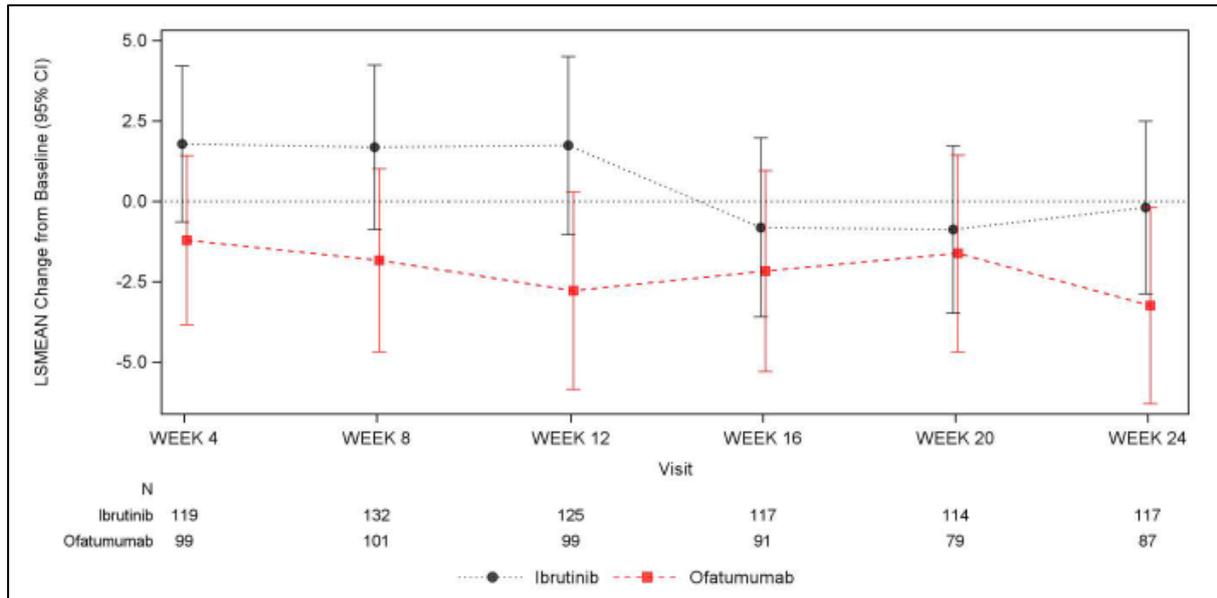
Quelle: [27] Figure 6

Abbildung 11: Mittlere Veränderung des emotionalen Empfindens zur Baseline über die Studiendauer



Quelle: [27] Figure 7

Abbildung 12: Mittlere Veränderung der sozialen Funktion zur Baseline über die Studiendauer



Quelle: [27] Figure 8

Abbildung 13: Mittlere Veränderung der kognitiven Funktion zur Baseline über die Studiendauer

Teilnehmer der Interventions-Gruppe hatten eine stärkere Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustandes als jene des Kontroll-Arms. Bezogen auf die Funktionsskalen zeigten sich für Physische, Soziale und Kognitive Funktion in der Interventions-Gruppe gegenüber dem Vergleichs-Arm bessere bzw. für die Rollenfunktion leicht niedrigere Werte. Das emotionale Empfinden war in beiden Gruppen vergleichbar.

Die Ergebnisse der Symptomskalen für Woche 24 waren heterogen und z. T. zugunsten von Ibrutinib (Fatigue, Schmerz, Dyspnoe, Obstipation, finanzielle Schwierigkeiten) bzw. zugunsten von Ofatumumab (Übelkeit und Erbrechen, Insomnie, Appetitlosigkeit, Diarrhoe). Sämtliche Unterschiede zwischen den Gruppen (mittlere Differenzen der Veränderung zur *Baseline*) waren statistisch nicht signifikant

Im weiteren Studienverlauf bis zur Woche 60 wurde für die Interventions-Gruppe eine Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustandes der Rollenfunktion, des emotionalen Empfindens, der Sozialen Funktion und den Symptomskalen Fatigue, Schmerz, Dyspnoe und Obstipation im Vergleich zur *Baseline* beobachtet. Die Werte für Insomnie, Appetitlosigkeit, und Finanzielle Schwierigkeiten waren zur Woche 60 gegenüber *Baseline* verschlechtert und die Ergebnisse für Diarrhoe und Übelkeit und Erbrechen gegenüber *Baseline* unverändert. (Tabelle 4-28). Der Verlauf des Allgemeinen Gesundheitszustandes über die Studiendauer, die mittlere Veränderung des Allgemeinen Gesundheitszustandes/Physische Funktion/Rollenfunktion/emotionalen Empfindens der sozialen Funktion/kognitiven Funktion im Vergleich zur *Baseline* sind in Abbildung 9, Abbildung 10, Abbildung 11, Abbildung 12 und Abbildung 13 dargestellt.

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

Tabelle 4-29: Ergebnisse für EQ-5D-5L aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	EQ-5D-5L	Ibrutinib				Ofatumumab				mittlere Differenz der Veränderung zur Baseline; (95 %-KI); p-Wert ^a
		Wert zur Baseline (n, MW, ± STD)	Wert zum Zyklus (n, MW, ± STD)	Anzahl analysierter Studienteilnehmer	Veränderung (MW, ± STD)	Wert zur Baseline (n, MW, ± STD)	Wert zum Zyklus (n, MW, ± STD)	Anzahl analysierter Studienteilnehmer	Veränderung (MW, ± STD)	
visuelle Analogskala										
PCYC-1112-CA	Woche 24	117 65,80 21,47	131 74,7 18,74	117	9,3 20,81	86 70,80 18,47	104 74,6 20,25	86	4,9 16,43	-3,27 (-7,66 - 1,12); 0,1432
	Woche 60	7 78,43 14,46	7 87,3 9,01	7	8,9 12,72	1 86,00 n. a.	1 84,0 n. a.	1	-2,0 n. a.	n. a.
Utility Score										
PCYC-1112-CA	Woche 24	117 0,87 0,17	131 0,88 0,16	117	0,03 0,15	86 0,90 0,14	104 0,89 0,13	86	-0,01 0,13	-0,02 (-0,05 - 0,01); 0,1808
	Woche 60	7 0,96 0,07	7 0,89 0,10	7	-0,07 0,09	1 1,00 n. a.	1 0,91 n. a.	1	-0,09 n. a.	n. a.
a: Die Berechnung der mittleren Differenz der Veränderungen erfolgte anhand der <i>Mixed-Effect Model Repeated Measure</i> -Methode. MW: Mittelwert; n. a: Nicht anwendbar; STD: Standardabweichung Quelle: [27] Appendix 9.5, Table 28										

Für den Fragebogen EQ-5D-5L wurde zu beiden Erhebungszeitpunkten in der visuellen Analogskala und im *Utility Score* ein positiver Trend zugunsten von Ibrutinib dokumentiert.

Für den Fragebogen EQ-5D-5L wurde in Woche 24 eine stärkere Verbesserung der Werte für die visuelle Analogskala und den *Utility Score* im Ibrutinib-Arm als in der Kontroll-Gruppe dokumentiert. Für die visuelle Analogskala konnte im Vergleich zur *Baseline* auch in Woche 60 eine deutliche Steigerung der Werte für die Ibrutinib-Gruppe erreicht werden, während die Werte des *Utility Score* im Vergleich zur *Baseline* nahezu unverändert blieben. Mittlere Differenz der Veränderung zur *Baseline* kann für diesen Zeitpunkt nicht angegeben werden.

Alle Unterschiede zwischen den Gruppen (mittlere Differenzen der Veränderung zur *Baseline*) waren statistisch nicht signifikant. (Tabelle 4-29)

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

Tabelle 4-30: Ergebnisse für *Clinically Meaningful Change* (FACIT-Fatigue, EORTC QLQ-C30, EQ-5D-5L) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie PCYC-1112-CA	Arm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (ITT)	Verbesserung				Verschlechterung			
			n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^c	Wochen, median ^a	HR (95 %-KI); p-Wert ^b	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^c	Wochen, median ^a	HR (95 %-KI); p-Wert ^b
FACIT-Fatigue										
	Ibrutinib	195	103 (52,8)	1,81 (1,21 - 2,70); 0,004	8,6		67 (34,4)	1,38 (0,89 - 2,12); 0,15	37,3	
	Ofatumumab	196	75 (38,3)	1,38 (1,11 - 1,72); 0,004 0,15 (0,05 - 0,24); 0,003	12,9	1,216 (0,896 - 1,649); 0,2082	54 (27,6)	1,25 (0,93 - 1,68); 0,15 0,07 (-0,02 - 0,16); 0,14	n. e.	0,934 (0,647 - 1,349) 0,7167
EORTC QLQ-C30										
allgemeiner Gesundheitszustand	Ibrutinib	195	90 (46,2)	1,30 (0,87 - 1,94); 0,20	15,3		60 (30,8)	1,79 (1,12 - 2,85); 0,01	59,3	
	Ofatumumab	196	78 (39,8)	1,16 (0,92 - 1,46); 0,21 0,06 (-0,03 - 0,16); 0,20	15,4	1,012 (0,745 - 1,374); 0,9406	53 (27,0)	1,55 (1,09 - 2,20); 0,01 0,11 (0,02 - 0,19); 0,01	36,1	0,886 (0,611 - 1,285); 0,5239

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

Studie PCYC-1112-CA	Arm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (ITT)	Verbesserung				Verschlechterung			
			n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^c	Wochen, median ^a	HR (95 %-KI); p-Wert ^b	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^c	Wochen, median ^a	HR (95 %-KI); p-Wert ^b
Rollenfunktion	Ibrutinib	195	-	-	-	-	81 (41,5)	2,13 (1,39 - 3,28); 0,0006/	22,0	1,455 (1,018 - 2,080); 0,0385
	Ofatumumab	196	-	-	-	-	49 (25,0)	1,66 (1,24 - 2,23); 0,0007 0,17 (0,07 - 0,26); 0,0004	n. e.	
emotionales Empfinden	Ibrutinib	195	-	-	-	-	45 (23,1)	1,17 (0,72 - 1,89); 0,52	n. e.	0,890 (0,580 - 1,366); 0,5951
	Ofatumumab	196	-	-	-	-	40 (20,4)	1,13 (0,78 - 1,65); 0,52 0,03 (-0,06 - 0,11); 0,52	n. e.	
physische Funktion	Ibrutinib	195	-	-	-	-	52 (26,7)	1,22 (0,77 - 1,93); 0,40	59,3	0,967 (0,646 - 1,447); 0,8710
	Ofatumumab	196	-	-	-	-	45 (23,0)	1,16 (0,82 - 1,64); 0,40 0,04 (-0,05 -	n. e.	

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

Studie PCYC-1112-CA	Arm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (ITT)	Verbesserung				Verschlechterung			
			n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^c	Wochen, median ^a	HR (95 %-KI); p-Wert ^b	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^c	Wochen, median ^a	HR (95 %-KI); p-Wert ^b
							0,12); 0,40			
kognitive Funktion	Ibrutinib	195	62 (31,8)	1,88 (1,18 - 2,98); 0,008	n. e.	1,391 (0,930 - 2,082); 0,1067	65 (33,3)	0,88 (0,58 - 1,34); 0,55	n. e.	0,646 (0,459 - 0,909); 0,0114
	Ofatumumab	196	39 (19,9)	1,60 (1,13 - 2,26); 0,008 0,12 (0,03 - 0,20); 0,007	n. e.		71 (36,2)	0,92 (0,70 - 1,21); 0,55 -0,03 (-0,12 - 0,07); 0,55	16,1	
soziale Funktion	Ibrutinib	195	-	-	-	-	66 (33,8)	0,90 (0,59 - 1,37); 0,62	47,7	1,146 (0,790 - 1,664); 0,4727
	Ofatumumab	196	-	-	-		49 (25,0)	0,93 (0,71 - 1,22); 0,62 -0,02 (-0,12 - 0,07); 0,62	n. e.	

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

Studie PCYC-1112-CA	Arm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (ITT)	Verbesserung				Verschlechterung			
			n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^c	Wochen, median ^a	HR (95 %-KI); p-Wert ^b	n (%)	OR/RR/RD (95 %-KI); p-Wert ^c	Wochen, median ^a	HR (95 %-KI); p-Wert ^b
EQ-5D-5L										
VAS	Ibrutinib	195	105 (53,8)	1,62 (1,09 - 2,42); 0,02	8,1	1,142 (0,853 - 1,528); 0,3714	-	-	-	-
	Ofatumumab	196	82 (41,8)	1,29 (1,04 - 1,59); 0,02 0,12 (0,02 - 0,22); 0,02	10,1		-	-	-	
UIS	Ibrutinib	195	78 (40,0)	1,28 (0,85 - 1,94); 0,23	19,7	0,933 (0,670 - 1,300); 0,6838	-	-	-	-
	Ofatumumab	196	67 (34,2)	1,17 (0,90 - 1,52); 0,24 0,06 (-0,04 - 0,15); 0,23	15,9		-	-	-	
<p>a: 50 % Perzentil; die Zeit bis zur Verbesserung/Verschlechterung umfasst den Zeitraum von der Randomisierung bis zur ersten beobachteten Verbesserung. Studienteilnehmer die keine Verbesserung/Verschlechterung erfahren haben, werden zum dem letzten Zeitpunkt zensiert, an dem keine Verbesserung/Verschlechterung dokumentiert wurde.</p> <p>b: p-Wert basierend auf stratifiziertem Log Rank-Test.</p> <p>c: Berechnung auf Grundlage aggregierter Daten mit dem Review Manager 5.3.</p> <p>-: Keine klinisch relevante Veränderung</p> <p>HR: Hazard Ratio; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Risk Ratio; UIS: Utility Index Score; VAS: Visuelle Analogskala</p> <p>Quelle: [27] Appendix 9.5, Table 12, 16, 17, 23, 24, 25; Attachment 4-6</p>										

In beiden Gruppen wurde die Anzahl Studienteilnehmer ermittelt, für die eine klinisch relevante Verbesserung/Verschlechterung der Lebensqualität dokumentiert war. Die hierbei zugrunde gelegten Schwellenwerte der MCID waren für den FACIT-Fatigue vier Punkte, für die Skalen des EORTC QLQ-C30 zehn Punkte und für den EQ-5D-5L sieben Punkte.

Die Ergebnisse waren ebenfalls heterogen. Studienteilnehmer, die Ibrutinib erhielten, hatten gegenüber der Kontroll-Gruppe statistisch weniger Fatigue und eine verbesserte kognitive Funktion, sowie bessere Ergebnisse bezogen auf die visuelle Analogskala des EQ-5D-5L. Diese Unterschiede waren statistisch signifikant. Zudem wurde ein Trend zu einem verbesserten Allgemeinzustand und einer Verbesserung im *Utility Score* Index des EQ-5D-5L beobachtet. Im Ibrutinib-Arm hatten weniger Studienteilnehmer eine Verschlechterung der sozialen Funktion und der kognitiven Funktion als Teilnehmer, die mit Ofatumumab therapiert wurden. Die Differenz war statistisch nicht signifikant (Tabelle 4-30).

Gleichzeitig hatten im Interventions-Arm statistisch signifikant mehr Studienteilnehmer eine klinisch relevante Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustandes und eine verschlechterte Rollenfunktion als jene Teilnehmer der Kontroll-Gruppe. Es wurde ein Trend zu einer Verminderung der Physischen Funktion sowie des emotionalen Empfindens zugunsten der Kontroll-Gruppe beobachtet (Tabelle 4-30).

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

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

4.3.1.3.1.4 Nebenwirkungen – RCT

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

Tabelle 4-31: Operationalisierung von Nebenwirkungen

Studie	Operationalisierung
PCYC-1112-CA	<p>Klassifizierung der unerwünschten Ereignisse durch den Prüfarzt nach den NCI CTCAE-Kriterien v4.0 und Kodierung gemäß der <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> (MedDRA) Version 16.1</p> <p><u>Übersicht über unerwünschte Ereignisse:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • jegliches UE • jegliches SUE • UE, die zum Therapieabbruch führten • UE, die zum Tod führten • jegliches UE \geq CTC-Grad 3 <p><u>unerwünschte Ereignisse \geq CTC-Grad 3 mit einer Häufigkeit \geq 5 %:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Neutropenie • Pneumonie • Thrombozytopenie • Anämie <p><u>schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit einer Häufigkeit $>$ 5 %:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pneumonie <p><u>unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • schwere Blutung • intrakranielle Blutung
<p>NCI CTCAE: <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria of Adverse Events</i>; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-A. 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-A.

Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Nebenwirkungen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PCYC-1112-CA	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Daten der unerwünschten Ereignisse wurden unverblindet von den behandelnden Prüfarzten anhand der NCI CTCAE-Kriterien klassifiziert und gemäß der *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA) kodiert. Die Analyse der Daten erfolgte auf Grundlage der *Safety*-Population, die sich nicht maßgeblich von der ITT-Population unterscheidet (Ibrutinib-Arm: n = 195 (100 %), Ofatumumab-Arm: n = 191 (97,4 %)). Ein Abgleich des Studienprotokolls, Studienberichts und Angaben auf clinicaltrials.gov ergab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Durch das offene Studiendesign kann ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit und eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden. Aus diesen Gründen ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *Nebenwirkungen* als hoch anzusehen und ist mit einer mäßigen Ergebnis-sicherheit assoziiert.

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

Im Folgenden werden eine Übersicht der unerwünschten Ereignisse und alle unerwünschten Ereignisse dargestellt, die bezogen auf den Schweregrad \geq Grad 3 mit einer Häufigkeit von mindestens 5 % beobachtet wurde. Zusätzlich werden unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse und krankheitsbezogene Symptome berichtet.

Tabelle 4-33: Übersicht über unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Arm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (<i>Safety</i> -Population)	UE n (%)	OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert
jegliches UE						
PCYC-1112-CA	Ibrutinib	195	194 (99,5)	4,15 (0,46 - 37,47); 0,102	1,02 (0,99 - 1,04); 0,087	0,02 (-0,01 - 0,04); 0,086
	Ofatumumab	191	187 (97,9)			
jegliches SUE						
PCYC-1112-CA	Ibrutinib	195	81 (41,5)	1,63 (1,07 - 2,48); 0,011	1,37 (1,04 - 1,8); 0,012	0,11 (0,02 - 0,21); 0,011
	Ofatumumab	191	58 (30,4)			

Studie	Arm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (Safety-Population)	UE n (%)	OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert
UE, die zum Therapieabbruch führten						
PCYC-1112-CA	Ibrutinib	195	16 (8,2)	0,98 (0,47 - 2,02); 0,524	0,98 (0,5 - 1,9); 0,524	0,00 (-0,06 - 0,05); 0,524
	Ofatumumab	191	16 (8,4)			
UE, die zum Tod führten						
PCYC-1112-CA	Ibrutinib	195	12 (6,2)	0,72 (0,33 - 1,56); 0,799	0,73 (0,36 - 1,51); 0,799	0,02 (-0,07 - 0,03); 0,8
	Ofatumumab	191	16 (8,4)			
jegliches UE ≥ CTC-Grad 3						
PCYC-1112-CA	Ibrutinib	195	111 (56,9)	1,48 (0,99 - 2,22); 0,027	1,21 (1 - 1,47); 0,028	0,10 (0 - 0,2); 0,026
	Ofatumumab	191	90 (47,1)			
CTC: <i>Common Terminology Criteria</i> ; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RD: <i>Risikodifferenz</i> ; RR: <i>Risk Ratio</i> ; SUE: <i>Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</i> ; UE: <i>Unerwünschtes Ereignis</i>						
Quelle: [20] Table 18						

Tabelle 4-34: Detaildarstellung der nach Häufigkeit ($\geq 5\%$) ausgewählten unerwünschten Ereignisse nach der Klassifikation Preferred Term (PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Arm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (Safety-Population)	UE n (%)	OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert
UE ≥ CTC-Grad 3						
Neutropenie						
PCYC-1112-CA	Ibrutinib	195	32 (16,4)	1,25 (0,71 - 2,18) 0,221	1,21 (0,75 - 1,94); 0,221	0,03 (-0,04 - 0,1); 0,221
	Ofatumumab	191	26 (13,6)			
Pneumonie						
PCYC-1112-CA	Ibrutinib	195	13 (6,7)	1,44 (0,6 - 3,46); 0,205	1,41 (0,62 - 3,23); 0,205	0,02 (-0,03 - 0,07); 0,203
	Ofatumumab	191	9 (4,7)			

Studie	Arm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (Safety-Population)	UE n (%)	OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert
Thrombozytopenie						
PCYC-1112-CA	Ibrutinib	195	11 (5,6)	1,37 (0,54 - 3,48); 0,256	1,35 (0,55 - 3,28); 0,256	0,01 (-0,03 - 0,06); 0,254
	Ofatumumab	191	8 (4,2)			
Anämie						
PCYC-1112-CA	Ibrutinib	195	9 (4,6)	0,57 (0,24 - 1,33); 0,904	0,59 (0,26 - 1,31); 0,903	0,03 (-0,08 - 0,02); 0,906
	Ofatumumab	191	15 (7,9)			
SUE						
Pneumonie						
PCYC-1112-CA	Ibrutinib	195	17 (8,7)	1,42 (0,66 - 3,07); 0,183	1,39 (0,68 - 2,83); 0,183	0,02 (-0,03 - 0,08); 0,181
	Ofatumumab	191	12 (6,3)			
OR: <i>Odds Ratio</i> ; RD: Risikodifferenz; RR: <i>Risk Ratio</i> ; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: [20] Table 21, Table 23						

Tabelle 4-35: Übersicht über unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Arm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (Safety-Population)	UE n (%)	OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert
schwere Blutung						
PCYC-1112-CA	Ibrutinib	195	2 (1,0)	0,65 (0,11 - 3,93); 0,681	0,65 (0,11 - 3,86); 0,681	0,01 (-0,03 - 0,02); 0,682
	Ofatumumab	191	3 (1,6)			

Studie	Arm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (Safety-Population)	UE n (%)	OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert
intrakranielle Blutung						
PCYC-1112-CA	Ibrutinib	195	1 (0,5)	n. b.	n. b.	0,01 (0 - 0,02); 0,158
	Ofatumumab	191	0 (0,0)			
n. b.: Nicht berechenbar; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RD: Risikodifferenz; RR: <i>Risk Ratio</i> ; UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: [20] Table 14.3.1.1						

Bei nahezu allen Studienteilnehmern beider Arme wurde mindestens ein unerwünschtes Ereignis beobachtet (99,5 vs. 97,9 %). Teilnehmer der Interventions-Gruppe hatten statistisch signifikant häufiger ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis [41,5 vs. 30,4 %, OR (95 %-KI): 1,63 (1,07 - 2,48); p = 0,011, RR (95 %-KI): 1,37 (1,04 - 1,8); p = 0,012, RD (95 %-KI): 0,11 (0,02 - 0,219); p = 0,011] sowie mindestens ein unerwünschtes Ereignis mit CTC-Grad ≥ 3 [56,9 vs. 47,1 %; OR (95 %-KI): 1,48 (0,99 - 2,22); p = 0,027, RR (95 %-KI): 1,21 (1 - 1,47); p = 0,028, RD (95 %-KI): 0,10 (0 - 0,2); p = 0,026]. Die Gesamtrate an Studienteilnehmern mit einem unerwünschten Ereignis, welches zum Therapieabbruch führte war in beiden Gruppen vergleichbar (8,2 vs. 8,4 %). Der Anteil jener Teilnehmer, die an einem unerwünschten Ereignis verstarben war in der Interventions-Gruppe im Vergleich zur Kontroll-Gruppe niedriger (6,2 vs. 8,4 %). Der Unterschied war statistisch nicht signifikant.

Die häufigsten unerwünschten Ereignisse mit einem CTC-Grad ≥ 3 waren in beiden Gruppen am häufigsten Neutropenien (16,4 vs. 13,6 %), Pneumonien (6,7 vs. 4,7 %), Thrombozytopenien (5,6 vs. 4,2 %) und Anämien (4,6 vs. 7,9 %). Sämtliche Unterschiede zwischen Interventions- und Kontroll-Gruppe waren nicht statistisch signifikant. Als häufigstes schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis traten Pneumonien (8,7 vs. 6,3 %) auf. Auch dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant.

Als unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse wurden in beiden Studiengruppen schwere Blutungen beobachtet (1,0 vs. 1,6 %). Bei einem Teilnehmer des Ibrutinib-Arms (0,5 %) trat eine intrakranielle Blutung auf. Dieses Ereignis wurde im Ofatumumab-Arm nicht beobachtet.

Bei der Interpretation der Ergebnisse ist zu berücksichtigen, dass Studienteilnehmer des Interventions-Arms länger behandelt wurden, als die der Kontroll-Gruppe (mediane Behandlungsdauer: 8,6 im Vergleich zu 5,3 Monate bzw. durchschnittliche Behandlungsdauer: 8,6 im Vergleich zu 4,3 Monate). Diese verlängerte Exposition gegenüber Ibrutinib im Vergleich zu Ofatumumab geht gleichzeitig auch mit einer verlängerten Berichtsperiode von unerwünschten Ereignissen einher. Die in Tabelle 4-33, Tabelle 4-34 und Tabelle 4-35 aufgeführten Ergebnisse sind nicht für die Behandlungsdauer adjustiert. Um den Einfluss der Expositionszeit auf die

Rate der unerwünschten Ereignisse abzuschätzen, wurden expositionsadjustierte Inzidenzraten bestimmt. Bei der Analyse wurde die Dauer bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses ermittelt und die Rate bezogen auf 100 Patienten-Monate errechnet. Diese Analysen waren präspezifiziert und sind im Statistical Analysis Plan (SAP) aufgenommen [27].

Bei Betrachtung der expositionsadjustierten Inzidenzraten zeigte sich für die Kategorien *jegliches UE*, *UE, die zum Tod führten* und *jegliches UE \geq CTC-Grad 3* eine statistisch signifikant geringere Inzidenz bei Studienteilnehmern des Ibrutinib-Arms als bei Studienteilnehmern des Ofatumumab-Arms (Tabelle 4-36).

Da nahezu alle Teilnehmer in beiden Studienarmen im Studienverlauf ein unerwünschtes Ereignis erlitten, ist der signifikante Vorteil, den Studienteilnehmer des Ibrutinib-Arms nach Berücksichtigung des Beobachtungszeitraums haben zu vernachlässigen [Differenz EAIR - (95 %-KI): 57,53 (-104,45 - -10,62); $p = 0,01624$]. Für das Ereignis *UE, die zum Tod führten* bestätigte die expositionsadjustierte Inzidenzrate das Ergebnis, dass Patienten des Ibrutinib-Arms seltener an einem UE versterben als Patienten des Kontroll-Arms [Differenz EAIR (95 %-KI): -1,24 (-2,28 - -0,20); $p = 0,01939$]. Für das Auftreten von *jeglichem UE \geq CTC-Grad 3* konnte gezeigt werden, dass der signifikante Nachteil der Studienteilnehmer, die Ibrutinib erhalten hatten nur durch den längeren Beobachtungszeitraum entstanden war, da die expositionsadjustierte Inzidenzrate für dieses Ereignis im Ibrutinib-Arm statistisch signifikant unter der Rate für den Ofatumumab-Arm lag [Differenz EAIR (95 % KI): -4,51 (-8,15 - -0,87); $p = 0,01511$].

Bei den unerwünschten Ereignissen mit einem CTC-Schweregrad ≥ 3 zeigte sich nach Adjustierung der Inzidenzraten, dass auch hier der Expositionszeitraum dazu geführt hatte, die Häufigkeit der Ereignisse zu überschätzen. In der nicht für die expositionsadjustierten Auswertung hatten die Studienteilnehmer des Ibrutinib-Arms eine größere Chance, die unerwünschten Ereignisse *Neutropenie*, *Pneumonie*, *Thrombozytopenie* und *Anämie* zu erleiden. Nach Adjustierung zeigte sich für diese Ereignisse eine geringere Inzidenzrate im Ibrutinib-Arm als im Ofatumumab-Arm. Für Anämien war das Ergebnis statistisch signifikant [Differenz EAIR - (95 % KI): -1,35 (-2,38 - -0,32); $p = 0,01007$].

Auch das Ereignis *jegliches SUE*, das bei Nichtberücksichtigung des Expositionszeitraums signifikant häufiger bei Studienteilnehmern des Ibrutinib-Arms auftrat, wies nach Adjustierung eine geringere Inzidenzrate bei Teilnehmern des Interventions-Arms als bei Teilnehmern des Ofatumumab-Arms auf [Differenz EAIR (95 % KI): -2,03 (-4,5 - 0,44); $p = 0,10665$]. Dieses Ergebnis war nicht statistisch signifikant.

Als UE von besonderem Interesse wies auch die schwere Blutung nach Adjustierung eine geringere Inzidenzrate im Ibrutinib-Arm als im Ofatumumab-Arm auf, dies jedoch nicht statistisch signifikant. Intrakranielle Blutungen traten auch nach Berücksichtigung der Expositionszeit bei Teilnehmern des Ibrutinib-Arms geringfügig häufiger auf als bei Teilnehmern des Ofatumumab-Arms, dies war jedoch ebenfalls nicht statistisch signifikant.

Tabelle 4-36: Expositionsadjustierte Inzidenzraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Arm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (Safety-Population)	Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis	expositionsadjustierte Inzidenzrate	Differenz ^a (95 %-KI); p-Wert
Übersicht der UE					
jegliches UE					
PCYC-1112-CA	Ibrutinib	195	194	202,51	-57,53 (-104,45 - -10,62); 0,01624
	Ofatumumab	196	187	260,04	
jegliches SUE					
PCYC-1112-CA	Ibrutinib	195	81	6,07	-2,03 (-4,5 - 0,44); 0,10665
	Ofatumumab	196	58	8,10	
UE, die zum Therapieabbruch führten					
PCYC-1112-CA	Ibrutinib	195	16	0,95	-1,00 (-2,7 - 0,06); 0,0653
	Ofatumumab	196	16	1,96	
UE, die zum Tod führten					
PCYC-1112-CA	Ibrutinib	195	12	0,72	-1,24 (-2,28 - 0,20); 0,01939
	Ofatumumab	196	16	1,96	
jegliches UE ≥ CTC-Grad 3					
PCYC-1112-CA	Ibrutinib	195	111	10,41	-4,51 (-8,15 - 0,87); 0,01511
	Ofatumumab	196	90	14,92	
UE ≥ CTC-Grad 3					
Neutropenie					
PCYC-1112-CA	Ibrutinib	195	32	2,12	-1,34 (-2,86 - 0,18); 0,08293
	Ofatumumab	196	26	3,46	
Pneumonie					
PCYC-1112-CA	Ibrutinib	195	16	0,98	-0,38 (-1,31 - 0,56); 0,430
	Ofatumumab	196	11	1,36	

Studie	Arm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer (Safety-Population)	Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis	expositionsjustierte Inzidenzrate	Differenz ^a (95 %-KI); p-Wert
Thrombozytopenie					
PCYC-1112-CA	Ibrutinib	195	11	0,68	-0,31 (-1,10 - 0,48); 0,447
	Ofatumumab	196	8	0,98	
Anämie					
PCYC-1112-CA	Ibrutinib	195	9	0,55	-1,35 (-2,38 - 0,32); 0,01007
	Ofatumumab	196	15	1,90	
SUE					
Pneumonie					
PCYC-1112-CA	Ibrutinib	195	17	1,05	-0,44 (-1,42 - 0,54); 0,374
	Ofatumumab	196	12	1,48	
UE von besonderem Interesse					
schwere Blutung					
PCYC-1112-CA	Ibrutinib	195	2	0,12	-0,25 (-0,70 - 0,20); 0,2781
	Ofatumumab	196	3	0,367	
intrakranielle Blutung					
PCYC-1112-CA	Ibrutinib	195	1	0,06	0,06 (-0,06 - 0,18); 0,31731
	Ofatumumab	196	0	0,00	
a: Differenz = EAIR (Ibrutinib) – EAIR (Ofatumumab): negative Werte sind zu Gunsten von Ibrutinib. CTC: <i>Common Terminology Criteria</i> ; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: [27] Appendix 9.5, Table 1, Table 3					

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

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

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

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

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

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

Für die Endpunkte *Gesamtüberleben, Progressionsfreies Überleben, Ansprechen* und *Nebenwirkungen* wurden Analysen der präspezifizierten Subgruppen durchgeführt. Die oben genannten Endpunkte wurden getrennt nach Alter, Geschlecht, Ethnizität, Region, RAI-Stadium, *ECOG Performance*-Status bei Randomisierung, *Bulky Disease* (Tumormasse), Anzahl an Vortherapien, refraktäre Erkrankung (zu Purinanaloga-Therapie), del17p, del11q, β_2 -Mikroglobulin zur *Baseline* dargestellt. Vergleiche der Subgruppen wurden anhand des *Zelen's exact test* durchgeführt. Die Ergebnisse der Interaktionstests sind in Tabelle 4-37 und Tabelle 4-41 aufgeführt. Für alle Subgruppenanalysen ist anzumerken, dass die Studie hierfür nicht gepowert war und die Ergebnisse somit mit Vorsicht zu interpretieren sind.

Für die Endpunkte *krankheitsbezogene Symptome* und *Lebensqualität* liegen zum jetzigen Zeitpunkt noch keine Ergebnisse zu Subgruppenanalysen vor.

Tabelle 4-37: Ergebnisse der Interaktionstests der Endpunkte Gesamtüberleben, Progressionsfreies Überleben, Gesamtansprechrate (p-Werte^a)

Endpunkt Subgruppe	Gesamtüberleben	Progressionsfreies Überleben	Gesamtansprechen
Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,23	0,41	0,79
Geschlecht (m, w)	0,98	0,79	0,76
Ethnizität (Kaukasier vs. nicht-Kaukasier)	0,57	0,73	0,95
Region (US vs. AU vs. Europe)	0,65	0,20	0,13
RAI-Stadium (Stadium 0-II vs. III-IV)	0,64	0,64	0,76
ECOG Performance-Status bei Randomisierung (0 vs. 1)	0,02	0,18	0,49
Bulky Disease (Tumormasse) (< 5 cm vs. ≥ 5 cm)	0,65	0,84	0,75
Anzahl Vortherapien (< 3 vs. ≥ 3)	0,71	0,87	0,11
refraktäre Erkrankung (zu Purinanaloga-Therapie) (ja vs. nein)	0,11	0,29	0,78
del17p (ja vs. nein)	0,91	0,64	0,92
del11q (ja vs. nein)	0,72	0,17	0,30
β_2-Mikroglobulin zur Baseline ($\leq 3,5$ mg/L vs. $> 3,5$ mg/L)	0,40	0,45	0,72
a: p-Werte wurden anhand des <i>Zelen's exact test</i> ermittelt.			

Im Folgenden werden für alle Subgruppen, für die mindestens ein Hinweis auf eine Effektmodifikation vorliegt (p-Wert der Interaktionstest $\leq 0,2$), die detaillierten Ergebnisse berichtet.

Tabelle 4-38: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $0,05 > p \leq 0,20$, Endpunkte Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben

Studie	Subgruppe	Ibrutinib		Ofatumumab		HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studienteilnehmer	Monate, median	Anzahl Studienteilnehmer	Monate, median	
OS						
PCYC-1112-CA	refraktäre Erkrankung (zu Purinanaloga-Therapie)					
	ja	87	n. e.	88	n. e.	0,258 (0,103 - 0,648); 0,0039
	nein	108	n. e.	108	n. e.	0,701 (0,311 - 1,579); 0,3914
PFS						
PCYC-1112-CA	Region					
	US	96	n. e.	96	8,07	0,120 (0,062 - 0,232); < 0,0001
	AU	11	10,98	18	6,20	0,120 (0,014 - 1,019); 0,0521
	Europa	88	n. e.	82	8,13	0,425 (0,252 - 0,715); 0,0013
	ECOG PS bei Randomisierung					
	0	79	n. e.	80	8,20	0,278 (0,149 - 0,521); < 0,0001
	1	116	n. e.	116	6,85	0,160 (0,093 - 0,274); < 0,0001
	del11q					
	ja	63	n. e.	59	7,93	0,124 (0,054 - 0,282); < 0,0001
	nein	132	n. e.	137	8,07	0,262 (0,166 - 0,412); < 0,0001
AU: Australien; HR: Hazard Ratio; n. e.: Nicht erreicht; OS: Overall Survival (Gesamtüberleben); PFS: Progressionfree Survival (Progressionsfreies Überleben); US: United States						

Tabelle 4-39: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $p \leq 0,05$, Endpunkt Gesamtüberleben

Studie	Subgruppe	Ibrutinib		Ofatumumab		HR (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teilnehmer	Monate, median	Anzahl Studien- teilnehmer	Monate, median	
OS						
PCYC- 1112-CA	ECOG PS bei Randomisierung					
	0	79	n. e.	80	n. e.	1,534 (0,430 - 5,478); 0,5097
	1	116	n. e.	116	n. e.	0,259 (0,125 - 0,537); 0,0003
AU: Australien; HR: <i>Hazard Ratio</i> ; n. e.: Nicht erreicht; OS: <i>Overall Survival</i> (Gesamtüberleben); PFS: <i>Progressionfree Survival</i> (Progressionsfreies Überleben); US: <i>United States</i>						

Tabelle 4-40: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $0,05 > p \leq 0,20$, Endpunkt Ansprechen

Studie	Sub- gruppe	Ibrutinib			Ofatumumab			OR (95 %- KI); p-Wert	RR (95 %- KI); p-Wert	RD (95 %- KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teil- nehmer	ORR		Anzahl Studien- teil- nehmer	ORR				
			An- zahl	%		An- zahl	%			
ORR										
PCYC -1112- CA	Region									
	US	96	49	51,04	96	3	3,13	32,00 (9,567 - 109,2); < 0,0001	16,33 (5,27 - 50,61); < 0,00001	0,48 (0,37 - 0,59); < 0,0000 1
	AU	11	4	36,36	18	1	5,56	10,00 0,916 - 103,0); 0,0592	6,55 (0,84 - 51,30); 0,07	0,31 (0,00 - 0,61); 0,05
	Europa	88	30	34,09	82	4	4,88	10,00 (3,367 - 30,22); < 0,0001	6,99 (2,57 - 18,98); < 0,0001	0,29 (0,18 - 0,40); < 0,0000 1
	Anzahl an Vortherapien									
< 3	92	46	50,00	106	3	2,83	34,00	17,67	0,47	

Studie	Sub- gruppe	Ibrutinib			Ofatumumab			OR (95 %- KI); p-Wert	RR (95 %- KI); p-Wert	RD (95 %- KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teil- nehmer	ORR		Anzahl Studien- teil- nehmer	ORR				
			An- zahl	%		An- zahl	%			
							(10,15 - 116,1); < 0,0001	(5,68 - 54,91); < 0,00001	(0,36 - 0,58); < 0,0000 1	
	≥ 3	103	37	35,92	90	5	5,56	10,00 (3,549 - 25,59); < 0,0001	6,47 (2,66 - 15,75); < 0,0001	0,30 (0,20 - 0,41); < 0,0000 1

AU: Australien; OR: Odds Ratio; ORR: Overall Response Rate (Gesamtansprechrte); RD: Risikodifferenz; RR: Risk Ratio; US: United States

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

Subgruppe Region

Für die *Region* (US vs. AU vs. EU) traten für die Endpunkte PFS und ORR Hinweise auf eine Effektmodifikation auf. Hier zeigte sich in den Endpunkten, dass Patienten aus der Region US im Vergleich zur Ofatumumab-Gruppe statistisch signifikant von der Ibrutinib-Behandlung profitierten (PFS: HR (95 %-KI): 0,120 (0,062 - 0,232); $p < 0,0001$; ORR: OR (95 %-KI): 32,00 (9,567 - 109,2); $p < 0,0001$). Ein vergleichbarer Effekt wurde auch für Patienten aus der Region AU beobachtet, hier waren die Ergebnisse nicht statistisch signifikant. Patienten aus der Region EU zeigten in der Tendenz jedoch ähnliche Ergebnisse, auch sie profitierten im Vergleich zur Kontroll-Gruppe von einer Ibrutinib-Behandlung (PFS: HR (95 %-KI): 0,425 (0,252 - 0,715); 0,0013; ORR: OR (95 %-KI): 10,00 (3,367 - 30,22); $p < 0,0001$).

Subgruppe ECOG Performance-Status

Für das Gesamtüberleben lag ein Beleg auf eine Effektmodifikation durch den *ECOG Performance-Status* bei Randomisierung vor ($p = 0,02$). Während bei Patienten mit *ECOG Performance-Status* 1 bei Randomisierung ein signifikant positiver Einfluss der Ibrutinib-Behandlung beobachtet wurde [HR (95 %-KI): 0,259 (0,125 - 0,537); $p = 0,0003$], wurde für Patienten mit einem *ECOG Performance-Status* 0 bei Randomisierung ein längeres Gesamtüberleben im Kontroll-Arm beobachtet. Für diese Gruppe war der Effekt jedoch nicht signifikant [HR (95 %-KI): 1,534 (0,430 - 5,478); $p = 0,5097$]. Auch für den Endpunkt PFS zeigte sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den *ECOG Performance-Status* bei Randomisierung ($p = 0,18$). Patienten mit *ECOG Performance-Status* 1 bei Randomisierung

profitierten von einer Behandlung mit Ibrutinib [HR (95 %-KI): 0,160 (0,093 - 0,274); $p < 0,0001$]. Aber auch für Patienten mit *ECOG Performance*-Status 0 bei Randomisierung wurde ein längeres Progressionsfreies Überleben beobachtet [HR (95 %-KI): 0,278 (0,149 - 0,521); $p < 0,0001$], wenn sie Ibrutinib erhalten hatten. Für den Endpunkt *ORR* gab es weder einen Hinweis noch einen Beleg für eine Effektmodifikation durch den *ECOG Performance*-Status bei Randomisierung. Der Endpunkt *Gesamtansprechrates* (*ORR*) ist thematisch in den Endpunkten *Gesamtüberleben* (*OS*) und *Progressionsfreies Überleben* (*PFS*) enthalten, die Endpunkte sind eng miteinander verknüpft. Falls ein logischer Zusammenhang zwischen *ECOG Performance*-Status bei Randomisierung und Wirksamkeit der Therapie bestehen sollte, müsste dieser sich in sämtlichen *Efficacy*-Endpunkten widerspiegeln. Zudem handelt es sich für den Endpunkt *PFS* um einen gleichgerichteten Effekt, was darauf schließen lässt, dass hier keine Effektmodifikation durch den *ECOG Performance*-Status vorliegt. Es kann daher vermutet werden, dass es sich bei den vorher beschriebenen Ergebnissen der Interaktionstests für die Endpunkte *OS* und *PFS* um zufällige Ergebnisse handelt.

Subgruppe refraktär zu Purinanaloga-Therapie

Für die Subgruppenkategorie *refraktäre Erkrankung* (zu Purinanaloga-Therapie) wurde ein Hinweis auf eine Effektmodifikation beim Gesamtüberleben gefunden. Patienten mit einer refraktären Erkrankung (zu Purinanaloga-Therapie) hatten im Interventions-Arm ein statistisch signifikant längeres Gesamtüberleben als im Kontroll-Arm [HR (95 %-KI): 0,258 (0,103 - 0,648); $p = 0,0039$]. Diese Tendenz zeigte sich jedoch auch bei Patienten mit nicht refraktärer Erkrankung, war aber hier nicht signifikant [HR (95 %-KI): 0,701 (0,311 - 1,579); $p = 0,3914$].

Subgruppe 11q-Deletion

Einen Hinweis auf Effektmodifikation lieferte auch der Interaktionstest für die Subgruppenkategorie *del11q* ($p = 0,17$). Für den Endpunkt *PFS* zeigte sich für Patienten mit einer 11q-Deletion ein Vorteil bei der Ibrutinib-Behandlung [HR (95 %-KI): 0,124 (0,054 - 0,282); $p < 0,0001$]. Aber auch Patienten ohne eine 11q-Deletion profitierten von einer Ibrutinib-Behandlung im Vergleich zur Kontroll-Gruppe [HR (95 %-KI): 0,262 (0,166 - 0,412); $p < 0,0001$].

Subgruppe Anzahl an Vortherapien

Für den Endpunkt *ORR* wurde ein Hinweis auf Effektmodifikation durch die Anzahl an Vortherapien (< 3 vs. ≥ 3) gefunden. In beiden Gruppen erhöhte die Behandlung mit Ibrutinib die Gesamtansprechrates im Vergleich zur Ofatumumab-Behandlung [Anzahl Vortherapien < 3 : OR (95 %-KI): 34,00 (10,15 - 116,1); $p < 0,0001$; Anzahl Vortherapien ≥ 3 OR: (95 %-KI): 10,00 (3,549 - 25,59); $p < 0,0001$].

In allen Subgruppen, mit Ausnahme des *ECOG Performance*-Status bei Randomisierung im Endpunkt *Gesamtüberleben*, war trotz Hinweisen auf Effektmodifikation eine vergleichbare Tendenz für alle Endpunkte zu beobachten. In den dargestellten Subgruppen profitierten die Patienten von einer Ibrutinib-Behandlung in vergleichbarem Umfang. Für den Endpunkt Ansprechen gibt es daher keine Anhaltspunkte für einen unterschiedlichen Behandlungseffekt in den *a priori* geplanten Subgruppen.

Tabelle 4-41: Ergebnisse der Interaktionstests der Endpunkte zu den Nebenwirkungen (p-Werte^a)

Endpunkt Subgruppe	jegliches UE	jegliches SUE	UE, die zum Therapieabbruch führten	UE, die zum Tod führten	jegliches UE ≥ CTC-Grad 3
Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,39	0,51	1,00	0,41	0,40
Geschlecht (m, w)	0,22	0,50	0,69	1,00	0,13
Ethnizität (Kaukasier vs. nicht-Kaukasier)	1,00	1,00	0,46	1,00	1,00
Region (US vs. AU vs. Europa)	1,00	0,42	1,00	1,00	0,45
RAI-Stadium (Stadium 0-II vs. III-IV)	0,18	0,66	0,70	0,40	0,56
ECOG PS bei Randomisierung (0 vs. 1)	1,00	0,37	0,07	0,34	0,30
Bulky Disease (Tumormasse) (< 5 cm vs. ≥ 5 cm)	1,00	0,05	0,68	1,00	$<0,0001$
Anzahl an Vortherapien (< 3 vs. ≥ 3)	1,00	1,00	0,14	0,68	0,68
refraktäre Erkrankung (zu Purinanaloga-Therapie) (ja vs. nein)	1,00	0,52	0,49	1,00	0,15
del17p (ja vs. nein)	1,00	0,82	0,23	0,69	0,12
del11q (ja vs. nein)	1,00	0,82	1,00	0,67	0,66

Subgruppe \ Endpunkt	jegliches UE	jegliches SUE	UE, die zum Therapieabbruch führten	UE, die zum Tod führten	jegliches UE \geq CTC-Grad 3
β_2-Mikroglobulin zur <i>Baseline</i> ($\leq 3,5$ mg/L vs. $> 3,5$ mg/L)	1,00	0,43	0,42	0,39	0,32

a: p-Werte wurden anhand des *Zelen's exact test* ermittelt.
 AU: Australien; CTC: *Common Terminology Criteria*; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; US: *United States*

Im Folgenden werden für alle Subgruppen des Endpunkts Nebenwirkungen, für die ein Hinweis auf (p-Wert des Interaktionstest $\leq 0,20$) oder ein Beleg für Effektmodifikation ($p > 0,05$) vorliegt, die detaillierten Ergebnisse dargestellt. Für die Endpunkte *jegliches UE* und *UE, die zum Tod führten* lagen keine Hinweise auf Effektmodifikation vor. Für die Endpunkte *jegliches SUE* und *jegliches UE \geq CTC-Grad 3* lagen Belege für Effektmodifikation in der Subgruppe *Bulky Disease* (Tumormasse) vor. Hinweise auf Effektmodifikation lagen für die Endpunkte *jegliches UE \geq CTC-Grad 3* und *UE, die zum Therapieabbruch führten* vor.

Tabelle 4-42: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $0,05 > p \leq 0,20$, Endpunkt Nebenwirkungen

Studie	Subgruppe	Ibrutinib			Ofatumumab			OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studienteilnehmer	UE		Anzahl Studienteilnehmer	UE				
			Anzahl	%		Anzahl	%			
UE, die zum Therapieabbruch führten										
PCY C- 1112 -CA	ECOG PS									
	0	79	9	11,4	78	34	5,1	2,379 (0,701 - 8,075); 0,165	2,222 (0,714 - 6,915); 0,168	0,063 (-0,023 - 0,148); 0,151
	1	116	7	6,0	113	12	10,6	0,541 (0,205 - 1,427); 0,214	0,568 (0,232 - 1,391); 0,216	-0,046 (-0,117 - 0,026); 0,208
	Anzahl an Vortherapien									
	< 3	92	7	7,6	103	4	3,9	2,038 (0,577 - 7,201); 0,269	1,959 (0,593 - 6,478); 0,27	0,037 (-0,029 - 0,103); 0,267
≥ 3	103	9	8,7	88	12	13,6	0,606 (0,243 - 1,515); 0,284	0,641 (0,283 - 1,449); 0,285	-0,049 (-0,139 - 0,041); 0,287	

Studie	Subgruppe	Ibrutinib			Ofatumumab			OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teil- nehmer	UE		Anzahl Studien- teil- nehmer	UE				
			An- zahl	%		An- zahl	%			
jegliches UE \geq CTC-Grad 3										
PCY C- 1112 -CA -CA	Geschlecht									
	männ- lich	129	66	51,2	132	62	47,0	1,183 (0,728 - 1,922); 0,498	1,089 (0,850 - 1,395); 0,498	0,042 (-0,079 - 0,163); 0,498
	weiblich	66	45	68,2	59	28	47,5	2,372 (1,146 - 4,911); 0,02	1,437 (1,048 - 1,969); 0,024	0,207 (0,037 - 0,377); 0,017
	refraktäre Erkrankung									
	ja	87	49	56,3	84	47	56,0	1,015 (0,555 - 1,857); 0,961	1,007 (0,772 - 1,312); 0,961	0,004 (-0,145 - 0,152); 0,961
	nein	108	62	57,4	107	43	40,2	2,006 (1,166 - 3,453); 0,012	1,429 (1,077 - 1,895); 0,013	0,172 (0,041 - 0,304); 0,01
	del17 (p)									
	ja	63	35	55,6	62	36	58,1	0,903 (0,445 - 1,833); 0,777	0,957 (0,705- 1,299); 0,777	-0,025 (-0,199 - 0,149); 0,777
	nein	132	76	57,6	129	54	41,9	1,885 (1,153 - 3,081); 0,011	1,375 (1,071- 1,767); 0,013	0,157 (0,037 - 0,277); 0,01
	OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Risk Ratio									

Tabelle 4-43: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit $p \leq 0,05$, Endpunkt Nebenwirkungen

Studie	Subgruppe	Ibrutinib			Ofatumumab			OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teil- nehmer	UE		Anzahl Studien- teil- nehmer	UE				
			An- zahl	%		An- zahl	%			
SUE										
PCY	Bulky Disease									

Studie	Subgruppe	Ibrutinib			Ofatumumab			OR (95 %-KI); p-Wert	RR (95 %-KI); p-Wert	RD (95 %-KI); p-Wert
		Anzahl Studien- teil- nehmer	UE		Anzahl Studien- teil- nehmer	UE				
			An- zahl	%		An- zahl	%			
C-1112-CA	< 5cm	71	30	42,3	91	19	20,9	2,773 (1,398 - 5,920); 0,004	2,024 (1,248 - 3,282); 0,004	0,214 (0,072 - 0,356); 0,003
	≥ 5cm	124	51	41,1	100	39	39,0	1,093 (0,638 - 1,871); 0,747	1,055 (0,763 - 1,457); 0,747	0,021 (-0,108 - 0,150); 0,746
jegliches UE ≥ CTC-Grad 3										
PCY C-1112-CA-CA	<i>Bulky Disease</i>									
	< 5cm	71	48	67,6	91	31	34,1	4,038 (2,088 - 7,810); 0,00	1,985 (1,429 - 2,755); 0,00	0,335 (0,189 - 0,481); 0,00
	≥ 5cm	124	63	50,8	100	59	59,0	0,718 (0,422 - 1,221); 0,221	0,861 (0,679 - 1,093); 0,218	-0,082 (-0,212 - 0,049); 0,219
OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Risk Ratio										

Für das Auftreten eines jeglichen schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses gibt es einen Beleg für Effektmodifikation durch die Größe der Tumormasse (*Bulky Disease*). Für Patienten mit einer Tumormasse < 5 cm wurde das Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses häufiger bei Patienten beobachtet, die mit Ibrutinib behandelt wurden als bei Patienten, die Ofatumumab erhielten. Dieser Effekt war statistisch signifikant [OR (95 %-KI); RR (95 %-KI), RD (95 %-KI): 2,773 (1,398 - 5,920); p = 0,004; 2,024 (1,248 - 3,282); p = 0,004; 0,214 (0,072 - 0,356); p = 0,003]. Für Patienten mit einer Tumormasse ≥ 5 cm war die Chance, ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis zu erleiden, während einer Ibrutinib-Therapie im Vergleich zur Ofatumumab-Therapie lediglich geringfügig und nicht statistisch signifikant erhöht.

Für die gleiche Subgruppe wurde auch ein Beleg für Effektmodifikation für das Auftreten von jeglichem UE mit einem CTC-Grad ≥ 3 gefunden. Patienten der Ibrutinib-Gruppe mit einer Tumormasse < 5 cm hatten ein zweimal so hohes Risiko, ein UE mit einem CTC-Grad ≥ 3 zu erleiden wie Patienten des Ofatumumab-Arms mit einer Tumormasse < 5 cm [OR (95 %-KI); RR (95 %-KI), RD (95 %-KI): 4,038 (2,088 - 7,810); p = 0,00; 1,985 (1,429 - 2,755); p = 0,00; 0,335 (0,189 - 0,481); p = 0,00]. Für Patienten mit einer Tumormasse ≥ 5 cm war das Risiko, ein UE mit einem CTC-Grad ≥ 3 zu erleiden im Vergleich zur Ofatumumab-Gruppe dagegen leicht verringert, wenn sie eine Ibrutinib-Therapie erhalten hatten. Dieser Effekt war nicht statistisch signifikant.

Die Größe der Tumormasse hatte jedoch keinen Effekt auf die weiteren Endpunkte zu Nebenwirkungen *UE, die zum Tod führten*, *UE, die zum Therapieabbruch führten* und insbesondere auch nicht auf das *Auftreten von jeglichem UE*. Da der Endpunkt *jegliches UE* als übergeordneter Endpunkt betrachtet werden kann und für diesen Endpunkt kein Hinweis auf Effektmodifikation durch die Größe der Tumormasse vorlag, ist zu vermuten, dass es sich bei den oben beschriebenen Belegen um zufällige Ergebnisse handelt, die aufgrund der geringen Gruppengröße und des multiplen Testens entstanden sind.

Für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führten* wurden Hinweise auf eine Effektmodifikation durch *ECOG Performance*-Status bei Randomisierung und durch die Anzahl an Vortherapien gefunden. Patienten mit einem *ECOG Performance*-Status 0 bei Randomisierung und Patienten mit einer geringeren Anzahl an Vortherapien hatten eine größere Chance, die Therapie aufgrund eines UE abzubrechen, wenn sie eine Ibrutinib-Therapie erhalten hatten, während für Patienten mit einem *ECOG Performance*-Status 1 und für Patienten mit einer Anzahl an Vortherapien ≥ 3 ein häufigerer Abbruch der Therapie aufgrund von UE im Kontroll-Arm beobachtet wurde. Der Effekt war in den Subgruppen nicht signifikant. Der *ECOG Performance*-Status und die Anzahl an Vortherapien hatten keinen Einfluss auf einen der weiteren Endpunkte zu Nebenwirkungen.

Weitere Hinweise auf Effektmodifikation wurden für den Endpunkt *jegliches UE \geq CTC-Grad 3* gefunden. Hierbei gab es Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht, das Vorliegen einer refraktären Erkrankung und das Vorhandensein einer 17p-Deletion.

Weibliche Patienten hatten ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko, ein UE \geq CTC-Grad 3 zu erleiden, wenn sie im Ibrutinib-Arm waren [OR (95 %-KI); RR (95 %-KI), RD (95 %-KI): 2,372 (1,146 - 4,911); $p = 0,02$; 1,437 (1,048 - 1,969); $p = 0,024$; 0,207 (0,037 - 0,377); $p = 0,017$], aber auch für männliche Patienten war das Risiko geringfügig erhöht, wenn sie eine Ibrutinib-Therapie erhielten [OR (95 %-KI); RR (95 %-KI), RD (95 %-KI): 1,183 (0,728 - 1,922); $p = 0,498$; 1,089 (0,850 - 1,395); $p = 0,498$; 0,042 (-0,079 - 0,163); $p = 0,498$].

Patienten, bei denen keine refraktäre Erkrankung (zu Purinanaloga-Therapie) vorlag, hatten ebenfalls ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko, ein UE \geq CTC-Grad 3 zu erleiden, wenn sie im Ibrutinib-Arm waren [OR (95 %-KI); RR (95 %-KI), RD (95 %-KI): 2,006 (1,166 - 3,453); $p = 0,012$; 1,429 (1,077 - 1,895); $p = 0,013$; 0,172 (0,041 - 0,304); $p = 0,01$], während für Patienten mit einer refraktären Erkrankung (zu Purinanaloga-Therapie) kein Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen festgestellt werden konnte.

Ein ähnlicher Effekt konnte für die Subgruppe 17p-Deletion beobachtet werden. Patienten, die keine 17p-Deletion aufwiesen, hatten ebenfalls ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko, ein UE \geq CTC-Grad 3 zu erleiden, wenn sie im Ibrutinib-Arm waren [OR (95 %-KI); RR (95 %-KI), RD (95 %-KI): 1,885 (1,153 - 3,081); $p = 0,011$; 1,375 (1,071 - 1,767); $p = 0,013$; 0,157 (0,037 - 0,277); $p = 0,01$], während für Patienten mit einer 17p-Deletion die Art der Therapie keinen Einfluss auf das Auftreten von UE \geq CTC-Grad 3 hatte.

Für keine dieser drei Subgruppen konnten Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation auf andere Endpunkte gefunden werden. Die vereinzelt Hinweisse deuten nicht darauf hin, dass die Einnahme von Ibrutinib für eine bestimmte Subgruppe einen Einfluss auf das Auftreten von $UE \geq CTC\text{-Grad } 3$ hat.

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

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

Grundlage der Bewertung des therapeutischen Nutzens und Zusatznutzens von Ibrutinib war eine randomisierte klinische Phase III-Studie PCYC-1112-CA von Ibrutinib gegen Ofatumumab. Betrachtet wurden die patientenrelevanten Nutzendimensionen *Mortalität*, *Morbidität*, *Lebensqualität* und *Nebenwirkungen* und den jeweiligen Operationalisierungen. Primärer Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben. Weitere patientenrelevante Endpunkte waren *Gesamtüberleben*, *Ansprechen*, *krankheitsbezogene Symptome*, *Lebensqualität*, und *Nebenwirkungen*. Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da nur eine einzelne randomisierte kontrollierte Studie die Grundlage der Nutzenbewertung bildet.

Mortalität

Für die Intervention mit Ibrutinib wurde eine statistisch signifikante und therapeutisch relevante Verlängerung des Gesamtüberlebens gezeigt. Im Interventions-Arm traten dabei bis zum Zeitpunkt der Analyse eine nicht ausreichende Anzahl von Ereignissen auf, um das mediane Überleben berechnen zu können (nicht erreicht vs. nicht erreicht). Die Behandlung mit Ibrutinib war im Vergleich zu einer Therapie mit Ofatumumab mit einer Verringerung des Sterberisikos um 56,6 % verbunden [HR (95 %-KI): 0,434 (0,238 - 0,789); $p < 0,0049$]. Eine durchgeführte Sensitivitätsanalyse bestätigte das verringerte Mortalitätsrisiko unter der Gabe von Ibrutinib im Vergleich zu Ofatumumab [HR (95 %-KI): 0,387 (0,216 - 0,695); $p < 0,0010$].

Bei der Interpretation der Daten ist zu berücksichtigen, dass die Auswertung der Daten konservativ nach dem ITT-Prinzip erfolgte und hiermit eine Überschätzung des Therapieeffektes im Kontroll-Arm einhergeht. Am 08. August 2013 wurde das Wechseln von Studienteilnehmern die mit Ofatumumab behandelt wurden in die Ibrutinib-Gruppe erlaubt. Insgesamt wechselten 57 Studienteilnehmer der Kontroll-Gruppe in den Ibrutinib-Arm, so dass der tat-

sächliche Therapieeffekt von Ibrutinib im Vergleich zu Ofatumumab aus diesem Grund unterschätzt wird.

Morbidität

Die Morbiditätsbezogenen Parameter Progressionsfreies Überleben und Ansprechen wurden durch ein unabhängiges, verblindetes Komitee anhand der IWCLL 2008-Kriterien beurteilt.

Die krankheitsbezogenen Symptome *Gewichtsverlust, Fatigue, Fieber, Nachtschweiß, Bauchschmerzen* und *Anorexie* wurden zum *Screening*-Zeitpunkt und im Therapieverlauf anhand eines *Case Report Forms* vom Prüfarzt erhoben. Die Daten der krankheitsbezogenen Symptome wurden unverblindet von den behandelnden Prüfarzten anhand der NCI CTCAE-Kriterien klassifiziert und gemäß der *Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)* kodiert.

Bezogen auf den primären Endpunkt *Progressionsfreies Überleben* zeigte sich ebenfalls eine deutliche Überlegenheit der Interventionstherapie. Das mediane Progressionsfreie Überleben der Kontroll-Gruppe war 8,1 Monate während bei Studienteilnehmer des Ibrutinib-Arms bis zum Zeitpunkt der Analyse noch nicht genügend Ereignisse auftraten, um das mediane Progressionsfreie Überleben abschätzen zu können. Die hiermit assoziierte Risikoreduktion für das Eintreten von Krankheitsprogression oder Tod betrug 78,5 % und war statistisch signifikant [HR (95 %-KI): 0,215 (0,146 - 0,317); $p < 0,0001$].

Eine derartige Verlängerung des Progressionsfreien Überlebens ist vor dem Hintergrund der besonderen Therapiesituation (es handelt sich um bereits vortherafierte Patienten) besonders bemerkenswert.

Die durchgeführten Sensitivitätsanalysen unter Berücksichtigung verschiedener Zensierungsregeln bestätigten die Ergebnisse der Hauptanalyse. Wenn vor einer Krankheitsprogression oder Tod eine weitere antineoplastische Therapie begonnen und dieses als PFS-Ereignis gewertet wurde, zeigte sich ein vermindertes PFS-Risiko von 79,5 % [HR (95 %-KI): 0,205 (0,141 - 0,298); $p < 0,0001$]. Ein vergleichbares Ergebnis wurde beobachtet, wenn in diesem Falle eine Zensierung vorgenommen wurde [HR (95 %-KI): 0,218 (0,147 - 0,322); $p < 0,0001$]. Das Auftreten einer Progression wurde zusätzlich durch einen nicht verblindeten Prüfarzt beurteilt. Die Ergebnisse dieser separaten Auswertung unterstreicht ebenfalls die Ergebnisse zur Hauptanalyse [HR (95 %-KI): 0,133 (0,085 - 0,209); $p < 0,0001$]. Auch die nicht stratifizierte Analyse zeigte ein vermindertes Risiko um 79,0 % [HR (95 %-KI): 0,210 (0,143 - 0,308); $p < 0,0001$].

Für den Endpunkt *Ansprechen* zeigte sich eine deutliche Überlegenheit von Ibrutinib im Vergleich zu einer Behandlung mit Ofatumumab. Die Gesamtansprechrates waren im Interventions-Arm gegenüber der Kontroll-Gruppe um 38,5 % erhöht [42,6 vs. 4,1 %, OR (95 %-KI): 16,9 (7,91 - 36,35); $p < 0,00001$, RR (95 %-KI): 10,16 (5,06 - 20,42); $p < 0,00001$, RD (95 %-KI): 0,38 (0,31 - 0,46); $p < 0,00001$]. Bei Studienteilnehmer im Interventions-Arm mit Ibrutinib wurde gegenüber der Kontroll-Gruppe zudem eine Erhöhung der Gesamtansprechrates inkl-

sive partiellem Ansprechen mit Lymphozytose um 58,5 % beobachtet [62,6 vs. 4,1 %, OR (95 %-KI): 38,23 (17,79 - 82,16); $p < 0,0001$, RR (95 %-KI): 14,94 (7,52 - 29,69); $p < 0,00001$, RD (95 %-KI): 0,58 (0,51 - 0,66); $p < 0,00001$].

Als krankheitsbezogenen Symptome wurden *Gewichtsverlust*, *Fatigue*, *Fieber*, *Nachtschweiß*, *Bauchschmerzen* und *Anorexie* erhoben. Der Schweregrad der Symptome wurde beim *Screening* und während des Behandlungszeitraums erfasst, wobei der beste Wert *post-Baseline* angegeben wurde.

Für die Symptome *Fatigue*, *Nachtschweiß* und *Anorexie* konnte festgestellt werden, dass sich der Schweregrad während der Ibrutinib-Therapie in größerem Umfang verringerte als dies für Patienten der Fall war, die eine Ofatumumab-Therapie erhalten hatten.

Bei Patienten mit *Fatigue* Grad 1 beim *Screening*, zeigte sich für eine größere Anzahl eine Verbesserung in die Kategorie „nicht vorhanden/< Grad 1“, wenn sie eine Ibrutinib-Therapie erhalten hatten als wenn sie in der Ofatumumab-Gruppe waren [OR (95 %-KI): 2,45 (1,02 - 5,90); $p = 0,05$; RR (95 %-KI): 1,19 (1,00 - 1,42); $p = 0,04$; RD (95 %-KI): 0,14 (0,01 - 0,27); $p = 0,04$].

Insgesamt hatten Patienten des Ibrutinib-Arms während der Therapie eine zweifach höhere Chance, für das Symptom *Fatigue* in die Kategorie „nicht vorhanden/< Grad 1“ eingestuft zu werden als Patienten des Ofatumumab-Arms [OR (95 %-KI): 2,05 (1,11 - 3,79); $p = 0,02$; RR (95 %-KI): 1,10 (1,01 - 1,19); $p = 0,02$; RD (95 %-KI): 0,08 (0,01 - 0,15); $p = 0,02$], während für die Patienten des Ofatumumab-Arms eine statistisch signifikant größere Chance bestand, Symptome vom Schweregrad 2 zu erleiden [OR (95 %-KI): 0,21 (0,04 - 0,98); $p = 0,05$; RR (95 %-KI): 0,22 (0,05 - 0,99); $p = 0,05$; RD (95 %-KI): -0,04 (-0,07 - 0,00); $p = 0,03$].

Während der gesamten Therapiedauer hatten die Patienten des Ibrutinib-Arms eine größere Chance, für das Symptom *Nachtschweiß* in die Kategorie „nicht vorhanden/< Grad 1“ eingeteilt zu werden als die Patienten des Kontroll-Arms [OR (95 %-KI): 3,49 (1,12 - 10,89); $p = 0,03$; RR (95 %-KI): 1,05 (1,01 - 1,10); $p = 0,02$; RD (95 %-KI): 0,05 (0,01 - 0,09); $p = 0,02$].

Insgesamt hatten Patienten eine größere Chance als bester Status *post-Baseline* für das Symptom *Anorexie* in die Kategorie „nicht vorhanden/< Grad 1“ eingestuft zu werden, wenn sie eine Ibrutinib-Therapie erhalten hatten, als wenn sie in der Ofatumumab-Gruppe waren [OR (95 %-KI): 8,48 (1,05 - 68,47); $p = 0,04$; RR (95 %-KI): 1,04 (1,01 - 1,07); $p = 0,02$; RD (95 %-KI): 0,04 (0,01 - 0,07); $p = 0,02$].

Für die Symptome *Gewichtsverlust*, *Fieber* und *Bauchschmerzen* wurden entweder keine großen Veränderungen zwischen *Screening*-Status und *post-Baseline*-Status berichtet, oder es waren keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen zu verzeichnen.

Lebensqualität

Die Lebensqualität wurde durch den FACIT-Fatigue-, den EORTC QLQ-C30- und den EQ-5D-5L zur *Baseline*, alle vier Wochen bis Woche 24 und anschließend alle zwölf Wochen bis Krankheitsprogression oder bis zum Studienende (Woche 60) erhoben. Da Studienteilnehmer des Kontroll-Arms nur bis zu 24 Wochen mit Ofatumumab behandelt wurden, war eine Berechnung der mittleren Differenz der Veränderungen der zwei Gruppen im Vergleich zur *Baseline* nur zur Woche 24 möglich.

Die Compliance zur Rücksendung der Fragebogen war für alle drei Erhebungsinstrumente hoch und in beiden Gruppen vergleichbar.

Die Ergebnisse des FACIT-Fatigue-Fragebogens zeigten einen stärkeren Rückgang der Fatigue in der Ibrutinib-Gruppe als in der Gruppe der Studienteilnehmer, die mit Ofatumumab behandelt wurden. In der Ibrutinib-Gruppe war bis zur Woche 60 im Vergleich zur *Baseline* eine weitere Reduktion der Fatigue zu beobachten.

Bei Erhebung des allgemeinen Gesundheitszustandes durch den EORTC QLQ-C30 zeigte sich eine stärkere Verbesserung für die Teilnehmer der Interventions-Gruppe als für jene des Kontroll-Arms. Bezogen auf die Funktionsskalen des Fragebogens ergaben sich für physische, soziale und kognitive Funktion in der Interventions-Gruppe gegenüber dem Vergleichs-Arm bessere bzw. für die Rollenfunktion leicht niedrigere Werte. Das emotionale Empfinden war in beiden Gruppen vergleichbar. Während die Ergebnisse der Symptomskalen nach 24 Wochen für Fatigue, Schmerz, Dyspnoe, Obstipation und finanzielle Schwierigkeiten bessere Werte für die Patienten der Ibrutinib-Gruppe zeigten, waren die Werte für die Symptome Übelkeit und Erbrechen, Insomnie, Appetitlosigkeit und Diarrhoe in der Kontroll-Gruppe besser. Keiner der Unterschiede zwischen den Gruppen war jedoch statistisch signifikant.

Im weiteren Studienverlauf bis zur Woche 60 wurde für die Interventions-Gruppe im Vergleich zur *Baseline* eine Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustandes der Rollenfunktion, des emotionalen Empfindens, der sozialen Funktion und den Symptomskalen Fatigue, Schmerz, Dyspnoe und Obstipation beobachtet. Die Werte für Insomnie, Appetitlosigkeit, und Finanzielle Schwierigkeiten waren zur Woche 60 gegenüber *Baseline* verschlechtert und die Ergebnisse für Diarrhoe und Übelkeit und Erbrechen gegenüber *Baseline* unverändert.

Die Werte, die bis Woche 24 durch den Fragebogen EQ-5D-5L für die visuelle Analogskala und den *Utility Score* erhoben wurden, dokumentieren einen positiven Trend zugunsten von Ibrutinib. Auch im weiteren Studienverlauf bis zur Woche 60 steigerten sich in der Ibrutinib-Gruppe die Werte für die visuelle Analogskala im Vergleich zur *Baseline*, die Werte des *Utility Score* im Vergleich zur *Baseline* blieben nahezu unverändert.

Alle Unterschiede zwischen den Gruppen (mittlere Differenzen der Veränderung zur *Baseline*) waren statistisch nicht signifikant.

Klinisch relevante Verbesserungen (MCID) zeigten sich insbesondere bei den Ergebnissen des FACIT-Fatigue-Fragebogens, beim Item *kognitive* Funktion des EORTC QLQ-C30 sowie anhand der visuellen Analogskala des EQ-5D-5L. Studienteilnehmer welche Ibrutinib erhalten haben, zeigten hier gegenüber der Kontroll-Gruppe mit Ofatumumab statistisch signifikant bessere Ergebnisse.

Nebenwirkungen

Es wurden eine Übersicht der unerwünschten Ereignisse und alle unerwünschten Ereignisse dargestellt, die bezogen auf den Schweregrad \geq Grad 3 mit einer Häufigkeit von mindestens 5 % beobachtet wurde. Zusätzlich wurden unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse und krankheitsbezogene Symptome berichtet.

Bei nahezu allen Studienteilnehmern beider Arme wurde mindestens ein unerwünschtes Ereignis beobachtet (99,5 vs. 97,9 %). Teilnehmer der Interventions-Gruppe hatten statistisch signifikant häufiger ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis [41,5 vs. 30,4 %, OR (95 %-KI): 1,63 (1,07 - 2,48); $p = 0,011$, RR (95 %-KI): 1,37 (1,04 - 1,8); $p = 0,012$, RD (95 %-KI): 0,11 80,02 -0,219; $p = 0,011$] sowie mindestens ein unerwünschtes Ereignis mit CTC-Grad ≥ 3 [56,9 vs. 47,1 %; OR (95 %-KI): 1,48 (0,99 - 2,22); $p = 0,027$, RR (95 %-KI): 1,21 (1 - 1,47); $p = 0,028$, RD (95 %-KI): 0,10 (0 - 0,2); $p = 0,026$]. Die Gesamtrate an Studienteilnehmern mit einem unerwünschten Ereignis, welches zum Therapieabbruch führte war in beiden Gruppen vergleichbar (8,2 vs. 8,4 %). Der Anteil jener Teilnehmer, die an einem unerwünschten Ereignis verstarben war in der Interventions-Gruppe im Vergleich zur Kontroll-Gruppe erniedrigt (6,2 vs. 8,4 %). Der Unterschied war statistisch nicht signifikant.

Die häufigsten unerwünschten Ereignisse mit einem CTC-Grad ≥ 3 waren in beiden Gruppen Neutropenien (16,4 vs. 13,6 %), Pneumonien (6,7 vs. 4,7 %), Thrombozytopenien (5,6 vs. 4,2 %) und Anämien (4,6 vs. 7,9 %). Sämtliche Unterschiede zwischen Interventions- und Kontroll-Gruppe waren nicht statistisch signifikant. Als häufigstes schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis traten Pneumonien (8,7 vs. 6,3 %) auf. Auch dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant.

Als unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse wurden in beiden Studiengruppen schwere Blutungen beobachtet (1,0 vs. 1,6 %). Bei einem Teilnehmer des Ibrutinib-Arms (0,5 %) trat eine intrakranielle Blutung auf. Dieses Ereignis wurde im Ofatumumab-Arm nicht beobachtet.

Bei der Interpretation der Ergebnisse ist zu berücksichtigen, dass Studienteilnehmer des Interventions-Arms länger behandelt wurden, als die der Kontroll-Gruppe (mediane Behandlungsdauer: 8,6 im Vergleich zu 5,3 Monate bzw. durchschnittliche Behandlungsdauer: 8,6 im Vergleich zu 4,3 Monate). Die berichteten Ergebnisse der unerwünschten Ereignisse sind nicht für die Behandlungsdauer adjustiert. Um den Einfluss der Expositionszeit auf die Rate der unerwünschten Ereignisse abzuschätzen, wurden expositionsadjustierte Inzidenzraten (EAIR) bestimmt.

Bei Betrachtung der expositionsadjustierten Inzidenzraten zeigte sich für die Kategorien *jegliches UE*, *UE, die zum Tod führten* und *jegliches UE \geq CTC-Grad 3* eine statistisch signifikant geringere Inzidenz bei Studienteilnehmern des Ibrutinib-Arms als bei Studienteilnehmern des Ofatumumab-Arms.

Für das Ereignis *UE, die zum Tod führten* bestätigte die expositionsadjustierte Inzidenzrate das Ergebnis der nicht adjustierten Auswertung, dass Patienten des Ibrutinib-Arms seltener an einem Unerwünschten Ereignis versterben als Patienten des Kontroll-Arms [Differenz EAIR (95 %-KI): -1,24 (-2,28 - -0,20); $p = 0,01939$]. Für das Auftreten von *jeglichem UE \geq CTC-Grad 3* konnte gezeigt werden, dass der signifikante Nachteil der Studienteilnehmer, die Ibrutinib erhalten hatten nur durch den längeren Beobachtungszeitraum entstanden war, da die expositionsadjustierte Inzidenzrate für dieses Ereignis im Ibrutinib-Arm statistisch signifikant unter der Rate für den Ofatumumab-Arm lag [Differenz EAIR (95 % KI): -4,51 (-8,15 - -0,87); $p = 0,01511$]. Auch das Ereignis *jegliches SUE*, das bei Nichtberücksichtigung des Expositionszeitraums signifikant häufiger bei Studienteilnehmern des Ibrutinib-Arms auftrat, wies nach Adjustierung eine geringere Inzidenzrate bei Teilnehmern des Interventions-Arms als bei Teilnehmern des Ofatumumab-Arms auf [Differenz EAIR (95 % KI): -2,03 (-4,5 - 0,44); $p = 0,10665$]. Dieses Ergebnis war nicht statistisch signifikant.

In der nicht expositionsadjustierten Auswertung hatten die Studienteilnehmer des Ibrutinib-Arms eine größere Chance, die unerwünschten Ereignisse *Neutropenie*, *Pneumonie*, *Thrombozytopenie* und *Anämie* mit einem CTC-Schweregrad ≥ 3 zu erleiden. Nach Adjustierung zeigte sich für diese Ereignisse eine geringere Inzidenzrate im Ibrutinib-Arm als im Ofatumumab-Arm. Für Anämien war das Ergebnis statistisch signifikant [Differenz EAIR (95 % KI): -1,35 (-2,38 - -0,32); $p = 0,01007$].

Als UE von besonderem Interesse wies auch die schwere Blutung nach Adjustierung eine geringere Inzidenzrate im Ibrutinib-Arm als im Ofatumumab-Arm auf, dies jedoch nicht statistisch signifikant. Intrakranielle Blutungen traten auch nach Berücksichtigung der Expositionszeit bei Teilnehmern des Ibrutinib-Arms geringfügig häufiger auf als bei Teilnehmern des Ofatumumab-Arms, dies war jedoch ebenfalls nicht statistisch signifikant.

Subgruppen

Für die Endpunkte *Gesamtüberleben*, *Progressionsfreies Überleben*, *Ansprechen* und *Nebenwirkungen* wurden Subgruppenanalysen durchgeführt. Diese Endpunkte wurden getrennt nach Alter, Geschlecht, Ethnizität, Region, RAI-Stadium, *ECOG PS bei Randomisierung*, *Bulky Disease* (Tumormasse), *Anzahl an Vortherapien*, *Refraktäre Erkrankung* (zu Purinanaloga-Therapie), *del17p*, *del11q*, β_2 -Mikroglobulin zur Baseline dargestellt. Vergleiche der Subgruppen wurden anhand des *Zelen's exact test* durchgeführt. Für alle Subgruppenanalysen ist anzumerken, dass die Studie hierfür nicht gepowert war und die Ergebnisse somit mit Vorsicht zu interpretieren sind.

Es gab Hinweise darauf, dass das Progressionsfreie Überleben (PFS) und die Gesamtansprechrate (ORR) durch die Region (US vs. AU vs. EU) beeinflusst wurde. Patienten aus der Region US profitierten im Vergleich zur Ofatumumab-Gruppe statistisch signifikant von der Ibrutinib-Behandlung. Ein vergleichbarer, wenn auch statistisch nicht signifikanter Effekt wurde auch für Patienten aus der Region AU beobachtet. Auch in der Region EU zeigte sich die Tendenz, dass die Patienten im Vergleich zur Kontroll-Gruppe von einer Ibrutinib-Behandlung profitierten. Das Gesamtüberleben (OS) wurde nicht durch die Herkunft der Patienten beeinflusst. Da in allen drei Subgruppen die Patienten im Vergleich zur Kontroll-Gruppe stärker von einer Ibrutinib-Behandlung profitierten, kann vermutet werden, dass es sich bei dem für einen Hinweis signifikanten p-Wert des Interaktionstest um ein zufälliges Ergebnis handelt.

Für die Endpunkte OS und PFS lagen ein Beleg bzw. ein Hinweis auf Effektmodifikation durch den *ECOG Performance*-Status bei Randomisierung vor. Während bei Patienten mit *ECOG Performance*-Status 1 bei Randomisierung ein signifikant positiver Einfluss der Ibrutinib-Behandlung auf das Gesamtüberleben beobachtet wurde, wurde für Patienten mit einem *ECOG Performance*-Status 0 bei Randomisierung ein nicht signifikant längeres Gesamtüberleben im Kontroll-Arm beobachtet. Für diese Gruppe war der Effekt jedoch nicht signifikant. Für den Endpunkt PFS zeigte sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den *ECOG Performance*-Status bei Randomisierung. Patienten mit *ECOG Performance*-Status 1 profitierten von einer Behandlung mit Ibrutinib. Aber auch für Patienten mit *ECOG Performance*-Status 0 wurde ein längeres Progressionsfreies Überleben beobachtet, wenn sie Ibrutinib erhalten hatten. Für den Endpunkt ORR gab es weder einen Hinweis noch einen Beleg für eine Effektmodifikation durch den *ECOG Performance*-Status bei Randomisierung. Der Endpunkt Gesamtansprechrate (ORR) ist thematisch in den Endpunkten Gesamtüberleben (OS) und progressionsfreies Überleben (PFS) enthalten, die Endpunkte sind eng miteinander verknüpft. Falls ein logischer Zusammenhang zwischen *ECOG Performance*-Status bei Randomisierung und Wirksamkeit der Ibrutinib-Therapie bestehen sollte, müsste dieser sich in sämtlichen Endpunkten widerspiegeln. Es kann daher vermutet werden, dass es sich bei den vorher beschriebenen Ergebnissen der Interaktionstests für die Endpunkte OS und PFS um zufällige Ergebnisse handelt.

Für die Subgruppenkategorien *Refraktäre Erkrankung*, *del11q* und *Anzahl an Vortherapien* wurden einzelne Hinweise auf Effektmodifikation gefunden, die aber nicht endpunktübergreifend waren.

In allen Subgruppen, mit Ausnahme des *ECOG Performance*-Status bei Randomisierung im Endpunkt Gesamtüberleben, war trotz Hinweisen auf Effektmodifikation eine vergleichbare Tendenz für alle Endpunkte zu beobachten. In den dargestellten Subgruppen profitierten die Patienten von einer Ibrutinib-Behandlung in vergleichbarem Umfang. Für den Endpunkt Ansprechen gibt es daher keine Anhaltspunkte für einen unterschiedlichen Behandlungseffekt in den *a priori* geplanten Subgruppen.

Für die Endpunkte zu Nebenwirkungen *jegliches UE* und *UE, die zum Tod führten* lagen keine Hinweise auf Effektmodifikation vor. Für die Endpunkte *jegliches SUE* und *jegliches UE \geq CTC-Grad 3* lagen Belege für Effektmodifikation in der Subgruppe *Bulky Disease* (Tumormasse) vor. Hinweise auf Effektmodifikation lagen für die Endpunkte *jegliches UE \geq CTC-Grad 3* und *UE, die zum Therapieabbruch führten* vor.

Für das Auftreten eines jeglichen schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses gab es einen Beleg für Effektmodifikation durch die Größe der Tumormasse (*Bulky Disease*). Für Patienten mit einer Tumormasse < 5 cm wurde das Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses häufiger bei Patienten beobachtet, die mit Ibrutinib behandelt wurden als bei Patienten, die Ofatumumab erhielten. Dieser Effekt war statistisch signifikant. Für Patienten mit einer Tumormasse ≥ 5 cm war die Chance, ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis zu erleiden, während einer Ibrutinib-Therapie im Vergleich zur Ofatumumab-Therapie lediglich geringfügig und nicht statistisch signifikant erhöht.

Für die gleiche Subgruppe wurde auch ein Beleg für Effektmodifikation für das Auftreten von jeglichem UE mit einem CTC-Grad ≥ 3 gefunden. Patienten der Ibrutinib-Gruppe mit einer Tumormasse < 5 cm hatten ein zweimal so hohes Risiko, ein UE mit einem CTC-Grad ≥ 3 zu erleiden wie Patienten des Ofatumumab-Arms mit einer Tumormasse < 5 cm. Für Patienten mit einer Tumormasse ≥ 5 cm war das Risiko, ein UE mit einem CTC-Grad ≥ 3 zu erleiden im Vergleich zur Ofatumumab-Gruppe dagegen leicht verringert, wenn sie eine Ibrutinib-Therapie erhalten hatten. Dieser Effekt war nicht statistisch signifikant.

Die Größe der Tumormasse hatte jedoch keinen Effekt auf die weiteren Endpunkte zu Nebenwirkungen *UE, die zum Tod führten*, *UE, die zum Therapieabbruch führten* und insbesondere auch nicht auf das Auftreten von jeglichem UE. Da der Endpunkt *jegliches UE* als übergeordneter Endpunkt betrachtet werden kann und für diesen Endpunkt kein Hinweis auf Effektmodifikation durch die Größe der Tumormasse vorlag, ist zu vermuten, dass es sich bei den oben beschriebenen Belegen um zufällige Ergebnisse handelt, die aufgrund der geringen Gruppengröße und des multiplen Testens entstanden sind.

Für den Endpunkt *UE, die zum Therapieabbruch führten* wurden Hinweise auf eine Effektmodifikation durch *ECOG Performance*-Status bei Randomisierung und durch die Anzahl an Vortherapien gefunden. Patienten mit einem *ECOG Performance*-Status 0 bei Randomisierung und Patienten mit einer geringeren Anzahl an Vortherapien hatten eine größere Chance, die Therapie aufgrund eines UEs abbrechen, wenn sie eine Ibrutinib-Therapie erhalten hatten, während für Patienten mit einem *ECOG Performance*-Status 1 und für Patienten mit einer Anzahl an Vortherapien ≥ 3 ein häufigerer Abbruch der Therapie aufgrund von UE im Kontroll-Arm beobachtet wurde. Der Effekt war in den Subgruppen nicht signifikant. Der *ECOG Performance*-Status und die Anzahl an Vortherapien hatten keinen Einfluss auf einen der weiteren Endpunkte zu den Nebenwirkungen.

Weitere Hinweise auf Effektmodifikation wurden für den Endpunkt *jegliches UE \geq CTC-Grad 3* gefunden. Hierbei gab es Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht, das Vorliegen einer refraktären Erkrankung und das Vorhandensein einer 17p-Deletion.

Weibliche Patienten hatten ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko, ein UE \geq CTC-Grad 3 zu erleiden, wenn sie im Ibrutinib-Arm waren, aber auch für männliche Patienten war das Risiko geringfügig erhöht, wenn sie eine Ibrutinib-Therapie erhielten.

Patienten, bei denen keine refraktäre Erkrankung vorlag, hatten ebenfalls ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko, ein UE \geq CTC-Grad 3 zu erleiden, wenn sie im Ibrutinib-Arm waren, während für Patienten mit einer refraktären Erkrankung kein Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen festgestellt werden konnte.

Ein ähnlicher Effekt konnte auch für die Subgruppe mit 17p-Deletion beobachtet werden. Patienten, die keine 17p-Deletion aufwiesen, hatten ebenfalls ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko, ein UE \geq CTC-Grad 3 zu erleiden, wenn sie im Ibrutinib-Arm waren, während für Patienten mit einer 17p-Deletion die Art der Therapie keinen Einfluss auf das Auftreten von UE \geq CTC-Grad 3 hatte.

Für keine dieser drei Subgruppen (*Geschlecht, refraktäre Erkrankung, 17p-Deletion*) konnten Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation auf andere Endpunkte gefunden werden. Die vereinzelt Hinweise deuten daher nicht darauf hin, dass die Einnahme von Ibrutinib für eine bestimmte Subgruppe einen Einfluss auf das Auftreten von UE \geq CTC-Grad 3 hatte.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-44: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Le- bensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

Tabelle 4-45: 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 4-46: 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-A. 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-A.

Tabelle 4-47: 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 4-48: 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 die übliche Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

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

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-A. 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-A.

Tabelle 4-49: 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

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 4-50: 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-A. 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-A.

Tabelle 4-51: 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 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

Die Studie PCYC-1102-CA wurde bei der Zulassung mit eingereicht und berücksichtigt und beinhaltet gemäß dem Label Evidenz für therapie-naive Patienten mit einer Deletion 17p. Da jedoch die Anzahl der Studienteilnehmer dieser Population sehr gering ist ($n = 2$), wird diese pivotale Studie nicht für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen und ausschließlich der Vollständigkeit halber dargestellt.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

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

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (weitere Untersuchungen), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (weitere Untersuchungen), 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 weiteren Untersuchungen, 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 weitere Untersuchungen, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

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

Tabelle 4-52: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers - weitere Untersuchungen mit zu dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
PCYC-1102-CA	ja	ja	abgeschlossen	ereignisgesteuert	Ibrutinib (einarmig)
PCYC-1103-CA	nein	ja	laufend	ereignisgesteuert	Ibrutinib (einarmig)
PCYC-1108-CA	nein	ja	laufend	ereignisgesteuert	Ibrutinib+ Fludarabin+ Cyclophosphamid+ Rituximab oder Bendamustin+ Rituximab
PCYC-1109-CA	nein	ja	laufend	ereignisgesteuert	Ibrutinib+ Ofatumumab (einarmig)
PCYC-1117-CA	nein	ja	laufend	ereignisgesteuert	Ibrutinib (einarmig)
PCI-32765CAN3001	nein	ja	laufend	ereignisgesteuert	Ibrutinib (einarmig)

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Informationen: 30.09.2014

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-5 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-53: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden - weitere Untersuchungen mit zu dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
PCYC-1108-CA	Die Studie ist „laufend“. Es sind keine Zwischenergebnisse verfügbar.
PCYC-1109-CA	Die Studie ist „laufend“. Es sind keine Zwischenergebnisse verfügbar.
PCYC-1117-CA	Die Studie ist „laufend“. Es sind keine Zwischenergebnisse verfügbar.
PCI-32765CAN3001	Die Studie ist „laufend“. Es sind keine Zwischenergebnisse verfügbar.

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

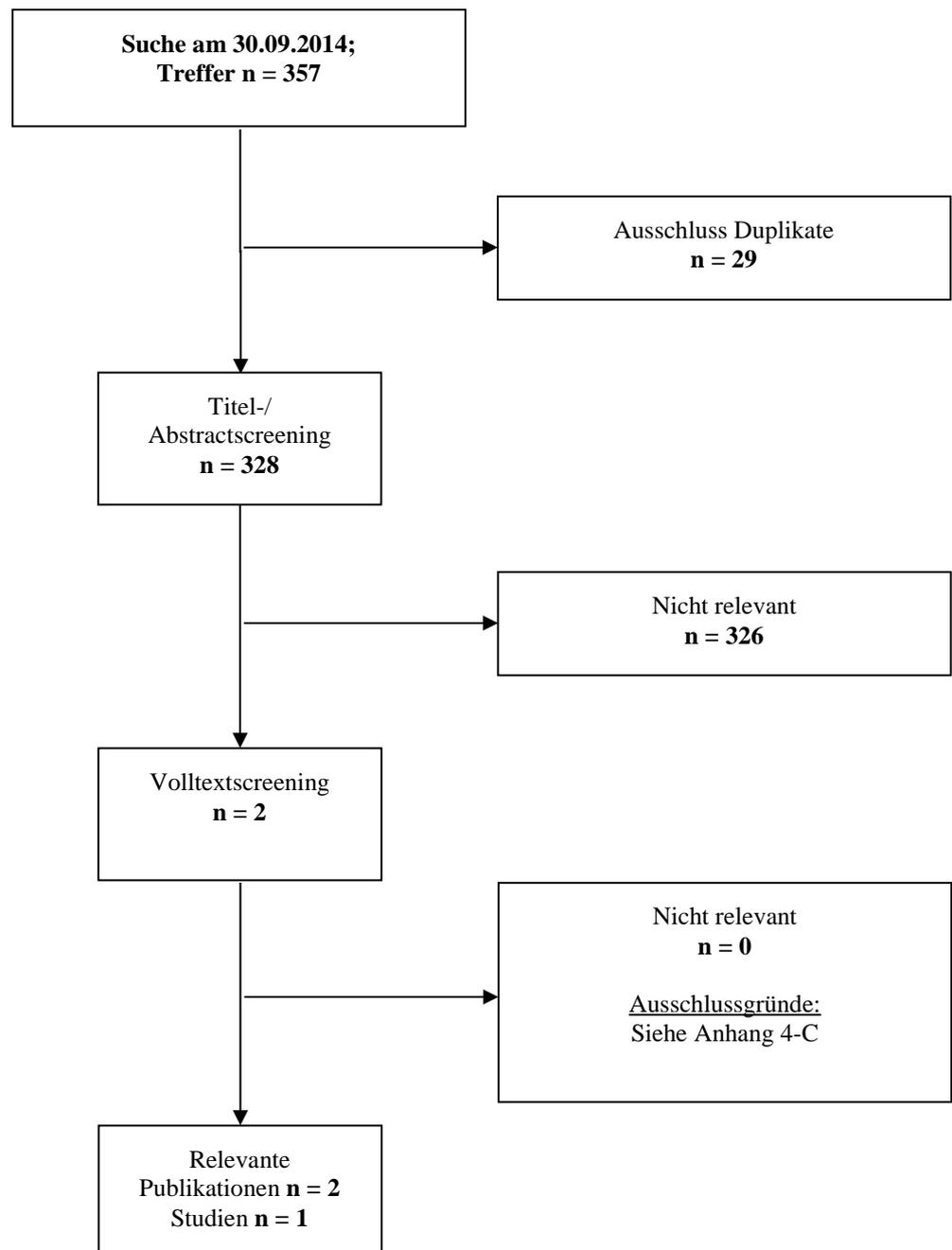


Abbildung 14: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit zu dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B.

Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-5) 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 4-54: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern - weitere Untersuchungen mit zu dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)
PCYC-1102-CA	clinicaltrials.gov NCT01105247 [28] ICTRP NCT01105247 [29]	ja	ja	abgeschlossen
PCYC-1103-CA	clinicaltrials.gov NCT01109069 [30] ICTRP NCT01109069 [31]	ja	nein	laufend
PCYC-1117-CA	clinicaltrials.gov NCT01744691 [32] Clinicaltrialsregister.eu EUCTR 2012-004476-19 [33]	ja	nein	laufend
OSU-11133	clinicaltrials.gov NCT01589302 [34] ICTRP NCT01589302 [35]	nein	nein	laufend
120035	clinicaltrials.gov NCT01500733 [36] ICTRP NCT01500733 [37]	nein	nein	laufend

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmens enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)
PCI-32765CAN3001	clinicaltrials.gov NCT01804686 [38] ClinicalTrialsregister.eu EudraCT 2012-004225-24 [39] PharmNet.Bund EudraCT 2012-004225-24 [40]	ja	nein	laufend
<p>a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. ICTRP: <i>International Clinical Trials Registry Platform</i></p>				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Informationen: 30.09.2014

4.3.2.3.1.4 Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Tabelle 4-55: Studienpool - weitere Untersuchungen mit zu dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
einarmig						
PCYC-1102-CA	ja	ja	nein	ja [41]	ja clinicaltrials.gov NCT01105247 [28] ICTRP NCT01105247 [29]	ja [42] [43]
PCYC-1103-CA	nein	ja	nein	nein	clinicaltrials.gov NCT01109069 [30] ICTRP NCT01109069 [31]	nein [ASCO Abstract: [44], Top Line Results: [45]
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</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>ICTRP: <i>International Clinical Trials Registry Platform</i></p>						

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.

4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

Tabelle 4-56: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien - weitere Untersuchungen mit zu dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/Cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
PCYC-1102-CA	einarmige, nichtrandomisierte, offene, multizentrische Zulassungsstudie, Phase Ib/II	Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit einer CLL/SLL-Diagnose, welche therapienaiv oder rezidierten/refraktären waren (mind. zwei Vortherapien, mit mind. einer Purinanaloga-basierten Therapie), ECOG PS ≤ 2	Ibrutinib (n = 117)	ereignisgesteuert (Behandlung bis Krankheitsprogression, Auftreten nicht akzeptabler Toxizitäten, Tod) <i>Follow up</i> (PCYC-1103-CA) noch laufend	8 Studienzentren in den USA Studienzeitraum: 05/2010 - 12/2012	<u>primärer Endpunkt:</u> Nebenwirkungen <u>sekundäre Endpunkte:</u> Gesamtansprechrate, Progressionsfreies Überleben, Tolerabilität (Dosis-Modifikationen aufgrund von UE) <u>explorative Endpunkte:</u> Gesamtüberleben, Zeit bis zum Ansprechen, Ansprechdauer
PCYC-1103-CA	<i>Follow up</i> -Studie von PCYC-1102-CA	siehe PCYC-1102-CA	siehe PCYC-1102-CA	siehe PCYC-1102-CA	siehe PCYC-1102-CA	siehe PCYC-1102-CA
UE: Unerwünschtes Ereignis						

Tabelle 4-57: Charakterisierung der Interventionen - weitere Untersuchungen mit zu dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Intervention	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
PCYC-1102-CA	Ibrutinib (p. o.): 420 mg qd oder 840 mg qd ^a	Bildung von sechs Klassifizierungen anhand des Behandlungsstatus (therapienaive und rezidivier- te/refraktäre Patienten) und der Ibrutinib-Dosierung: 1: Ibrutinib 420 mg/d (p. o.): rezidierte/ refraktäre Patienten 2: Ibrutinib 420 mg/d (p. o.): terapienaive Patienten ≥ 65 Jahre 3: Ibrutinib 840 mg/d (p. o.): rezidierte/ refraktäre Patienten 4: Ibrutinib 420 mg/d (p. o.): rezidierte/ refraktäre Hochrisikopatienten 5: Ibrutinib 840 mg/d (p. o.): terapienaive Patienten ≥ 65 Jahre 6: Ibrutinib 420 mg/d (p. o.): rezidierte/ refraktäre Patienten, die nach dem Erhalt von sechs Zyklen in der Studie 1103 aufgenommen wurden (Bestimmung der Effekte des nüchtern vs. nicht nüchtern-Status auf die Pharmako- kinetik) ^b
PCYC-1103-CA	siehe PCYC-1102-CA	siehe PCYC-1102-CA
<p>a: gemäß Zulassung werden nur die Ergebnisse der Patientenpopulation dargestellt, welche eine Dosierung von 420 mg Ibrutinib erhalten haben.</p> <p>b: die Studienergebnisse für Kohorte 6 wurden gemäß Studienprotokoll gesondert ausgewertet. Die Ergebnisse werden hier nicht dargestellt.</p> <p>p. o.: <i>Per os</i> (oral); qd: <i>Quaque die</i> (jeden Tag)</p>		

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

Tabelle 4-58: Charakterisierung der Studienpopulationen - weitere Untersuchungen mit zu dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	n ^d	Alter (Jahre) Median (Spanne)	Geschlecht w/m (%)	Ethnizität n (%)	Zeit seit Diagnosestellung [Monate]	Histologie bei Diagnose n (%)	Baseline Rai-Stadium n (%)	ECOG PS n (%)	Tumor-Masse n (%)	Chromosomenanomalie n (%)	Zytopenie n (%)
PCYC-1102-CA Gesamtpopulation	116	68,9 (37-84)	32/84 (27,6)/(72,4)	weiß: 109 (94,0) schwarz: 4 (3,4) asiatisch: 1 (0,9) andere: 2 (1,7)	MW (STD): 90,8 (63,9) Median: 80,1 Spanne: 0,7–369,8	CLL: 110 (94,8) SLL: 5,2	0: 2 (1,7) I: 30 (25,9) II: 9 (7,8) III: 16 (13,8) IV: 53 (45,7) fehlend/kein Staging durchgeführt: 4 (3,4)/2 (1,7)	0: 58 (50,0) 1: 56 (46,3) 2: 2 (1,7)	≥ 5 cm: 49 (42,2) ≥ 10 cm: 12 (10,3)	<u>del11q</u> : ja: 30 (25,9) nein: 81 (69,8) fehlend: 5 (4,3) <u>del17p</u> : ja 31 (26,7) nein: 80 (69,0) fehlend: 5 (4,3)	ANC ^a : 31 (36,7) Hb ^b : 48 (41,4) Thrombozyten ^c : 55 (47,4)

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

Studie Gruppe	n ^d	Alter (Jahre) Median (Spanne)	Geschlecht w/m (%)	Ethnizität n (%)	Zeit seit Diagnosestellung [Monate]	Histologie bei Diagnose n (%)	Baseline Rai-Stadium n (%)	ECOG PS n (%)	Tumor-Masse n (%)	Chromosomenanomalie n (%)	Zytopenie n (%)
PCYC-1102-CA therapienaiv 420 mg	27	71,0 (65-84)	16/11 (59,3/40,7)	weiß: 24 (88,9) schwarz: 0 (0,0) asiatisch: 1 (3,7) andere: 2 (7,4)	MW (STD): 81,3 (82,2) Median: 61,4 Spanne: 1,7-369,8	CLL: 25 (92,6) SLL: 2 (7,4)	0: 0 (0,0) I: 6 (22,2) II: 5 (18,5) III: 5 (18,5) IV: 10 (37,0) fehlend/kein Staging durchgeführt: 1 (3,7)/0 (0,0)	0: 21 (77,8) 1: 6 (22,2) 2: 0 (0,0)	≥ 5 cm: 3 (11,1) ≥ 10 cm: 0 (0,0) :	<u>del11q</u> : ja: 0 (0,0) nein: 27 (100,0) fehlend: 0 (0,0) <u>del17p</u> : ja: 2 (7,4) nein: 25 (92,6) fehlend: 0 (0,0)	ANC ^a : 1 (3,7) Hb ^b : 10 (37,0) Thrombozyten ^c : 11 (40,7)

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

Studie Gruppe	n ^d	Alter (Jahre) Median (Spanne)	Geschlecht w/m (%)	Ethnizi- tät n (%)	Zeit seit Diagno- sestellung [Monate]	Histolo- gie bei Diagnose n (%)	Baseline Rai-Stadium n (%)	ECOG PS n (%)	Tumor- Masse n (%)	Chromoso- menano- malie n (%)	Zytopenie n (%)
PCYC-1102- CA rezidi- vierend/ refraktär 420 mg	27	64,0 (40-81)	7/20 (25,9/74,1)	weiß: 26 (96,3) schwarz: 1 (3,7) asiatisch: 0 (0,0) andere: 0 (0,0)	MW (STD): 106,2 (73,7) Median: 80,2 Spanne: 14,2-282,0	CLL: 26 (96,3) SLL: 1 (3,7)	0: 1 (3,7) I: 9 (33,3) II: 3 (11,1) III: 3 (11,1) IV: 10 (37,0) fehlend/kein Staging durchgeführt: 0 (0,0)/1/(3,7)	0: 10 (37,0) 1: 17 (63,0) 2: 0 (0,0)	≥ 5 cm: 12 (44,4) ≥ 10 cm: 0 (0,0)	<u>del11q</u> : ja: 9 (33,3) nein: 16 (59,3) fehlend: 2 (7,4) <u>del17p</u> : ja: 11 (40,7) nein: 14 (51,9) fehlend: 2 (7,4)	ANC ^a : 7 (25,9) Hb ^b : 6 (22,2) Thrombo- zyten ^c : 9 (33,3)

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

Studie Gruppe	n ^d	Alter (Jahre) Median (Spanne)	Geschlecht w/m (%)	Ethnizität n (%)	Zeit seit Diagnosestellung [Monate]	Histologie bei Diagnose n (%)	Baseline Rai-Stadium n (%)	ECOG PS n (%)	Tumor-Masse n (%)	Chromosomenanomalie n (%)	Zytopenie n (%)
PCYC-1102-CA rezidivierend/ refraktär (High Risk) 420 mg	24	68,0 (37-82)	17/7 (70,8/29,2)	weiß: 22 (91,7) schwarz: 2 (8,3%) asiatisch: 0 (0,0) andere: 0 (0,0)	MW (STD): 81,9 (43,9) Median: 71,3 Spanne: 20,3-198,1	CLL: 22 (91,7) SLL: 2 (8,3)	0: 0 (0,0) I: 6 (25,0) II: 1 (4,2) III: 5 (20,8) IV: 10 (41,7) fehlend/kein Staging durchgeführt: 1 (4,2)/1 (4,2)	0: 9 (37,5) 1: 15 (62,5) 2: 0 (0,0)	≥ 5 cm: 11 (45,8) ≥ 10 cm: 3 (12,5)	<u>del11q</u> : ja: 7 (29,2) nein: 16 (66,7) fehlend: 1 (4,2) <u>del17p</u> : ja 7 (29,2) nein: 16 (66,7) fehlend: 1 (4,2)	ANC ^a : 7 (29,2) Hb ^b : 11 (45,8) Thrombozyten ^c : 11 (45,8)

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

Studie Gruppe	n ^d	Alter (Jahre) Median (Spanne)	Geschlecht w/m (%)	Ethnizität n (%)	Zeit seit Diagnosestellung [Monate]	Histologie bei Diagnose n (%)	Baseline Rai-Stadium n (%)	ECOG PS n (%)	Tumor-Masse n (%)	Chromosomenanomalie n (%)	Zytopenie n (%)
PCYC-1102-CA del17p-Population 420 mg ^e	25	66,0 (49-82)	7/18 (28,0/72,0)	weiß: 24 (96,0) schwarz: 1 (4,0) asiatisch: 0 (0,0) andere: 0 (0,0)	MW (STD): 84,8 (71,2) Median: 72,5 Spanne: 2,8-283,0	CLL: 25 (100,0) SLL: 0 (0,0)	0: 1 (4,0) I: 7 (28,0) II: 3 (12,0) III: 0 (0,0) IV: 12 (48,0) fehlend/kein Staging durchgeführt: 0 (0,0)/2/(8,0)	0: 10 (40,0) 1: 15 (60,0) 2: 0 (0,0)	≥ 5 cm: 13 (52,0) ≥ 10 cm: 2 (8,0)	<u>del11q</u> : ja: 4 (16,0) nein: 21 (84,0) fehlend: 0 (0,0) <u>del17p</u> : ja: 25 (100,0) nein: 0,0 (0,0) fehlend: 0 (0,0)	ANC ^a : 7 (28,0) Hb ^b : 11 (44,0) Thrombozyten ^c : 13 (52,0)
PCYC-1103-CA ^f therapienaiv	31	71 (65-84)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	0-II: 13 (42) III-IV: 17 (55) unbekannt: 1 (3)	0: 23 (74) 1: 8 (26) 2: 0 (0)	≥ 5 cm: 6 (19) ≥ 10 cm: 0 (0)	<u>del11q</u> : ja: 2 (6) <u>del17p</u> : ja 1 (3)	ANC ^a : 1 (3) Hb ^b : 11 (36) Thrombozyten ^c : 12 (39)

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

Studie Gruppe	n ^d	Alter (Jahre) Median (Spanne)	Geschlecht w/m (%)	Ethnizität n (%)	Zeit seit Diagnosestellung [Monate]	Histologie bei Diagnose n (%)	Baseline Rai-Stadium n (%)	ECOG PS n (%)	Tumor-Masse n (%)	Chromosomenanomalie n (%)	Zytopenie n (%)
PCYC-1103-CA ^f rezidi- vierend/ refraktär	101	64 (37-82)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	0-II: 13 (42) III-IV: 17 (55) unbekannt: 1 (3)	0: 43 (43) 1: 54 (53) 2: 4 (4)	≥ 5 cm: 55 (54) ≥ 10 cm: 15 (15)	<u>del11q</u> : ja: 35 (35) <u>del17p</u> : ja 34 (34)	ANC ^a : 34 (34) Hb ^b : 42 (42) Thrombozyten ^c : 49 (49)
<p>a: ANC ≤ 1,5 x 10⁹/L. b: Hb ≤ 11 g/dL. c: Thrombozyten ≤ 100 x 10⁹/L. d: Gemäß Zulassung werden nur die Ergebnisse der Patientenpopulation dargestellt, welche eine Dosierung von 420 mg Ibrutinib erhalten haben. e: Die del17p-Population ist eine Subpopulation aus Teilnehmern der Kohorten 1 - 6 (Tabelle 4-57), die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten hatten und bei denen eine 17p-Deletion mittels cytogenetischer Analyse nachgewiesen wurde. f: Die Patientenpopulation der Studie PCYC-1103-CA ist mit der Population der Studie PCYC-1102-CA identisch. Die Charakterisierung der Studienpopulation bezieht sich auf die gesamte Studienpopulation (Studienteilnehmer welche 420 mg sowie 840 mg erhalten haben), da separate Daten für Studienteilnehmer gemäß Zulassung (420 mg Ibrutinib) noch nicht zu Verfügung standen. Die dargestellten Ergebnisse beziehen sich jedoch auf die Patientenpopulation gemäß Zulassung (420 mg Ibrutinib). Des Weiteren erfolgte keine getrennte Darstellung hinsichtlich der Risiko-Gruppe.</p> <p>ANC: <i>Absolute Neutrophil Count</i> (absolute Anzahl neutrophiler Granulozyten); Hb: Hämoglobin; MW: Mittelwert; STD: Standardabweichung; Quelle: [41] Table A.1.3, Table A.1.4.1, A.1.5, [46] Table C.1.1, Listing C.1.1, Table C.1.3, Table C.1.4.1, [45]</p>											

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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

Patientenpopulation: Bei PCYC-1102 handelt es sich um eine einarmige, offene, nichtrandomisierte Phase Ib/II-Studie mit Ibrutinib bei erwachsenen Patienten mit einem therapie-naiven oder rezidierten/refraktären CLL/SLL. Therapie-naive Patienten mussten mindestens 65 Jahre alt sein. Rezidierte und refraktäre Patienten waren mindestens 18 Jahre alt und hatten zuvor mindestens zwei fehlgeschlagene Therapien erhalten, von denen mindestens eine Therapie auf Basis eines Purinanalogs sein musste. Die Patienten wurden in sechs Studienkohorten aufgeteilt. Die Einteilung richtete sich nach dem Behandlungsstatus (therapie-naive und rezidierte/refraktäre Patienten) und der Ibrutinib-Dosierung (Tabelle 4-57). Anhand der Studienkohorte 6 wurde der Einfluss des *nüchtern-* vs. *nicht-nüchtern-*Status auf die pharmakokinetischen Eigenschaften von Ibrutinib untersucht. Die Studienergebnisse für Kohorte 6 wurden gemäß Studienprotokoll gesondert ausgewertet und werden hier nicht dargestellt. Für sämtliche Studienteilnehmer der Kohorten 1 bis 6, die eine 17p-Deletion aufwiesen und mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten hatten (del17p-Population, n = 25), wurde eine gesonderte Analyse hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit des Studienmedikaments durchgeführt. Diese werden im Folgenden separat bei den Ergebnissen der Studie PCYC-1102-CA dargestellt.

Bei PCYC-1103 handelt es sich um die *Follow up* Studie von PCYC-1102. Die Patientenpopulation sowie die Intervention stimmen mit der für die Studie PCYC-1102 beschriebenen überein.

Intervention: Ibrutinib wurde in einer fixen Dosierung von entweder 420 mg oder 840 mg pro Tag gegeben. Bei der Verabreichung wurde die sonst übliche Pause von sieben Tagen zwischen zwei 28-Tage-Zyklen ausgelassen. Studienteilnehmer konnten bis zu zwölf Zyklen erhalten.

Dauer der Studie: Die Behandlung mit Ibrutinib wurde bis zur Krankheitsprogression, jedoch maximal bis zu zwölf Zyklen durchgeführt (Patienten hatten anschließend die Möglichkeit, die Behandlung in der Studie PCYC-1103 fortzusetzen). Eine Entscheidung des Prüfarztes oder das Auftreten nicht akzeptabler UEs konnten zu einem Abbruch der Behandlung führen.

Analysezeitraum: Die vorliegenden Ergebnisse der Studie PCYC-1102-CA beziehen sich auf Daten die bis zum 18.12.2012 erhoben wurden (*Date Study Completed*). Das *Follow up* dauert noch an.

Endpunkte: Als primärer Endpunkt war die Bewertung von Nebenwirkungen definiert, die anhand der Inzidenz, des Schweregrads und des Bezugs zur Studienmedikation von unerwünschten Ereignissen gemessen wurde. Als sekundäre Endpunkte waren die Gesamtansprechrate, das progressionsfreie Überleben, die Pharmakokinetik und -dynamik sowie die Tolerabilität (bewertet anhand der aufgrund von UE vorgenommenen Dosismodifikationen) bestimmt.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext:

Die Studie wurde in Studienzentren in den USA durchgeführt.

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

4.3.2.3.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial weiterer Untersuchungen auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-A. 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-A.

Tabelle 4-59: Verzerrungspotenzial auf Studienebene - weitere Untersuchungen mit zu dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
PCYC-1102-CA	nein	nein	nein	nein	ja	ja	-
PCYC-1103-CA	nein	nein	nein	nein	ja	ja	-

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Methodologisch ist eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene nicht möglich, da es sich bei PCYC-1102-CA und PCYC-1103-CA um nicht vergleichende Studien handelt.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 Mortalität – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-60: Operationalisierung von Mortalität – weitere Untersuchungen mit zu dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung
PCYC-1102-CA	<u>Gesamtüberleben</u> : Zeitspanne zwischen dem Beginn der Therapie bis zum Eintritt des Todes, unabhängig vom Grund des Versterbens. Zensiert wurden nicht verstorbene Studienteilnehmer zum letzten Datum, an dem noch kein Versterben dokumentiert war.
PCYC-1103-CA	siehe PCYC-1102-CA

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

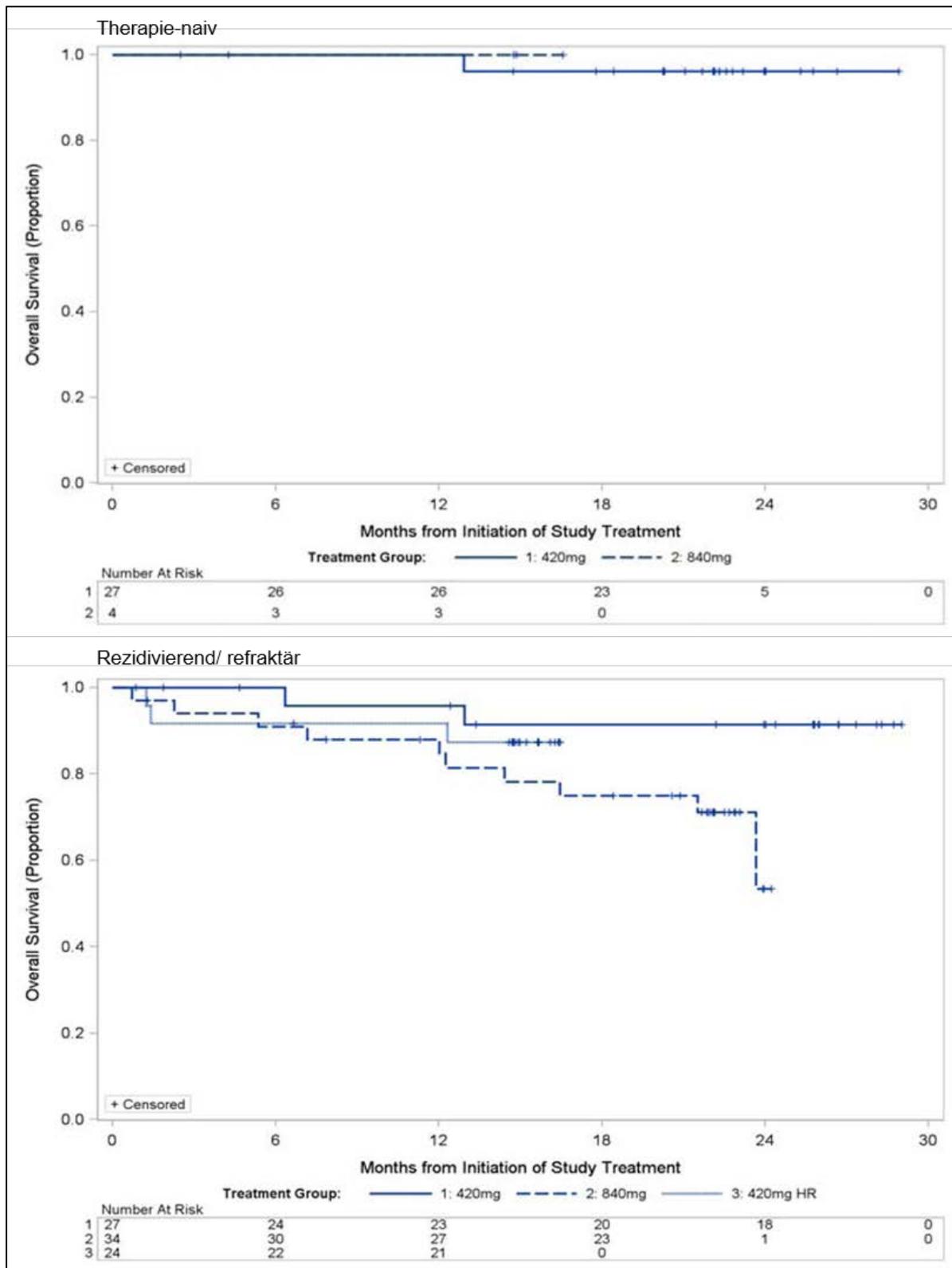
Methodologisch ist eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene nicht möglich, da es sich bei PCYC-1102-CA und PCYC-1103-CA um nicht vergleichende Studien handelt.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-61: Ergebnisse für Gesamtüberleben, aus der Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

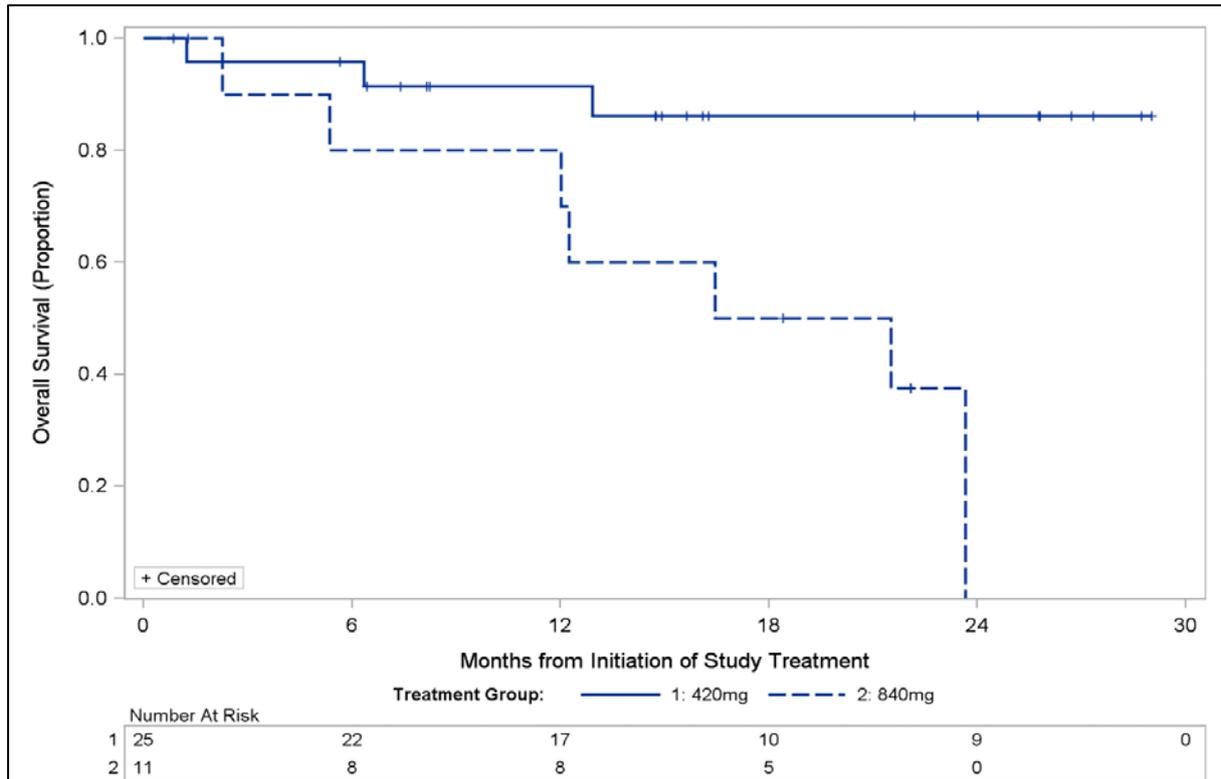
Studie	Kohorte	n (All Treated- Population)	Gesamtüberleben		
			Monate, median	95 %-KI	geschätzte Rate nach 24 Monaten ^a (95 %-KI)
PCYC-1102-CA	therapienaiv 420 mg	27	n. e.	n. e.	96,2 (75,7 - 99,4)
	rezidivierend/refraktär 420 mg	27	n. e.	n. e.	91,5 (70,0 - 97,8)
	rezidivierend/refraktär (High Risk) 420 mg	24	n. e.	n. e.	n. e.
	del17p-Population				
	Gesamtpopulation 420 mg	25	n. e.	n. e.	86,1 (62,5 - 95,3)

Studie	Kohorte	n (All Treated- Population)	Gesamtüberleben		
			Monate, median	95 %-KI	geschätzte Rate nach 24 Monaten ^a (95 %-KI)
PCYC-1103-CA	therapienaiv 420 mg	27	n. e.	n. e.	96,2 (75,7 - 99,4)
	rezidivierend/refraktär 420 mg	67	n. e.	n. e.	87,1 (75,8 - 93,3)
<p>a: Kaplan-Meier-Methode. k. A.: keine Angabe; n. e.: Nicht erreicht Quelle: [41] Table A.2.3.1; [46] Table C.2.3.1; [47] Table 1.1.1</p>					



Quelle: [41] Figure A.2.3.1.2, Figure A.2.3.1.3

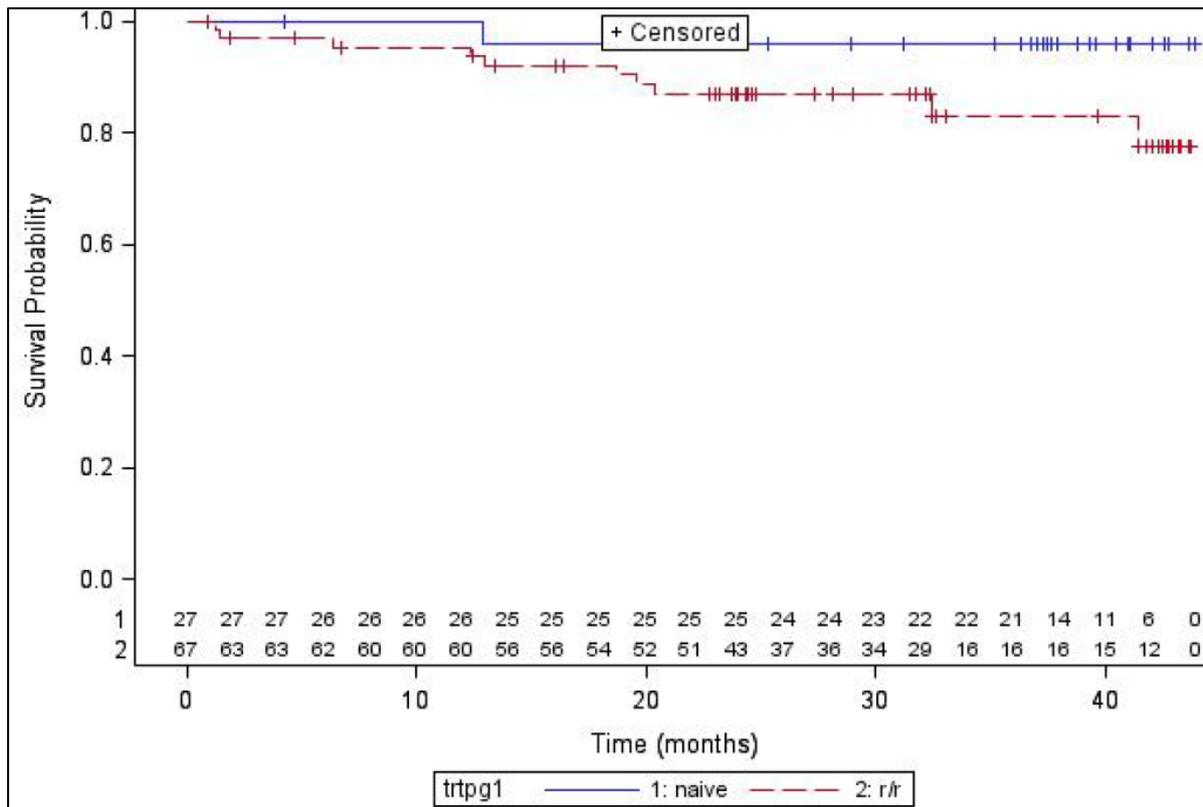
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven für OS (therapienaiv und rezidivierend/refraktär) (PCYC-1102-CA) – weitere Untersuchungen



Quelle: [46] Figure C.2.3.1.1

Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven für OS (del17p-Population) (PCYC-1102-CA) – weitere Untersuchungen

Das Gesamtüberleben wurde für die Studie PCYC-1102-CA mittels der Kaplan-Meier-Methodik nach einem geschätzten medianen *Follow up* von 22,1 Monaten ermittelt. Zum Zeitpunkt der Analyse traten dabei eine nicht ausreichende Anzahl von Ereignissen auf, um das mediane Überleben berechnen zu können (Abbildung 15 und Abbildung 16). Die geschätzte Überlebensrate bei therapienaiven Patienten betrug nach 24 Monaten 96,2 % (95 %-KI: 75,7 – 99,4), bei rezidivierenden/refraktären Studienteilnehmern betrug sie nach 24 Monaten 91,5 % (95 %-KI: 90,0 – 97,8) und bei rezidivierenden/refraktären Studienteilnehmern der Hochrisikogruppe konnte die Überlebensrate nach 24 Monaten nicht geschätzt werden. Studienteilnehmer, bei denen eine 17p-Deletion vorlag hatten nach 24 Monaten eine geschätzte Überlebensrate von 86,1 % (95 %-KI: 62,5 – 95,3) (Tabelle 4-61).



Quelle: [47] Figure 1.1.2

Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve für OS (PCYC-1103-CA) – weitere Untersuchungen

Für die *Follow up*-Studie PCYC-1103-CA konnte nach einer medianen Studiendauer von 32,1 Monaten für therapienaive und 26,6 Monaten für rezidivierende/refraktäre Studienteilnehmer ebenfalls kein medianes Überleben berechnet werden (Abbildung 17). Die geschätzte Überlebensrate bei therapienaiven Patienten betrug nach 24 Monaten 96,2 % (95 %-KI: 75,7 – 99,4), bei rezidivierenden/refraktären Studienteilnehmern betrug sie nach 24 Monaten 87,1 % (95 %-KI: 75,8 – 93,3) (Tabelle 4-61).

4.3.2.3.3.2 Morbidität – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-62: Operationalisierung von Morbidität – weitere Untersuchungen mit zu dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung
PCYC-1102-CA	<p><u>Gesamtansprechrte</u>: komplettes Ansprechen (CR), CR mit unvollständiger Blutbild-Regeneration (Cri), partielles Ansprechen (PR) oder <i>nodal</i>-PR (nPR), und Gesamtansprechrte mit PRL (CR, Cri, nPR, PR oder PRL) beurteilt durch den Prüfarzt; Definition der Response für CLL gemäß der IWCLL 2008-Kriterien [4] und für SLL gemäß der <i>IWG Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma</i> [5]:</p> <p>CLL: CR: alle der folgenden Kriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • keine signifikante Lymphadenopathie (> 1,5 cm) • keine Hepatosplenomegalie • keine konstitutionellen Symptome • neutrophile Granulozyten $\geq 1,5 \times 10^9/L$ • Thrombozyten $\geq 100 \times 10^9/L$ • Hb-Wert $\geq 11 \text{ g/L}$ • absolute Anzahl Leukozyten $\leq 4.000/\mu\text{L}$ <p>Cri: Kriterien der CR, mit persistierender Anämie, Thrombozytopenie oder Neutropenie nPR: Kriterien der CR, Anwesenheit B-Lymphoider Knoten in Knochenmarksbiopsie PR:</p> <ul style="list-style-type: none"> • $\geq 50 \%$ Rückgang der Lymphozytenzahl von <i>Baseline</i> oder $\leq 4.000/\mu\text{L}$ und mind. Eines der folgenden Kriterien • $\geq 50 \%$ Rückgang des Summenprodukts von bis zu 6 Lymphknoten; falls zur <i>Baseline</i> nur 1 Lymphknoten messbar, Rückgang um $\geq 50 \%$ Rückgang des längsten Durchmessers und keine Vergrößerung weiterer Lymphknoten • keine Vergrößerung weiterer Lymphknoten • $\geq 50 \%$ Rückgang der Vergrößerung der Leber oder der Milz von <i>Baseline</i> oder Normalisierung und mind. Eines der folgenden Kriterien, unabhängig der Gabe von Wachstumsfaktoren oder Transfusion • neutrophile Granulozyten $\geq 1,5 \times 10^9/L$ oder $\geq 50 \%$ Verbesserung im Vergleich zur <i>Baseline</i> • Thrombozyten $\geq 100 \times 10^9/L$ oder $\geq 50 \%$ Verbesserung im Vergleich zur <i>Baseline</i> • Hb-Wert $\geq 11 \text{ g/L}$ oder $\geq 50 \%$ Verbesserung im Vergleich zur <i>Baseline</i> <p>PFS: Zeitspanne von Randomisierung bis Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache beurteilt durch ein <i>Independent Review Committee</i> bzw. durch den Prüfarzt; Definition der Krankheitsprogression gemäß der IWCLL 2008-Kriterien [4]: mind. Eines der folgenden Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • neu Vergrößerung von Lymphknoten > 1,5 cm, neu aufgetretene Hepatomegalie oder Splenomegalie • $\geq 50 \%$ Vergrößerung bestehender Lymphknoten (> 1,5 cm längster Durchmesser) oder $\geq 50 \%$ Vergrößerung des Summenprodukts der Durchmesser multipler Lymphknoten • $\geq 50 \%$ Vergrößerung der Leber oder der Milz • $\geq 50 \%$ Vergrößerung der Lymphozytenzahl (und $\geq 5 \times 10^9/L$) • neu aufgetretene Zytopenie, die der CLL zugeschrieben werden kann; Progression jeder Zytopenie ist definiert als (falls eine Knochenmarksbiopsie eine Infiltration klonaler CLL-Zellen nachweist): <ul style="list-style-type: none"> - Rückgang des Hb-Wertes > 20 g/L oder unter 100 g/L oder

Studie	Operationalisierung
	<p>- Rückgang der Thrombozytenzahl $\geq 50\%$ oder unter $100 \times 10^9/L$</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung zu einer aggressiveren Histologie (z. B. Richters Syndrom) <p>Ansprechen: Gesamtansprechrates (CR, Cri, nPR oder PR) und Gesamtansprechrates mit PRL (CR, Cri, nPR, PR oder PRL) beurteilt durch ein <i>Independent Review Committee</i> bzw. durch den Prüfarzt gemäß der IWCLL 2008-Kriterien [4];</p> <p>CR: alle der folgenden Kriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • keine signifikante Lymphadenopathie ($> 1,5\text{ cm}$) • keine Hepatosplenomegalie • keine konstitutionellen Symptome • neutrophile Granulozyten $\geq 1,5 \times 10^9/L$ • Thrombozyten $\geq 100 \times 10^9/L$ • Hb-Wert $\geq 11\text{ g/L}$ • Absolute Anzahl Leukozyten $\leq 4.000/\mu\text{L}$ <p>Cri: Kriterien der CR, mit persistierender Anämie, Thrombozytopenie oder Neutropenie</p> <p>nPR: Kriterien der CR, Anwesenheit B-Lymphoider Knoten in Knochenmarksbiopsie</p> <p>PR:</p> <ul style="list-style-type: none"> • $\geq 50\%$ Rückgang der Lymphozytenzahl von <i>Baseline</i> oder $\leq 4.000/\mu\text{L}$ und mind. Eines der folgenden Kriterien • $\geq 50\%$ Rückgang des Summenprodukts von bis zu 6 Lymphknoten; falls zur <i>Baseline</i> nur 1 Lymphknoten messbar, Rückgang um $\geq 50\%$ Rückgang des längsten Durchmessers und keine Vergrößerung weiterer Lymphknoten • keine Vergrößerung weiterer Lymphknoten • $\geq 50\%$ Rückgang der Vergrößerung der Leber oder der Milz von <i>Baseline</i> oder Normalisierung und mind. Eines der folgenden Kriterien, unabhängig der Gabe von Wachstumsfaktoren oder Transfusion • neutrophile Granulozyten $\geq 1,5 \times 10^9/L$ oder $\geq 50\%$ Verbesserung im Vergleich zur <i>Baseline</i> • Thrombozyten $\geq 100 \times 10^9/L$ oder $\geq 50\%$ Verbesserung im Vergleich zur <i>Baseline</i> • Hb-Wert $\geq 11\text{ g/L}$ oder $\geq 50\%$ Verbesserung im Vergleich zur <i>Baseline</i> <p>PRL: Lymphozytose nachweisbar, Lymphknoten und Leber oder Milz waren zur <i>Baseline</i> auswertbar</p> <p>mind. Eines der folgenden Kriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • $\geq 50\%$ Rückgang des Summenprodukts von bis zu 6 Lymphknoten; falls zur <i>Baseline</i> nur 1 Lymphknoten messbar, Rückgang um $\geq 50\%$ Rückgang des längsten Durchmessers und keine Vergrößerung weiterer Lymphknoten • keine Vergrößerung weiterer Lymphknoten • $\geq 50\%$ Rückgang der Vergrößerung der Leber oder der Milz von <i>Baseline</i> oder Normalisierung und mind. Eines der folgenden Kriterien, unabhängig der Gabe von Wachstumsfaktoren oder Transfusion • neutrophile Granulozyten $\geq 1,5 \times 10^9/L$ oder $\geq 50\%$ Verbesserung im Vergleich zur <i>Baseline</i> • Thrombozyten $\geq 100 \times 10^9/L$ oder $\geq 50\%$ Verbesserung im Vergleich zur <i>Baseline</i> • Hb $\geq 11\text{ g/L}$ oder $\geq 50\%$ Verbesserung im Vergleich zur <i>Baseline</i> <p>SLL:</p> <p>CR: <u>Lymphknoten:</u> a) FDG-avid oder PET-positiv vor der Behandlung; Masse jeglicher Größe zugelassen, solange PET-negativ</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>b) FDG-avid oder PET-negativ variierend, Rückbildung zur normalen Größe über CT</p> <p><u>Milz, Leber:</u> nicht ertastbar, keine Knoten mehr</p> <p><u>Knochenmark:</u> nach wiederholter Biopsie keine Infiltration mehr; wenn nicht ermittelbar über eine Morphologie, dann negative Immunhistochemie</p> <p>PR: <u>Lymphknoten:</u> Rückgang der Summe der Produkte der beiden größten senkrecht aufeinander stehenden Durchmesser (SPD) der sechs am stärksten vergrößerten Lymphknoten um $\geq 50\%$</p> <p>a) FDG-avid oder PET-positiv vor der Behandlung; ≥ 1 PET-positiv von vorher betroffenen Regionen</p> <p>b) Variierendes FDG-avid oder PET-negativ, Rückbildung über CT</p> <p><u>Milz, Leber:</u> Rückgang der Knoten um $\geq 50\%$ des SPD, keine Größenzunahme</p> <p><u>Knochenmark:</u> keine Berücksichtigung wenn positiv vor der Behandlung; Spezifikation des Zelltypen</p> <p>SD: <u>Lymphknoten:</u> a) FDG-avid oder PET- positiv vor der Behandlung; PET-positiv von vorher betroffenen Regionen, keine neuen betroffenen Regionen über CT oder PET</p> <p>b) Variierendes FDG-avid oder PET-negativ, Keine Veränderungen in der Größe vorheriger Läsionen über CT</p> <p><u>Progressionsfreies Überleben:</u> Zeitspanne von Therapiebeginn bis Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache (Ereignis); Studienteilnehmer wurden zum Zeitpunkt der ersten Einnahme der Studienmedikation zensiert, wenn kein adäquates <i>Baseline</i> oder <i>post-Baseline</i> Assessment vorlag und kein Versterben vor dem Beginn einer nachfolgenden Therapie dokumentiert wurde. Zum Zeitpunkt des letzten <i>post-Baseline</i> Assessment wurde zensiert, wenn Studienteilnehmer vor dem Beginn einer nachfolgenden Therapie kein Ereignis hatten oder ohne ein Ereignis die Therapie abgebrochen haben bevor sie eine nachfolgende Therapie erhalten haben. Definition der Krankheitsprogression für CLL gemäß der IWCLL 2008-Kriterien [4] und für SLL gemäß der IWG <i>Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma</i> [5]:</p> <p>CLL: mind. Eines der folgenden Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • neu Vergrößerung von Lymphknoten $> 1,5$ cm, neu aufgetretene Hepatomegalie oder Splenomegalie • $\geq 50\%$ Vergrößerung bestehender Lymphknoten ($> 1,5$ cm längster Durchmesser) oder $\geq 50\%$ Vergrößerung des Summenprodukts der Durchmesser multipler Lymphknoten • $\geq 50\%$ Vergrößerung der Leber oder der Milz • $\geq 50\%$ Vergrößerung der Lymphozytenzahl (und $\geq 5 \times 10^9/L$) • neu aufgetretene Zytopenie, die der CLL zugeschrieben werden kann; Progression jeder Zytopenie ist definiert als (falls eine Knochenmarksbiopsie eine Infiltration klonaler CLL-Zellen nachweist): <ul style="list-style-type: none"> - Rückgang des Hb-Wertes > 20 g/L oder unter 100 g/L oder - Rückgang der Thrombozytenzahl $\geq 50\%$ oder unter $100 \times 10^9/L$ • Veränderung zu einer aggressiveren Histologie (z. B. Richters Syndrom) <p>SLL:</p> <p>Rezidierte Erkrankung oder PD: <u>Lymphknoten:</u> neue Manifestation $> 1,5$ cm in jeglicher Axis, $\geq 50\%$ Zunahme der SPD bei ≥ 1 Knoten, oder $\geq 50\%$ Zunahme des längsten Durchmesser eines vorherigen Knoten > 1 cm der kürzesten Axis; PET positive Manifestation (über FDG-avid</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>oder bereits vor der Behandlung)</p> <p><u>Milz, Leber:</u> Größenzunahme > 50% vom Nadir des SPD vorheriger Läsionen</p> <p><u>Knochenmark:</u> Rezidiv oder neue Manifestation</p> <p><u>Zeit bis zum Ansprechen:</u> Zeitspanne zwischen dem Tag der Gabe der ersten Dosis bis zum initialen (bis erstes dokumentiertes PR), zum besten (bis erstes dokumentiertes PR oder CR) oder zum kompletten (bis erstes dokumentiertes CR) dokumentierten Ansprechen, von Studienteilnehmern mit mindestens einer PR.</p> <p><u>Ansprechdauer:</u> Zeitspanne zwischen dem ersten dokumentierten Ansprechen (CR, Cri, nPR oder PR) bis zur ersten dokumentierten Krankheitsprogression oder bis zum Eintritt des Todes (Ereignis), von Studienteilnehmern mit CR, Cri, nPR oder PR vor dem Beginn einer nachfolgenden Therapie. Es wurden die gleichen Zensierungsregeln angewandt wie bei PFS.</p>
PCYC-1103-CA	siehe PCYC-1102-CA
<p>CR: <i>Complete Response</i> (komplettes Ansprechen); CRi: CR mit unvollständiger Blutbild-Regeneration; FDG: [18F]-fluorordeoxyglucose; Hb: Hämoglobin; IWCLL: <i>International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia</i>; IWG: <i>International Working group</i>; nPR: <i>Nodular Partial Response</i> (nodulares partielles Ansprechen); PD: <i>Progressive Disease</i> (Krankheitsprogression); PET: Positronen-Emissionstomographie; PFS: <i>Progression-free Survival</i> (Progressionsfreies Überleben); PR: <i>Partial Response</i> (partielles Ansprechen); PRL: <i>Partial Response with Lymphocytosis</i> (partielles Ansprechen mit Lymphozytose); SPD: <i>Sum of the Product of the Tumor Diameters</i></p>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Morbiditätsparameter *Gesamtansprechrates*, *Zeit bis zum Ansprechen*, *Ansprechdauer* und *Progressionsfreies Überleben* wird zusammenfassend beschrieben, da die Bewertung dieser Response-Endpunkte auf Basis der gleichen Erhebungskriterien erfolgt und somit keine Unterschiede in der Bewertung zu beobachten sind.

Methodologisch ist eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene nicht möglich, da es sich bei PCYC-1102-CA und PCYC-1103-CA um nicht vergleichende Studien handelt.

Gesamtansprechrates

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-63: Ergebnisse für Gesamtansprechrates, aus der Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Kohorte	n (All Treated- Population)	Gesamtansprechrates		Gesamtansprechrates mit PRL	
			n (%)	95 %-KI	n (%)	95 %-KI
PCYC-1102-CA	therapienaiv 420 mg	27	19 (70,4)	49,8-86,2	23 (85,2)	66,3-95,8
	rezidivierend/refraktär 420 mg	27	21 (77,8)	57,7-91,4	25 (92,6)	75,7-99,1
	rezidivierend/refraktär (High Risk) 420 mg	24	19 (79,2)	57,8-92,9	22 (91,7)	73,0-99,0
	del17p-Population					
	Gesamtpopulation 420 mg	25	16 (64,0)	42,5–82,0	22 (88,0)	68,8–97,5
PCYC-1103-CA	therapienaiv 420 mg	27	23 (85,2)	66,3-95,8	k. A.	k. A.
	rezidivierend/refraktär 420 mg	67	63 (94,0)	85,4-98,3	k. A.	k. A.

k. A.: Keine Angabe; PRL: *Partial Response with Lymphocytosis* (partiell Ansprechen mit Lymphozytose)
Quelle: [41] Table A.2.1.1.1; [46] Table C.2.1.1.1; [47] Table 1.2.1.1

In der Studie PCYC-1102 zeigten therapienaive Studienteilnehmer unter der Gabe von Ibrutinib eine Gesamtansprechrates (CR, CRi, PR, nPR) von 70,4 % (95 %-KI: 49,8 - 86,2) (Tabelle 4-63). Die Gesamtansprechrates mit Lymphozytose (PRL) betrug dabei 85,2 % (95 %-KI: 66,3 - 95,8). Bei rezidivierenden/refraktären Studienteilnehmern wurde eine Gesamtansprechrates von 77,8 % (95 %-KI: 57,7 - 91,4) und eine Gesamtansprechrates mit Lymphozytose von 92,6 % (95 %-KI: 75,7 - 99,1) beobachtet. Für rezidivierende/refraktäre Studienteilnehmer der Hochrisikogruppe betrug die Gesamtansprechrates 79,2 % (95 %-KI: 57,8 - 92,9) und die Gesamtansprechrates mit Lymphozytose 91,7 % (95 %-KI: 73,0 - 99,0). Studienteilnehmer der del17p-Population zeigten eine Gesamtansprechrates von 64,0 % (95 %-KI: 42,5 - 82,0) und eine Gesamtansprechrates mit Lymphozytose von 88,0 % (95 %-KI: 68,8 - 97,5).

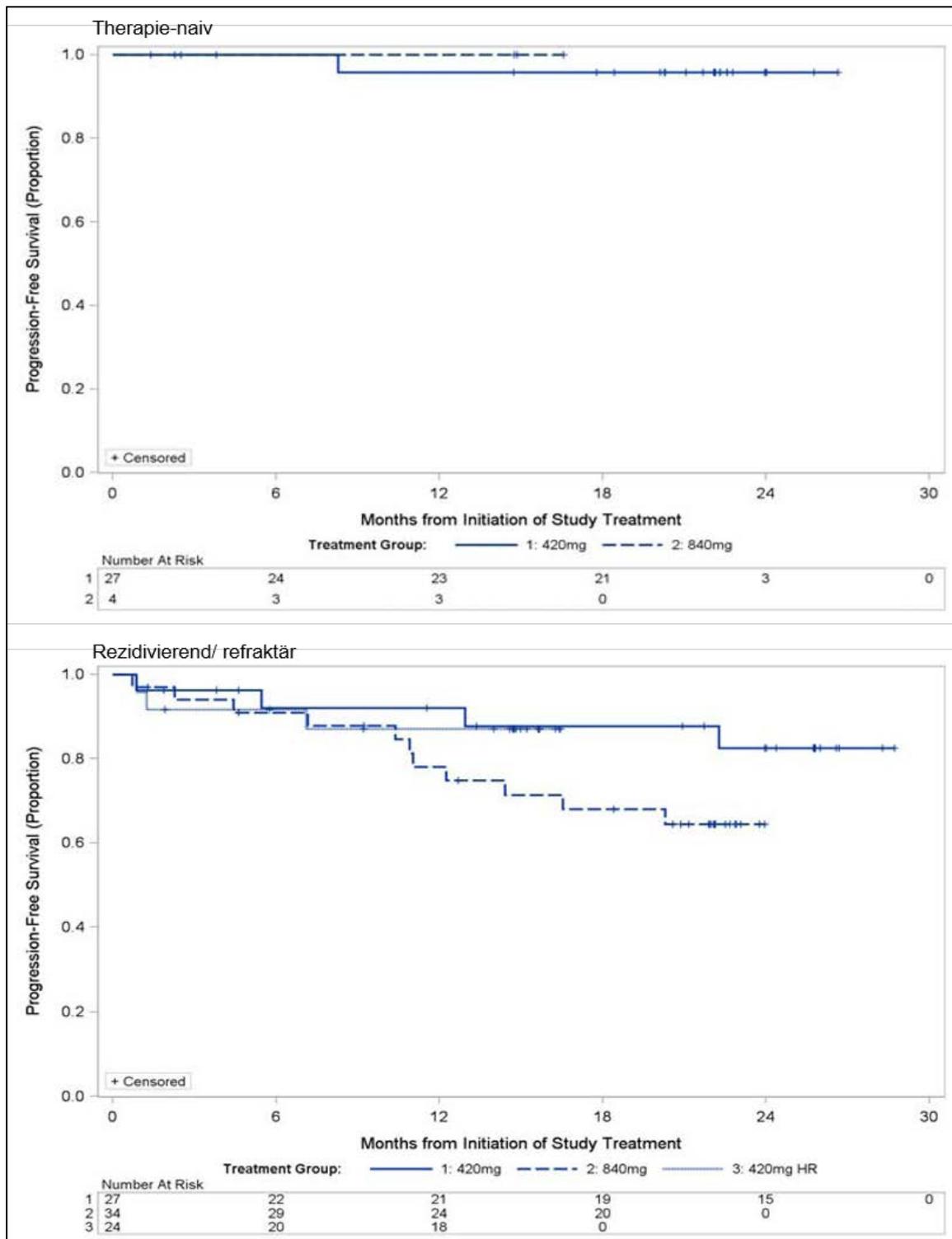
In der *Follow up*-Studie PCYC-1103 wurde unter den therapienaiven Studienteilnehmern eine Gesamtansprechrates von 85,2 % (95 %-KI: 66,3 - 95,8) beobachtet und unter den rezidivierenden/refraktären Teilnehmer eine Rate von 94,0 % (95 %-KI: 85,4 - 98,3) (Tabelle 4-63).

Progressionsfreies Überleben

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

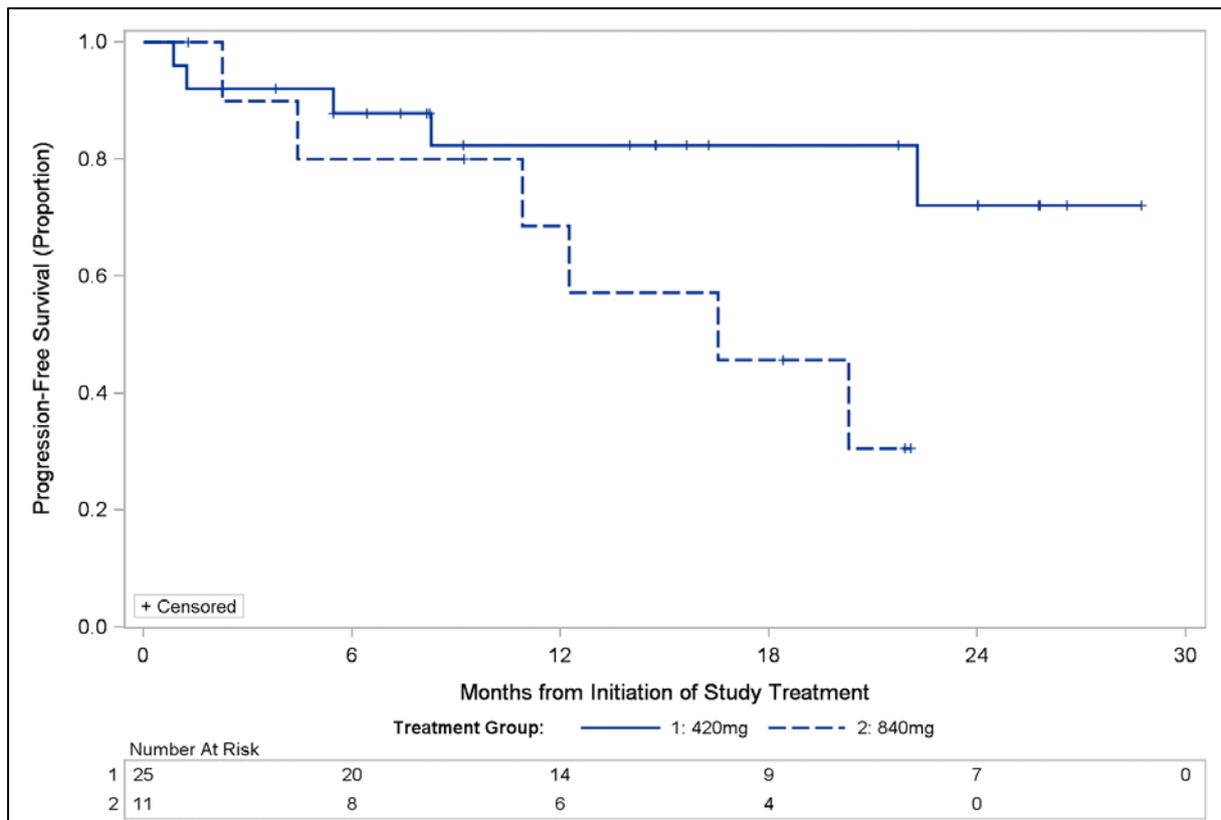
Tabelle 4-64: Ergebnisse für das Progressionsfreie Überleben, aus der Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Kohorte	n (All Treated-Population)	Progressionsfreies Überleben		
			Monate, median	95 %-KI	geschätzte Rate nach 24 Monaten ^a (95 %-KI)
PCYC-1102-CA	therapienaiv 420 mg	27	n. e.	n. e.	95,8 (73,9-99,4)
	rezidivierend/refraktär 420 mg	27	n. e.	n. e.	82,6 (59,6-93,2)
	rezidivierend/refraktär (<i>High Risk</i>) 420 mg	24	n. e.	n. e.	n. e.
	del17p-Population				
	Gesamtpopulation 420 mg	25	n. e.	22,3–n. e.	72,0 (41,2–88,0)
PCYC-1103-CA	therapienaiv 420 mg	27	n. e.	n. e.	95,8 % (73,9-99,4)
	rezidivierend/refraktär 420 mg	67	n. e.	32,9–n. e.	78,4 % (65,6-86,9)
a: Kaplan-Meier-Methode.					
k. A.: Keine Angabe; n. e.: Nicht erreicht					
Quelle: [41] Table A.2.2.1; [46] Table C.2.2.1; [47] Table 1.3.1					



Quelle: [41] Figure A.2.1.3, Figure A.2.2.1.3

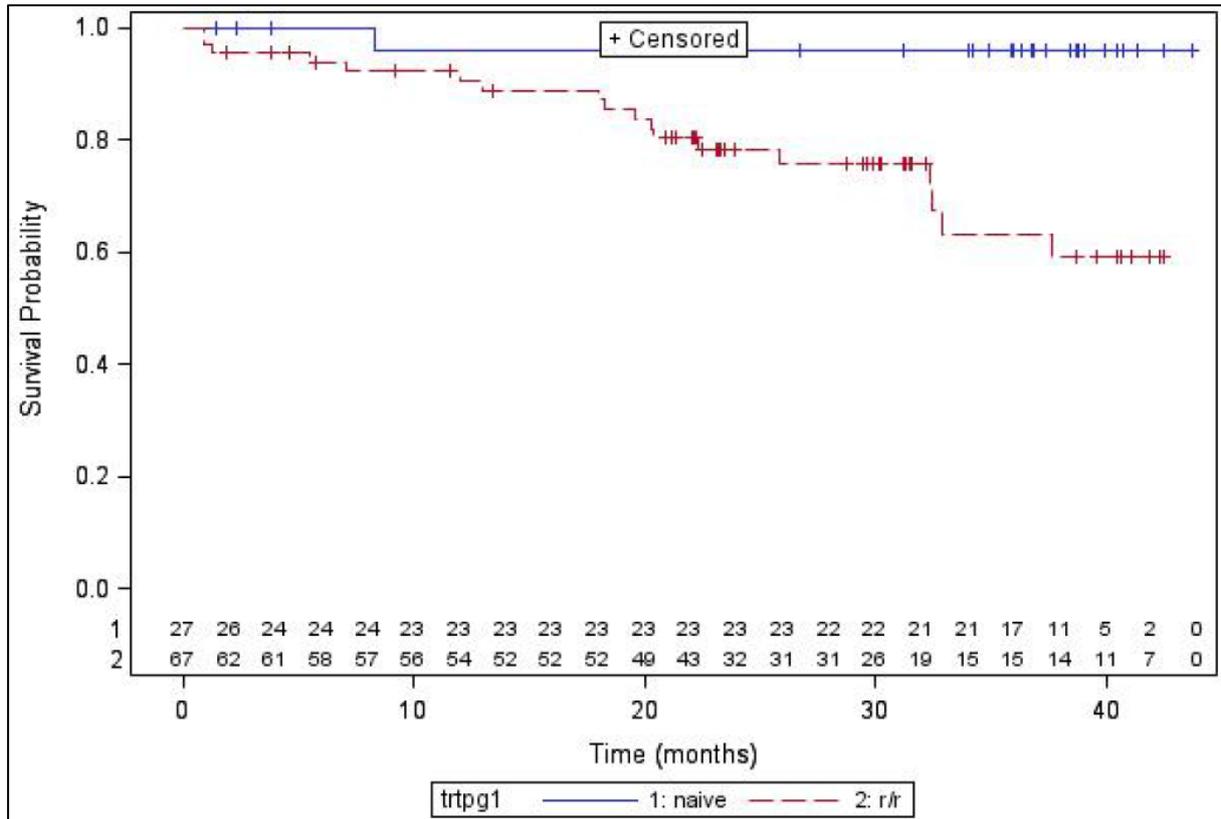
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven für PFS (therapienaiv und rezidivierend/refraktär) (PCYC-1102-CA) – weitere Untersuchungen



Quelle: [46] Figure C.2.2.1.1

Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven für PFS (del17p-Population) (PCYC-1102-CA) – weitere Untersuchungen

Das Progressionsfreie Überleben wurde für die Studie PCYC-1102-CA mittels der Kaplan-Meier-Methodik nach einer medianen Studiendauer von 22,1 Monaten berechnet. Im Median wurde dabei das Progressionsfreie Überleben nicht erreicht (95 %-KI: n. e. - n. e. für therapienaive, rezidivierende/refraktäre und rezidivierende/refraktäre Hochrisikopatienten, (95 %-KI): 22,3 - n. e. für del17p-Population) (Abbildung 18 und Abbildung 19). Das geschätzte Progressionsfreie Überleben betrug dabei nach 24 Monaten bei therapienaiven Patienten 95,8 % (95 %-KI: 73,9 - 99,4) und bei rezidivierenden/refraktären Patienten 82,6 % (59,6 - 93,2). Für rezidivierende/refraktäre Patienten der Hochrisikogruppe konnte das geschätzte Progressionsfreie Überleben nach 24 Monaten nicht berechnet werden. Studienteilnehmer der del17p-Population zeigten eine geschätzte Progressionsfreie Überlebensrate von 72,0 % (95 %-KI: 41,2 – 88,0) (Tabelle 4-64).



Quelle: [47] Figure 1.3.2

Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve für PFS (PCYC-1103-CA) – weitere Untersuchungen

Im *Follow up* (Studie PCYC-1103-CA) wurde nach einer medianen Studiendauer von 32,1 Monaten für therapienaive und 26,6 Monaten für rezidivierende/refraktäre Studienteilnehmer das Progressionsfreie Überleben im Median ebenfalls nicht erreicht (Abbildung 20). Das geschätzte Progressionsfreie Überleben betrug dabei nach 24 Monaten bei therapienaiven Patienten 95,8 % (95 %-KI: 73,9 – 99,4) und bei rezidivierenden/refraktären Patienten 78,4 % (95 %-KI: 65,6 – 86,9) (Tabelle 4-64).

Zeit bis zum Ansprechen

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-65: Ergebnisse für Zeit bis zum initialen/besten/kompletten Ansprechen, aus der Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Kohorte	n (All Treat- ed-Popu- lation) ^a	Zeit bis zum Ansprechen					
			initial		beste		komplett	
			Mo- nate, median	95 %- KI	Mo- nate, median	95 %- KI	Mo- nate, median	95 %- KI
PCYC- 1102- CA	therapienaiv 420 mg	19	1,84	1,84 - 4,60	7,13	1,84 - 7,39	12,35	7,13 - 15,64
	rezidivie- rend/refraktär 420 mg	21	1,84	-	7,36	4,60 - 11,20	7,90	4,60 - 11,20
	rezidivie- rend/refraktär (<i>High Risk</i>) 420 mg	19	1,87	1,84 - 2,23	4,60	1,94 - 7,39	-	-
	del17p-Population							
	Gesamtpopulation 420 mg	16	1,9	1,8 - 4,6	6,3	3,4 - 11,1	12	11,2 - 13,7
PCYC- 1103- CA	therapienaiv 420 mg	23	1,87	1,8 - 4,6	7,39	4,6 - 15,6	k. A.	k. A.
	rezidivie- rend/refraktär 420 mg	63	1,84	1,8 - 1,9	6,29	4,6 - 10,2	k. A.	k. A.

a: Anzahl der Studienteilnehmer, die auf eine Therapie mit Ibrutinib angesprochen haben.
k. A.: Keine Angabe
Quelle: [41] Table A.2.1.4; [46] Table C.2.1.4; [47] Table 1.2.3

Von Studienteilnehmern der Studie PCYC-1102-CA, die auf eine Therapie mit Ibrutinib angesprochen haben (mindestens ein PR), wurde die Zeit bis zum initialen, besten und kompletten Ansprechen dokumentiert (Tabelle 4-65). Unter den therapienaiven Studienteilnehmern wurde eine mediane Zeit bis zum ersten dokumentierten partiellen (initialen) Ansprechen von 1,84 Monaten (95 %-KI: 1,84 - 4,60) beobachtet. Die Zeit bis zum partiellen oder kompletten (besten) Ansprechen betrug dabei im Median 7,13 Monate (95 %-KI: 1,84 - 7,39) und ein komplettes Ansprechen wurde im Median nach 12,35 Monaten (95 %-KI: 7,13 - 15,64) erreicht. Für rezidivierende/refraktäre Studienteilnehmer wurde eine mediane Zeit von 1,84 Monaten bis zum initialen Ansprechen dokumentiert. Das beste Ansprechen wurde im Median nach 7,36 Monaten (95 %-KI: 4,60 - 11,20) erreicht. Die Zeit bis zum kompletten Ansprechen betrug im Median 7,90 Monate (95 %-KI: 4,60 - 11,20). Für rezidivierende/refraktäre Studienteilnehmer der Hochrisikogruppe betrug der Zeitraum bis zum initialen Ansprechen im Median 1,87 Monate (95 %-KI: 1,84 - 2,23). Das beste Ansprechen wurde nach 4,60 Monaten im Median (95 %-KI: 1,94 - 7,39) erreicht. Ein komplettes Ansprechen wurde in dieser Gruppe von keinem Teilnehmer erreicht. Studienteilnehmer der del17p-Population zeigten ein initiales Ansprechen im Median nach 1,9 Monaten (95 %-KI: 1,8 - 4,6) und das beste Ansprechen nach 6,3 Monaten (95 %-KI: 3,4 - 11,1). Ein komplettes Ansprechen wurde für Studienteilnehmer, die eine 17p-Deletion aufwiesen, im Median nach 12 Monaten (95 %-KI: 11,2 - 13,7) beobachtet.

In der *Follow up*-Studie PCYC-1103-CA zeigten therapienaive Teilnehmer eine mediane Zeit bis zum ersten dokumentierten partiellen (initialen) Ansprechen von 1,87 Monaten (95 %-KI: 1,8 – 4,6 Monate) (Tabelle 4-65). Die Zeit bis zum besten Ansprechen betrug dabei im Median 7,39 Monate (95 %-KI: 4,6 – 15,6 Monate). Für rezidivierende/refraktäre Studienteilnehmer wurde eine mediane Zeit bis zum ersten dokumentierten partiellen (initialen) Ansprechen von 1,84 Monaten (95 %-KI: 1,8 – 1,9 Monate) und bis zum besten Ansprechen von im Median 6,29 Monate (95 %-KI: 4,6 – 10,2 Monate) beobachtet.

Ansprechdauer

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-66: Ergebnisse für Ansprechdauer, aus der Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Kohorte	n (All Treated-Population) ^a	Ansprechdauer	
			Monate, median	95 %-KI
PCYC-1102-CA	therapienaiv 420 mg	19	n. e.	n. e.
	rezidivierend/refraktär 420 mg	21	n. e.	n. e.
	rezidivierend/refraktär (High Risk) 420 mg	19	n. e.	n. e.
	del17p-Population			
	Gesamtpopulation 420 mg	16	n. e.	17,1- n.e.
PCYC-1103-CA	therapienaiv 420 mg	23	n. e.	n. e. - n. e.
	rezidivierend/refraktär 420 mg	63	n. e.	35,9 - n. e.

a: Anzahl der Studienteilnehmer, die auf eine Therapie mit Ibrutinib angesprochen haben.
k. A.: Keine Angabe; n. e.: Nicht erreicht
Quelle: [41] Table A.2.1.3; [46] Table C.2.1.3; [47] Table 1.2.2

Nach einer medianen Studiendauer von 22,1 Monaten in der Studie PCYC-1102-CA wurde zum Zeitpunkt der Analyse in keiner der Teilnehmergruppen die mediane Ansprechdauer erreicht (95 %-KI: n. e. - n. e. für therapienaive, rezidivierende/refraktäre und rezidivierende/refraktäre Hochrisikopatienten, (95 %-KI): 17,1 - n. e. für del17p-Population).

Auch im *Follow up* (Studie PCYC-1103-CA) wurde die mediane Ansprechdauer nach einer medianen Studiendauer von 32,1 Monaten für therapienaive und 26,6 Monaten für rezidivierende/refraktäre Studienteilnehmer nicht erreicht (Tabelle 4-66).

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3 Nebenwirkungen – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-67: Operationalisierung von Nebenwirkungen - weitere Untersuchungen mit zu dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung
PCYC-1102-CA	<p><u>unerwünschte Ereignisse:</u></p> <p>Die Schwere folgender unerwünschter Ereignisse (UE) wurden nach <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria (NCI CTC) (Version 4.03)</i> klassifiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Übersicht über Gesamthäufigkeiten unerwünschter Arzneimittelereignisse</u> <ul style="list-style-type: none"> • unerwünschte Ereignisse • schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE) • UE, die zum Therapieabbruch führten • UE, die zum Tod führten • $UE \geq$ CTC-Grad 3 • Dosis-Modifikationen: <ul style="list-style-type: none"> • ausgelassene Dosis, Dosis-Reduzierungen oder Studienabbruch • Anteil an Studienteilnehmer mit einer fehlenden Dosis, Anzahl an fehlenden Dosen pro Studienteilnehmer, Dauer der fehlenden Dosen, Anzahl an Studienteilnehmern mit Dosis-Reduzierungen, Anzahl der Dosis-Reduzierungen pro Studienteilnehmer • <u>Detaildarstellung der nach Häufigkeit ($\geq 5\%$) ausgewählten unerwünschten Ereignisse nach der Klassifikation <i>Preferred Term (PT)</i></u> <ul style="list-style-type: none"> • SUE • $UE \geq$ CTC-Grad 3 • <u>unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse</u> <ul style="list-style-type: none"> • schwere Blutung: intrakranielle Blutungen jeglicher Schwere (einschließlich Subdural-, Epiduralhämatome und intrazerebraler Blutungen), intraokulare Blutungen welche einen Sehverlust nach sich ziehen, Blutungen \geq CTC-Grad 3, die Notwendigkeit der Transfusion von ≥ 2 Einheiten roter Blutkörperchen oder eine entsprechende Menge des gesamten Blutes, einen Krankenhausaufenthalt oder eine Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes.

Studie	Operationalisierung
PCYC-1103-CA	<p>siehe PCYC-1102-CA</p> <p>Zum derzeitigen Zeitpunkt keine Ergebnisse verfügbar:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Detaildarstellung der nach Häufigkeit ($\geq 5\%$) ausgewählten unerwünschten Ereignisse nach der Klassifikation <i>Preferred Term</i> (PT)</u> • <u>unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse</u> <p>Zum derzeitigen Zeitpunkt zur Verfügung stehende Ergebnisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Detaildarstellung der nach Häufigkeit ($\geq 5\%$) ausgewählten nicht hämatologischen unerwünschten Ereignisse</u> <ul style="list-style-type: none"> • UE \geq CTC-Grad 3 • <u>zeitliches Auftreten der unerwünschten Ereignisse, aus der Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel</u>
<p>NCI CTC: <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria</i>; PT: <i>Preferred Term</i>; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Methodologisch ist eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene nicht möglich, da es sich bei PCYC-1102-CA und PCYC-1103-CA um nicht vergleichende Studien handelt.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-68: Übersicht über unerwünschte Ereignisse, aus der Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Kohorte	n (Safety-Population)	Gesamthäufigkeit Studienteilnehmer mit UE, n (%)					jegliches UE ≥ CTC-Grad 3	Dosis-Modifikation
			jegliches UE	jegliches SUE	UE, die zum Therapieabbruch führten	UE, die zum Tod führten			
PCYC-1102-CA	therapienaiv 420 mg	27	27 (100)	8 (29,6)	3 (11,1)	0 (0,0)	14 (51,9)	21 (77,8) ^a 1 (3,7) ^b	
	rezidivierend/refraktär 420 mg	27	27 (100)	14 (51,9)	2 (7,4)	1 (3,7)	18 (66,7)	22 (81,5) ^a 3 (11,1) ^b	
	rezidivierend/refraktär (High Risk) 420 mg	24	24 (100)	13 (54,2)	3 (12,5)	2 (8,3)	18 (75)	19 (79,2) ^a 5 (20,8) ^b	
	del17p-Population								
	Gesamtpopulation 420 mg	25	25 (100)	11 (44,0)	2 (8,0)	1 (4,0)	15 (60,0)	1 (4,0)	
PCYC-1103-CA	therapienaiv 420 mg	27	27 (100)	10 (37)	4 (14,8)	1 (3,7)	17 (63,0)	k. A.	
	rezidivierend/refraktär 420 mg	67	67 (100)	47 (70,1)	11 (16,4)	7 (10,4)	55 (82,1)	k. A.	
a: Studienteilnehmer mit ≥ 1 fehlenden Dosis; b: Studienteilnehmer mit ≥ 1 Dosisreduktion. CTC: <i>Common Terminology Criteria</i> ; k. .A.: Keine Angabe; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: [41] Table A.3.1.2.1, Table A.3.1.1.1, Table 10; [46] Table C.3.1.1.1; [47] Table 1.4.1									

Tabelle 4-69: Detaildarstellung der nach Häufigkeit (≥ 5 %) ausgewählten unerwünschten Ereignisse nach der Klassifikation *Preferred Term* (PT), aus der Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel^a

Studie	PT	n (%)			n (del17p-Population) n (%)
		therapienaiv 420 mg	rezidivierend/ refraktär 420 mg	rezidivierend/ refraktär (High Risk)	Gesamtpopulation 420 mg
PCYC-1102-CA	n (Safety-Population)	(n = 27)	(n = 27)	(n = 24)	(n = 25)
	SUE				
	Pneumonie	1 (3,7)	1 (3,7)	3 (12,5)	1 (4) ^b
	Vorhofflimmern	1 (3,7)	2 (7,4)	1 (4,2)	0 (0)

Studie	PT	n (%)			n (del17p-Population) n (%)
		therapienaiv 420 mg	rezidivierend/ refraktär 420 mg	rezidivierend/ refraktär (High Risk)	Gesamt- population 420 mg
	Cellulitis	0 (0)	1 (3,7)	2 (8,3)	1 (4)
	Sinusitis	0 (0)	1 (3,7)	2 (8,3)	1 (4)
	Fiebrige Neutropenie	0 (0)	1 (3,7)	1 (4,2)	2 (8,0)
UE ≥ CTC-Grad 3					
	Neutropenie	1 (3,7)	2 (7,4)	5 (20,8)	3 (12,0)
	Pneumonie	1 (3,7)	1 (3,7)	3 (12,5)	1 (4) ^b
	Thrombozytopenie	1 (3,7)	2 (7,4)	3 (12,5)	2 (8,0)
	Diarrhoe	3 (11,1)	2 (7,4)	0 (0)	0 (0)
	Hypertension	1 (3,7)	2 (7,4)	3 (12,5)	3 (12,0)
	Dehydrierung	0 (0)	2 (7,4)	2 (8,3)	1 (4)
	Fiebrige Neutropenie	0 (0)	1 (3,7)	1 (4,2)	2 (8,0)
	Hyponatriämie	2 (7,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	Asthenie	0 (0)	2 (7,4)	1 (4,2)	0 (0)
	Vorhofflimmern	1 (3,7)	2 (7,4)	1 (4,2)	0 (0)
	Cellulitis	0 (0)	1 (3,7)	2 (8,3)	1 (4)
	Fatigue	1 (3,7)	2 (7,4)	1 (4,2)	1 (4)
	Sinusitis	0 (0)	1 (3,7)	2 (8,3)	1 (4)

Studie	PT	n (%)			n (del17p-Population) n (%)
		therapienaiv 420 mg	rezidivierend/ refraktär 420 mg	rezidivierend/ refraktär (High Risk)	Gesamt- population 420 mg
PCYC-1103-CA	n (Safety-Population)	(n = 27)	(n = 67)	k. A.	k. A.
	SUE				
	Pneumonie	1 (3,7)	14 (20,9)	k. A.	k. A.
	Vorhofflimmern	1 (3,7)	6 (9,0)		
	Sepsis	0 (0,0)	5 (7,5)		
	Hypertonie	2 (7,4)	0 (0,0)		
	UE ≥ CTC-Grad 3				
	Hypertonie	7 (25,9)	15 (22,4)	k. A.	k. A.
	Pneumonie	3 (3,7)	13 (19,4)		
	Neutropenie	3 (3,7)	11 (16,4)		
	Vorhofflimmern	3 (3,7)	6 (9,0)		
	Diarrhoe	4 (14,8)	3 (4,5)		
	Thrombozytopenie	3 (3,7)	5 (7,5)		
	Fatigue	3 (3,7)	4 (6,0)		
	Sepsis	0 (0,0)	5 (7,5)		
	Cellulitis	0 (0,0)	4 (6,0)		
Dehydrierung	0 (0,0)	4 (6,0)			
Zunahme der Lymphozyten	0 (0,0)	4 (6,0)			
Hyponatriämie	3 (11,1)	0 (0,0)			
<p>a: Es werden sämtliche UE aufgeführt, die in mindestens einer Kohorte mit einer Häufigkeit $\geq 5\%$ aufgetreten sind.</p> <p>b: viral bedingte Pneumonie.</p> <p>CTC: <i>Common Terminology Criteria</i>; k. A.: Keine Angabe; PT: <i>Preferred Term</i>, SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis</p> <p>Quelle: [41] Table A.3.1.6.2, Table A.3.1.2.5; [46] Table C.3.1.2.5, Table C.3.1.6.2, [47] Table 1.4.2</p>					

Tabelle 4-70: Übersicht über unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, aus der Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Kohorte	n (<i>Safety</i> -Population)	Schwere Blutungen n (%)
PCYC-1102-CA	therapienaiv 420 mg	27	0 (0,0)
	rezidivierend/refraktär 420 mg	27	2 (7,4)
	rezidivierend/refraktär (<i>High Risk</i>) 420 mg	24	0 (0,0)
PCYC-1103-CA	therapienaiv 420 mg	27	6 (22,2)
	rezidivierend/refraktär 420 mg	67	10 (14,9)
k. A.: Keine Angabe Quelle: [41] Table 39, Liste A.3.1.8, [47] Table 1.4.3			

In der Studie PCYC-1102-CA wurde bei allen Studienteilnehmern (100 %) mindestens ein unerwünschtes Ereignis beobachtet, welches in zeitlichem Zusammenhang mit der Studienmedikation stand (*Treatment Emergent*). In der Population der terapienaiven Personen wurde bei 29,6 % der Teilnehmer mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis beobachtet (Tabelle 4-68). Dabei traten bei terapienaiven Teilnehmern keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse in einer Häufigkeit $\geq 5\%$ auf (Tabelle 4-69).

Bei 51,9 % der rezidivierenden/refraktären und bei 54,2 % der rezidivierenden/refraktären Studienteilnehmern der Hochrisikogruppe wurde mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis beobachtet (Tabelle 4-68). Bei 7,4 % der rezidivierenden/refraktären Studienteilnehmer trat als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis Vorhofflimmern auf (Tabelle 4-69). In der Gruppe der rezidivierenden/refraktären Hochrisikopatienten traten mehrere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit einer Häufigkeit $\geq 5\%$ auf. Drei Studienteilnehmer (12,5 %) erlitten eine Pneumonie und bei jeweils zwei Studienteilnehmern (jeweils 8,3 %) trat eine Cellulitis bzw. eine Sinusitis auf.

Der Anteil jener, die mindestens ein zum Absetzen des Studienarzneimittels führendes unerwünschtes Ereignis hatten, lag in der Gruppe der terapienaiven Teilnehmern bei 11,1 % (Tabelle 4-68). Bei zwei Teilnehmern der rezidivierenden/refraktären Gruppe (7,4 %) und bei drei Teilnehmern der rezidivierenden/refraktären Hochrisikogruppe (12,5 %) führte ein unerwünschtes Ereignis zum Absetzen des Studienarzneimittels.

Keiner der Studienteilnehmer der terapienaiven Gruppe verstarb innerhalb von 30 Tagen nach Gabe der letzten Dosis des Studienarzneimittels (Tabelle 4-68). Bei einem Teilnehmer (3,7 %) der rezidivierenden/refraktären Gruppe und bei zwei Teilnehmern der rezidivierenden/refraktären Hochrisikogruppe (8,3 %) war dies der Fall.

Bei 51,9 % der therapienaiven Teilnehmer, 66,7 % der rezidivierenden/refraktären Gruppe und bei 75 % der rezidivierenden/refraktären Hochrisikogruppe wurde mindestens ein unerwünschtes Ereignis mit CTC-Grad 3/4 berichtet (Tabelle 4-68). Hierbei traten Diarrhoe (11,1 %), Hypertension (7,4 %) und Hyponatriämie (7,4 %) mit einer Häufigkeit über 5 % bei den therapienaiven Teilnehmern auf. In der Gruppe der rezidivierenden/refraktären Studienteilnehmer traten eine Neutropenie, Diarrhoe, Thrombozytopenie, Dehydrierung, Asthenie, Vorhofflimmern und Fatigue bei jeweils zwei Teilnehmern (je 7,4 %) auf. Teilnehmer der Hochrisikogruppe erlitten mit einer Häufigkeit über 5 % eine Neutropenie (20,8 %), Thrombozytopenie (12,5 %), Hypertension (12,5 %), Dehydrierung (8,3 %), Pneumonie (12,5 %), Cellulitis (8,3 %) und Sinusitis (8,3 %).

Bei 21 (77,8 %) der therapienaiven Studienteilnehmer wurde mindestens eine Dosis ausgelassen und bei einem therapienaiven Studienteilnehmer (3,7 %) wurde mindestens eine Dosis reduziert. Mindestens eine fehlende Dosis wurde auch bei 22 (81,5 %) der rezidivierenden/refraktären und bei 19 (79,2 %) der rezidivierenden/refraktären Studienteilnehmer der Hochrisikogruppe dokumentiert. Drei Teilnehmer der rezidivierenden/refraktären Studiengruppe (11,1 %) und 5 Teilnehmer (20,8 %) der Hochrisikogruppe erhielten mindestens eine reduzierte Dosis des Medikaments.

Bei keinem der therapienaiven Studienteilnehmer und bei keinem Teilnehmer der rezidivierenden/refraktären Hochrisikogruppe waren schwere Blutungen zu beobachten, welche von besonderem Interesse sind (Tabelle 4-69). Dieses unerwünschte Ereignis trat bei zwei Teilnehmern (7,4 %) der rezidivierenden/refraktären Population auf.

Bei der separaten Analyse der Nebenwirkungen für die Studienteilnehmer, die eine 17p-Deletion aufwiesen, wurde bei 44 % der Teilnehmer mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis beobachtet (Tabelle 4-68). Bei 8 % der Studienteilnehmer mit einer 17p-Deletion trat eine fiebrige Neutropenie als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis auf (Tabelle 4-69). Bei 8 % der Studienteilnehmer mit einer 17p-Deletion führte ein unerwünschtes Ereignis zum Abbruch der Therapie (Tabelle 4-68). Ein Studienteilnehmer mit 17p-Deletion (4 %) verstarb innerhalb von 30 Tagen nach Gabe der letzten Dosis des Studienarzneimittels (Tabelle 4-68). Bei 60,0 % der Teilnehmer der del17p-Subgruppe wurde mindestens ein unerwünschtes Ereignis mit CTC-Grad 3/4 berichtet (Tabelle 4-68). Hierbei traten Neutropenie (12 %), Hypertension (12 %), Thrombozytopenie (8,0 %) und fiebrige Neutropenie (8 %) mit einer Häufigkeit von über 5 % auf (Tabelle 4-69).

In der *Follow up*-Studie PCYC-1103-CA traten bei den therapienaiven Studienteilnehmern (n = 27) und bei den rezidivierenden/refraktären Studienteilnehmern (n = 67) unerwünschte Ereignisse mit einer Häufigkeit von jeweils 100 % auf (Tabelle 4-68). Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden bei 37 % (n = 10) der therapienaiven und bei 70,1 % (n = 47) der rezidivierenden/refraktären Teilnehmer beobachtet. Bei den therapienaiven Teilnehmern trat dabei eine Hypertonie (7,4 %) am häufigsten (< 5 %) und bei den rezidivierenden/refraktären Pneumonien (20,9 %), Vorhofflimmern (9,0 %) und eine Sepsis (7,5 %) auf.

Der Anteil von Studienteilnehmern, die mindestens ein zum Absetzen des Studienarzneimittels führendes unerwünschtes Ereignis hatten, lag in der Gruppe der therapienaiven Teilnehmern bei 14,8 % (n = 4) (Tabelle 4-68). Bei elf Teilnehmern (16,4 %) der rezidivierenden/refraktären Gruppe führte ein unerwünschtes Ereignis zum Absetzen des Studienarzneimittels. Bei einem Studienteilnehmer (3 %) der therapienaiven und bei sieben Studienteilnehmern (10,4 %) der rezidivierenden/refraktären Population führten die unerwünschten Ereignisse zum Tod (Tabelle 4-68). Bei 63 % (n = 17) der therapienaiven Teilnehmer und bei 82,1 % (n = 55) der rezidivierenden/refraktären Gruppe wurde mindestens ein unerwünschtes Ereignis mit CTC-Grad 3/4 berichtet (Tabelle 4-68). Am häufigsten war dabei unter den therapienaiven Studienteilnehmern eine Hypertonie (25,9 %), Diarrhoe (14,8 %) und eine Hyponatriämie (11,1 %) zu beobachten. Bei der rezidivierenden/refraktären Gruppe traten mit einer Häufigkeit > 5 % eine Hypertonie (22,4 %), Pneumonie (19,4 %), Neutropenie (16,4 %), Vorhofflimmern (9,0 %), Thrombozytopenie und Sepsis (jeweils 7,5 %), Fatigue, Cellulitis, Dehydrierung und eine Zunahme der Lymphozyten (jeweils 6,0 %) auf.

Schwere Blutungen, welche von besonderem Interesse sind, waren in beiden Gruppen zu beobachten. Unter den therapienaiven Studienteilnehmern mit einer Häufigkeit von 22,2 % (n = 6) und bei der rezidivierenden/refraktären Gruppe mit 14,9 % (n = 10).

4.3.2.3.4 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

In den Studien PCYC-1102-CA/PCYC-1103-CA wurden für die Endpunkte *Gesamtüberleben*, *Progressionsfreies Überleben* und *Gesamtansprechrates* Analysen der präspezifizierte Subgruppen durchgeführt. Die genannten Endpunkte wurden getrennt nach Alter, Geschlecht, Ethnizität, *Baseline* Zytopenie, RAI-Stadium, *Baseline ECOG Performance*-Status, *Baseline* LDH, *Bulky Disease* (Tumormasse), del17p, del11q, IgVH, ZAP-70 und β_2 -Mikroglobulin dargestellt. Vergleiche der Subgruppen wurden anhand des *Log-rank test*, außer für ORR mittels *Fisher's exact test*, durchgeführt.

Für die Endpunkte *Zeit bis zum Ansprechen*, *Ansprechdauer* und *Nebenwirkungen* liegen zum jetzigen Zeitpunkt noch keine Ergebnisse zu Subgruppenanalysen vor.

Tabelle 4-71: Ergebnisse der Interaktionstests der Endpunkte Gesamtüberleben, Progressionsfreies Überleben, Gesamtansprechrates (p-Werte^a)

Subgruppe \ Endpunkt	Gesamtüberleben (n=94)	Progressionsfreies Überleben (n=94)	Gesamtansprechrates (n=94)
Alter (< 70 Jahre vs. ≥ 70 Jahre)	0,14	0,09	0,47
Geschlecht (m, w)	0,82	0,99	$>0,99$
Ethnizität (Kaukasier vs. nicht-Kaukasier)	0,37	0,68	0,48
Baseline Zytopenie (Ja/ Nein)	0,65	0,30	0,46
RAI-Stadium (Stadium 0-II vs. III-IV)	0,92	0,68	0,72
Baseline ECOG Performance-Status (0 vs. ≥ 1)	0,10	0,01	0,27
Baseline LDH (< 350 U/l vs. ≥ 350 U/l)	0,002	0,0002	$>0,99$
Bulky Disease (Tumormasse) (< 5 cm vs. ≥ 5 cm)	0,01	0,01	0,71
del17p (ja vs. nein)	0,03	$<0,0001$	0,68
del11q (ja vs. nein)	0,32	0,70	0,19
IgVH (mutiert vs. nicht-mutiert)	0,84	0,28	0,68
ZAP-70 (methyliert vs. nicht-methyliert)	0,98	0,78	$>0,99$
β_2-Mikroglobulin ($\leq 3,0$ mg/L vs. $> 3,0$ mg/L)	0,08	0,01	0,26

a: p-Werte wurden anhand des *Log-rank-test* ermittelt, außer ORR mittels *Fisher's exact test*.
Quelle: [47] Table 1.5.1

Für die Subgruppe Alter traten für die Endpunkte Gesamtüberleben ($p = 0,14$) und Progressionsfreies Überleben ($p = 0,09$) Hinweise auf eine Effektmodifikation auf. Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte die Subgruppe *Baseline ECOG Performance-Status* einen Hinweis ($p = 0,10$) und für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben ($p = 0,01$) einen Beleg für einen modifizierten Effekt. Des Weiteren ergaben die Subgruppenanalysen für *Baseline LDH* ($p = 0,002$; $p = 0,0002$), *Bulky Disease* (Tumormasse) ($p = 0,01$; $p = 0,01$) und *del17p* ($p = 0,03$; $p < 0,0001$) für die Endpunkte Gesamtüberleben und Progressionsfreies Überleben Belege für eine Effektmodifikation. Für die Gesamtansprechrates lag ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch *del11p* ($p = 0,19$) vor.

Für die Subgruppenkategorie β 2-Mikroglobulin wurde ein Hinweis ($p = 0,08$) beim Gesamtüberleben und eine Beleg ($p = 0,01$) beim Progressionsfreiem Überleben auf eine Effektmodifikation gefunden.

Zum jetzigen Zeitpunkt liegen für die Subgruppen mit einem signifikanten Interaktionstest (p -Wert $\leq 0,2$) noch keine detaillierten Ergebnisse für die Subgruppen vor.

Es liegt nur eine nichtrandomisierte, einarmige klinische Studie zugrunde. Eine Meta-Analyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Mortalität

Das mediane Gesamtüberleben wurde über den Studienzeitraum der Studie PCYC-1102-CA weder von therapie-naiven, noch von rezidivierenden/refraktären Studienteilnehmern erreicht. Aus der geschätzten Überlebensrate ging dabei hervor, dass nach 24 Monaten 96,2 % der therapie-naiven Teilnehmer noch nicht verstorben sind (95 %-KI: 75,7 – 99,4). Die geschätzte Überlebensrate bei rezidivierenden/refraktären Studienteilnehmern betrug nach 24 Monaten 91,5 % (95 %-KI: 90,0 – 97,8). Für rezidivierende/refraktäre Studienteilnehmer der Hochrisikogruppe konnte die Überlebensrate nach 24 Monaten nicht geschätzt werden. Studienteilnehmer, bei denen eine 17p-Deletion vorlag hatten nach 24 Monaten eine geschätzte Überlebensrate von 86,1 % (95 %-KI: 62,5 – 95,3).

Für die *Follow up*-Studie PCYC-1103-CA konnte ebenfalls kein medianes Überleben berechnet werden. Die geschätzte Überlebensrate bei therapie-naiven Patienten betrug nach 24 Monaten 96,2 % (95 %-KI: 75,7 – 99,4), bei rezidivierenden/refraktären Studienteilnehmern betrug sie nach 24 Monaten 87,1 % (95 %-KI: 75,8 – 93,3).

Morbidität

Ein Großteil der therapie-naiven Studienteilnehmer der Studie PCYC-1102-CA (70,4 %) erreichte beim primären Endpunkt *Gesamtansprechrates* ein komplettes oder partielles Ansprechen (CR, CRi, nPR, PR). Therapie-naive Studienteilnehmer mit einer *Gesamtansprechrates* und einem partiellen Ansprechen mit einer Lymphozytose (CR, CRi, nPR, PR oder PRL) wiesen dabei eine höhere Rate von 85,2 % auf. Bei rezidivierenden/refraktären Studienteilnehmern wurde eine Gesamtansprechrates von 77,8 % (95 %-KI: 57,7 – 91,4) und eine Gesamtansprechrates mit Lymphozytose von 92,6 % (95 %-KI: 75,7 – 99,1) beobachtet. Für rezidivie-

rende/refraktäre Studienteilnehmer der Hochrisikogruppe betrug die Gesamtansprechrates 79,2 % (95 %-KI: 57,8 - 92,9) und die Gesamtansprechrates mit Lymphozytose 91,7 % (95 %-KI: 73,0 - 99,0). Studienteilnehmer der del17p-Population zeigten eine Gesamtansprechrates von 64,0 % (95 %-KI: 42,5 - 82,0) und eine Gesamtansprechrates mit Lymphozytose von 88,0 % (95 %-KI: 68,8 - 97,5).

In der *Follow up*-Studie PCYC-1103 zeigten die therapienaiven Teilnehmer eine Gesamtansprechrates von 85,2 % (n = 23) und die rezidivierenden/ refraktären Teilnehmer zeigten eine Gesamtansprechrates von 94,0 % (n = 63).

Über den Studienzeitraum der Studie PCYC-1102-CA wurde der Median beim Endpunkt *Progressionsfreies Überleben* nicht erreicht. Das Progressionsfreie Überleben wurde dabei nach 24 Monaten für therapienaive Teilnehmer auf 95,8 % und für rezidivierende/refraktäre Studienteilnehmer auf 82,6 % geschätzt. Für rezidivierende/refraktäre Patienten der Hochrisikogruppe konnte das geschätzte progressionsfreie Überleben nach 24 Monaten nicht berechnet werden. Studienteilnehmer der del17p-Population zeigten eine geschätzte Progressionsfreie Überlebensrate von 72,0 % (95 %-KI: 41,2 - 88,0).

Therapienaive Studienteilnehmer welche auf eine Therapie mit Ibrutinib angesprochen haben, zeigten eine mediane Zeit bis zum ersten dokumentierten partiellen (initialen) Ansprechen von 1,84 Monaten. Ein partielles oder komplettes (bestes) Ansprechen wurde im Median nach 7,13 Monaten erreicht und die Zeit bis zu einem kompletten Ansprechen betrug im Median 12,35 Monate. Für rezidivierende/refraktäre Studienteilnehmer, die auf eine Therapie mit Ibrutinib angesprochen haben, wurde eine mediane Zeit von 1,84 Monaten bis zum initialen Ansprechen, eine mediane Zeit von 7,36 Monaten bis zum besten Ansprechen und eine mediane Zeit von 7,90 Monaten bis zum kompletten Ansprechen dokumentiert. Für rezidivierende/refraktäre Studienteilnehmer der Hochrisikogruppe betrug der Zeitraum bis zum initialen Ansprechen im Median 1,87 Monate und bis zum besten Ansprechen 4,60 Monate. Ein komplettes Ansprechen wurde in dieser Gruppe nicht erreicht. Studienteilnehmer der del17p-Population zeigten ein initiales Ansprechen im Median nach 1,9 Monaten (95 %-KI: 1,8 - 4,6) und das beste Ansprechen nach 6,3 Monaten (95 %-KI: 3,4 - 11,1). Ein komplettes Ansprechen wurde im Median nach 12 Monaten (95 %-KI: 11,2 - 13,7) beobachtet. Über die Studiendauer wurde der Median des Endpunktes Ansprechdauer von keiner Teilnehmergruppe erreicht.

Im *Follow up* (Studie PCYC-1103-CA) wurde ebenfalls das Progressionsfreie Überleben im Median nicht erreicht. Das geschätzte Progressionsfreie Überleben betrug dabei nach 24 Monaten bei therapienaiven Patienten 95,8 % (95 %-KI: 73,9 - 99,4) und bei rezidivierenden/refraktären Patienten 78,4 % (65,6 - 86,9). Unter den therapienaiven Studienteilnehmern wurde eine mediane Zeit bis zum ersten dokumentierten partiellen (initialen) Ansprechen von 1,87 Monaten (95 %-KI: 1,8 - 4,6 Monate) beobachtet. Die Zeit bis zum besten Ansprechen betrug dabei im Median 7,39 Monate (95 %-KI: 4,6 - 15,6 Monate). Die mediane Ansprechdauer wurde nicht erreicht.

Nebenwirkungen

Bei allen Studienteilnehmern (100 %) der Studie PCYC-1102-CA wurde mindestens ein unerwünschtes Ereignis beobachtet, welches in zeitlichem Zusammenhang mit der Studienmedikation stand (*Treatment Emergent*).

In der Population der therapie-naiven Personen wurde bei 29,6 % der Teilnehmer mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis beobachtet. Dabei traten bei den therapie-naiven Teilnehmern keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse in einer Häufigkeit $\geq 5\%$ auf. Bei 51,9 % der rezidivierenden/refraktären und bei 54,2 % der rezidivierenden/refraktären Studienteilnehmer der Hochrisikogruppe wurde mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis beobachtet. Bei 7,4 % der rezidivierenden/refraktären Studienteilnehmer trat als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis Vorhofflimmern auf. In der Gruppe der rezidivierenden/refraktären Hochrisikopatienten traten mehrere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit einer Häufigkeit $\geq 5\%$ auf (Pneumonie, Cellulitis, Sinusitis).

11,1 % der therapie-naiven Studienteilnehmer setzten das Studienarzneimittel aufgrund eines unerwünschten Ereignisses ab. Bei zwei Teilnehmern der rezidivierenden/refraktären Gruppe (7,4 %) und bei drei Teilnehmern der rezidivierenden/refraktären Hochrisikogruppe (12,5 %) führte ein unerwünschtes Ereignis zum Absetzen des Studienarzneimittels.

Keiner der Studienteilnehmer der therapie-naiven Gruppe verstarb innerhalb von 30 Tagen nach Gabe der letzten Dosis des Studienarzneimittels. Bei einem Teilnehmer (3,7 %) der rezidivierenden/refraktären Gruppe und bei zwei Teilnehmern der rezidivierenden/refraktären Hochrisikogruppe (8,3 %) war dies der Fall.

Bei 51,9 % der therapie-naiven Teilnehmer, 66,7 % der rezidivierenden/refraktären Gruppe und bei 75 % der rezidivierenden/refraktären Hochrisikogruppe wurde mindestens ein unerwünschtes Ereignis mit CTC-Grad 3/4 berichtet. Hierbei traten Diarrhoe (11,1 %), Hypertension (7,4 %) und Hyponatriämie (7,4 %) mit einer Häufigkeit über 5 % bei den therapie-naiven Teilnehmern auf. In der Gruppe der rezidivierenden/refraktären Studienteilnehmer traten Neutropenie, Diarrhoe, Thrombozytopenie, Dehydrierung, Asthenie, Vorhofflimmern und Fatigue bei jeweils zwei Teilnehmern (je 7,4 %) auf. Teilnehmer der Hochrisikogruppe erlitten mit einer Häufigkeit über 5 % eine Neutropenie (20,8 %), Thrombozytopenie (12,5 %), Hypertension (12,5 %), Dehydrierung (8,3 %), Pneumonie (12,5 %), Cellulitis (8,3 %) und Sinusitis (8,3 %).

Bei 21 (77,8 %) der therapie-naiven Studienteilnehmer wurde mindestens eine Dosis des Studienarzneimittels ausgelassen und bei einem therapie-naiven Studienteilnehmer (3,7 %) wurde mindestens eine Dosis reduziert. Mindestens eine fehlende Dosis wurde auch bei 22 (81,5 %) der rezidivierenden/ refraktären und bei 19 (79,2 %) der rezidivierenden/ refraktären Studienteilnehmer der Hochrisikogruppe dokumentiert. Drei Teilnehmer der rezidivierenden/ refraktären Studiengruppe (11,1 %) und 5 Teilnehmer (20,8 %) der Hochrisikogruppe erhielten mindestens eine reduzierte Dosis des Medikaments.

Bei keinem der therapie-naiven Studienteilnehmer und bei keinem Teilnehmer der rezidivierenden/refraktären Hochrisikogruppe waren schwere Blutungen zu beobachten, welche von besonderem Interesse sind. Dieses unerwünschte Ereignis trat bei zwei Teilnehmern (7,4 %) der Population der rezidivierenden/refraktären Studienteilnehmer auf.

Bei der separaten Analyse der Nebenwirkungen für die Studienteilnehmer, die eine 17p-Deletion aufwiesen, wurde bei 44 % der Teilnehmer mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis beobachtet. Bei 8,0 % der Studienteilnehmer mit einer 17p-Deletion trat eine fiebrige Neutropenie als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis auf. Bei 8,0 % der Studienteilnehmer mit einer 17p-Deletion führte ein unerwünschtes Ereignis zum Abbruch der Therapie. Ein Studienteilnehmer mit 17p-Deletion (4,0 %) verstarb innerhalb von 30 Tagen nach Gabe der letzten Dosis des Studienarzneimittels. Bei 60,0 % der Teilnehmer der del17p-Subgruppe wurde mindestens ein unerwünschtes Ereignis mit CTC-Grad 3/4 berichtet. Hierbei traten Neutropenie (12 %), Hypertension (12 %), Thrombozytopenie (8,0 %) und fiebrige Neutropenie (8,0 %) mit einer Häufigkeit von über 5 % auf.

In der *Follow up*-Studie PCYC-1103-CA traten bei den therapienaiven Studienteilnehmern (n = 27) und bei den rezidivierenden/refraktären Studienteilnehmern (n = 67) unerwünschte Ereignisse mit jeweils einer Häufigkeit von 100 % auf. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden bei 37 % (n = 10) der therapienaiven und bei 70,1 % (n = 47) der rezidivierenden/refraktären Teilnehmer dieser Gruppen beobachtet. Als häufigste schwerwiegende unerwünschte Ereignisse trat in der Population der therapienaiven Teilnehmer eine Hypertonie (7,4 %) auf. Bei der rezidivierenden/refraktären Gruppe wurden eine Pneumonie (20,9 %), Vorhofflimmern (9 %) und Sepsis (7,5 %) mit einer Häufigkeit > 5 % beobachtet. Unerwünschte Ereignisse führten nach Erhalt der ersten Dosis zum Therapieabbruch bei 14,8 % (n = 4) der therapienaiven Studienteilnehmer bzw. bei 16,4 % (n = 11) der rezidivierenden/refraktären. Bei einem Studienteilnehmer (3 %) der therapie-naiven und bei sieben Studienteilnehmern (10,4 %) der rezidivierenden/refraktären Population führten die unerwünschten Ereignisse zum Tod. Bei 63 % (n = 17) der therapienaiven Teilnehmer und bei 82,1 % (n = 55) der rezidivierenden/refraktären Gruppe wurde mindestens ein unerwünschtes Ereignis mit CTC-Grad 3/4 berichtet. Mit einer Häufigkeit > 5 % traten bei den therapienaiven Studienteilnehmern eine Hypertonie (25,9 %), Diarrhoe (14,8 %) und eine Hyponatriämie (11,1 %) auf. Bei der rezidivierenden/refraktären Gruppe waren es Hypertonie (22,4 %), Pneumonie (19,4 %), Neutropenie (16,4 %), Vorhofflimmern (9,0 %), Thrombozytopenie und Sepsis (jeweils 7,5 %), Fatigue, Cellulitis, Dehydrierung und eine Zunahme der Lymphozyten (jeweils 6,0 %).

Subgruppen

In den Studien PCYC-1102-CA/PCYC-1103-CA wurden für die Endpunkte *Gesamtüberleben*, *Progressionsfreies Überleben* und *Gesamtansprechrate* Analysen der präspezifizierten Subgruppen durchgeführt. Für die Subgruppe Alter traten für die Endpunkte Gesamtüberleben (p = 0,14) und Progressionsfreies Überleben (p = 0,09) Hinweise auf eine Effektmodifikation auf.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte die Subgruppe *Baseline ECOG Performance-Status* einen Hinweis ($p = 0,10$) und für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben ($p = 0,01$) einen Beleg für einen modifizierten Effekt. Des Weiteren ergaben die Subgruppenanalysen für *Baseline LDH* ($p = 0,002$; $p = 0,0002$), *Bulky Disease* (Tumormasse) ($p = 0,01$; $p = 0,01$) und *del17p* ($p = 0,03$; $p < 0,0001$) für die Endpunkte Gesamtüberleben und Progressionsfreies Überleben Belege für eine Effektmodifikation. Für die Gesamtansprechrate lag ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch *del11p* ($p = 0,19$) vor. Für die Subgruppenkategorie $\beta 2$ -Mikroglobulin wurde ein Hinweis ($p = 0,08$) beim Gesamtüberleben und eine Beleg ($p = 0,01$) beim Progressionsfreiem Überleben auf eine Effektmodifikation gefunden.

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.

Bei Ibrutinib handelt es sich um ein Arzneimittel, das zur Behandlung eines seltenen Leidens (*Orphan Drug*) nach der Verordnung EG Nr. 141/2000 des Europäischen Parlamentes und des Rates vom 16.12.1999 (Europäisches Parlament 2000) zugelassen ist [48]. Laut der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) regelt § 12 die besonderen Anforderungen an das Dossier nach § 35a SGB V für Arzneimittel für seltene Leiden (*Orphan Drugs*) und beinhaltet, dass „der medizinische Zusatznutzen nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V... durch die Zulassung als belegt (gilt).“ [49]

Für den zusätzlichen datenbasierten Nachweis zum Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens wurde eine randomisierte, kontrollierte Studie berücksichtigt, deren Methodik internationalen Standards und evidenzbasierter Medizin entspricht. Die hier relevante Studie PCYC-1112-CA vergleicht Ibrutinib mit Ofatumumab und entspricht den internationalen Standards der *Good Clinical Practice* und der Evidenzstufe Ib.

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.

Der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen für den Wirkstoff Ibrutinib gilt gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V bereits durch die Zulassung, die durch die Europäische Kommission am 17.10.2014 vergeben wurde, als belegt.

Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Ibrutinib (IMBRUVICA®) bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronisch lymphatischer Leukämie (CLL), welche mindestens eine Vortherapie erhalten haben, oder bei Patienten in der Erstlinien-Therapie mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind, erfolgt in Bezug auf die patientenrelevanten Nutzendimensionen *Mortalität, Morbidität, Lebensqualität* und *Nebenwirkungen*. Diese wurden in den dem Dossier zugrunde liegenden Studien weiter operationalisiert. Entsprechend der Vorgaben zur Beurteilung des medizinischen Nutzens von Arzneimitteln, die zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen sind, erfolgt die Bewertung auf der Basis der Zulassung und der ihr zugrunde liegenden Studie PCYC-1112-CA. Da es sich in dieser zugrundeliegenden Studie um bereits vorbehandelte Patienten mit ohnehin schlechterem Risikoprofil handelt, ist davon auszugehen, dass dieses Ergebnis auch für Erstlinienpatienten in dieser Risikogruppe gilt. Der Zusatznutzen nachweis auf Basis von PCYC-1112-CA kann daher auch für Erstlinienpatienten, die der Hochrisikogruppe mit 17p-Deletion bzw. TP53-Mutation angehören, geführt werden. Ergänzend werden Daten der einarmigen Studie PCYC-1102-CA dargestellt. Bei der abschließenden Bewertung wurden die Daten dieser Studie nicht berücksichtigt.

Tabelle 4-72: Zusammenfassung der Ergebnisse

Endpunkte	Ergebnisse	Zusatznutzen
Mortalität		
Gesamtüberleben (Monate)	Median: n. e. vs. n. e. HR 95 %-KI: 0,434 (0,238 - 0,789); 0,0049	erheblich
Morbidität		
Progressionsfreies Überleben (Monate)	Median: n. e. vs. 8,1 HR 95 %-KI: 0,215 (0,146 - 0,317); < 0,0001	erheblich
Gesamtansprechrates	Häufigkeit: 42,6 vs. 4,1 % OR 95 %-KI: 16,95 (7,91 - 36,35); < 0,00001 RR 95 %-KI: 10,16 (5,06 - 20,42); < 0,00001 RD 95 %-KI: 0,38 (0,31 - 0,46); < 0,00001	
Gesamtansprechrates mit PRL	Häufigkeit: 62,6 vs. 4,1 % OR 95 %-KI: 38,23 (17,79 - 82,16); < 0,0001 RR 95 %-KI: 14,94 (7,52 - 29,69); < 0,00001 RD 95 %-KI: 0,58 (0,51 - 0,66); < 0,00001	
krankheitsbezogene Symptome	<ul style="list-style-type: none"> zum Teil signifikant bessere Ergebnisse zugunsten Ibrutinib 	
Gewicht		
Fatigue		
Fieber		
Nachtschweiß		
Bauchschmerzen		
Anorexie		
Lebensqualität		
FACIT-Fatigue EORTC QLQ-C30 EuroQoL EQ-5D	kein signifikanter Trend zu erkennen	nicht quantifizierbar
Minimal Clinically Important Differences (MCID): FACIT-Fatigue EORTC QLQ-C30 EuroQoL EQ-5D	signifikante Verbesserung zugunsten Ibrutinib signifikante Verbesserung zugunsten Ibrutinib beim Item <i>kognitive Funktion</i> signifikante Verbesserung zugunsten Ibrutinib anhand der visuellen Analogskala	

Endpunkte	Ergebnisse	Zusatznutzen
Nebenwirkungen		
jegliches UE	OR 95 %-KI: 4,15(0,46 - 37,47); 0,102 RR 95 %-KI: 1,02 (0,99 - 1,04); 0,087 RD 95 %-KI: 0,02(-0,01 - 0,04); 0,086 Diff. EAIR 95 %-KI: -57,53 (-104,45 - 10,62); 0,01624	kein zusätzlicher Schaden belegt
jegliches SUE	OR 95 %-KI: 1,63 (1,07 - 2,48); 0,011 RR 95 %-KI: 1,37 (1,04 - 1,8); 0,012 RD 95 %-KI: 0,11 (0,02 - 0,21); 0,011 Diff. EAIR 95 %-KI: -2,03 (-4,5 - 0,44); 0,10665	
UE, die zum Therapieabbruch führten	OR 95 %-KI: 0,98 (0,47 - 2,02); 0,524 RR 95 %-KI: 0,98 (0,5 - 1,9); 0,524 RD 95 %-KI: 0,00 (-0,06 - 0,05); 0,524 Diff. EAIR 95 %-KI: -1,00 (-2,70 - 0,06); 0,0653	
UE, die zum Tod führten	OR 95 %-KI: 0,72 (0,33 - 1,56); 0,799 RR 95 %-KI: 0,73 (0,36 - 1,51); 0,799 RD 95 %-KI: 0,02 (-0,07 - 0,03); 0,8 Diff. EAIR 95 %-KI: -1,24 (-2,28 - -0,20); 0,01939	
jegliches UE ≥ CTC-Grad 3	OR 95 %-KI: 1,48 (0,99 - 2,22); 0,027 RR 95 %-KI: 1,21 (1 - 1,47); 0,028 RD 95 %-KI: 0,10 (0 - 0,2); 0,026 Diff. EAIR 95 %-KI: -4,51 (-8,15 - -0,87); 0,01511	
CTC: <i>Common Toxicity Criteria</i> ; Diff. EAIR: Differenz der expositionsadjustierten Inzidenzrate Ibrutinib-Ofatumumab; n. e.: Nicht erreicht; OR: <i>Odds Ratio</i> ; PRL: <i>Partial Response with Lymphocytosis</i> (partielleres Ansprechen mit Lymphozytose); RD: Risikodifferenz; RR: <i>Risk Ratio</i> ; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis;		

Mortalität

Studienteilnehmer mit einer vortherapierten CLL, die mit Ibrutinib behandelt wurden, hatten eine statistisch signifikante und therapeutisch relevante Verlängerung des Gesamtüberlebens. Im Interventions-Arm traten dabei bis zum Zeitpunkt der Analyse eine nicht ausreichende Anzahl von Ereignissen auf, um das mediane Überleben berechnen zu können (erreicht vs. nicht erreicht). Die Behandlung mit Ibrutinib war im Vergleich zu einer Therapie mit Ofatumumab mit einer Verringerung des Sterberisikos um 56,6 % verbunden [HR (95 %-KI): 0,434 (0,238 - 0,789); p < 0,0049].

Die Daten wurden hierbei konservativ nach dem ITT-Prinzip ausgewertet. Studienteilnehmer, die Ofatumumab erhielten, war ab August 2013 ein Wechsel in den Verum-Arm erlaubt. Eine Unterbindung eines solchen *Cross Overs* ist auch ethischen Gründen nicht möglich. Hiermit geht eine Unterschätzung des Therapieeffektes von Ibrutinib einher, so dass es sehr wahrscheinlich ist, dass der tatsächliche Vorteil von Ibrutinib gegenüber Ofatumumab höher anzusehen ist.

Vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung und der besonderen Behandlungssituation der bereits vorthera-pierten Patienten ist eine derartige Verlängerung des Gesamtüberlebens besonders bedeutsam.

Gemäß der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV § 5 Abs. 7) liegt ein erheblicher Zusatznutzen u. a. bei einer erheblichen Verlängerung der Überlebensdauer vor. Eine Behandlung mit Ibrutinib ist mit einer erheblichen, bisher nicht erreichten Reduktion des Sterberisikos assoziiert, so dass ein deutlicher Vorteil gegenüber der Anwendung von Ofatumumab gegeben ist.

Für die Nutzendimension *Mortalität* ist der Zusatznutzen damit *erheblich* und gilt als belegt.

Morbidität

Die morbiditätsbezogenen Parameter *Progressionsfreies Überleben* und *Ansprechen* wurden in der Studie PCYC-1112-CA durch ein unabhängiges, verblindetes Komitee anhand der IWCLL 2008-Kriterien beurteilt. Die krankheitsbezogenen Symptome wurden anhand eines *Case Report Forms* vom Prüfarzt erhoben und unverblindet anhand der NCI CTCAE-Kriterien klassifiziert und gemäß der *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA) kodiert.

Bei Studienteilnehmer mit einer vorthera-pierten CLL wurde bezogen auf den primären Endpunkt *Progressionsfreies Überleben* eine deutliche Überlegenheit der Interventionstherapie beobachtet.

Das mediane Progressionsfreie Überleben der Kontroll-Gruppe war 8,1 Monate während bei Studienteilnehmer des Ibrutinib-Arm bis zum Zeitpunkt der Analyse noch nicht genügend Ereignisse auftraten um das mediane Progressionsfreie Überleben abschätzen zu können. Die hiermit assoziierte Risikoreduktion für das Eintreten von Krankheitsprogression oder Tod betrug 78,5 % und war statistisch signifikant [HR (95 %-KI): 0,215 (0,146 - 0,317); $p < 0,0001$].

Die Auswertung des Ansprechens gemäß der IWCLL 2008-Kriterien verdeutlicht ebenfalls die Überlegenheit von Ibrutinib im Vergleich zu einer Behandlung mit Ofatumumab. Die Gesamtansprechrates war im Interventions-Arm gegenüber der Kontroll-Gruppe um 38,5 % erhöht [42,6 vs. 4,1 %, OR (95 %-KI): 16,9 (7,91 - 36,35); $p < 0,00001$, RR (95 %-KI): 10,16 (5,06 - 20,42); $p < 0,00001$, RD (95 %-KI): 0,38 (0,31 - 0,46); $p < 0,00001$].

Bei Studienteilnehmer im Kontroll-Arm wurde zudem eine höhere Gesamtansprechrates inklusive partiellem Ansprechen mit Lymphozytose beobachtet [62,6 vs. 4,1 %, OR (95 %-KI): 38,23 (17,79 - 82,16); $p < 0,0001$, RR (95 %-KI): 14,94 (7,52 - 29,69); $p < 0,00001$, RD (95 %-KI): 0,58 (0,51 - 0,66); $p < 0,00001$].

Für die krankheitsbezogenen Symptome *Fatigue*, *Nachtschweiß* und *Anorexie* zeigte sich unter der Gabe von Ibrutinib im Vergleich zu Ofatumumab eine größere Verbesserung der Schweregrade über den Behandlungszeitraum. Unter den Studienteilnehmern, welche die Schwere des Symptoms *Fatigue* beim *Screening* in Grad 1 eingestuft hatten, zeigte sich eine größere Anzahl an Verbesserungen im Ibrutinib-Arm in die Kategorie „nicht vorhanden/< Grad 1“, als in der Ofatumumab-Gruppe [OR (95 %-KI): 2,45 (1,02 - 5,90); $p = 0,05$; RR (95 %-KI): 1,19 (1,00 - 1,42); $p = 0,04$; RD (95 %-KI): 0,14 (0,01 - 0,27); $p = 0,04$]. Insgesamt hatten Ibrutinib-Studienteilnehmer eine zweifach höhere Chance, für das Symptom *Fatigue* in die Kategorie „nicht vorhanden/< Grad 1“ eingestuft zu werden [OR (95 %-KI): 2,05 (1,11 - 3,79); $p = 0,02$; RR (95 %-KI): 1,10 (1,01 - 1,19); $p = 0,02$; RD (95 %-KI): 0,08 (0,01 - 0,15); $p = 0,02$]. Für Studienteilnehmer des Ofatumumab-Arms bestand eine statistisch signifikant größere Chance, Symptome vom Schweregrad zwei zu erleiden [OR (95 %-KI): 0,21 (0,04 - 0,98); $p = 0,05$; RR (95 %-KI): 0,22 (0,05 - 0,99); $p = 0,05$; RD (95 %-KI): -0,04 (-0,07 - 0,00); $p = 0,03$].

Studienteilnehmer des Ibrutinib-Arms hatten zudem eine größere Chance für die Symptome *Nachtschweiß* und *Anorexie post-Baseline* in die Kategorie „nicht vorhanden/< Grad 1“ eingeteilt zu werden, als die Patienten des Kontroll-Arms [OR (95 %-KI): 3,49 (1,12 - 10,89); $p = 0,03$; RR (95 %-KI): 1,05 (1,01 - 1,10); $p = 0,02$; RD (95 %-KI): 0,05 (0,01 - 0,09); $p = 0,02$ bzw. OR (95 %-KI): 8,48 (1,05 - 68,47); $p = 0,04$; RR (95 %-KI): 1,04 (1,01 - 1,07); $p = 0,02$; RD (95 %-KI): 0,04 (0,01 - 0,07); $p = 0,02$]. Der Vorteil von Ibrutinib gegenüber Ofatumumab bezüglich Krankheitsprogression und Ansprechen sowie für einige krankheitsbezogene Symptome war statistisch signifikant und therapeutisch relevant. Eine Krankheitsprogression kann mit Lymphknotenvergrößerung, Hepatomegalie und Splenomegalie assoziiert sein, was mit einer erheblichen Belastung für den Patienten verbunden ist. Da eine CLL zudem häufig mit Zytopenien und einer eingeschränkten Produktion von normalem Immunglobulin einhergeht, ist CLL eine lebensbedrohliche Erkrankung. CLL ist im Allgemeinen unheilbar, so dass ein zentrales Behandlungsziel der Therapie daher die Verlangsamung der Progredienz der Erkrankung ist. Die Behandlung von vortherafierten Patienten mit einer CLL stellt aufgrund der niedrigen Ansprechrates bei vielen existierenden Therapieverfahren eine Herausforderung dar. Der Vorteil der hier aufgezeigten Verlängerung des Progressionsfreien Überlebens, der Gesamtansprechrates und der Gesamtansprechrates inklusive partiellem Ansprechen mit Lymphozytose, sowie die Verbesserung der krankheitsbezogenen Symptome *Fatigue*, *Nachtschweiß* und *Anorexie* stellen aus diesem Grund eine bisher nicht erreichte Verbesserung des therapielevanten Nutzen dar. Der Zusatznutzen ist somit als *erheblich* anzusehen und gilt als belegt.

Lebensqualität

Die Lebensqualität wurde anhand der Fragebögen FACIT-Fatigue, EORTC QLQ-C30 und EQ-5D-5L untersucht.

Die Rücklaufquote der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt noch in der Studie befindlichen Studienteilnehmer war im Studienverlauf für alle drei Erhebungsinstrumente in beiden Gruppen hoch.

Die Ergebnisse der Befragung zur Lebensqualität waren heterogen und zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Ibrutinib- und der Kontroll-Gruppe. Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Lebensqualität der Patienten während der Ibrutinib-Therapie im Vergleich mit Patienten der Ofatumumab-Gruppe erhalten blieb. In einzelnen Aspekten waren positive Effekte gegenüber dem Kontroll-Arm zu beobachten. So zeigten sich ein stärkerer Rückgang des Items *Fatigue* und eine stärkere Verbesserung des *allgemeinen Gesundheitszustandes* in der Ibrutinib-Gruppe als im Kontroll-Arm.

Klinisch relevante Verbesserungen (MCID) zeigten sich insbesondere bei den Ergebnissen des FACIT-Fatigue Fragebogens, beim Item *kognitive Funktion* des EORTC QLQ-C30 sowie anhand der visuellen Analogskala des EQ-5D-5L. Studienteilnehmer welche Ibrutinib erhalten haben, zeigten hier gegenüber der Kontroll-Gruppe mit Ofatumumab statistisch signifikant bessere Ergebnisse.

Aufgrund der Schwere der Erkrankung von bereits vortherapierten CLL-Patienten ist ein Erhalt der Lebensqualität in der verbleibenden Lebenszeit bzw. eine Verlangsamung der Verschlechterung während der Therapie von zentraler Bedeutung. Bezieht man die deutliche Verlängerung des Gesamtüberlebens und den Vorteil von Ibrutinib gegenüber Ofatumumab bezüglich der Krankheitsprogression in die Gesamtbewertung ein, so ist es umso bedeutsamer, als dass keine Verschlechterung der Lebensqualität zu beobachten war. Da aus der zugrundeliegenden Evidenz jedoch keine eindeutigen signifikanten Ergebnisse hervorgingen, ist der Zusatznutzen mit *nicht quantifizierbar* zu bewerten.

Nebenwirkungen

Bei nahezu allen Studienteilnehmern beider Arme trat mindestens ein unerwünschtes Ereignis auf (99,5 vs. 97,9 %). Teilnehmer der Interventions-Gruppe hatten statistisch signifikant häufiger ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis [41,5 vs. 30,4 %, OR (95 %-KI): 1,63 (1,07 - 2,48); p = 0,011, RR (95 %-KI): 1,37 (1,04 - 1,8); p = 0,012, RD (95 %-KI): 0,11 (80,02-0,219); p = 0,011] sowie mindestens ein unerwünschtes Ereignis mit CTC-Grad ≥ 3 [56,9 vs. 47,1 %; OR (95 %-KI): 1,48 (0,99 - 2,22); p = 0,027, RR (95 %-KI): 1,21 (1 - 1,47); p = 0,028, RD (95 %-KI): 0,10 (0 - 0,2); p = 0,026. Als häufigstes schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis traten Pneumonien (8,7 vs. 6,3 %) auf, wobei der Unterschied nicht statistisch signifikant war. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse mit einem CTC-Grad ≥ 3 waren in beiden Gruppen Neutropenien (16,4 vs. 13,6 %), Pneumonien (6,7 vs. 4,7 %), Thrombozytopenien (5,6 vs. 4,2 %) und Anämien (4,6 vs. 7,9 %). Die Unterschiede zwischen den

Behandlungsarmen erreichten keine statistische Signifikanz. Die Gesamtrate an Studienteilnehmern mit einem unerwünschten Ereignis, welches zum Therapieabbruch führte, war in beiden Gruppen vergleichbar (8,2 vs. 8,4 %). Der Anteil jener Teilnehmer, die an einem unerwünschten Ereignis verstarben, war in der Interventions-Gruppe im Vergleich zur Kontroll-Gruppe erniedrigt (6,2 vs. 8,4 %). Der Unterschied war statistisch nicht signifikant. Als unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse wurden in beiden Studiengruppen schwere Blutungen beobachtet (1,0 vs. 1,6 %). Bei einem Teilnehmer des Ibrutinib-Arms (0,5 %) trat eine intrakranielle Blutung auf. Dieses Ereignis wurde im Ofatumumab-Arm nicht beobachtet.

Bei der Interpretation der Ergebnisse ist zu berücksichtigen, dass Studienteilnehmer im Ibrutinib-Arms eine längere Expositionszeit aufwiesen als die der Kontroll-Gruppe (mediane Behandlungsdauer: 8,6 im Vergleich zu 5,3 Monate bzw. durchschnittliche Behandlungsdauer: 8,6 vs. zu 4,3 Monate). Die berichteten Ergebnisse der unerwünschten Ereignisse sind nicht für die Behandlungsdauer adjustiert. Um den Einfluss der Expositionszeit auf die Rate der unerwünschten Ereignisse abzuschätzen, wurden expositionsadjustierte Inzidenzraten bestimmt.

Für die Kategorien *jegliches UE*, *UE, die zum Tod führten* und *jegliches UE \geq CTC-Grad 3* zeigte sich eine statistisch signifikant geringere Inzidenz bei Studienteilnehmern des Ibrutinib-Arms als bei Studienteilnehmern des Ofatumumab-Arms.

Für das Ereignis *UE, die zum Tod führten* bestätigte die expositionsadjustierte Inzidenzrate das Ergebnis, dass Patienten des Ibrutinib-Arms seltener an einem UE versterben als Patienten des Kontroll-Arms. Für das Auftreten von *jeglichem UE \geq CTC-Grad 3* konnte gezeigt werden, dass der signifikante Nachteil der Studienteilnehmer, die Ibrutinib erhalten hatten nur durch den längeren Beobachtungszeitraum entstanden war, da die expositionsadjustierte Inzidenzrate für dieses Ereignis im Ibrutinib-Arm statistisch signifikant unter der Rate für den Ofatumumab-Arm lag. Auch das Ereignis *jegliches SUE*, das bei Nichtberücksichtigung des Expositionszeitraums signifikant häufiger bei Studienteilnehmern des Ibrutinib-Arms auftrat, wies nach Adjustierung eine geringere Inzidenzrate bei Teilnehmern des Interventions-Arms als bei Teilnehmern des Ofatumumab-Arms auf.

In der nicht für die expositionsadjustierten Auswertung hatten die Studienteilnehmer des Ibrutinib-Arms eine größere Chance, die unerwünschten Ereignisse *Neutropenie*, *Pneumonie*, *Thrombozytopenie* und *Anämie* mit einem CTC-Schweregrad ≥ 3 zu erleiden. Nach Adjustierung zeigte sich für diese Ereignisse eine geringere Inzidenzrate im Ibrutinib-Arm als im Ofatumumab-Arm. Als UE von besonderem Interesse wies auch die schwere Blutung nach Adjustierung eine geringere Inzidenzrate im Ibrutinib-Arm als im Ofatumumab-Arm auf. Intrakranielle Blutungen traten auch nach Berücksichtigung der Expositionszeit bei Teilnehmern des Ibrutinib-Arms geringfügig häufiger auf als bei Teilnehmern des Ofatumumab-Arms.

Generell sind die durch Ibrutinib verursachten Nebenwirkungen therapeutisch gut beherrschbar und vergleichbar mit dem Nebenwirkungsspektrum anderer zugelassener Wirkstoffe in dieser Indikation. Durch effektive Behandlung der Nebenwirkungen und/oder Dosisreduktion ist zudem ein Management der unerwünschten Ereignisse möglich. Vor dem Hintergrund der stark vorgebehandelten Ibrutinib-Studienpopulation ist dies als positiv zu bewerten und es besteht kein Hinweis auf ein erhöhtes Schadenpotenzial.

Subgruppen

Für die Endpunkte *Gesamtüberleben*, *Progressionsfreies Überleben*, *Ansprechen* und *Nebenwirkungen* wurden präspezifizierte Subgruppenanalysen durchgeführt. Diese Endpunkte wurden getrennt nach Alter, Geschlecht, Ethnizität, Region, RAI-Stadium, ECOG PS bei Randomisierung, *Bulky Disease* (Tumormasse), Anzahl an Vortherapien, Refraktäre Erkrankung (zu Purinanaloga-Therapie), del17p, del11q, β_2 -Mikroglobulin zur *Baseline* dargestellt.

In allen Subgruppen, mit Ausnahme des *ECOG Performance*-Status bei Randomisierung im Endpunkt *Gesamtüberleben*, war trotz Hinweisen auf Effektmodifikation eine vergleichbare Tendenz für alle Endpunkte zu beobachten. In den dargestellten Subgruppen profitierten die Studienteilnehmer von einer Ibrutinib-Behandlung in vergleichbarem Umfang. Für den Endpunkt *Wirksamkeit* gibt es daher keine Anhaltspunkte für einen unterschiedlichen Behandlungseffekt in den *a priori* geplanten Subgruppen.

Besonders hervorzuheben ist, dass sich die nachgewiesene Wirksamkeit von Ibrutinib auch in der Gruppe der Patienten zeigte, die eine 17p-Deletion aufweisen. Während diese Patienten weder von der Wirksamkeit der bisher zur Verfügung stehenden, noch von neuen Therapien wie Obinutuzumab profitiert haben, zeigt eine Subgruppenanalyse mit einem p-Interaktionswert von 0,91 für den Endpunkt *Gesamtüberleben*, dass die Wirksamkeit von Ibrutinib auch in der Gruppe der Patienten mit einer 17p-Deletion erreicht werden konnte.

Ein p-Interaktionswert von 0,64 beim Endpunkt *Progressionsfreies Überleben* zeigte ebenfalls, dass von keiner relevanten Heterogenität zwischen den Subgruppen mit und ohne 17p-Deletion ausgegangen werden kann. Auch für den Endpunkt *Gesamtansprechrate* konnte eine ähnlich hohe Wirksamkeit von Ibrutinib bei Patienten mit und ohne 17p-Deletion gezeigt werden. Ein p-Interaktionswert von 0,92 zwischen den beiden Subgruppen verdeutlichte, dass die Wirksamkeit von Ibrutinib über beide Subgruppen vorhanden ist.

In der Analyse der Endpunkte zur Morbidität konnte die Wirksamkeit von Ibrutinib **mit nahezu gleichem Effekt auch bei Patienten mit einer 17p-Deletion gezeigt werden.**

Diese Ergebnisse bei vortherapierten Patienten haben zu einer Zulassung auch bei nichtvortherapierten Patienten mit 17p-Deletion oder P53-Mutation geführt, wenn diese Patienten nicht für eine Chemo-Immuntherapie geeignet sind

Bei der Interaktionsanalyse der Endpunkte zu Nebenwirkungen lagen für die Endpunkte *jegliches UE* und *UE, die zum Tod führten* keine Hinweise auf Effektmodifikation vor. Es gab Anhaltspunkte dafür, dass Studienteilnehmer mit einer geringeren Größe der Tumormasse

eine größere Chance hatten, ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis oder ein UE mit einem CTC-Grad ≥ 3 zu erleiden. Da aber für den übergeordneten Endpunkt „jegliches UE“ und für die weiteren Endpunkte zu Nebenwirkungen kein Hinweis auf Effektmodifikation durch die Größe der Tumormasse vorlag, ist zu vermuten, dass es sich bei den oben beschriebenen Belegen um zufällige Ergebnisse handelt, die aufgrund der geringen Gruppengröße und des multiplen Testens entstanden sind. Für die Subgruppenkategorien *ECOG Performance-Status bei Randomisierung*, *Geschlecht*, *Vorliegen einer refraktären Erkrankung* und *17p-Deletion* wurden einzelne Hinweise auf Effektmodifikation gefunden. Für keine dieser Subgruppen konnten Hinweise oder Belege für Effektmodifikation auf andere Endpunkte gefunden werden. Die vereinzelt Hinweise deuten nicht darauf hin, dass die Einnahme von Ibrutinib für eine bestimmte Subgruppe einen Einfluss auf die Verträglichkeit hatte.

Abschließende Bewertung

Bei der Behandlung von Patienten mit einer bereits vortherapierten chronisch lymphatischen Leukämie führt eine Therapie mit Ibrutinib im Vergleich zu einer Therapie mit Ofatumumab zu einer patientenrelevanten Reduktion des Sterberisikos um 56,6 % [HR (95 %-KI): 0,434 (0,238 - 0,789); $p < 0,0049$]. Darüber hinaus zeigte sich auch beim progressionsfreien Überleben eine deutliche Überlegenheit des Interventions-Arm mit Ibrutinib gegenüber einer Therapie mit Ofatumumab, mit einem verminderten Risiko für das Eintreten von Krankheitsprogression oder Tod um 78,5 % und einer nicht erreichten medianen progressionsfreien Überlebenszeit unter der Gabe von Ibrutinib. Diese positiven Ergebnisse gehen zudem mit keiner Verschlechterung, eher mit einer Verbesserung der Lebensqualität einher, was umso bedeutsamer ist, da ein Erhalt der Lebensqualität in der verbleibenden Lebenszeit während der Therapie von zentraler Bedeutung ist. Patienten mit einer 17p-Deletion profitieren dabei von einer Therapie mit Ibrutinib in ähnlicher Größenordnung wie Patienten ohne 17p-Deletion.

Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Ibrutinib erfolgt für Patienten mit CLL, welche mindestens eine Vortherapie erhalten haben oder welche einer Erstlinientherapie bedürfen und eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind. Vor dem Hintergrund, dass die zugrundeliegende pivotale Studie PCYC-1112-CA für beide Patientengruppen Evidenz für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Ibrutinib darlegt, sowie dem patienten- und therapeutisch relevanten medizinischen Potenzial von Ibrutinib lässt sich insgesamt ein **erheblicher** Zusatznutzen ableiten.

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 4-73: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsenen Patienten mit chronisch lymphatischer Leukämie (CLL), die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben	erheblich
Patienten in der Erstlinien-Therapie mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind	erheblich

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 nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nichtrandomisierte 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.

Bei Ibrutinib handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung (Anerkennung des *Orphan Drug Status* in der EU am 26.04.2012 (EU/3/12/984), nach der Verordnung (EG) Nr.141/2000 des Europäischen Parlaments und Rates am 16.12.1999 über Arzneimittel für seltene Leiden) [48]. Die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens erfolgt auf der Basis der Zulassung und der ihr zugrunde liegenden Studie PCYC-1102-CA. [50, 51]

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 2005¹³, Molenberghs 2010¹⁴). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁵) 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 2006¹⁶) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

¹³ Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

¹⁴ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: *A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials*. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

¹⁵ Burzykowski T, Buyse M: *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

¹⁶ Weir CJ, Walley RJ: *Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review*. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Bei der Bewertung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von *Orphan Drugs* ist eine Begründung der Verwendung von Surrogatendpunkten nach Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Verfo in Verbindung mit § 5 Abs. 4 Verfo und § 5 Abs. 6 nicht notwendig. Die Verwendung von Surrogatendpunkten in der zur Bewertung des Ausmaßes eines medizinischen Zusatznutzens herangezogenen Studie PCYC-1112-CA und der zusätzlich dargestellten Studie PCYC-1102-CA werden in Abschnitt 4.2.5.2 hinsichtlich der Patientenrelevanz und der Art der Erkrankung und deren Verlauf erläutert.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Tabelle 4-74: Liste der eingeschlossenen Studie

Studie	Datenquellen
PCYC-1112-CA	Studienprotokoll bis Amendment Nr. 4 [25], Amendment Nr. 5 [52]
	Studienbericht [20]
	Statistical Methods [27]
	Nachberechnungen Krankheitsbezogene Symptome [26]
	Publikation Byrd et al. 2014 [24]
	clinicaltrials.gov: NCT01578707 [22]
	ICTRP: NCT01578707 [23]
PCYC-1102-CA	Studienprotokoll [53]
	Studienbericht [41]
	Statistical Methods [46]
	Publikationen Byrd et al. 2013 [42] und O'Brien et al. 2014 [43]
	clinicaltrials.gov: NCT01105247 [28]
	ICTRP: NCT01105247 [29]
PCYC-1103-CA	Studienprotokoll Amendment 3[54], Amendment 4 [55]
	ASCO Abstract [44]
	ASCO Top Line Results [45]
	Zusatzanalysen [47]

4.7 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. Fachinformation. Janssen-Cilag 2014. Ibrutinib (Imbruvica) 140 mg Hartkapseln.
2. S. S. Wong, N. L. Wilczynski & R. B. Haynes 2006. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *Journal of the Medical Library Association : JMLA*, 94, 451-5.
3. K. F. Schulz, D. G. Altman, D. Moher & Consort Group 2010. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *Bmj*, 340, c332.
4. M. Hallek, B. D. Cheson, D. Catovsky, F. Caligaris-Cappio, G. Dighiero, H. Dohner, P. Hillmen, M. J. Keating, E. Montserrat, K. R. Rai, T. J. Kipps & Leukemia International Workshop on Chronic Lymphocytic 2008. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood*, 111, 5446-56.
5. B. D. Cheson, B. Pfistner, M. E. Juweid, R. D. Gascoyne, L. Specht, S. J. Horning, B. Coiffier, R. I. Fisher, A. Hagenbeek, E. Zucca, S. T. Rosen, S. Stroobants, T. A. Lister, R. T. Hoppe, M. Dreyling, K. Tobinai, J. M. Vose, J. M. Connors, M. Federico, V. Diehl & Lymphoma International Harmonization Project on 2007. Revised response criteria for malignant lymphoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 25, 579-86.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss 2013. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB ; Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO; Wirkstoff: Decitabin.
7. T. D. Shanafelt, D. Bowen, C. Venkat, S. L. Slager, C. S. Zent, N. E. Kay, M. Reinalda, J. A. Sloan & T. G. Call 2007. Quality of life in chronic lymphocytic leukemia: an international survey of 1482 patients. *British journal of haematology*, 139, 255-64.
8. D. Cella, J. S. Lai, C. H. Chang, A. Peterman & M. Slavin 2002. Fatigue in cancer patients compared with fatigue in the general United States population. *Cancer*, 94, 528-38.
9. D. Cella, D. T. Eton, J. S. Lai, A. H. Peterman & D. E. Merkel 2002. Combining anchor and distribution-based methods to derive minimal clinically important differences on the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) anemia and fatigue scales. *Journal of pain and symptom management*, 24, 547-61.
10. N. K. Aaronson, S. Ahmedzai, B. Bergman, M. Bullinger, A. Cull, N. J. Duez, A. Filiberti, H. Flechtner, S. B. Fleishman, J. C. de Haes & et al. 1993. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *Journal of the National Cancer Institute*, 85, 365-76.
11. M. Groenvold, M. C. Klee, M. A. Sprangers & N. K. Aaronson 1997. Validation of the EORTC QLQ-C30 quality of life questionnaire through combined qualitative and

- quantitative assessment of patient-observer agreement. *Journal of clinical epidemiology*, 50, 441-50.
12. J. Cohen 1960. This Week's Citation Classic. *Educational and Psychological Measurement*.
 13. M. J. Hjermstad, S. D. Fossa, K. Bjordal & S. Kaasa 1995. Test/retest study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality-of-Life Questionnaire. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 13, 1249-54.
 14. L. Zeng, E. Chow, L. Zhang, L. M. Tseng, M. F. Hou, A. Fairchild, V. Vassiliou, R. Jesus-Garcia, M. A. Alm El-Din, A. Kumar, F. Forges, W. C. Chie, G. Bedard & A. Bottomley 2012. An international prospective study establishing minimal clinically important differences in the EORTC QLQ-BM22 and QLQ-C30 in cancer patients with bone metastases. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 20, 3307-13.
 15. NP Hurst, P Kind, D Ruta, M Hunter & A Stubbings 1997. Measuring the Health-related Quality of Life in Rheumatoid Arthritis: Validity, Responsivness and Reliability of Euroqol (ED-5D). *British Journal of Rheumatology* 36, 551-9.
 16. EuroQol 2014. EQ-5D-5L Value Sets.
 17. Gemeinsamer Bundesausschuss 2012. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB ; Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerFO; Wirkstoff: Ivacaftor.
 18. A. S. Pickard, M. P. Neary & D. Cella 2007. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health and quality of life outcomes*, 5, 70.
 19. S. J. Walters & J. E. Brazier 2005. Comparison of the minimally important difference for two health state utility measures: EQ-5D and SF-6D. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*, 14, 1523-32.
 20. Inc. Pharmacyclics 2012. Clinical Study Report PCYC-1112-CA.
 21. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). 2013. *Allgemeine Methoden Version 4.1* [Online]. https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-1.pdf 28.11.2013].
 22. Clinical Trials GOV 2014. Pharmacyclics_2014_NCT01578707_CTGOV.
 23. WHO ICTRP 2014. Pharmacyclics_2014_NCT01578707_WHOICTRP.
 24. J. C. Byrd, J. R. Brown, S. O'Brien, J. C. Barrientos, N. E. Kay, N. M. Reddy, S. Coutre, C. S. Tam, S. P. Mulligan, U. Jaeger, S. Devereux, P. M. Barr, R. R. Furman, T. J. Kipps, F. Cymbalista, C. Pocock, P. Thornton, F. Caligaris-Cappio, T. Robak, J. Delgado, S. J. Schuster, M. Montillo, A. Schuh, S. de Vos, D. Gill, A. Bloor, C. Dearden, C. Moreno, J. J. Jones, A. D. Chu, M. Fardis, J. McGreivy, F. Clow, D. F. James, P. Hillmen & Resonate Investigators 2014. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *The New England journal of medicine*, 371, 213-23.
 25. Inc. Pharmacyclics 2012. Protocol and Amendments PCYC-1112-CA
 26. Inc. Pharmacyclics 2014. Nachberechnungen: Shift Table of Disease-related Symptoms.
 27. Inc. Pharmacyclics 2013. Appendix 9 - Statistical Methods and Supplemental Reports - PCYC-1112-CA.
 28. Clinical Trials GOV 2014. Pharmacyclics_2014_NCT01105247_CTGOV.

29. WHO ICTRP 2013. Pharmacyclics_2013_NCT01105247_WHOICTRP.
30. Clinical Trials GOV 2013. Pharmacyclics_2013_NCT01109069_CTGOV.
31. WHO ICTRP 2014. Pharmacyclics_2014_NCT01109069_WHOICTRP.
32. Clinical Trials GOV 2013. Pharmacyclics_2013_NCT01744691_CTGOV.
33. EU-CTR 2013. Pharmacyclics, Incorporated_EUCTR2012-004476-19_CTEU.
34. Clinical Trials GOV 2013. Kami Maddocks_2013_NCT01589302_CTGOV.
35. WHO ICTRP 2014. Kami Maddocks_2014_NCT01589302_WHOICTRP.
36. Clinical Trials GOV 2014. National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI)_2014_NCT01500733_CTGOV.
37. WHO ICTRP 2014. National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI)_2014_NCT01500733_WHOICTRP.
38. Clinical Trials GOV 2014. Janssen Research & Development, LLC_2014_NCT01804686_CTGOV.
39. EU-CTR 2012. Janssen-Cilag International NV_EUCTR2012-004225-24_CTEU.
40. PharmNet 2013. Janssen Research & Development, LLC_EUCTR2012-004225-24_PharmNet.
41. Inc. Pharmacyclics 2013. Clinical Study Report PCYC-1102-CA.
42. J. C. Byrd, R. R. Furman, S. E. Coutre, I. W. Flinn, J. A. Burger, K. A. Blum, B. Grant, J. P. Sharman, M. Coleman, W. G. Wierda, J. A. Jones, W. Zhao, N. A. Heerema, A. J. Johnson, J. Sukbuntherng, B. Y. Chang, F. Clow, E. Hedrick, J. J. Buggy, D. F. James & S. O'Brien 2013. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *The New England journal of medicine*, 369, 32-42.
43. S. O'Brien, R. R. Furman, S. E. Coutre, J. P. Sharman, J. A. Burger, K. A. Blum, B. Grant, D. A. Richards, M. Coleman, W. G. Wierda, J. A. Jones, W. Zhao, N. A. Heerema, A. J. Johnson, R. Izumi, A. Hamdy, B. Y. Chang, T. Graef, F. Clow, J. J. Buggy, D. F. James & J. C. Byrd 2014. Ibrutinib as initial therapy for elderly patients with chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma: an open-label, multicentre, phase 1b/2 trial. *The Lancet. Oncology*, 15, 48-58.
44. S. M. O'Brien, R. R. Furman, S. E. Coutre, I. Flinn, J. A. Burger, K. A. Blum, J. P. Sharman, J. A. Jones, W. G. Wierda, W. Zhao, N. A. Heerema, A. J. Johnson, A. Tran, C. Zhou, E. Bilotti, D. F. James, J. C. Byrd, Houston The University of Texas MD Anderson Cancer Center, TX, New Weill Cornell Medical College, NY York, Stanford University School of Medicine Stanford Cancer Center, Stanford, CA, Sarah Cannon, Nashville Research Institute, TN, Columbus The Ohio State University, OH, Willamette Valley Cancer, Springfield Institute and Research Center/US Oncology Research, OR, Inc. Pharmacyclics, Sunnyvale,, CA & Inc Pharmacyclics, Sunnyvale, CA 2014. Independent evaluation of ibrutinib efficacy 3 years post-initiation of monotherapy in patients with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic leukemia including deletion 17p disease. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 32.
45. S. M. O'Brien, R. R. Furman, S. E. Coutre, I. Flinn, J. A. Burger, K. A. Blum, J. P. Sharman, J. A. Jones, W. G. Wierda, W. Zhao, N. A. Heerema, A. J. Johnson, A. Tran, C. Zhou, E. Bilotti, D. F. James, J. C. Byrd & J. A. Talcott 2014. Independent evaluation of ibrutinib efficacy 3 years post-initiation of monotherapy in patients with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic leukemia including deletion 17p disease. PRESENTATION Top Line Results.

46. Inc. Pharmacyclics 2013. Appendix 9 - Statistical Methods and Supplemental Reports - PCYC-1102-CA.
47. Inc. Pharmacyclics 2014. Protocol PCYC-1102-CA/PCYC-1103-CA Zusatzanalysen.
48. EMA Committee for Orphan Medicinal Products 2013. Public summary of opinion on orphan designation for ibrutinib for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia (EU/3/12/984).
49. Gemeinsamer Bundesausschuss 2008. Verfahrensordnung.
50. Bundesausschuss Gemeinsamer 2012. Tragende Gruende zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses ueber die Aenderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII-Beschluesse ueber die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V-Pirfenidon.
51. Bundesausschuss Gemeinsamer 2012. Tragende Gruende zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses ueber die Aenderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschluesse ueber die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35 a SGB V - Tafamidis Meglumin.
52. Inc. Pharmacyclics 2012. Protocol Amendment No. 5 PCYC-1112-CA
53. Inc. Pharmacyclics 2010. Protocol PCYC-1102-CA Amendment 5.
54. Inc. Pharmacyclics 2010. Protocol PCYC-1103-CA Amendment 3.
55. Inc. Pharmacyclics 2010. Protocol PCYC-1103-CA Amendment 4.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ¹⁷] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

¹⁷ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	CCTR93 (Cochrane Central Register of Controlled Trials)	
Suchoberfläche	DIMDI	
Datum der Suche	30.09.2014	
Zeitsegment	1948 bis Datum der Suche	
Suchfilter	-	
Bezug	Abschnitt 4.2.3.2 Suche nach direkten Vergleichsstudien	
# ^a	Suchbegriffe	Ergebnis
2	CCTR93	791.751
3	FT=(IBRUTINIB OR IMBRUVICA)	1
4	FT=(PCI32765 OR PCI-32765)	1
5	3 TO 4	2
6	CT=CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA	161
7	CT=LEUKEMIA, CHRONIC LYMPHOCYTIC	161
8	CT=LEUKEMIA, CHRONIC LYMPHATIC	161
9	CT=LEUKEMIAS, CHRONIC LYMPHOBLASTIC	161
10	FT=(CHRONIC? LYMPH?, LEUK#EMIA# OR CHRONIC?, LYMPH? LEUK#EMIA#)	450
11	FT=(CLL OR SLL)	346
12	FT=(SMALL-CELL, LYMPHOMA# OR LYMPHOCYT?, LYMPHOMA# OR CHRONIC B-CELL, LEUK#EMIA#)	34
13	FT=(CHRONISCH? LYMPHAT?, LEUK##M? OR CHRONISCH?, LYMPHAT? LEUK##M?)	3
14	6 TO 13	583
15	5 AND 14	1
a: Suchschritt 1: Treffer in allen Datenbanken (CCTR93; ME60; EM74: 49.974.330 Hits).		

Datenbankname	ME60 (Medline)	
Suchoberfläche	DIMDI	
Datum der Suche	30.09.2014	
Zeitsegment	1960 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong et al. 2006 [2]	
Bezug	Abschnitt 4.2.3.2 Suche nach direkten Vergleichsstudien	
# ^a	Suchbegriffe	Ergebnis
16	ME60	24.145.301
17	FT=(IBRUTINIB OR IMBRUVICA)	146
18	FT=(PCI32765 OR PCI-32765)	99
19	17 TO 18	185

# ^a	Suchbegriffe	Ergebnis
20	CT=CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA	11.801
21	CT=LEUKEMIA, CHRONIC LYMPHOCYTIC	11.801
22	CT=LEUKEMIA, CHRONIC LYMPHATIC	11.801
23	CT=LEUKEMIAS, CHRONIC LYMPHOBLASTIC	11.801
24	CT=LEUKEMIA, LYMPHOCYTIC, CHRONIC, B CELL	11.801
25	FT=(CHRONIC? LYMPH?, LEUK#EMIA# OR CHRONIC?, LYMPH? LEUK#EMIA#)	16.602
26	FT=(CLL OR SLL)	10.821
27	FT=(SMALL-CELL, LYMPHOMA# OR LYMPHOCYT?, LYMPHOMA# OR CHRONIC B-CELL, LEUK#EMIA#)	2.123
28	FT=(CHRONISCH? LYMPHAT?, LEUK##M? OR CHRONISCH?, LYMPHAT? LEUK##M?)	167
29	20 TO 28	21.837
30	19 AND 29	104
31	DT=CONTROLLED CLINICAL TRIAL	87.770
32	DT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL	372.113
33	CT=CLINICAL TRIALS, CONTROLLED AS TOPIC	4.925
34	CT=CLINICAL TRIALS, RANDOMIZED	91.851
35	CT=CONTROLLED CLINICAL TRIALS AS TOPIC	4.925
36	CT=CONTROLLED CLINICAL TRIALS, RANDOMIZED	91.851
37	CT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS AS TOPIC	91.851
38	CT=RANDOMIZATION	80.510
39	CT=DOUBLE BLIND STUDY	124.762
40	DT=CLINICAL TRIAL, PHASE II	22.505
41	DT=CLINICAL TRIAL, PHASE III	8.866
42	DT=CLINICAL TRIAL, PHASE IV	923
43	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE II AS TOPIC	5.787
44	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE III AS TOPIC	6.263
45	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE IV AS TOPIC	218
46	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE 2 AS TOPIC	0
47	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE 3 AS TOPIC	6.263
48	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE 4 AS TOPIC	218
49	CT=CLINICAL TRIAL# AS TOPIC AND FT=(PHASE II OR PHASE III OR PHASE IV OR PHASE 2 OR PHASE 3 OR PHASE 4)	6.118
50	FT=(TRIAL# AND (PHASE II OR PHASE III OR PHASE IV OR PHASE 2 OR PHASE 3 OR PHASE 4))/SAME SENT	60.511
51	FT=(STUD### AND (PHASE II OR PHASE III OR PHASE IV OR PHASE 2 OR PHASE 3 OR PHASE 4))/SAME SENT	40.719

# ^a	Suchbegriffe	Ergebnis
52	FT=(RANDOM? OR CONTROLLED? OR PLACEBO? OR DOUBLE-BLIND? OR OPEN-LABEL? OR OPEN STUD?)	1.341.868
53	(40 TO 51) AND 52	31.049
54	(31 TO 39) OR 53	625.604
55	RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL/DT	372.095
56	RANDOMIZED/(TI; AB; CT)	382.133
57	PLACEBO/(TI; AB; CT)	160.807
58	55 TO 57	621.828
59	30 AND 54	3
60	30 AND 58	2
61	59 OR 60	3
62	DT=CLINICAL TRIAL	763.619
63	CT=CLINICAL TRIAL AS TOPIC	168.517
64	CT=CLINICAL TRIAL OVERVIEW	13.479
65	(TRIAL# OR STUD###)/(CT; DT)	4.856.178
66	CLINICAL? ?, TRIAL#. OR CLINICAL? ?, STUD###.	1.200.064
67	62 TO 66	5.146.250
68	30 AND 67	46
69	61 OR 68	46
70	69 AND LA=(ENGL; GERM)	44
a: Suchschritt 1-15: siehe Suche in Cochrane-Datenbank.		

Datenbankname	EM74 (Embase)
Suchoberfläche	DIMDI
Datum der Suche	30.09.2014
Zeitsegment	1974 bis Datum der Suche
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong et al. 2006 [2]
Bezug	Abschnitt 4.2.3.2 Suche nach direkten Vergleichsstudien

# ^a	Suchbegriffe	Ergebnis
71	EM74	25.037.278
72	CT=IBRUTINIB	634
73	TE=IBRUTINIB	422
74	FT=(IBRUTINIB OR IMBRUVICA)	586
75	FT=(PCI32765 OR PCI-32765)	283
76	72 TO 75	696
77	CT=CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA	24.211

# ^a	Suchbegriffe	Ergebnis
78	CT=CHRONIC LYMPHATIC LEUKEMIA	24.211
79	CT=LEUKEMIA, LYMPHOCYTIC, CHRONIC	24.211
80	CT=LEUKEMIA,CHRONIC LYMPHATIC	24.211
81	FT=(CHRONIC? LYMPH?, LEUK#EMIA# OR CHRONIC?, LYMPH? LEUK#EMIA#)	28.869
82	FT=(CLL OR SLL)	16.318
83	FT=(SMALL-CELL, LYMPHOMA# OR LYMPHOCYT?, LYMPHOMA# OR CHRONIC B-CELL, LEUK#EMIA#)	2.736
84	FT=(CHRONISCH? LYMPHAT?, LEUK##M? OR CHRONISCH?, LYMPHAT? LEUK##M?)	192
85	77 TO 84	33.210
86	76 AND 85	425
87	CT=CLINICAL TRIAL, CONTROLLED	196.931
88	CT=CONTROLLED TRIAL,RANDOMIZED	357.927
89	CT=RANDOMISED CONTROLLED TRIAL	357.927
90	CT=OPEN STUDY	17.372
91	CT=OPEN-LABEL STUDY	17.372
92	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE II AS TOPIC	11.558
93	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE III AS TOPIC	11.887
94	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE IV AS TOPIC	452
95	CT=CLINICAL TRIAL,PHASE 2	44.241
96	CT=CLINICAL TRIAL,PHASE 3	18.531
97	CT=CLINICAL TRIAL,PHASE 4	1.656
98	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE II	11.558
99	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE III	11.887
100	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE IV	452
101	CT=CLINICAL TRIAL# AS TOPIC AND FT=(PHASE II OR PHASE III OR PHASE IV OR PHASE 2 OR PHASE 3 OR PHASE 4)	4.093
102	FT=(TRIAL# AND (PHASE II OR PHASE III OR PHASE IV OR PHASE 2 OR PHASE 3 OR PHASE 4))/SAME SENT	103.863
103	FT=(STUD### AND (PHASE II OR PHASE III OR PHASE IV OR PHASE 2 OR PHASE 3 OR PHASE 4))/SAME SENT	52.736
104	FT=(RANDOM? OR CONTROLLED? OR PLACEBO? OR DOUBLE-BLIND? OR OPEN-LABEL? OR OPEN STUD?)	5.397.635
105	(92 TO 103) AND 104	69.926
106	(87 TO 91) OR 105	456.138
107	RANDOM?/(TI; AB)	920.966
108	PLACEBO?/(TI; AB; CT)	334.700

# ^a	Suchbegriffe	Ergebnis
109	DOUBLE-BLIND?/(TI; AB)	151.356
110	107 TO 109	1.132.181
111	86 AND 106	40
112	86 AND 110	25
113	111 OR 112	53
114	CT=CLINICAL TRIAL	838.560
115	CT=CLINICAL TRIALS AS TOPIC	45.506
116	CT=CLINICAL STUDY	104.157
117	(TRIAL# OR STUD###)/(CT; TI)	9.396.715
118	FT=(CLINICAL? ?, TRIAL#. OR CLINICAL? ?, STUD###.)	3.615.938
119	114 TO 118	9.646.670
120	86 AND 119	320
121	113 OR 120	320
122	121 NOT SU=MEDLINE	313
123	122 AND LA=(ENGL; GERM)	312
124	CCTR93; ME60; EM74	49.974.330
125	70 OR 123 OR 15	357
126	check duplicates: unique in s=125	328
127	123 AND 126	283
a: Suchschritt 1-70: Siehe Suche in Cochrane-und Medline-Datenbank.		

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

Datenbankname	CCTR93 (Cochrane Central Register of Controlled Trials)	
Suchoberfläche	DIMDI	
Datum der Suche	30.09.2014	
Zeitsegment	1948 bis Datum der Suche	
Suchfilter	-	
Bezug	Abschnitt 4.2.3.2 Suche nach weiteren Untersuchungen	
# ^a	Suchbegriffe	Ergebnis
2	CCTR93	791.751
3	FT=(IBRUTINIB OR IMBRUVICA)	1
4	FT=(PCI32765 OR PCI-32765)	1
5	3 TO 4	2
6	CT=CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA	161
7	CT=LEUKEMIA, CHRONIC LYMPHOCYTIC	161
8	CT=LEUKEMIA, CHRONIC LYMPHATIC	161
9	CT=LEUKEMIAS, CHRONIC LYMPHOBLASTIC	161
10	FT=(CHRONIC? LYMPH?, LEUK#EMIA# OR CHRONIC?, LYMPH? LEUK#EMIA#)	450
11	FT=(CLL OR SLL)	346
12	FT=(SMALL-CELL, LYMPHOMA# OR LYMPHOCYT?, LYMPHOMA# OR CHRONIC B-CELL, LEUK#EMIA#)	34
13	FT=(CHRONISCH? LYMPHAT?, LEUK##M? OR CHRONISCH?, LYMPHAT? LEUK##M?)	3
14	6 TO 13	583
15	5 AND 14	1
a: Suchschritt 1: Treffer in allen Datenbanken (CCTR93; ME60; EM74: 49.974.330 Hits).		

Datenbankname	ME60 (Medline)
Suchoberfläche	DIMDI
Datum der Suche	30.09.2014
Zeitsegment	1960 bis Datum der Suche
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong et al. 2006 [2] ^b
Bezug	Abschnitt 4.2.3.2 Suche nach weiteren Untersuchungen

# ^a	Suchbegriffe	Ergebnis
16	ME60	24.145.301
17	FT=(IBRUTINIB OR IMBRUVICA)	146
18	FT=(PCI32765 OR PCI-32765)	99
19	17 TO 18	185
20	CT=CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA	11.801
21	CT=LEUKEMIA, CHRONIC LYMPHOCYTIC	11.801
22	CT=LEUKEMIA, CHRONIC LYMPHATIC	11.801
23	CT=LEUKEMIAS, CHRONIC LYMPHOBLASTIC	11.801
24	CT=LEUKEMIA, LYMPHOCYTIC, CHRONIC, B CELL	11.801
25	FT=(CHRONIC? LYMPH?, LEUK#EMIA# OR CHRONIC?, LYMPH? LEUK#EMIA#)	16.602
26	FT=(CLL OR SLL)	10.821
27	FT=(SMALL-CELL, LYMPHOMA# OR LYMPHOCYT?, LYMPHOMA# OR CHRONIC B-CELL, LEUK#EMIA#)	2.123
28	FT=(CHRONISCH? LYMPHAT?, LEUK##M? OR CHRONISCH?, LYMPHAT? LEUK##M?)	167
29	20 TO 28	21.837
30	19 AND 29	104
31	DT=CONTROLLED CLINICAL TRIAL	87.770
32	DT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL	372.113
33	CT=CLINICAL TRIALS, CONTROLLED AS TOPIC	4.925
34	CT=CLINICAL TRIALS, RANDOMIZED	91.851
35	CT=CONTROLLED CLINICAL TRIALS AS TOPIC	4.925
36	CT=CONTROLLED CLINICAL TRIALS, RANDOMIZED	91.851
37	CT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS AS TOPIC	91.851
38	CT=RANDOMIZATION	80.510
39	CT=DOUBLE BLIND STUDY	124.762
40	DT=CLINICAL TRIAL, PHASE II	22.505
41	DT=CLINICAL TRIAL, PHASE III	8.866
42	DT=CLINICAL TRIAL, PHASE IV	923
43	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE II AS TOPIC	5.787

# ^a	Suchbegriffe	Ergebnis
44	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE III AS TOPIC	6.263
45	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE IV AS TOPIC	218
46	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE 2 AS TOPIC	0
47	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE 3 AS TOPIC	6.263
48	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE 4 AS TOPIC	218
49	CT=CLINICAL TRIAL# AS TOPIC AND FT=(PHASE II OR PHASE III OR PHASE IV OR PHASE 2 OR PHASE 3 OR PHASE 4)	6.118
50	FT=(TRIAL# AND (PHASE II OR PHASE III OR PHASE IV OR PHASE 2 OR PHASE 3 OR PHASE 4))/SAME SENT	60.511
51	FT=(STUD### AND (PHASE II OR PHASE III OR PHASE IV OR PHASE 2 OR PHASE 3 OR PHASE 4))/SAME SENT	40.719
52	FT=(RANDOM? OR CONTROLLED? OR PLACEBO? OR DOUBLE-BLIND? OR OPEN-LABEL? OR OPEN STUD?)	1.341.868
53	(40 TO 51) AND 52	31.049
54	(31 TO 39) OR 53	625.604
55	RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL/DT	372.095
56	RANDOMIZED/(TI; AB; CT)	382.133
57	PLACEBO/(TI; AB; CT)	160.807
58	55 TO 57	621.828
59	30 AND 54	3
60	30 AND 58	2
61	59 OR 60	3
62	DT=CLINICAL TRIAL	763.619
63	CT=CLINICAL TRIAL AS TOPIC	168.517
64	CT=CLINICAL TRIAL OVERVIEW	13.479
65	(TRIAL# OR STUD###)/(CT; DT)	4.856.178
66	CLINICAL? ?, TRIAL#. OR CLINICAL? ?, STUD###.	1.200.064
67	62 TO 66	5.146.250
68	30 AND 67	46
69	61 OR 68	46
70	69 AND LA=(ENGL; GERM)	44
<p>a: Suchschritt 1-15: siehe Suche in Cochrane-Datenbank. b: Suchstrategie beinhaltet die Identifizierung von randomisierte kontrollierte Studien sowie weiteren Untersuchungen. Der Wong-Filter wird lediglich im Rahmen der Suche für randomisierte kontrollierte Studien eingesetzt.</p>		

Datenbankname	EM74 (Embase)
Suchoberfläche	DIMDI
Datum der Suche	30.09.2014
Zeitsegment	1974 bis Datum der Suche
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong et al. 2006 [2] ^b
Bezug	Abschnitt 4.2.3.2 Suche nach weiteren Untersuchungen

# ^a	Suchbegriffe	Ergebnis
71	EM74	25.037.278
72	CT=IBRUTINIB	634
73	TE=IBRUTINIB	422
74	FT=(IBRUTINIB OR IMBRUVICA)	586
75	FT=(PCI32765 OR PCI-32765)	283
76	72 TO 75	696
77	CT=CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA	24.211
78	CT=CHRONIC LYMPHATIC LEUKEMIA	24.211
79	CT=LEUKEMIA, LYMPHOCYTIC, CHRONIC	24.211
80	CT=LEUKEMIA,CHRONIC LYMPHATIC	24.211
81	FT=(CHRONIC? LYMPH?, LEUK#EMIA# OR CHRONIC?, LYMPH? LEUK#EMIA#)	28.869
82	FT=(CLL OR SLL)	16.318
83	FT=(SMALL-CELL, LYMPHOMA# OR LYMPHOCYT?, LYMPHOMA# OR CHRONIC B-CELL, LEUK#EMIA#)	2.736
84	FT=(CHRONISCH? LYMPHAT?, LEUK##M? OR CHRONISCH?, LYMPHAT? LEUK##M?)	192
85	77 TO 84	33.210
86	76 AND 85	425
87	CT=CLINICAL TRIAL, CONTROLLED	196.931
88	CT=CONTROLLED TRIAL,RANDOMIZED	357.927
89	CT=RANDOMISED CONTROLLED TRIAL	357.927
90	CT=OPEN STUDY	17.372
91	CT=OPEN-LABEL STUDY	17.372
92	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE II AS TOPIC	11.558
93	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE III AS TOPIC	11.887
94	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE IV AS TOPIC	452
95	CT=CLINICAL TRIAL,PHASE 2	44.241
96	CT=CLINICAL TRIAL,PHASE 3	18.531
97	CT=CLINICAL TRIAL,PHASE 4	1.656
98	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE II	11.558

# ^a	Suchbegriffe	Ergebnis
99	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE III	11.887
100	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE IV	452
101	CT=CLINICAL TRIAL# AS TOPIC AND FT=(PHASE II OR PHASE III OR PHASE IV OR PHASE 2 OR PHASE 3 OR PHASE 4)	4.093
102	FT=(TRIAL# AND (PHASE II OR PHASE III OR PHASE IV OR PHASE 2 OR PHASE 3 OR PHASE 4))/SAME SENT	103.863
103	FT=(STUD### AND (PHASE II OR PHASE III OR PHASE IV OR PHASE 2 OR PHASE 3 OR PHASE 4))/SAME SENT	52.736
104	FT=(RANDOM? OR CONTROLLED? OR PLACEBO? OR DOUBLE-BLIND? OR OPEN-LABEL? OR OPEN STUD?)	5.397.635
105	(92 TO 103) AND 104	69.926
106	(87 TO 91) OR 105	456.138
107	RANDOM?/(TI; AB)	920.966
108	PLACEBO?/(TI; AB; CT)	334.700
109	DOUBLE-BLIND?/(TI; AB)	151.356
110	107 TO 109	1.132.181
111	86 AND 106	40
112	86 AND 110	25
113	111 OR 112	53
114	CT=CLINICAL TRIAL	838.560
115	CT=CLINICAL TRIALS AS TOPIC	45.506
116	CT=CLINICAL STUDY	104.157
117	(TRIAL# OR STUD###)/(CT; TI)	9.396.715
118	FT=(CLINICAL? ?, TRIAL#. OR CLINICAL? ?, STUD###.)	3.615.938
119	114 TO 118	9.646.670
120	86 AND 119	320
121	113 OR 120	320
122	121 NOT SU=MEDLINE	313
123	122 AND LA=(ENGL; GERM)	312
124	CCTR93; ME60; EM74	49.974.330
125	70 OR 123 OR 15	357
126	check duplicates: unique in s=125	328
127	123 AND 126	283
<p>a: Suchschritt 1-70: Siehe Suche in Cochrane-und Medline-Datenbank. b: Suchstrategie beinhaltet die Identifizierung von randomisierte kontrollierte Studien sowie weiteren Untersuchungen. Der Wong-Filter wird lediglich im Rahmen der Suche für randomisierte kontrollierte Studien eingesetzt.</p>		

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	30.09.2014
Suchstrategie	Ibrutinib OR PCI-32765 OR PCI32765 OR Imbruvica [Intervention] AND („Phase II“ OR „Phase III“ OR „Phase IV“) [Phase] Study Type: Interventional Studies
Treffer	45

Studienregister	EU clinical trials register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	30.09.2014
Suchstrategie	Ibrutinib [Intervention] AND (“Phase II”, “Phase III”, “Phase IV”) [Select Trial Phase] PCI-32765 [Intervention] AND (“Phase II”, “Phase III”, “Phase IV”) [Select Trial Phase] PCI32765 [Intervention] AND (“Phase II”, “Phase III”, “Phase IV”) [Select Trial Phase] Imbruvica [Intervention] AND (“Phase II”, “Phase III”, “Phase IV”) [Select Trial Phase]
Treffer	18

Studienregister	ICTRP Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	30.09.2014
Suchstrategie	Ibrutinib [Intervention] AND “All” [Recruitment Status] PCI-32765 [Intervention] AND “All” [Recruitment Status] PCI32765 [Intervention] AND “All” [Recruitment Status] Imbruvica [Intervention] AND “All” [Recruitment Status]
Treffer	72

Studienregister	Klinische Prüfungen PharmNet.Bund
Internetadresse	https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/Gate#__DEFANCHOR__
Datum der Suche	30.09.2014
Suchstrategie	Ibrutinib [Active Substance] AND (“Phase II” OR “Phase III” OR “Phase IV”) [Trial Phase] PCI-32765 [Active Substance] AND (“Phase II” OR “Phase III” OR “Phase IV”) [Trial Phase] PCI32765 [Active Substance] AND (“Phase II” OR “Phase III” OR “Phase IV”) [Trial Phase] Imbruvica [Active Substance] AND (“Phase II” OR “Phase III” OR “Phase IV”) [Trial Phase] Ibrutinib [Product Name] AND (“Phase II” OR “Phase III” OR “Phase IV”) [Trial Phase] PCI-32765 [Product Name] AND (“Phase II” OR “Phase III” OR “Phase IV”) [Trial Phase] PCI32765 [Product Name] AND (“Phase II” OR “Phase III” OR “Phase IV”) [Trial Phase] Imbruvica [Product Name] AND (“Phase II” OR “Phase III” OR “Phase IV”) [Trial Phase]
Treffer	11

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

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	30.09.2014
Suchstrategie	Ibrutinib OR PCI-32765 OR PCI32765 OR Imbruvica [Intervention] AND („Phase II“ OR „Phase III“ OR „Phase IV“) [Phase] Study Type: Interventional Studies
Treffer	45

Studienregister	EU clinical trials register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	30.09.2014
Suchstrategie	Ibrutinib [Intervention] AND (“Phase II”, “Phase III”, “Phase IV”) [Select Trial Phase] PCI-32765 [Intervention] AND (“Phase II”, “Phase III”, “Phase IV”) [Select Trial Phase] PCI32765 [Intervention] AND (“Phase II”, “Phase III”, “Phase IV”) [Select Trial Phase] Imbruvica [Intervention] AND (“Phase II”, “Phase III”, “Phase IV”) [Select Trial Phase]
Treffer	18

Studienregister	ICTRP Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	30.09.2014
Suchstrategie	Ibrutinib [Intervention] AND “All” [Recruitment Status] PCI-32765 [Intervention] AND “All” [Recruitment Status] PCI32765 [Intervention] AND “All” [Recruitment Status] Imbruvica [Intervention] AND “All” [Recruitment Status]
Treffer	72

Studienregister	Klinische Prüfungen PharmNet.Bund
Internetadresse	https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/FlowController/AcceptDisclaimer#__DEFANCHOR__
Datum der Suche	30.09.2014
Suchstrategie	Ibrutinib [Active Substance] AND (“Phase II” OR “Phase III” OR “Phase IV”) [Trial Phase]
	PCI-32765 [Active Substance] AND (“Phase II” OR “Phase III” OR “Phase IV”) [Trial Phase]
	PCI32765 [Active Substance] AND (“Phase II” OR “Phase III” OR “Phase IV”) [Trial Phase]
	Imbruvica [Active Substance] AND (“Phase II” OR “Phase III” OR “Phase IV”) [Trial Phase]
	Ibrutinib [Product Name] AND (“Phase II” OR “Phase III” OR “Phase IV”) [Trial Phase]
	PCI-32765 [Product Name] AND (“Phase II” OR “Phase III” OR “Phase IV”) [Trial Phase]
	PCI32765 [Product Name] AND (“Phase II” OR “Phase III” OR “Phase IV”) [Trial Phase]
	Imbruvica [Product Name] AND (“Phase II” OR “Phase III” OR “Phase IV”) [Trial Phase]
Treffer	11

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der/den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Es wurden keine Publikationen im Volltext ausgeschlossen.

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

Es wurden keine Publikationen im Volltext ausgeschlossen.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
	<i>ClinicalTrials.GOV</i>	
1	AbbVie Genentech/Roche. ClinicalTrials.gov: NCT02141282 - 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. 15-5-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02141282	Intervention
2	Pharmacyclics Janssen Research & Development, L. ClinicalTrials.gov: NCT02165397 - Ibrutinib With Rituximab in Previously Treated Adults With Waldenstrom's Macroglobulinemia. 22-7-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02165397	Indikation
3	Janssen Research & Development, L. P. ClinicalTrials.gov: NCT01804686 - A Long-term Extension Study of PCI-32765 (Ibrutinib). 3-7-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01804686	Indikation
4	Pharmacyclics Janssen Research & Development, L. ClinicalTrials.gov: NCT01744691 - A Multicenter Phase 2 Study of PCI-32765 (Ibrutinib) in Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) or Small Lymphocytic Lymphoma (SLL) With 17p Deletion. 7-10-2013. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01744691	Studientyp
5	Pharmacyclics Janssen Research & Development, L. ClinicalTrials.gov: NCT01722487 - A Multicenter, Open-label, Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor PCI-32765 Versus Chlorambucil in Patients 65 Years or Older With Treatment-naive Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma (RESONATE ₂). 7-2-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01722487	Intervention
6	Janssen Research & Development, L. P. ClinicalTrials.gov: NCT01611090 - A Study of Ibrutinib in Combination With Bendamustine and Rituximab in Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. 27-5-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01611090	Intervention

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
7	Janssen Research & Development, L. P. ClinicalTrials.gov: NCT01974440 - A Study of PCI-32765 (Ibrutinib) in Combination With Either Bendamustine and Rituximab or Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone in Patients With Previously Treated Indolent Non-Hodgkin Lymphoma. 14-7-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01974440	Indikation
8	Janssen Research & Development, L. P. ClinicalTrials.gov: NCT01779791 - A Study of PCI-32765 (Ibrutinib) in Patients With Refractory Follicular Lymphoma. 23-7-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01779791	Indikation
9	Janssen Research & Development, L. P. ClinicalTrials.gov: NCT01776840 - 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. 21-7-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01776840	Indikation
10	Janssen Research & Development, L. P. ClinicalTrials.gov: NCT01855750 - 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. 17-7-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01855750	Indikation
11	Janssen Research & Development, L. P. ClinicalTrials.gov: NCT01599949 - A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ibrutinib, in Patients With Mantle Cell Lymphoma Who Progress After Bortezomib Therapy. 9-5-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01599949	Indikation
12	Pharmacyclics Janssen Research & Development, L. ClinicalTrials.gov: NCT01724346 - An Open-label Extension Study in Patients 65 Years or Older With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) or Small Lymphocytic Lymphoma (SLL) Who Participated in Study PCYC-1115-CA (PCI-32765 Versus Chlorambucil). 13-2-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01724346	Patientenpopulation
13	Janssen Research & Development, L. P. ClinicalTrials.gov: NCT01646021 - 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. 10-6-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01646021	Indikation
14	Janssen Research & Development, L. P. ClinicalTrials.gov: NCT01973387 - A Study of PCI-32765 (Ibrutinib) Versus Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Leukemia/Lymphoma. 7-7-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01973387	Intervention
15	Janssen Biotech, I. P. ClinicalTrials.gov: NCT01833039 - An Open Label Treatment Use Protocol for Ibrutinib in Subjects With Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma. 3-7-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01833039	Indikation

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
16	Pharmacyclics Ohio State University. ClinicalTrials.gov: NCT01217749 - Efficacy and Safety Study of PCI-32765 Combine With Ofatumumab in CLL. 3-7-2013. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01217749	Intervention
17	Dana-Farber Cancer Institute. ClinicalTrials.gov: NCT01614821 - Ibrutinib (PCI-32765) in Waldenström's Macroglobulinemia. 11-6-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01614821	Indikation
18	Pharmacyclics Celgene Corporation. ClinicalTrials.gov: NCT02142049 - Ibrutinib and Lenalidomide With Dose Adjusted EPOCH-R in Subjects With Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma. 14-7-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02142049	Indikation
19	Pharmacyclics Janssen Research & Development, L. ClinicalTrials.gov: NCT01109069 - Safety and Tolerability Study of PCI-32765 in B Cell Lymphoma and Chronic Lymphocytic Leukemia. 30-10-2013. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01109069	Studientyp
20	National Cancer Institute (NCI). ClinicalTrials.gov: NCT02048813 - Ibrutinib and Rituximab Compared With Fludarabine Phosphate, Cyclophosphamide, and Rituximab in Treating Patients With Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. 22-7-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02048813	Intervention
21	Pharmacyclics Janssen Research & Development, L. C. C. ClinicalTrials.gov: NCT02077166 - Ibrutinib in Combination With Lenalidomide, With and Without Rituximab in Participants With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. 24-6-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02077166	Indikation
22	National Cancer Institute (NCI). ClinicalTrials.gov: NCT01841723 - Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed Hairy Cell Leukemia. 30-6-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01841723	Indikation
23	National Cancer Institute (NCI). ClinicalTrials.gov: NCT02129062 - Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia. 18-7-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02129062	Indikation
24	National Institutes of Health Clinical Center (CC) National Heart, L. a. B. I. N. ClinicalTrials.gov: NCT01500733 - PCI-32765 for Special Cases of Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. 19-6-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01500733	Studientyp
25	Ohio State University Comprehensive Cancer Center Kami Maddocks. ClinicalTrials.gov: NCT01589302 - PCI-32765 (Ibrutinib) in Treating Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia, Small Lymphocytic Lymphoma, or B-cell Prolymphocytic Leukemia. 27-11-2013. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01589302	Studientyp
26	Pharmacyclics. ClinicalTrials.gov: NCT01105247 - Safety of PCI-32765 in Chronic Lymphocytic Leukemia. 13-2-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01105247	Studientyp
27	National Cancer Institute (NCI). ClinicalTrials.gov: NCT01849263 - Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma. 27-6-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01849263	Indikation

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
28	M.D.Anderson Cancer Center Pharmacyclics. ClinicalTrials.gov: NCT02007044 - Ibrutinib Versus Ibrutinib + Rituximab (i vs iR) in Patients With Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). 2-4-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02007044	Intervention
29	M.D.Anderson Cancer Center Pharmacyclics. ClinicalTrials.gov: NCT01880567 - Phase 2 Ibrutinib + Rituximab in Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma (R/R MCL). 15-7-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01880567	Indikation
30	M.D.Anderson Cancer Center Pharmacyclics. ClinicalTrials.gov: NCT01520519 - 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. 8-4-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01520519	Intervention
31	M.D.Anderson Cancer Center Pharmacyclics. ClinicalTrials.gov: NCT01752426 - 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. 15-4-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01752426	Intervention
32	National Cancer Institute (NCI). ClinicalTrials.gov: NCT01886872 - Rituximab and Bendamustine Hydrochloride, Rituximab and Ibrutinib, or Ibrutinib Alone in Treating Older Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. 22-7-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01886872	Indikation
33	Pharmacyclics. ClinicalTrials.gov: NCT01236391 - Safety and Efficacy of PCI-32765 in Subjects With Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma (MCL). 12-2-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01236391	Indikation
34	Pharmacyclics. ClinicalTrials.gov: NCT01325701 - Safety and Efficacy Study of Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor in Subjects With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma. 7-3-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01325701	Indikation
35	Janssen Pharmaceutical K.K. ClinicalTrials.gov: NCT02169180 - Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor Ibrutinib in Participants With Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma. 9-7-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02169180	Indikation
36	Pharmacyclics Janssen Research & Development, L. O. T. I. ClinicalTrials.gov: NCT01962792 - Study of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor in Combination With Carfilzomib (Kyprolis®, [®]), in Subjects With Relapsed or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. 13-5-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01962792	Indikation
37	Pharmacyclics. ClinicalTrials.gov: NCT01980654 - Study of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor in Combination With Rituximab in Previously Untreated Subjects With Follicular Lymphoma. 8-1-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01980654	Indikation

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
38	Pharmacyclics Janssen Research & Development, L. ClinicalTrials.gov: NCT01478581 - Study of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor in Subjects With Relapsed or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. 8-7-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01478581	Indikation
39	Pharmacyclics Janssen Research & Development, L. ClinicalTrials.gov: NCT01980628 - Study of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor in Subjects With Relapsed/Refractory Marginal Zone Lymphoma. 28-5-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01980628	Indikation
40	TG Therapeutics, I. ClinicalTrials.gov: NCT02013128 - Ublituximab + Ibrutinib in Select B-cell Malignancies. 24-3-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02013128	Intervention
41	Pharmacyclics. ClinicalTrials.gov: NCT02195869 - Study of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor in Subjects With Chronic Graft Versus Host Disease. 16-7-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02195869	Indikation
42	Pharmacyclics. ClinicalTrials.gov: NCT01980628 - Study of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor in Subjects With Relapsed/Refractory Marginal Zone Lymphoma. 4-09-2014. http://clinicaltrials.gov/show/NCT01980628	Indikation
43	Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto. ClinicalTrials.gov: NCT02232386 - A Phase 2 Study to Assess Activity and Safety of Front-line Ibrutinib Plus Rituximab (IR) in Unfit Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. 7-09-2014. http://clinicaltrials.gov/show/NCT02232386	Intervention
<i>International Clinical Trials Registry Platform (WHO)</i>		
44	University of Birmingham. WHO ICTRP: EUCTR2012-003608-11-GB - Assessing how the drug ibrutinib works in Chronic Lymphocytic Leukemia. 12-4-2013. 2007. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2012-003608-11-GB 2007 .	Endpunkt
45	Janssen, R. & Development, L. L. C. WHO ICTRP: NCT01969266 - 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. 19-8-2013. 2007. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01969266 2007 .	Indikation
46	Janssen, R. & Development, L. L. C. WHO ICTRP: NCT01569750 - A Study Combining Ibrutinib With Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone in Patients With CD20-Positive B-Cell Non Hodgkin Lymphoma. 30-3-2012. 2007. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01569750 2007 .	Intervention
47	Janssen, R. & Development, L. L. C. WHO ICTRP: NCT01866033 - 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. 28-5-2013. 2007. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01866033 2007 .	Indikation

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
48	Janssen, R. & Development, L. L. C. WHO ICTRP: NCT01626651 - A Study to Assess the Effect of Ketoconazole on the Pharmacokinetics of Ibrutinib in Healthy Participants. 18-6-2012. 2007. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01626651 2007.	Indikation
49	Janssen, R. & Development, L. L. C. WHO ICTRP: NCT01763021 - A Study to Assess the Effect of Rifampin on the Pharmacokinetics of PCI-32765 in Healthy Participants. 1-4-2013. 2007. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01763021 2007.	Indikation
50	Janssen, R. & Development, L. L. C. WHO ICTRP: NCT01674322 - A Study to Determine the Absorption, Metabolism, and Routes of Excretion of (14C) Radiolabeled Ibrutinib in Healthy Male Participants. 8-9-2012. 2007. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01674322 2007.	Indikation
51	Janssen, R. & Development, L. L. C. WHO ICTRP: NCT01820936 - A Study to Determine the Effect of Food on the Pharmacokinetics of PCI-32765. 3-4-2013. 2007. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01820936 2007.	Indikation
52	Janssen Pharmaceutical, K. K. WHO ICTRP: NCT01704963 - A Study to Evaluate the Bruton's Tyrosine Kinase (Btk) Inhibitor PCI-32765 in Patients With Recurrent Mature B-Cell Neoplasms. 10-9-2012. 2007. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01704963 2007.	Indikation
53	Janssen, R. & Development, L. L. C. WHO ICTRP: NCT01767948 - A Study to Evaluate the Pharmacokinetics of PCI-32765 in Participants With Varying Degrees of Hepatic Impairment. 1-9-2013. 2007. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01767948 2007.	Indikation
54	The Lymphoma Academic Research Org. WHO ICTRP: NCT02055924 - Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibition in B-cell Lymphomas. 31-1-2014. 2007. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02055924 2007.	Intervention
55	National Cancer Institute. WHO ICTRP: NCT02159755 - Ibrutinib and Palbociclib Isethionate in Treating Patients With Previously Treated Mantle Cell Lymphoma. 6-9-2014. 2007. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02159755 2007.	Intervention
56	National Cancer Institute. WHO ICTRP: NCT02109224 - Ibrutinib in Treating Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma in Patients With HIV Infection. 4-7-2014. 2007. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02109224 2007.	Indikation
57	National Cancer Institute. WHO ICTRP: NCT01955499 - Lenalidomide and Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma. 27-9-2013. 2007. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01955499 2007.	Indikation
58	National Cancer Institute. WHO ICTRP: NCT01886859 - Lenalidomide and Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. 24-6-2013. 2007. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01886859 2007.	Intervention

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
59	National Cancer Institute. WHO ICTRP: NCT02160015 - Lenalidomide, Ibrutinib, and Rituximab in Treating Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. 30-5-2014. 2007. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02160015 2007.	Intervention
60	Kristie, B. WHO ICTRP: NCT01479842 - Rituxan/Bendamustine/PCI-32765 in Relapsed DLBCL, MCL, or Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma. 11-1-2011. 2007. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01479842 2007.	Intervention
61	National Cancer Institute. WHO ICTRP: NCT01829568 - Rituximab, Lenalidomide, and Ibrutinib in Treating Patients With Previously Untreated Stage II-IV Follicular Lymphoma. 4-9-2013. 2007. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01829568 2007.	Indikation
62	Pharmacyclics. WHO ICTRP: NCT01292135 - Safety and Tolerability Study of PCI-32765 Combined With Fludarabine/Cyclophosphamide/Rituximab (FCR) and Bendamustine/Rituximab (BR) in Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). 2-2-2011. 2007. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01292135 2007.	Intervention
63	National Cancer Institute. WHO ICTRP: NCT01981512 - Study of Ibrutinib for Treatment of Relapsed Hairy Cell Leukemia. 11-2-2013. 2007. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01981512 2007.	Indikation
64	Pharmacyclics. WHO ICTRP: NCT00849654 - Study of the Safety and Tolerability of PCI-32765 in Patients With Recurrent B Cell Lymphoma. 20-2-2009. 2007. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00849654 2007.	Indikation
<i>EU Clinical Trials Register</i>		
65	University of Cologne. ClinicalTrialsRegister.eu: 2013-003211-22 - 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.. 31-3-2014. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003211-22	Indikation
66	LYSARC. ClinicalTrialsRegister.eu: 2013-000771-33 - BIBLOS (BTK Inhibition in B-cell LymphomaS). 24-7-2014. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000771-33	Indikation
<i>PharmNet.Bund</i>		
<p>a: wird eine Studie in mehreren Registern identifiziert, wird diese hier nur einmal gelistet.</p> <p>Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datum: <i>Clinical Trials.GOV</i>: Last updated <i>EU Clinical Trials Register</i>: Start Date <i>International Clinical Trials Registry Platform WHO</i>: Daten Registration <i>PharmNet.Bund</i>: Bescheiddatum Bundesbehörde</p>		

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

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien ^a	Ausschlussgrund
	<i>ClinicalTrials.GOV</i>	
1	AbbVie Genentech/Roche. ClinicalTrials.gov: NCT02141282 - 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. 15-5-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02141282	Intervention
2	Pharmacyclics Janssen Research & Development, L. ClinicalTrials.gov: NCT02165397 - Ibrutinib With Rituximab in Previously Treated Adults With Waldenstrom's Macroglobulinemia. 22-7-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02165397	Indikation
3	Janssen Research & Development, L. P. ClinicalTrials.gov: NCT01804686 - A Long-term Extension Study of PCI-32765 (Ibrutinib). 3-7-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01804686	Status laufend
4	Pharmacyclics Janssen Research & Development, L. ClinicalTrials.gov: NCT01744691 - A Multicenter Phase 2 Study of PCI-32765 (Ibrutinib) in Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) or Small Lymphocytic Lymphoma (SLL) With 17p Deletion. 7-10-2013. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01744691	Status laufend
5	Pharmacyclics Janssen Research & Development, L. ClinicalTrials.gov: NCT01722487 - A Multicenter, Open-label, Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor PCI-32765 Versus Chlorambucil in Patients 65 Years or Older With Treatment-naive Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma (RESONATE [®] , _{g-2}). 7-2-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01722487	Intervention
6	Janssen Research & Development, L. P. ClinicalTrials.gov: NCT01611090 - A Study of Ibrutinib in Combination With Bendamustine and Rituximab in Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. 27-5-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01611090	Intervention
7	Janssen Research & Development, L. P. ClinicalTrials.gov: NCT01974440 - A Study of PCI-32765 (Ibrutinib) in Combination With Either Bendamustine and Rituximab or Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone in Patients With Previously Treated Indolent Non-Hodgkin Lymphoma. 14-7-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01974440	Indikation

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien ^a	Ausschlussgrund
8	Janssen Research & Development, L. P. ClinicalTrials.gov: NCT01779791 - A Study of PCI-32765 (Ibrutinib) in Patients With Refractory Follicular Lymphoma. 23-7-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01779791	Indikation
9	Janssen Research & Development, L. P. ClinicalTrials.gov: NCT01776840 - 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. 21-7-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01776840	Indikation
10	Janssen Research & Development, L. P. ClinicalTrials.gov: NCT01855750 - 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. 17-7-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01855750	Indikation
11	Janssen Research & Development, L. P. ClinicalTrials.gov: NCT01599949 - A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ibrutinib, in Patients With Mantle Cell Lymphoma Who Progress After Bortezomib Therapy. 9-5-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01599949	Indikation
12	Pharmacyclics Janssen Research & Development, L. ClinicalTrials.gov: NCT01724346 - An Open-label Extension Study in Patients 65 Years or Older With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) or Small Lymphocytic Lymphoma (SLL) Who Participated in Study PCYC-1115-CA (PCI-32765 Versus Chlorambucil). 13-2-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01724346	Patientenpopulation
13	Janssen Research & Development, L. P. ClinicalTrials.gov: NCT01646021 - 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. 10-6-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01646021	Indikation
14	Janssen Research & Development, L. P. ClinicalTrials.gov: NCT01973387 - A Study of PCI-32765 (Ibrutinib) Versus Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Leukemia/Lymphoma. 7-7-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01973387	Intervention
15	Janssen Biotech, I. P. ClinicalTrials.gov: NCT01833039 - An Open Label Treatment Use Protocol for Ibrutinib in Subjects With Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma. 3-7-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01833039	Indikation
16	Pharmacyclics Ohio State University. ClinicalTrials.gov: NCT01217749 - Efficacy and Safety Study of PCI-32765 Combine With Ofatumumab in CLL. 3-7-2013. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01217749	Intervention
17	Dana-Farber Cancer Institute. ClinicalTrials.gov: NCT01614821 - Ibrutinib (PCI-32765) in Waldenstrom's Macroglobulinemia. 11-6-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01614821	Indikation

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien ^a	Ausschlussgrund
18	Pharmacyclics Celgene Corporation. ClinicalTrials.gov: NCT02142049 - Ibrutinib and Lenalidomide With Dose Adjusted EPOCH-R in Subjects With Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma. 14-7-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02142049	Indikation
19	National Cancer Institute (NCI). ClinicalTrials.gov: NCT02048813 - Ibrutinib and Rituximab Compared With Fludarabine Phosphate, Cyclophosphamide, and Rituximab in Treating Patients With Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. 22-7-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02048813	Intervention
20	Pharmacyclics Janssen Research & Development, L. C. C. ClinicalTrials.gov: NCT02077166 - Ibrutinib in Combination With Lenalidomide, With and Without Rituximab in Participants With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. 24-6-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02077166	Indikation
21	National Cancer Institute (NCI). ClinicalTrials.gov: NCT01841723 - Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed Hairy Cell Leukemia. 30-6-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01841723	Indikation
22	National Cancer Institute (NCI). ClinicalTrials.gov: NCT02129062 - Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia. 18-7-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02129062	Indikation
23	National Cancer Institute (NCI). ClinicalTrials.gov: NCT01849263 - Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma. 27-6-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01849263	Indikation
24	M.D.Anderson Cancer Center Pharmacyclics. ClinicalTrials.gov: NCT02007044 - Ibrutinib Versus Ibrutinib + Rituximab (i vs iR) in Patients With Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). 2-4-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02007044	Intervention
25	M.D.Anderson Cancer Center Pharmacyclics. ClinicalTrials.gov: NCT01880567 - Phase 2 Ibrutinib + Rituximab in Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma (R/R MCL). 15-7-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01880567	Indikation
26	M.D.Anderson Cancer Center Pharmacyclics. ClinicalTrials.gov: NCT01520519 - 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. 8-4-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01520519	Intervention
27	M.D.Anderson Cancer Center Pharmacyclics. ClinicalTrials.gov: NCT01752426 - 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. 15-4-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01752426	Intervention
28	National Cancer Institute (NCI). ClinicalTrials.gov: NCT01886872 - Rituximab and Bendamustine Hydrochloride, Rituximab and Ibrutinib, or Ibrutinib Alone in Treating Older Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. 22-7-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01886872	Indikation

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien ^a	Ausschlussgrund
29	Pharmacyclics. ClinicalTrials.gov: NCT01236391 - Safety and Efficacy of PCI-32765 in Subjects With Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma (MCL). 12-2-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01236391	Indikation
30	Pharmacyclics. ClinicalTrials.gov: NCT01325701 - Safety and Efficacy Study of Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor in Subjects With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma. 7-3-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01325701	Indikation
31	Janssen Pharmaceutical K.K. ClinicalTrials.gov: NCT02169180 - Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor Ibrutinib in Participants With Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma. 9-7-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02169180	Indikation
32	Pharmacyclics Janssen Research & Development, L. O. T. I. ClinicalTrials.gov: NCT01962792 - Study of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor in Combination With Carfilzomib (Kyprolis [®]), in Subjects With Relapsed or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. 13-5-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01962792	Indikation
33	Pharmacyclics. ClinicalTrials.gov: NCT01980654 - Study of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor in Combination With Rituximab in Previously Untreated Subjects With Follicular Lymphoma. 8-1-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01980654	Indikation
34	Pharmacyclics Janssen Research & Development, L. ClinicalTrials.gov: NCT01478581 - Study of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor in Subjects With Relapsed or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. 8-7-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01478581	Indikation
35	Pharmacyclics Janssen Research & Development, L. ClinicalTrials.gov: NCT01578707 - A Phase 3 Study of Ibrutinib (PCI-32765) Versus Ofatumumab in Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. 7-3-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01578707	Studientyp
36	Pharmacyclics Janssen Research & Development, L. ClinicalTrials.gov: NCT01980628 - Study of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor in Subjects With Relapsed/Refractory Marginal Zone Lymphoma. 28-5-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01980628	Indikation
37	TG Therapeutics, I. ClinicalTrials.gov: NCT02013128 - Ublituximab + Ibrutinib in Select B-cell Malignancies. 24-3-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02013128	Intervention
38	Pharmacyclics. ClinicalTrials.gov: NCT02195869 - Study of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor in Subjects With Chronic Graft Versus Host Disease. 16-7-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02195869	Indikation
39	Kami Maddocks. ClinicalTrials.gov: NCT01589302 - PCI-32765 (Ibrutinib) in Treating Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia, Small Lymphocytic Lymphoma, or B-cell Prolymphocytic Leukemia. 27-11-2013. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01589302	Status laufend
40	National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI). ClinicalTrials.gov: NCT01500733 - PCI-32765 for Special Cases of Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. 19-06-2011. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01500733	Status laufend

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien ^a	Ausschlussgrund
41	Pharmacyclics. ClinicalTrials.gov: NCT01980628 - Study of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor in Subjects With Relapsed/Refractory Marginal Zone Lymphoma. 4-09-2014. http://clinicaltrials.gov/show/NCT01980628	Indikation
42	Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto. ClinicalTrials.gov: NCT02232386 - A Phase 2 Study to Assess Activity and Safety of Front-line Ibrutinib Plus Rituximab (IR) in Unfit Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. 7-09-2014. http://clinicaltrials.gov/show/NCT02232386	Intervention
<i>International Clinical Trials Registry Platform (WHO)</i>		
43	University of Birmingham. WHO ICTRP: EUCTR2012-003608-11-GB - Assessing how the drug ibrutinib works in Chronic Lymphocytic Leukemia. 12-4-2013. 2007. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2012-003608-11-GB 2007.	Endpunkt
44	Janssen, R. & Development, L. L. C. WHO ICTRP: NCT01969266 - 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. 19-8-2013. 2007. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01969266 2007.	Indikation
45	Janssen, R. & Development, L. L. C. WHO ICTRP: NCT01569750 - A Study Combining Ibrutinib With Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone in Patients With CD20-Positive B-Cell Non Hodgkin Lymphoma. 30-3-2012. 2007. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01569750 2007.	Intervention
46	Janssen, R. & Development, L. L. C. WHO ICTRP: NCT01866033 - 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. 28-5-2013. 2007. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01866033 2007.	Indikation
47	Janssen, R. & Development, L. L. C. WHO ICTRP: NCT01626651 - A Study to Assess the Effect of Ketoconazole on the Pharmacokinetics of Ibrutinib in Healthy Participants. 18-6-2012. 2007. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01626651 2007.	Indikation
48	Janssen, R. & Development, L. L. C. WHO ICTRP: NCT01763021 - A Study to Assess the Effect of Rifampin on the Pharmacokinetics of PCI-32765 in Healthy Participants. 1-4-2013. 2007. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01763021 2007.	Indikation
49	Janssen, R. & Development, L. L. C. WHO ICTRP: NCT01674322 - A Study to Determine the Absorption, Metabolism, and Routes of Excretion of (14C) Radiolabeled Ibrutinib in Healthy Male Participants. 8-9-2012. 2007. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01674322 2007.	Indikation
50	Janssen, R. & Development, L. L. C. WHO ICTRP: NCT01820936 - A Study to Determine the Effect of Food on the Pharmacokinetics of PCI-32765. 3-4-2013. 2007. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01820936 2007.	Indikation

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien ^a	Ausschlussgrund
51	Janssen Pharmaceutical, K. K. WHO ICTRP: NCT01704963 - A Study to Evaluate the Bruton's Tyrosine Kinase (Btk) Inhibitor PCI-32765 in Patients With Recurrent Mature B-Cell Neoplasms. 10-9-2012. 2007. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01704963 2007.	Indikation
52	Janssen, R. & Development, L. L. C. WHO ICTRP: NCT01767948 - A Study to Evaluate the Pharmacokinetics of PCI-32765 in Participants With Varying Degrees of Hepatic Impairment. 1-9-2013. 2007. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01767948 2007.	Indikation
53	The Lymphoma Academic Research Org. WHO ICTRP: NCT02055924 - Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibition in B-cell Lymphomas. 31-1-2014. 2007. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02055924 2007.	Intervention
54	National Cancer Institute. WHO ICTRP: NCT02159755 - Ibrutinib and Palbociclib Isethionate in Treating Patients With Previously Treated Mantle Cell Lymphoma. 6-9-2014. 2007. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02159755 2007.	Intervention
55	National Cancer Institute. WHO ICTRP: NCT02109224 - Ibrutinib in Treating Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma in Patients With HIV Infection. 4-7-2014. 2007. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02109224 2007.	Indikation
56	National Cancer Institute. WHO ICTRP: NCT01955499 - Lenalidomide and Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma. 27-9-2013. 2007. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01955499 2007.	Indikation
57	National Cancer Institute. WHO ICTRP: NCT01886859 - Lenalidomide and Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. 24-6-2013. 2007. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01886859 2007.	Intervention
58	National Cancer Institute. WHO ICTRP: NCT02160015 - Lenalidomide, Ibrutinib, and Rituximab in Treating Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. 30-5-2014. 2007. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02160015 2007.	Intervention
59	Kristie, B. WHO ICTRP: NCT01479842 - Rituxan/Bendamustine/PCI-32765 in Relapsed DLBCL, MCL, or Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma. 11-1-2011. 2007. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01479842 2007.	Intervention
60	National Cancer Institute. WHO ICTRP: NCT01829568 - Rituximab, Lenalidomide, and Ibrutinib in Treating Patients With Previously Untreated Stage II-IV Follicular Lymphoma. 4-9-2013. 2007. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01829568 2007.	Indikation
61	Pharmacyclics. WHO ICTRP: NCT01292135 - Safety and Tolerability Study of PCI-32765 Combined With Fludarabine/Cyclophosphamide/Rituximab (FCR) and Bendamustine/Rituximab (BR) in Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). 2-2-2011. 2007. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01292135 2007.	Intervention
62	National Cancer Institute. WHO ICTRP: NCT01981512 - Study of Ibrutinib	Indikation

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien ^a	Ausschlussgrund
	for Treatment of Relapsed Hairy Cell Leukemia. 11-2-2013. 2007. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01981512 2007.	
63	Pharmacyclics. WHO ICTRP: NCT00849654 - Study of the Safety and Tolerability of PCI-32765 in Patients With Recurrent B Cell Lymphoma. 20-2-2009. 2007. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00849654 2007.	Indikation
<i>EU Clinical Trials Register</i>		
64	University of Cologne. ClinicalTrialsRegister.eu: 2013-003211-22 - 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.. 31-3-2014. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003211-22	Indikation
65	LYSARC. ClinicalTrialsRegister.eu: 2013-000771-33 - BIBLOS (BTK Inhibition in B-cell LymphOmaS). 24-7-2014. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000771-33	Indikation
<i>PharmNet.Bund</i>		
<p>a: wird eine Studie in mehreren Registern identifiziert, wird diese hier nur einmal gelistet.</p> <p>Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datum:</p> <p><i>Clinical Trials.GOV</i>: Last updated</p> <p><i>EU Clinical Trials Register</i>: Start Date</p> <p><i>International Clinical Trials Registry Platform WHO</i>: Daten Registration</p> <p><i>PharmNet.Bund</i>: Bescheiddatum Bundesbehörde</p>		

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT (1112) und einarmige Studie (1102)

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-75 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 4-75 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-75 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PCYC-1112-CA

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Zielsetzung und Fragestellung: Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit von Ibrutinib im Vergleich zu Ofatumumab bei Patienten mit rezidivierten oder refraktären CLL/SLL, die mind. eine Vortherapie erhalten haben und die nicht für eine Purinanaloga-basierte Therapie geeignet sind
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Allokation: randomisiert (Zuteilungsverhältnis: 1:1; Randomisierungseinheit: Studienteilnehmer) Verblindung: offen Studienhorizont: n. a. da ereignisgesteuert Design: zweiarmig, parallel, aktiv-kontrolliert Studienorganisation: multizentrisch Phase: III
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Amendment 1 (09/2012): <ul style="list-style-type: none"> Einschluss auch von Patienten ≥ 70 Jahre mit ≥ 2 Vortherapien möglich Amendment 4 (09/2013): <ul style="list-style-type: none"> Anpassung des zweiseitigen Signifikanzniveaus von 0,01 auf 0,05 gemäß eines Reviews durch globale Aufsichtsbehörden
4	Probanden/Patienten	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Männer und Frauen ≥ 18 Jahre • ECOG PS ≤ 1 • Lebenserwartung > 4 Monate • Diagnose einer CLL/SLL entsprechend der IWCLL 2008-Kriterien • aktive Erkrankung, die mind. 1 der IWCLL 2008-Kriterien zur Notwendigkeit einer Therapie erfüllt <ul style="list-style-type: none"> ○ Anzeichen eines progressiven Knochenmarksversagen, manifestiert durch Entwicklung oder Verschlechterung einer Anämie (Hb < 11 g/dL) und/oder einer Thrombozytopenie (Thrombozytenzahl $< 100.000/L$) ○ massive progressive oder symptomatische Splenomegalie ○ massive Knoten progressive oder symptomatische Lymphadenopathie ○ progressive Lymphozytose (Steigerung > 50 % in zwei Monaten) oder Verdopplungszeit der Lymphozyten $< sechs$ Monate ○ autoimmune Anämie und/oder Thrombozytopenie, mit geringem Ansprechen auf Kortikosteroide oder andere Standardtherapien ○ konstitutionelle Symptome. • mind. 1 vorherige Therapie zur Behandlung von CLL/SLL oder ungeeignet für eine (Wieder)-Behandlung mit einer Purinanaloga-basierten Therapie, definiert durch mind. eines der folgenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> ○ Versagen des Ansprechens (stabile Erkrankung (SD) oder Krankheitsprogression während der Behandlung) oder ein progressionsfreies Intervall von weniger als drei Jahren nach der Behandlung mit Purinanaloga-basierter Therapie und anti-CD20-enthaltende Chemo-Immuntherapie nach mind. zwei Zyklen ○ Alter ≥ 70 Jahre oder ≥ 65 Jahre und Vorliegen von Komorbiditäten, die mit einem nicht akzeptablen Risiko für eine Purinanaloga-basierte Therapie einhergehen; ≥ 1 Behandlung mit mind. zwei Zyklen mit einem alkylierend-basierten anti-CD20-Antikörper-Chemotherapieregime (oder Purinanaloga-basierte Therapie) ist vorausgesetzt ○ Purinanaloga-assoziierte autoimmune

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Anämie oder autoimmune Thrombozytopenie in der Anamnese</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 17p-Deletion isoliert oder mit weiteren zytogenetischen Anomalien in $\geq 20\%$ der Zellen nachgewiesen durch FISH ● messbare Lymphknotenerkrankung durch CT ● Vorliegen der folgenden Laborparameter: <ul style="list-style-type: none"> ○ absolute Anzahl neutrophiler Granulozyten (ANC) ≥ 750 Zellen/μL ○ Thrombozytenzahl ≥ 30.000 Zellen/μL ohne Transfusionsgabe ○ Serum Aspartattransaminase (AST/GOT) oder Alanintransaminase (ALT/SGPT) $< 2,5$-fache des oberen Limits der Normalwerte (upper limit of normal, ULN) ○ gesamt-Bilirubin $\leq 1,5x$ ULN ○ Kreatinin $\leq 2 x$ ULN und geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) ≥ 30 ml/min ● Vorliegen des <i>informed consent</i> ● Fähigkeit zum Verständnis der Studienvorgaben und Bereitschaft diese einzuhalten ● Möglichkeit während der gesamten Studie alle ambulante Behandlungen und Laboruntersuchungen und radiologischen Erhebungen in der Einrichtung wahrzunehmen, die die Studienmedikation ausgibt ● Frauen im gebärfähigen Alter: negativer Serum- oder Urinschwangerschaftstest innerhalb von drei Tagen vor der ersten Dosis der Studienmedikation und Einverständnis mit der Verwendung dualer Verhütungsmethoden während der Studie und einen Monat nach Erhalt der letzten Dosis ● Männer: Einsatz einer effektiven Barriere- oder Verhütungsmethode während der Studie und drei Monate nach der Studie bei Verkehr mit einer Frau im gebärfähigen Alter <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● bekanntes ZNS-Lymphom oder Leukämie ● jede Richter's Transformation oder prolymphozytische Leukämie ● keine Dokumentation zytogenetischer und/oder FISH-Ergebnisse, die den del17p-Status des Patienten vor dem Erhalt der ersten Studienmedikation wider-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>spiegeln</p> <ul style="list-style-type: none"> • unkontrollierte autoimmunhämolytische Anämien (AIHA) oder idiopathische Thrombozytopenie purpura (ITP) • frühere Einnahme von Ofatumumab oder Ibrutinib • frühere Randomisierung in einer PCI-32765/Ibrutinib-Studie • Erhalt jeglicher Chemotherapie, externer Bestrahlung Antikörper zur Krebstherapie oder eines experimentellen Medikamentes innerhalb von 30 Tagen vor der ersten Dosis des Studienmedikamentes • Einsatz von Kortikosteroiden ≥ 20 mg innerhalb von einer Woche vor der ersten Dosis des Studienmedikamentes • Radio- oder Toxin-konjugierte Antikörpertherapie innerhalb von zehn Wochen vor der ersten Dosis des Studienmedikamentes • allogene Stammzelltransplantation innerhalb von sechs Monaten vor der ersten Dosis des Studienmedikamentes • bedeutende Operation innerhalb von vier Wochen vor der ersten Dosis des Studienmedikamentes • frühere maligne Erkrankung; ausgenommen maligne Erkrankungen, die mit kurativer Intention therapiert, adäquat behandeltes Nicht-Melanom-Hautkrebs, Lentigo-maligna-Melanom oder in situ Zervix-Karzinom (jeweils ohne Anzeichen einer aktiven Erkrankung) • gegenwärtig aktive, klinisch relevante kardiovaskuläre Erkrankung oder Myokardinfarkt innerhalb von sechs Monaten vor der ersten Dosis des Studienmedikamentes • bekannte HIV-Infektion • Serologischer Hinweise auf eine Hepatitis B oder C Infektion • Unfähigkeit, Kapseln zu schlucken oder eine Erkrankung, die den GI-Trakt wesentlich beeinflusst • unkontrollierte, aktive Pilz-, Bakterien-, Virus- oder andere Infektion • Schlaganfall oder intrakranielle Blutung innerhalb von sechs Monaten vor der ersten Dosis des Studienmedikamentes • Antikoagulationstherapie mit Warfarin erforderlich

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Notwendigkeit der Behandlung mit einem starken CYP 3A4/5 und/oder CYP2D6 Inhibitor • gegenwärtige lebensbedrohliche Erkrankung, medizinischer Zustand oder Dysfunktion eines Organsystems, die aus Sicht des Prüfarztes die Patientensicherheit oder die Studie gefährden könnte
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Studienorganisation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • John C. Byrd, MD. The Ohio State University, James Cancer Hospital, Columbus, OH 43210 • Peter Hillmen, MD. Leeds Teaching Hospitals NHS Trust, Department of Haematology, St. James University Hospital, Leeds UK <p>67 Studienzentren: Australien (5), Frankreich (9), Italien (5), Irland (3), Österreich (5), Polen (2), Spanien (6), USA (20) und dem Vereinigtes Königreich (12)</p>
5	<p>Interventionen</p> <p>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p>	<p><u>Screening-Phase:</u> ≤ 28 Tage vor der ersten Gabe der Studienmedikation</p> <p><u>Behandlungs-Phase:</u></p> <p>A: Ibrutinib</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ibrutinib (p. o.): 420 mg qd (3 Kapseln à 140 mg) <p>B: Ofatumumab</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ofatumumab (i. v): 12 Dosen über 24 Wo. <ul style="list-style-type: none"> ○ Wo. 1: 300 mg als Initialdosis ○ Wo. 2-8: 2000 mg einmal wöchentlich ○ Wo. 12, 16, 20 und 24: 2000 mg alle vier Wo. <p><u>Follow up-Phase:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • nach Behandlung: Zeitraum von Therapieende bis Krankheitsprogression • nach Krankheitsprogression: Zeitraum vom Zeitpunkt der Krankheitsprogression bis Tod, <i>Lost to Follow up</i>, Widerruf der Einwilligung oder Studienende
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> <ul style="list-style-type: none"> • PFS (IRC) <p>Sekundäre Zielkriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • OS • Gesamtansprechen (IRC) • FACIT-Fatigue • hämatologische Verbesserung • Nebenwirkungen und Verträglichkeit <p>Explorative Zielkriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS und Gesamtansprechen (Prüfarzt) • Verbesserung und/oder Abklingen krankheitsbezogener Symptome • EORTC QLQ-C30 und EQ-5D-5L • Ressourcenverbrauch (<i>medical resource utilization</i>, MRU) • Pharmakokinetik • potenziell prädiktiven Biomarker und Resistenzmechanismen gegen die Erkrankung • Serum Immunglobulin (IgA, IgG, IgM) <p>Erhebungsmethoden und -zeitpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • EORTC QLQ-C30 und EQ-5D: Wo. 1, 4, 8; Wo. 12-24 alle 4 Wo.; ab Wo. 36 alle 12 Wo.; bei Behandlungsende; anschl. alle 12 Wo. • Nebenwirkungen: <i>Screening</i>-Phase, Wo. 1-8; Wo. 12-24 alle 4 Wo.; ab Wo. 36 alle 12 Wo.; bei Behandlungsende • Ansprechen: alle 12 Wo. • Gesamtüberleben: alle 12 Wo. • Biomarker: <i>Screening</i>-Phase, Wo. 1, 3 5, bei Behandlungsende; anschl. alle 12 Wo. • Pharmakokinetik: Wo. 1, 4 <p>Definitionen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS: Zeitspanne von Randomisierung bis Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache • OS: Zeitraum von Randomisierung bis Tod jeglicher Ursache. • Ansprechen gemäß den IWCLL 2008-Kriterien • Nebenwirkungen: basierend auf den CTCAE 4.03-Kriterien, codiert nach MedDRA Version 16.1

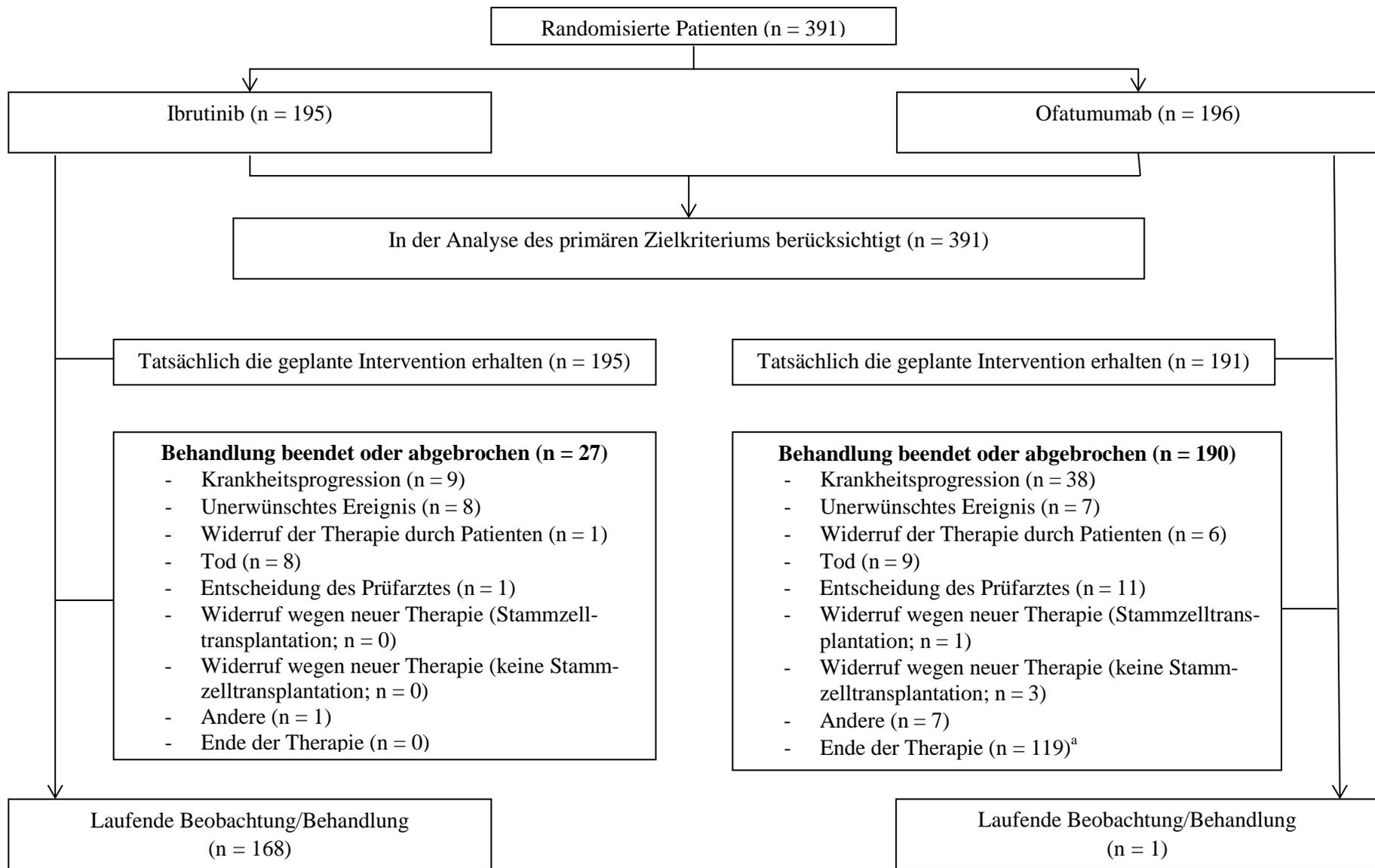
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<ul style="list-style-type: none"> Einstufung der sekundären Endpunkte ORR (Prüfarzt-beurteilt), PFS (Prüfarzt-beurteilt), Verbesserung krankheitsbezogener Symptome und Verbesserung hämatologischer Parameter als explorative Endpunkte Einstufung des explorativen Endpunktes FACIT-Fatigue als sekundären Endpunkt
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Geplante Aufnahme von 350 Teilnehmer (A: 175; B: 175) PFS: <ul style="list-style-type: none"> 176 Ereignisse nötig, um ein HR von 0,60 zwischen den Studienarmen nachzuweisen (einseitiges Signifikanzniveau = 0,05; Teststärke = 90 %)
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<ul style="list-style-type: none"> geplante Zwischenanalyse für PFS (Überlegenheit und <i>Futility</i>) nach 50 % der geplanten Ereignisse (= 117): Erwägen eines Studienabbruchs bei Überschreiten des <i>O'Brien-Fleming</i>-Grenzwert für Überlegenheit (p-Wert < 0,018) oder Unterlegenheit (p-Wert ≥ 0,052)
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte mit einem IWRS.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Blockrandomisierung innerhalb der Strata: Strata <ul style="list-style-type: none"> geographische Region (US vs. Nicht-US) Refraktärität auf Purinanaloge und anti-CD20 enthaltende Chemo-Immuntherapieregime über mind. zwei Zyklen (nein vs. ja) del17 (nein vs. ja)
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax/Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Zentrale Randomisierung. Der Randomisierungscode war denjenigen, die die Studie durchführten oder die Daten analysierten nicht bekannt.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Erstellung der Randomisierungsliste durch ein IWRS.
11	Verblindung	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
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) verblindet Review des Ansprechens durch ein zentrales, unabhängiges Komitee, dessen Mitglieder bezüglich der Behandlung und der absoluten Anzahl der Lymphozyten verblindet war
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<ul style="list-style-type: none"> • PFS: Schätzung durch Kaplan Meier-Kurven; Vergleich der Gruppen durch stratifizierten Log Rank-Test; unterstützende Analysen durch nicht-stratifizierten Log Rank-Test und einem Cox Regressionsmodell • Gesamtansprechen: Vergleich der Ansprechraten anhand stratifizierten <i>Fisher's exact</i>-Test • OS: Vergleich der Gruppen durch stratifizierten Log Rank-Test; Schätzung der Überlebenskurven durch Kaplan Meier-Kurven; Vergleich der Überlebensraten durch z-Test • Zeit bis hämatologische Verbesserung: Vergleich durch nicht stratifizierten Log Rank-Test • Anteil Studienteilnehmer mit hämatologischer Verbesserung: Vergleich durch chi²-Test • Anteil Studienteilnehmer mit Verbesserung krankheitsbezogener Symptome: Vergleich durch chi²-Test • EORTC QLQ-30; FACIT-Fatigue, EQ-5D, Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen: deskriptive Statistik <ul style="list-style-type: none"> ○ FACIT-Fatigue: MMRM-Methode

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<ul style="list-style-type: none"> • Sensitivitätsanalyse für PFS <ul style="list-style-type: none"> ○ Krankheitsprogression zum Zeitpunkt des Beginns einer antineoplastischen Therapie ○ Prüfarzt-erhobene Auswertung ○ Zensierung zur letzten adäquaten Erhebung vor Beginn einer antineoplastischen Therapie ○ Cox-Modell ohne Stratifizierung ○ Erhebungszeitpunkt ○ Fehlende Daten oder nicht adäquate Nachverfolgung ○ Kombination der oben genannten Szenarien • Subgruppenanalyse von PFS nach folgenden Subgruppen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Alter (< 65 vs. ≥ 65 J) ○ Geschlecht (männlich vs. weiblich) ○ Ethnizität (Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier) ○ geografische Region (US, Australien, Europa) ○ Rai-Stadium bei <i>Screening</i> (0-II vs. III-IV) ○ ECOG PS zur <i>Baseline</i> (0 vs. 1) ○ Tumormasse (< 5 cm vs. ≥ 5 cm) ○ Anzahl vorheriger Therapielinien (< 3 vs. ≥ 3) ○ Vorliegen einer Refraktärität auf Purinanaloga-basierte Therapie entsprechend der Aufzeichnung im IWRS (ja vs. nein) ○ 17p-Deletion entsprechend der Aufzeichnung im IWRS (ja vs. nein) ○ del11q (ja vs. nein) ○ β₂-Mikroglobulin zur <i>Baseline</i> (≤ 3,5 mg/L vs. > 3,5 mg/L) • Subgruppenanalysen von OS und Gesamtansprechrate: <ul style="list-style-type: none"> ○ Alter ○ Geschlecht ○ Ethnizität ○ geografische Region ○ 17p-Deletion ○ Vorliegen einer Refraktärität auf Purinanaloga-basierte Therapie
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) n = 391 A: n = 195 B: n = 196 b) n = 386 A: n = 195 B: n = 191 c) n = 391 A: n = 195 B: n = 196
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	A: n = 27 <ul style="list-style-type: none"> • Krankheitsprogression: n = 9 • UE n = 8 • Widerruf des <i>informed consent</i>: n = 1 • Tod: n = 8 • Entscheidung des Prüfarztes: n = 1 <ul style="list-style-type: none"> ○ aufgrund neuer Therapie (Stammzellentransplantation): n = 0 ○ aufgrund r neuer Therapie (nicht Stammzellentransplantation): n = 0 ○ andere: n = 1 B: n = 190 <ul style="list-style-type: none"> • Krankheitsprogression: n = 38 • UE: n = 7 • Widerruf des <i>informed consent</i>: n = 6 • Tod: n = 9 • Entscheidung des Prüfarztes: n = 11 <ul style="list-style-type: none"> ○ aufgrund neuer Therapie (Stammzellentransplantation): n = 1 ○ aufgrund neuer Therapie (nicht Stammzellentransplantation): n = 3 ○ andere: n = 7 • Beendigung der Therapie: n = 119
14	Aufnahme/Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung	Studienaufnahme: 22.06.2012 – 06.11.2013 Nachbeobachtung: 18.12.2013 (<i>data Cut off</i>) Langzeit-Nachbeobachtung: laufend
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Beendigung der Studie nach Prüfplan
<p>a: nach CONSORT 2010. ANC: <i>Absolute Neutrophil count</i> (absolute Anzahl neutrophiler Granulozyten); ALT: Serum Aspartattransaminase; AST: Serum Aspartattransaminase; Hb: Hämoglobin; n. a.: Nicht anwendbar; IRC: <i>Independent Review Committee</i>; OS: <i>Overall Survival</i> (Gesamtüberleben); PFS: <i>Progressionfree Survival</i> (Progressionsfreies Überleben); UE: Unerwünschtes Ereignis; ULN: oberes Limit des Normalwerts</p>		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



a: Geplante Beendigung der Therapie mit Ofatumumab nach 24 Wochen.

Quelle: Eigene Darstellung

Tabelle 4-76 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PCYC-1102-CA

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
1	Titel, Zusammenfassung	<p>Titel: A Phase 1b/2 Fixed-dose Study of Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, PCI-32765, in Chronic Lymphocytic Leukemia</p> <p>Zusammenfassung: Untersuchung der Wirksamkeit, Sicherheit, Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Ibrutinib als Monotherapie bei Patienten mit therapie-naiver oder rezidivierter oder refraktärer CLL/SLL</p>
2	Wissenschaftlicher Hintergrund des Studiendesigns und Erläuterung der Rationalen	<p>CLL ist die häufigste auftretende Leukämieart bei Erwachsenen. Das mediane Gesamtüberleben der Patienten, die nicht auf eine Chemo-Immuntherapie ansprechen liegt bei weniger als einem Jahr. Bei einer Monotherapie mit einem Zytostatikum ist bei einer refraktären/rezidivierenden Erkrankung zudem ein komplettes Ansprechen (CR) nur selten zu beobachten und die Ansprechdauer erstreckt sich in der Regel nur über einen kurzen Zeitraum. Aufgrund von ungünstigen Nebenwirkungsprofilen und Therapie-Resistenzen, kann eine Therapielinie zudem meistens nur über einen kurzen Zeitraum erfolgen.</p> <p>Vor diesem Hintergrund werden Therapieoptionen benötigt, welche eine bedeutende Remission von lymphadenopathischen und hämatologischen Abnormitäten bewirken und dieses auch über einen längeren Zeitraum. Darüber hinaus ist es von hoher Bedeutung, dass unerwünschte Ereignisse gut behandelbar sind und eine Langzeitbehandlung ermöglichen.</p> <p>Ibrutinib ist ein oraler kovalenter Inhibitor der BTK, welcher in bisherigen Studien vielversprechende Ergebnisse zur Reduzierung der Tumor-Aktivität gezeigt hat, so dass eine Therapie mit Ibrutinib eine bedeutende Alternative im Vergleich zu bisherigen Therapieoptionen darstellt.</p>
Methoden		
3	Probanden/Studienteilnehmer [z. B. Einschlusskriterien, Ausschlusskriterien, <i>sampling</i> Methode (Stichprobennahme, Studienorte), Rekrutierungsaufbau (Vorgehensweise), Studienorganisation (Setting)]	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • CLL/SLL-Diagnose • therapie-naive Patienten (Kohorte 2, 5): Männer und Frauen ≥ 65 Jahre • rezidivierten/refraktäre Patienten (Kohorte 1,3, 6): Männer und Frauen ≥ 18 Jahre, welche auf mind. zwei vorherige Therapien nicht angesprochen sind und (für CLL-Patienten) die mind. eine Therapie mit einem Purinanalogen erhalten haben • rezidivierte/refraktäre Hochrisikopatienten (Kohorte 4): Männer und Frauen ≥ 18 Jahre mit suboptimalen Ansprechen nach mind. zwei Zyklen einer Chemo-Immuntherapie (Krankheitsprogression innerhalb 24 Monate nach Beginn einer Therapie mit einem Nukleosidanalogen oder Bendamustin in Kombination mit einem monoklonalen Antikörper oder ohne Ansprechen auf solch eine Therapie • Dosierung von 840 mg: Körpergewicht ≥ 60 kg • ECOG PS von 0, 1 oder 2 • Zustimmung zur Anwendung hocheffektiver Kontrazeption bei Männern und Frauen im gebärfähigen Alter während der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Studie und 30 Tage nach Einnahme der letzten Studienmedikation</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bereitschaft und Fähigkeit vorgesehene Erhebungen und Prozeduren des Studienprotokolls einzuhalten. Dies beinhaltet die Fähigkeit, Kapseln ohne Probleme schlucken zu können • Fähigkeit, den Zweck und die Risiken der Studie zu verstehen und Gabe eines <i>Informed Consent</i> • Absolute Anzahl neutrophiler Granulozyten $\geq 750 \text{ mm}^3$ und Thrombozytenzahl $\geq 50.000 \text{ mm}^3$ <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • vorheriges Malignom (Ausnahme: adäquat behandeltes Basalzell- oder Epithelzellkarzinom, in situ Zervixkarzinom oder andere maligne Erkrankung, die in den letzten zwei Jahren als krankheitsfrei bewertet wurden oder die nicht mit einer die Überlebenszeit $<$ zwei Jahren assoziiert sind) • jegliche lebensbedrohliche Erkrankung, medizinischer Zustand oder organische Dysfunktion, die nach Meinung der Prüfer die Sicherheit der Studienteilnehmer gefährden, die Aufnahme oder Metabolisierung von Ibrutinib beeinflussen oder die die Studienergebnisse unnötig gefährden könnten • klinisch bedeutsame kardiovaskuläre Erkrankungen, wie unkontrollierte oder symptomatische Arrhythmien, kongestive Herzinsuffizienz oder Myokardinfarkt $<$ 6 Monate vor dem <i>Screening</i> oder NYHA-Stufe 3 oder 4 • Malabsorptions-Syndrom, gastrointestinale Erkrankungen oder Resektion des Magens oder Dünndarms oder symptomatische Colitis ulcerosa, symptomatische chronisch entzündliche Darmerkrankungen, oder teilweiser oder vollständiger Darmverschluss • jegliche Immun-, Chemo-, Radiotherapie oder experimentelle Therapie innerhalb 4 Wochen vor Gabe der ersten Studienmedikation (einwöchige <i>wash out</i>-Periode für Kortikosteroide zur Behandlung Krankheits-bezogener Symptome) • begleitende Medikation, die QT-Verlängerungen oder Torsade de pointes-Tachykardien verursachen kann • zeitgleiche Teilnahme an einer anderen klinischen Studie oder frühere Einnahme von Ibrutinib • Involvierung des ZNS • Anhaltende Toxizitäten \geq Grad 2 (außer Alopezie), einer vorherigen Tumor-Therapie inkl. Strahlentherapie • HIV oder eine Infektion mit Hepatitis-B-Virus (HBV) oder Hepatitis-C-Virus (HCV) oder jegliche aktive systemische Infektionserkrankung • große Operationen $<$ 4 Wochen vor Studienbeginn • absolute Anzahl neutrophiler Granulozyten (ANC) $< 0,5 \times 10^9/l$ oder Thrombozytenzahl $< 30 \times 10^9/l$ • Kreatinin $> 1,5 \times \text{ULN}$, Gesamt-Bilirubin $> 1,5 \times \text{ULN}$ (außer bei Gilbert-Syndrom) oder Asparat-Aminotransferase (AST) oder Alanin-Aminotransferase (ALT) $> 2,5 \times \text{ULN}$ (außer Krankheits-bezogen)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> Anomalien, inkl. Linksschenkelblock, Atrioventrikulärer Block 2. Typ II und 3. Grades, Bradykardie oder QT-Intervall >470 ms Schwangerschaft oder Stillzeit begleitende Behandlung mit Warfarin Richter-Transformation oder prolymphozytische Leukämie
4	Intervention (Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.)	<p>Klassifizierung:</p> <ol style="list-style-type: none"> Ibrutinib 420 mg/d (p. o.): rezidierte/refraktäre Patienten Ibrutinib 420 mg/d (p. o.): therapie-naive Patienten \geq 65 Jahre Ibrutinib 840 mg/d (p. o.): rezidierte/refraktäre Patienten Ibrutinib 420 mg/d (p. o.): rezidierte/refraktäre Hochrisikopatienten Ibrutinib 840 mg/d (p. o.): therapie-naive Patienten \geq 65 Jahr Ibrutinib 420 mg/d (p. o.): rezidierte/refraktäre Patienten, die nach dem Erhalt von sechs Zyklen in die Studie 1103 aufgenommen wurden (Bestimmung der Effekte des <i>nüchtern</i> vs. <i>nicht nüchtern</i>-Status auf die Pharmakokinetik)
5	Spezifisches Studienziel	<ul style="list-style-type: none"> Evaluation der Sicherheit von zwei unterschiedlichen Ibrutinib-Dosierungen bei Patienten mit CLL/SLL Bewertung der Wirksamkeit, Pharmakokinetik (inkl. Einfluss nüchtern und nicht nüchtern), Pharmakodynamik und Langzeit-Sicherheit
6	Zielkriterien (z. B. primäre- und sekundäre Endpunkte, Methoden zur Datengewinnung, ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten)	<p>Primäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> Nebenwirkungen <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> Gesamtansprechrates PFS Pharmakokinetik Pharmakodynamik Verträglichkeit (operationalisiert anhand Dosis-Modifikationen aufgrund von UE) <p>Explorative Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> Identifikation von Biomarkern für Ansprechen Effekte <i>nüchtern</i> vs. <i>nicht nüchtern</i> auf die Pharmakokinetik Zeit bis zum Ansprechen Ansprechdauer Gesamtüberleben

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
7	Fallzahlbestimmung (und falls zutreffend: Interim Analysen und Abbruchregelungen)	<ul style="list-style-type: none"> • Geplante Fallzahl insgesamt: n = 124 <ul style="list-style-type: none"> ▪ 12-24 Teilnehmer je Behandlungskohorte (wurde als ausreichende Anzahl für die Bestimmung des Sicherheits- und PK-Profil der zwei Dosierungen erachtet) • keine statistische Hypothesentestung • keine geplanten Interimsanalysen • Studienteilnehmer, welche die Einnahme der Studienmedikation aus anderen Gründen als dem der Krankheitsprogression abbrechen, verbleiben zur Nachuntersuchung (quartalsweise) in der Studie bis zur Krankheitsprogression, Beginn einer neuen Therapie, Tod, Studienende <p>Abbruchregelungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beendigung der Behandlung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Krankheitsprogression ▪ UE ▪ Tod ▪ Beendigung durch den Studienteilnehmer ▪ Entscheidung des Prüfarztes ▪ Behandlungsende gemäß Studienprotokoll ▪ <i>Lost to Follow up</i> ▪ Studienende durch den Sponsor • Ausschluss des Studienteilnehmers von der Studie: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tod ▪ <i>Lost to Follow up</i> ▪ Studienende durch den Sponsor ▪ Widerruf der Einwilligung ▪ Behandlungsende gemäß Studienprotokoll
8	Zuordnungsmethode (z. B. Einheit der Zuordnung, Methode, Kohorten, Stratifizierung) Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z. B. Matching)	<p>Klassifizierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bildung der sechs Kohorten anhand des Behandlungsstatus (therapie-naive und rezidierte/refraktäre Patienten) und der Ibrutinib-Dosierung (s. Item 4)
9	Verblindung	<i>Open Label</i> Studie: Weder die Studienteilnehmer, noch die Prüfarzte waren gegenüber der Behandlung verblindet.
10	Analyseeinheit (Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	<p>Bezeichnung der kleinsten Einheit: Studienteilnehmer</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
11	Statistische Methoden zur Bewertung der Zielkriterien	<p>Primärer Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bewertung nach Inzidenz und Schweregrad unerwünschter Ereignisse, Labor- und Vitalparameter, physischen Untersuchungen und EKG • 95 % Konfidenzintervall • <i>MedDRA System Organ Class</i> Kodierung • CTCAE Version 4.03 <p><u>Allgemein:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderungen zur <i>Baseline</i> vom ECOG PS und Vitalparametern • deskriptive Statistik (Mittelwert, Standardabweichung, Median, Spanne): kontinuierliche Variablen • Prozent-Angaben für kategoriale Variablen • deskriptive Beschreibung der EKG-Untersuchungsergebnisse • Darstellung der besten Gesamtansprechrate basiert auf der Bewertung des Prüfarztes • <i>Time-to-Event</i> Endpunkte : Kaplan-Meier Methode • Zeit bis zum Ansprechen: Analyse als kontinuierliche Variable <p>Umgang mit fehlenden Daten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • keine Datenimputation (außer für die Ermittlung von Studien- daten von UE, medizinischer Hintergrund, Vortherapien, Begleitmedikationen) • ausgeschlossene Studienteilnehmer oder <i>Lost to Follow up</i> werden mit der letzten bekannten Erhebung berücksichtigt
12	Studienteilnehmerfluss (inklusive Flow-Chart im Anschluss an die Tabelle)	<p>Rekrutierte Anzahl an Studienteilnehmern: n = 117, 116 davon erhielten eine Behandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • rezidierte/refraktäre Patienten (n = 85) (Kohorte 1, 3, 4): <ul style="list-style-type: none"> • kein Erhalt der Intervention: n = 1 • Weiterführung in der <i>Extension</i>-studie 1103: n = 53 • Studienabbruch: n = 32 <ul style="list-style-type: none"> ○ UE: n = 10 ○ Krankheitsprogression: n = 10 ○ Widerruf der Einwilligung: n = 3 ○ Stammzellentransplantation: n = 4 ○ Entscheidung des Prüfarztes: n = 4 ○ <i>Lost-to-Follow up</i>: n = 1 • therapie-naive Patienten (n = 31) (Kohorte 2, 5): <ul style="list-style-type: none"> • Kein Erhalt der Intervention: n = 0 • Weiterführung in der <i>Extension</i>-studie 1103: n = 26 • Studienabbruch: n = 5 <ul style="list-style-type: none"> ○ UE: n = 2 ○ Krankheitsprogression: n = 1 ○ Widerruf der Einwilligung: n = 2 ○ Stammzellentransplantation: n = 0

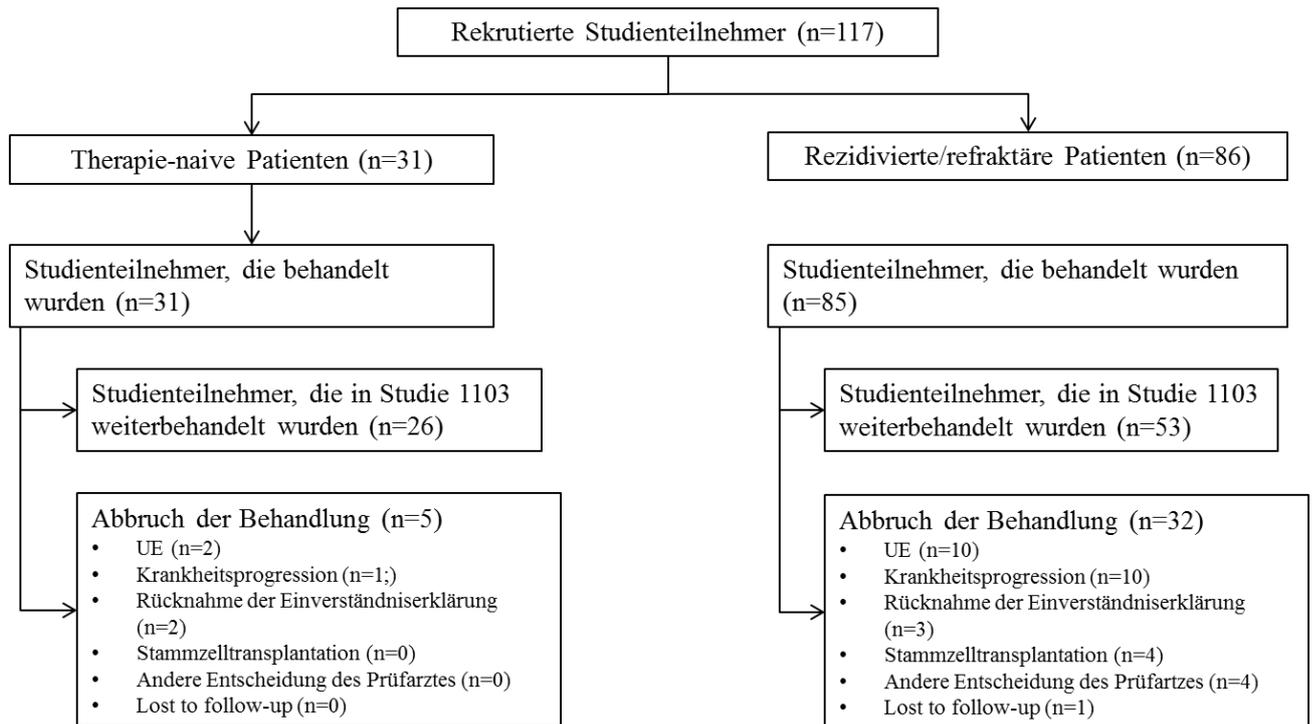
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Entscheidung des Prüfarztes: n = 0 ○ <i>Lost to Follow up</i>: n = 0
13	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Studienteilnehmer und der (Nach-) Beobachtung	<ul style="list-style-type: none"> • Studienzeitraum: 20.05.2010-18-12-2012 • Aufnahme in Kohorte 1 und 2 erfolgte parallel, Aufnahme in Kohorte 3 startete nach Abschluss der Aufnahme von Kohorte 1. Nachdem die Rekrutierung für die Kohorten 1-3 abgeschlossen war, wurden Teilnehmer für die Kohorten 4 und 5 rekrutiert.
14	Studienteilnehmercharakteristika zu Studienbeginn (<i>Baseline</i> Charakteristika)	<p>rezidierte/refraktäre Studienteilnehmer (n = 31):</p> <p><u>Alter (Jahre):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittelwert (SD): 72,4 (4,7) • Median: 71,0 • Spanne:65-84 • Anteil ≥ 65 Jahre (n/N (%)): 31/31 (100,0) • Anteil ≥ 70 Jahre (n/N (%)): 23/31 (74,2) <p><u>Geschlecht (n (%)):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • männlich: 19 (61,3) • weiblich: 12 (38,7) <p><u>Ethnizität (n (%)):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • weiß: 28 (90,3) • schwarz: 0 (0,0) • andere: 3 (9,7) <p><u>ECOG Performance-Status (n (%)):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 0: 23 (74,2) • 1: 8 (25,8) • 2: 0 (0,0) <p><u>Gewicht (kg):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittelwert (SD): 80,2 (15,2) • Median: 84,1 • Spanne:55,9-112,2 <p><u>Diagnose (n (%)):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • CLL: 29 (93,5) • SLL: 2 (6,5) <p><u>Zeit seit Diagnose (Monate):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittelwert (SD): 75,2 (78,8) • Median: 57,3 • Spanne:0,7-369,8 <p><u>Baseline Rai-Stadium (n (%)):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 0: 0 (0,0) • I: 8 (25,8) • II: 5 (16,1) • III: 6 (19,4) • IV: 11 (35,5)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • fehlend: 1 (3,2) <p><u>del17p-Status (n (%)):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • positiv: 2 (6,5) • negativ: 29 (93,5) • fehlend: 0 (0,0) <p><u>Zytopenie (n (%)):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ANC:1 (3,2) • Hämoglobin: 11 (35,5) • Plättchen: 12 (38,7) • jegliche 20 (64,5) <p><u>Absolute Lymphozytenzahl (10⁹/L):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Mittelwert (SD): 55,9 (52,9) ▪ Median: 41,1 • Spanne:0,3-240,2 <p><u>LDH (n (%)):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • < 350 U/L: 22 (71,0) • ≥ 350 U/L: 9 (29,0) <p><u>β₂-Mikroglobulin (n (%)):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ≤ 3,0 mg/L: 23 (74,2) • > 3,0 mg/L: 8 (25,8) • fehlend: 0 (0,0) <p>Therapie-naive (n = 85):</p> <p><u>Alter (Jahre):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittelwert (SD): 63,7 (10,0) • Median: 66,0 • Spanne:37-82 • Anteil ≥ 65 Jahre (n/N (%)): 43/85 (50,6) • Anteil ≥ 70 Jahre(n/N (%)): 30/85 (35,3) <p><u>Geschlecht (n (%)):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • männlich: 65 (95,3) • weiblich: 20 (23,5) <p><u>Ethnizität (n (%)):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • weiß: 81 (90,3) • schwarz: 4 (4,7) • andere: 0 (0,0) <p><u>ECOG Performance-Status (n (%)):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 0: 35 (41,2) • 1: 48 (56,5) • 2: 2 (2,4) <p><u>Gewicht (kg):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittelwert (SD): 82,4 (18,6) • Median: 80,4 • Spanne:45,1-144,3

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Diagnose (n (%)):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • CLL: 81 (95,3) • SLL: 4 (4,7) <p><u>Zeit seit Diagnose (Monate):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittelwert (SD): 96,5 (57,0) • Median: 88,8 • Spanne: 14,2-283,0 <p><u>Baseline Rai-Stadium (n (%)):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 0: 2 (2,4) • I: 22 (25,9) • II: 4 (4,7) • III: 10 (11,8) • IV: 42 (49,4) • fehlend: 5 (5,9) <p><u>del17p-Status (n (%)):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • positiv: 29 (34,1) • negativ: 51 (60,0) • fehlend: 5 (5,9) <p><u>Zytopenie (n (%)):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ANC: 30 (35,3) • Hämoglobin: 37 (43,5) • Plättchen: 43 (50,6) • jegliche: 58 (68,2) <p><u>Absolute Lymphozytenzahl (10⁹/L):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittelwert (SD): 35,5 (57,8) • Median: 8,9 • Spanne: 0,1-298,9 <p><u>LDH (n (%)):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • < 350 U/L: 45 (53,9) • ≥ 350 U/L: 40 (47,1) <p><u>β₂-Mikroglobulin (n (%)):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ≤ 3,0mg/L: 64 (55,2) • > 3,0mg/L: 47 (40,5) • fehlend: 5 (4,3)
15	Äquivalenz der Gruppen bei <i>Baseline</i> und statistische Methoden zur Kontrolle der Unterschiede bei <i>Baseline</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Gruppen sind weitgehend äquivalent • leicht besserer ECOG PS bei therapie-naiven Studienteilnehmer

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
16	Anzahl der ausgewerteten Probanden/Studienteilnehmer	<p>Populationen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • aufgenommene Teilnehmer (n = 117): <ul style="list-style-type: none"> ▪ alle Patienten, die den Aufklärungsbogen unterschrieben hatten und den Kohorten 1-5 zugeteilt wurden • alle behandelten Patienten (<i>All Treated</i>-Population) (n = 116) <ul style="list-style-type: none"> ▪ alle Patienten der Kohorten 1-5, die mind. 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben ▪ Analyse erfolgte anhand der erhaltenen Eingangsdosis ▪ Basis Population für Wirksamkeits- und Sicherheitsanalysen • Ansprecher-Population <ul style="list-style-type: none"> ▪ alle Teilnehmer, die mind. 1 Dosis der Studienmedikation erhalten und mind. 1 Erhebung nach <i>Baseline</i> hatten ▪ Analyse erfolgte anhand der erhaltenen Eingangsdosis ▪ Basis Population für Sensitivitätsanalyse von Ansprechern • <i>Food Effect</i>-Population <ul style="list-style-type: none"> ▪ alle Patienten, die mind. 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben ▪ Separate Analysen für die Kohorten 1-5 • del17p-Population (n = 36) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Untergruppe der Kohorten 1-6, die mind. 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben und eine del17p hatten ▪ separate Analyse der Sicherheit und Wirksamkeit
17	Zusammenfassung Ergebnisse und Schätzmethoden	<p>Ergebnisse: Die Ergebnisse der primären und sekundären Zielkriterien werden in Abschnitt 4.3 dargestellt.</p> <p>Geschätzte Effektgröße: Die Effektgrößen wurden anhand der ursprünglich geplanten Studienpopulation pro Kohorte geschätzt. Anhand dessen ergaben sich folgende Ergebnisse: siehe Item 7.</p>
18	Zusätzliche Analysen	<ul style="list-style-type: none"> • keine Analysen geplant
19	Zusammenfassung unerwünschte Ereignisse	<ul style="list-style-type: none"> • Gesamtzahl UE: 116 (100 %) <ul style="list-style-type: none"> ▪ ggf. Therapie assoziiert: 103 (88,8 %) • Gesamtzahl SUE: 61 (52,6 %) <ul style="list-style-type: none"> ▪ ggf. Therapie assoziiert: 12 (10,3 %) • UE mit Schweregrad ≥ 3: 78 (67,2 %) • Studienabbruch: 15 (12,9 %) • Todesfälle gesamt: 8 (6,9 %)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Diskussion		
20	Interpretation der Ergebnisse (z. B. kausale Zusammenhänge, Genauigkeit der Anwendung)	<ul style="list-style-type: none"> Nach oraler Gabe von Ibrutinib sprachen 75,3 % der rezidierten/refraktären Teilnehmern (medianen Behandlungsdauer von 16 Mo) und 77,8 % der Teilnehmer, die mit 420 mg behandelt wurden auf die Therapie an Die unerwünschten Ereignisse waren therapeutisch gut beherrschbar und zeigen ein günstiges Nebenwirkungsprofil auf, wobei Diarrhoe und Fatigue (Schweregrad 1 und 2) die am häufigsten zu beobachtenden Nebenwirkungen waren und Dosisreduzierungen erforderlich waren. Zudem wurden ca. $\frac{2}{3}$ der rr-Patienten in die <i>Extension</i>-Studie aufgenommen, was die gute Verträglichkeit von Ibrutinib hervorhebt. Dies ist besonders vor dem Hintergrund der Teilnahme von Patienten mit einem hohen Risiko für ein geringes Ansprechen hervorzuheben und der Tatsache, dass dies die letzte kurative Therapieoption darstellt. Unter den Studienteilnehmern mit del17p waren Ansprechraten von 61,1 % zu beobachten und eine 12-Monats-Überlebensrate von 88,2 %. Diese Ergebnisse nehmen einen besonderen Stellenwert ein, da bisherige Prognosewerte (Ansprechen, Gesamtüberleben) unter Berücksichtigung des del17p-Status nicht sehr günstig waren.
21	Generalisierbarkeit (z.B. Compliance-Raten, spezifische Einstellungen)	<ul style="list-style-type: none"> zur Überwachung der Compliance war von den Studienteilnehmern ein Tagebuch zu führen (ambulante Administration)
22	Bewertung der Evidenz	<ul style="list-style-type: none"> Aufgrund des offenen, einarmigen Studiendesigns und fehlender Randomisierung ist das Evidenzlevel gering (Evidenzlevel IV).
a: nach TREND 2004 (Des Jarlais <i>et al.</i>, 2004).		



Quelle: Eigene Darstellung

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. Quellspezifische 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 4-77 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PCYC-1112-CA

Studie: PCYC-1112-CA

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll PCYC-1112-CA [25]	A
Studienbericht PCYC-1112-CA [20]	B
Studienregister clinicaltrials.gov, ICTRP: NCT01578707 [22] [23]	C
Publikation Byrd et al. 2014 [24]	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, D

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, D

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, D

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Bei der Studie PCYC-1112-CA handelt sich um eine offene Phase-III-Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Bei der Studie PCYC-1112-CA handelt sich um eine offene Phase-III-Studie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung der Teilnehmer in der Studie PCYC-1112-CA erfolgte computergestützt durch ein *Interactive Web Response*-System. Sowohl Studienteilnehmer als auch die behandelnden Prüfärzte waren nicht verblindet. Die Diskussion einer möglichen Verzerrung durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit erfolgt auf Endpunktebene, da die Endpunkte in unterschiedlichem Maße hiervon betroffen sind. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es wurden auf Studienebene keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial der Studie PCYC-1112-CA ist somit als niedrig anzusehen.

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

Endpunkt: Gesamtüberleben (OS)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
A, B, C, D

Bei der Studie PCYC-1112-CA handelt sich um eine offene Phase-III-Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
B, D

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

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

57 Studienteilnehmer der Ofatumumab-Gruppe wechselten zum Interventions-Arm. Die Auswertung der Daten erfolgte konservativ nach dem ITT-Prinzip. Mit dem *Cross Over* geht eine mögliche Überschätzung des Therapieeffekts im Kontrollarm einher, so dass diese eine Verzerrung zuungunsten von Ibrutinib darstellt.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Daten zum Gesamtüberleben wurden unverblindet erhoben. Der Eintritt des Todes ist ein objektives Kriterium, dessen Beurteilung frei von Subjektivität erfolgen kann und dementsprechend keiner Verblindung bedarf. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Gesamtüberleben wird somit durch die unverblindete Erhebung nicht beeinflusst. Ein Abgleich der Studienunterlagen ergab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Durch die konservative Auswertung der Daten nach dem ITT-Prinzip, geht durch das *Cross Over* der Teilnehmer der Ofatumumab-Gruppe eine Überschätzung des Therapieeffektes im Kontroll-Arm einher. Dies ist zuungunsten von Ibrutinib und berührt aus diesem Grund nicht das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene. Es wurden keine weiteren verzerrenden Effekte identifiziert, so dass das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *Gesamtüberleben* als niedrig anzusehen ist.

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
A, B

Die Studie PCYC-1112-CA wurde in offenem Design durchgeführt. Die erhobenen Daten wurden jedoch an ein unabhängiges, verblindetes Komitee übermittelt. Ansprechen auf die Therapie und Krankheitsprogression wurden durch das verblindete Komitee anhand der IWCLL 2008-Kriterien festgelegt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, D

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die erhobenen Daten wurden an ein unabhängiges, verblindetes Komitee übermittelt. Ansprechen auf die Therapie und Krankheitsprogression wurden durch das verblindete Komitee anhand der IWCLL 2008-Kriterien festgelegt. Ein Abgleich der Studienunterlagen ergab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar darstellbar, so dass ein möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert, so dass das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *progressionsfreies Überleben* als niedrig anzusehen ist.

Endpunkt: Gesamtansprechen**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
A, B, D

Die Studie PCYC-1112-CA wurde in offenem Design durchgeführt. Die erhobenen Daten wurden jedoch an ein unabhängiges, verblindetes Komitee übermittelt. Ansprechen auf die Therapie und Krankheitsprogression wurden durch das verblindete Komitee anhand der IWCLL 2008-Kriterien festgelegt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, D

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die erhobenen Daten wurden an ein unabhängiges, verblindetes Komitee übermittelt. Ansprechen auf die Therapie und Krankheitsprogression wurden durch das verblindete Komitee anhand der IWCLL 2008-Kriterien festgelegt. Ein Abgleich der Studienunterlagen ergab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar darstellbar, so dass ein möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert, so dass das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *Ansprechen* als niedrig anzusehen ist.

Endpunkt: krankheitsbezogene Symptome**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
A, B, C

Die Studie PCYC-1112-CA wurde in offenem Design durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie PCYC-1112-CA wurde in offenem Design durchgeführt. Ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit auf die Ergebnisse des Endpunktes *krankheitsbezogene Symptome* und eine hieraus resultierende mögliche Verzerrung kann nicht ausgeschlossen werden.

Endpunkt: Lebensqualität (FACIT-Fatigue, EORTC QLQ-C30, EQ-5D-5L)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
A, B, C, D

Bei der Studie PCYC-1112-CA handelt sich um eine offene Phase-III-Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
B, D

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Ein Abgleich der Studienunterlagen ergab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar darstellbar, so dass ein möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist. Die Studie PCYC-1112-CA wurde in offenem Design durchgeführt. Ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit auf die Ergebnisse des Endpunktes *Lebensqualität* und eine hieraus resultierende mögliche Verzerrung kann nicht ausgeschlossen werden. Aus diesen Gründen ist das Verzerrungspotenzial für *Lebensqualität* als hoch anzusehen.

Endpunkt: Nebenwirkungen**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
A, B, C, D

Die Studie PCYC-1112-CA wurde in offenem Design durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, D

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie PCYC-1112-CA wurde in offenem Design durchgeführt. Ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit auf die Ergebnisse des Endpunktes *Nebenwirkungen* und eine hieraus resultierende mögliche Verzerrung kann nicht ausgeschlossen werden.

Tabelle 4-78 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PCYC-1102-CA

Studie: PCYC-1102-CA

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll PCYC-1102-CA [53]	A
Studienbericht PCYC-1102-CA [41]	B
Publikation Byrd et al. 2013 [42] und O'Brien et al. 2014 [43]	C
Studienregister clinicaltrials.gov, ICTRP: [28], [29]	D

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:
A, B, C, D

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Es handelt sich bei der Studie PCYC-1102-CA um eine einarmige Studie, es erfolgte daher keine Zuteilung in Gruppen. Dadurch bedingt konnten diese auch zeitlich nicht parallel verfolgt werden.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Es handelt sich bei der Studie PCYC-1102-CA um eine einarmige Studie, es erfolgte daher keine Zuteilung in Gruppen.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Bei der Studie PCYC-1102-CA handelt es sich um eine offene, einarmige Phase-II-Studie, dementsprechend hat jeder Patient die Intervention erhalten und war bezüglich der Behandlung nicht verblindet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Bei der Studie PCYC-1102-CA handelt es sich um eine offene, einarmige Phase-II-Studie, dementsprechend hat jeder Patient die Intervention erhalten und war bezüglich der Behandlung nicht verblindet.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt**Endpunkt: Gesamtüberleben (OS)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
A, B, C, D

Es handelt sich bei der Studie PCYC-1102-CA um eine offene, einarmige Studie. Es erfolgte keine Verblindung der Erhebung.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Die Auswertung erfolgt auf Basis der *All Treated Population*. Diese entspricht bei den therapie-naiven Studienteilnehmer, die 420 mg erhalten hatten der ITT-Population. Demnach erfolgt die Analyse gemäß dem ITT-Prinzip.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):niedrig hochBegründung für die Einstufung:

Endpunkt: ORR, DOR, TTR, PFS**1. Verblindung der Endpunkterheber**ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
A, B, C, D

Es handelt sich bei der Studie PCYC-1102-CA um eine offene, einarmige Studie. Es erfolgte keine Verblindung der Erhebung.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzipsja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Die Auswertung erfolgt auf Basis der *All Treated Population*. Diese entspricht bei den therapie-naiven Studienteilnehmer, die 420 mg erhalten hatten der ITT-Population. Demnach erfolgt die Analyse gemäß dem ITT-Prinzip.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleineja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):niedrig hochBegründung für die Einstufung:

Endpunkt: Nebenwirkungen**1. Verblindung der Endpunkterheber**ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
A, B, C, D

Es handelt sich bei der Studie PCYC-1102-CA um eine offene, einarmige Studie. Es erfolgte keine Verblindung der Erhebung.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzipsja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Die Auswertung erfolgt auf Basis der *All Treated Population*. Diese entspricht bei den therapie-naiven Studienteilnehmer, die 420 mg erhalten hatten der ITT-Population. Demnach erfolgt die Analyse gemäß dem ITT-Prinzip.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleineja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Zeitliche Parallelität der Gruppen**

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht/unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen/Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („Intention to Treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppeneinteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
