

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

Ibrutinib (IMBRUVICA®)

Janssen-Cilag GmbH

Modul 4 B

*Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder
refraktärem Mantelzell-Lymphom*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	7
Abkürzungsverzeichnis	8
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	12
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	13
4.2 Methodik.....	21
4.2.1 Fragestellung.....	21
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	22
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	23
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	24
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	24
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	25
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	26
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	27
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	29
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	29
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	30
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	35
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	36
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	36
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	38
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	39
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	40
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	40
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	40
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	41
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	44
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	45
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	46
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	46
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	48
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	49
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT.....	49
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	51
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	52
4.3.2 Weitere Unterlagen.....	52
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	52

4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	52
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	53
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	53
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	53
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	56
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	56
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	56
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	56
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	57
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	57
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	58
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	58
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	59
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	59
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	60
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern	62
4.3.2.3.1.4	Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	64
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	65
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	66
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	71
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	71
4.3.2.3.3.1	Mortalität – weitere Untersuchungen	71
4.3.2.3.3.2	Morbidität – weitere Untersuchungen	74
4.3.2.3.3.3	Lebensqualität – weitere Untersuchungen.....	78
4.3.2.3.3.4	Nebenwirkungen– weitere Untersuchungen.....	82
4.3.2.3.3.5	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	85
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen	90
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	93
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	93
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	93
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	99
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	99
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	99
4.5.2	Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	99
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	100
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	100
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	101
4.7	Referenzliste.....	102
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		105
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....		115

Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	119
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....	120
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – PCYC-1104-CA, eine einarmige nichtrandomisierte Studie.....	134
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	144

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss	14
Tabelle 4-2: Veränderungen der QLQ-C30 Lebensqualitätsparameter zum Zyklus 10 und 22	18
Tabelle 4-3: Übersicht der Kriterien für die Studienbewertung.....	22
Tabelle 4-4: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	40
Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	41
Tabelle 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	44
Tabelle 4-7: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	45
Tabelle 4-8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	47
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	48
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	48
Tabelle 4-11: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	48
Tabelle 4-12: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	49
Tabelle 4-13: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	50
Tabelle 4-14: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	50
Tabelle 4-15: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	51
Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	53
Tabelle 4-17: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	54
Tabelle 4-18: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	54
Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	55
Tabelle 4-20: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	55
Tabelle 4-21: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	57
Tabelle 4-22: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	57

Tabelle 4-23: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	58
Tabelle 4-24: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	60
Tabelle 4-25: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	60
Tabelle 4-26: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	63
Tabelle 4-27: Studienpool - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	65
Tabelle 4-28: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	67
Tabelle 4-29: Charakterisierung der Interventionen - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	68
Tabelle 4-30: Charakterisierung der Studienpopulationen - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	69
Tabelle 4-31: Verzerrungspotenzial auf Studienebene - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	71
Tabelle 4-32: Operationalisierung von Mortalität - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	72
Tabelle 4-33: Ergebnisse für Gesamtüberleben, aus der Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	72
Tabelle 4-34: Operationalisierung von Morbidität - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	74
Tabelle 4-35: Ergebnisse für Gesamtansprechrate, aus der Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	75
Tabelle 4-36: Ergebnisse für Ansprechdauer, aus der Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	76
Tabelle 4-37: Ergebnisse für Zeit bis zum initialen/besten Ansprechen, aus der Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	76
Tabelle 4-38: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben, aus der Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Prüfarztergebnisse).....	77
Tabelle 4-39: Operationalisierung von Lebensqualität - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	78
Tabelle 4-40: Compliance bei der Lebensqualitätserhebung	79
Tabelle 4-41: Ergebnisse EORTC QLQ-C30, aus Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel ^a	79
Tabelle 4-42: Operationalisierung von Nebenwirkungen- weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	82

Tabelle 4-43: Übersicht über unerwünschte Ereignisse, aus der Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel	83
Tabelle 4-44: Detaildarstellung der nach Häufigkeit ($\geq 5\%$) ausgewählten unerwünschten Ereignisse nach der Klassifikation Preferred Term (PT), aus der Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel	83
Tabelle 4-45: Übersicht über unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, aus der Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel	84
Tabelle 4-46: Prävalenz ausgewählter unerwünschter Ereignisse in 6-Monats-Intervallen aus der Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	84
Tabelle 4-47: Ergebnisse der Subgruppenanalysen (p-Werte ^a) der Endpunkte Gesamtüberleben, Gesamtansprechrate, Ansprechdauer, Zeit bis zum Ansprechen, Progressionsfreies Überleben ^b	87
Tabelle 4-48: Ergebnisse der Subgruppenanalysen (p-Werte ^a) der Nebenwirkungen ^b	89
Tabelle 4-49: Zusammenfassung der Ergebnisse	95
Tabelle 4-50: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	99
Tabelle 4-51: Liste der eingeschlossenen Studien	101
Tabelle 4-52 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PCYC-1104-CA nach TREND.....	135
Tabelle 4-53 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PCYC-1104-CA	145

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	42
Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	43
Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	62
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben	73
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für Progressionsfreies Überleben	77

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANC	Absolute Neutrophil Count (Anzahl neutrophiler Granulozyten)
AST	Aspartattransaminase
BL	Baseline
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)
CSR	Clinical Study Report (Studienbericht)
CT	Computertomographie
CTC(AE)	Common Terminology Criteria (for Adverse Events)
d	Tag
d. h.	Das heißt
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DOR	Duration of Response (Ansprechdauer)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
EMBASE	Excerpta Medica Database
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
ESHAP	Etoposid, Methylprednisolon, Cytarabin, Cisplatin
et al.	Et alii (und andere)
etc.	Et cetera
EU	Europäische Union
EU-CTR	EU-Clinical Trials Register

Abkürzung	Bedeutung
FDG	[18F]-fluorordeoxyglucose
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
g/dL	Gramm pro Deziliter
ggf.	Gegebenenfalls
GOT	Glutamat-Oxalacetat Transaminase
HBV	Hepatitis B-Virus
HCV	Hepatitis C-Virus
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
Hyper-CVAD	Hyper-Cyclophosphamide, Vincristine, Doxorubicin, Dexamethasone
ICRV	Independent Central Review Vendor
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRC	Independent Review Committee
ITT	Intention-to-Treat
IWG	International Working Group
KI	Konfidenzintervall
L	Liter
M	Männlich
MCL	Mantelzelllymphom
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
mg	Milligramm
Min.	Minuten
mind.	Mindestens
MINE	Mesna, Ifosfamid, Mitxantron, Etoposid
MIPI	Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
N	Anzahl
n. b.	Nicht berechenbar
NCI	National Cancer Institute
n. e.	Nicht erreicht

Abkürzung	Bedeutung
Nr.	Nummer
ORR	Overall Response Rate (Gesamtansprechrage)
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
p	Probability
PD	Progressive Disease (progressive Erkrankung)
PET	Positronen-Emissionstomographie
PFS	Progressionfree Survival (Progressionsfreies Überleben)
p. o.	Per os (oral)
PR	Partial Response (partiell Ansprechen)
PS	Performance Status
PT	Preferred Term
q. d.	Quaque die (einmal täglich)
QLQ	Quality of Life Questionnaire
RCT	Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
R-ICE	Rituximab-Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid
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
TTR	Time to Response (Zeit bis zum Ansprechen)
u. a.	Unter anderem
UE	Unerwünschte Ereignisse
US	United States

Abkürzung	Bedeutung
USA	United States of America
VerfO	Verfahrensordnung
vgl.	Vergleiche
vs.	Versus
w	Weiblich
WHO	World Health Organization
Wo.	Woche
z. B.	Zum Beispiel

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

Ibrutinib ist der erste auf dem Markt befindliche Vertreter von Inhibitoren der Bruton-Tyrosinkinase. Ibrutinib hat unter anderem eine Zulassung zur Therapie des rezidivierten oder refraktären Mantelzell-Lymphoms. Als oral verfügbares kleines Molekül mit spezifischer Wirkung auf die Bruton-Tyrosinkinase verfügt es über verbesserte Eigenschaften gegenüber den bisherigen Chemotherapien mit unspezifischer Wirkung und den spezifischeren Immuntherapien mit Antikörpern.

Das Mantelzell-Lymphom ist eine relativ schnell voranschreitende lebensbedrohende Erkrankung, bei der es einen hohen therapeutischen Bedarf für neue Therapien gibt. Für rezidierte oder refraktäre Patienten mit Mantelzell-Lymphom steht derzeit nur Temsirolimus als explizit für diese Indikation zugelassene Therapieoption zur Verfügung. Mit Temsirolimus wird ein medianes Überleben von lediglich 12,8 Monaten bei eher ungünstigem Nebenwirkungsprofil erreicht.

Aus diesem Grund besteht in der Therapie des rezidivierten oder refraktären Mantelzell-Lymphoms nach wie vor ein hoher therapeutischer Bedarf für lebensverlängernde und besser verträglichere Therapien.

Im Folgenden wird das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Ibrutinib (IMBRUVICA®) im Sinne des § 35a SGB V bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom aus der klinischen Zulassungsstudie PCYC-1104-CA abgeleitet. Der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen für den Wirkstoff Ibrutinib gilt dabei gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V bereits durch die Zulassung, die durch die Kommission am 17.10.2014 vergeben wurde, als belegt. 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 Studien operationalisiert werden. Entsprechend der Vorgaben zur Beurteilung des medizinischen Nutzens von Arzneimitteln, die zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen sind, erfolgt die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens auf der Basis der Zulassung und der ihr zugrunde liegenden Studie PCYC-1104-CA. Für eine weitere einarmige Studie (PCI-32765MCL2001) und eine randomisiert vergleichende Studie gegen Temsirolimus (PCI-32765MCL3001) im Anwendungsgebiet der rezidivierten oder refraktären MCL liegen zum Zeitpunkt der Einreichung des Dokuments noch keine finalen Ergebnisse vor (Studien noch laufend). 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 rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL)	Patientenpopulation nicht dem Label entsprechend
2	Intervention	Ibrutinib-Monotherapie	Intervention abweichend
3	Vergleichstherapie	nicht eingeschränkt	nicht anwendbar
4	Endpunkt(e)^a	Mortalität Morbidity Lebensqualität Nebenwirkungen	Endpunkte, die zur Bewertung der Mortalität, Morbidity, Lebensqualität oder der Nebenwirkungen nicht verwendet werden können
5	Studientyp^b	randomisierte kontrollierte klinische Studien (RCT)	Studien, die nicht randomisiert, nicht kontrolliert oder nicht klinisch sind; Phase I-Studien
		für die Bewertung von weiteren Untersuchungen: nicht randomisierte, nicht vergleichende klinische 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 ^b	keine Primärpublikation, Review-Artikel, Abstract, Poster
		für die Bewertung von weiteren Untersuchungen: Vollpublikation oder Bericht verfügbar, der den Kriterien des TREND Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht	

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
a: Operationalisierungen siehe Tabelle 4-32, Tabelle 4-34, Tabelle 4-39, Tabelle 4-42. b: Werden keine RCT identifiziert, wird auf die nächstbeste verfügbare Evidenz zurückgegriffen; das Kriterium Studientyp entfällt ggf.. c: Studien, deren Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister publiziert wurden (z. B. clinicaltrials.gov) können ebenfalls berücksichtigt werden.		

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

Bewertung der Aussagekraft der Nachweise:

Methodologisch ist eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene nicht möglich, da es sich bei PCYC-1104-CA um eine nicht vergleichende Studie handelt.

Die eingeschlossene Studie wurde anhand des TREND-Statements 2004 (Items 2 bis 22) beschrieben und der Patientenfluss in einem *Flow-Chart* dargestellt (Tabelle 4-52). 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.

Ergänzend wurden Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte von Subgruppenanalysen dargestellt (Abschnitt 4.3.2.3.3.5).

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

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die Grundlage für die Bewertung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Ibrutinib ist die pivotale Phase II-Studie PCYC-1104-CA. In dieser Studie wurden 115 Patienten mit einem rezidivierten oder refraktären MCL eingeschlossen und 111 Patienten wurden behandelt. Die Patienten erhielten einmal täglich oral 560 mg Ibrutinib bis die Erkrankung progredient war oder die Therapie wegen Toxizität abgebrochen wurde. Die *Baseline*-Charakteristika waren: Medianes Alter 68 Jahre (Spanne: 40 - 84 Jahre), im Median drei Vortherapien (Spanne: 1 - 5 Vortherapien), Vorbehandlung mit Bortezomib 43 %, Vorbehandlung mit autologer Stammzelltransplantation 11 %, *High Risk Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index* (MIPI) 49 % und *Bulky Disease* (≥ 5 cm) in 39 %. Die mediane Behandlungsdauer betrug 8,3 Monate; 51 Patienten (46 %) wurden > 1 Jahr behandelt und 29 (26 %) setzen ihre Behandlung in der Langzeitstudie über mehr als zwei Jahre fort. Das Ansprechen der Therapie wurde durch den Prüfarzt anhand der 2007 revidierten *International Working Group* (IWG) Kriterien beurteilt. Unerwünschte Ereignisse (UE) wurden in 6-Monats Intervallen erfasst (1 - 6, 7 - 12, 13 - 18, 19 - 24, > 24 Monate). Es werden die Ergebnisse der finalen Analyse dieser Phase II-Studie (mediane Nachbeobachtungszeit 26,7 Monate) dargestellt.

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

Mortalität

In der finalen Analyse, bei einer medianen Beobachtungszeit in der Studie von 26,7 Monaten, lag das mediane Überleben bei 22,5 Monaten (95 %-KI: 13,7 - n. e.). Betrachtet man das durch Ibrutinib erreichte mediane Überleben von 22,5 Monaten bei rezidivierten und refraktären MCL-Patienten im Vergleich zu einer Therapie mit Temsirolimus in einer vergleichbaren Patientenpopulation, so wird deutlich, dass Ibrutinib einen wesentlichen patientenrelevanten Zusatznutzen zur Therapie von rezidivierten bzw. refraktären MCL-Patienten beiträgt. Bei einer randomisierten klinischen Phase III-Studie wurde mit Temsirolimus ein medianes Überleben von 12,8 Monaten erreicht [1]. Eine Therapie mit Ibrutinib führt demnach für die genannte Population zu einer bedeutenden Verlängerung der Lebenserwartung. Es ist davon auszugehen, dass die noch laufende direkte Vergleichsstudie PCI-32765MCL3001 diesen deutlichen Überlebensvorteil bestätigen wird.

Morbidität

Vor dem Hintergrund, dass MCL eine lebensbedrohliche Erkrankung darstellt und im Allgemeinen als unheilbar gilt, ist neben der Verlängerung des Überlebens ein zentrales Therapieziel bei der medikamentösen Behandlung des rezidivierten und refraktären MCL eine Verlangsamung der Progredienz der Erkrankung und eine damit einhergehende Verminderung der Krankheitslast.

Nach der Gabe von Ibrutinib wurde beim primären Endpunkt *Gesamtansprechrates* ein für diese Patientenpopulation hohes komplettes und partielles Ansprechen von 66,7 % beobachtet. Auch bei den Ergebnissen zu der medianen Dauer des Ansprechens (17,5 Monate) sowie medianen Zeit bis zum initialen sowie besten Ansprechen (1,9 Monate) zeigte sich gutes Ansprechen auf eine Therapie mit Ibrutinib. Für den Patienten bedeutet das klinische Ansprechen eine spürbare Reduktion der Krankheitslast. Insbesondere eine Verkleinerung der Lymphknoten, Milz und Leber wirkt sich positiv auf die Krankheitslast des Patienten aus. Daher ist eine hohe Dauer des Ansprechens und eine kurze Zeit bis zum Ansprechen ein wichtiges Therapieziel in der Therapie der MCL.

Beim Progressionsfreien Überleben wurde nach einer medianen Studiendauer von 26,7 Monaten eine mediane Zeitspanne bis zur Krankheitsprogression oder zum Eintritt des Todes von 13 Monaten beobachtet. Nach 24 Monaten waren 31,1 % (95 %-KI: 22,3 - 40,4 Monate) der Patienten noch progressionsfrei und 47,3 % (95 %-KI: 37,1 - 56,9) noch am Leben.

Für Temsirolimus konnten in klinischen Studien bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom folgende Werte ermittelt werden [1] (n = 54): Gesamtansprechrates 22 %, Dauer des Ansprechens 7,1 Monate, Progressionsfreies Überleben 4,8 Monate.

Lebensqualität

Aufgrund der Schwere der Erkrankung des refraktären/rezidivierenden MCL ist ein Erhalt der Lebensqualität in der verbleibenden Lebenszeit bzw. eine Verlangsamung der Verschlechterung während der Krebstherapie von zentraler Bedeutung. In der der Bewertung zugrunde liegenden Studie PCYC-1104-CA wurde zur Messung der Lebensqualität das mehrdimensionale, spezifisch für Krebserkrankungen entwickelte Instrument EORTC QLQ-C30 eingesetzt.

Der allgemeine Gesundheitszustand und der funktionale Status der Patienten (gemessen mit den Skalen *physische Funktion*, *Rollenfunktion*, *emotionales Befinden*, *soziale Funktion*, *kognitive Funktion*) lagen zu Beginn der Studie auf einem hohen Niveau mit Durchschnittswerten zwischen 78,0 und 94,4 (von 100 möglichen Punkten). Der allgemeine Gesundheitszustand wurde über den Verlauf der Studie von den Studienteilnehmern unverändert bewertet und es wurden keine klinisch relevanten Veränderungen beobachtet. Des Weiteren zeigten sich bei einzelnen Items im Vergleich zur *Baseline* verbesserte Ergebnisse. Bei den funktionalen Skalen (Rollenfunktion, Emotionale Funktion, Soziale Funktion) und den weiteren Items *Appetitlosigkeit*, *Diarrhoe* und *finanzielle Schwierigkeiten* konnten tendenzielle Verbesserungen identifiziert werden. Insgesamt lässt sich jedoch weder eine Verbesserung noch eine Verschlechterung der Lebensqualität bzw. bei einzelnen Items der Lebensqualität beobachten. Die Entwicklung der Lebensqualitätswerte der Studienteilnehmer zeigen, dass Ibrutinib die Lebensqualität der Patienten erhält oder verbessert. Bei Betrachtung der erzielten Lebensverlängerung erscheint es bedeutsam, dass eine gleichbleibende Bewertung der Lebensqualität erreicht wurde.

Tabelle 4-2: Veränderungen der QLQ-C30 Lebensqualitätsparameter zum Zyklus 10 und 22

Gesamtpopulation								
EORTC QLQ-C30	Zyklus 10				Zyklus 22			
	n	BL-mean	Wert zum Zyklus (MW ±STD)	Veränderung (MW ±STD)	n	BL-mean	Wert zum Zyklus (MW, ±STD)	Veränderung (MW ±STD)
allgemeiner Gesundheitszustand	51	78,0	75,3 ± 20,5	-3,5 ± 21,7	6	80,6	79,2 ± 18,1	-1,4 ± 14,4
Rollenfunktion	51	81,3	83,7 ± 27,8	1,4 ± 32,2	6	94,4	83,3 ± 27,9	-11,1 ± 27,2
emotionale Funktion	51	82,8	82,5 ± 19,9	-0,5 ± 18,9	6	90,3	93,1 ± 9,7	2,8 ± 8,6
physische Funktion	51	86,3	85,1 ± 18,9	-1,5 ± 20,0	6	94,4	86,7 ± 15,2	-7,8 ± 12,9
kognitive Funktion	51	85,1	84,0 ± 20,8	-1,4 ± 16,4	6	94,4	91,7 ± 13,9	-2,8 ± 6,8
soziale Funktion	51	81,9	85,9 ± 18,4	4,2 ± 20,8	6	91,7	83,3 ± 18,3	-8,3 ± 20,4
Fatigue	51	20,7	24,0 ± 22,0	4,1 ± 23,0	6	11,1	14,8 ± 15,2	3,7 ± 18,1
Übelkeit und Erbrechen	51	1,4	1,6 ± 7,6	0,3 ± 6,4	6	0	0 ± 0	0 ± 0
Schmerz	51	11,1	10,8 ± 16,9	0 ± 23,6	6	2,8	5,6 ± 13,6	2,8 ± 6,8
Dyspnoe	51	16	16,3 ± 23,4	0 ± 28,4	6	5,6	11,1 ± 17,2	5,6 ± 13,6
Insomnie	51	19,4	13,7 ± 20,2	-5,2 ± 29,4	6	11,1	11,1 ± 17,2	0 ± 29,8
Appetitlosigkeit	51	7,6	8,5 ± 19,8	1,4 ± 23,8	6	5,6	11,1 ± 17,2	5,6 ± 13,6
Obstipation	51	7,6	6,5 ± 16,4	-0,7 ± 22,3	6	0	0 ± 0	0 ± 0
Diarrhoe	51	6,9	7,8 ± 15,8	1,4 ± 21,7	6	5,6	16,7 ± 18,3	11,1 ± 17,2
finanzielle Schwierigkeiten	51	17,4	20,3 ± 25,9	4,2 ± 20,2	6	16,7	5,6 ± 13,6	-11,1 ± 17,2

Nebenwirkungen

Bei allen Studienteilnehmern wurde mindestens ein unerwünschtes Ereignis und bei über der Hälfte der Studienteilnehmer mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (63,1 %) beobachtet. Der Anteil jener Teilnehmer mit mindestens einem unerwünschten Ereignis mit CTC Grad 3/4 betrug 81,1 % in der gesamten Studienpopulation und bei 13,5 % der Studienteilnehmer wurde ein unerwünschtes Ereignis berichtet, welches zum Therapieabbruch geführt hat. Die Gesamtrate an Studienteilnehmern, welche nach Gabe der letzten Dosis des Studienarzneimittels verstarben, lag bei 16,2 %.

Unter den Studienteilnehmern mit unerwünschten Ereignissen CTC Grad 3/4 traten am häufigsten (≥ 5 %) Neutropenien (17,1 %), Thrombozytopenien (12,6 %), Anämien (10,8 %), Mantelzell-Lymphom (9,9 %), Pneumonien (8,1 %), Bauchschmerzen (5,4 %), Vorhofflimmern (6,3 %) und Diarrhoe (5,4 %) auf. Bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen wurden Mantelzell-Lymphom (9,9 %), Pneumonien (7,2 %) und Vorhofflimmern (6,3 %) mit einer Häufigkeit über 5 % berichtet.

Bei Beobachtung ausgewählter unerwünschter Ereignisse in 6-Monatsintervallen über den Studienverlauf wird deutlich, dass die Häufigkeit der unerwünschten Ereignisse Diarrhoe, Infektionen und Blutungen im Verlauf der Zeit abnimmt. Der Anteil an Studienteilnehmern, bei denen *jegliche Diarrhoe* auftrat, verringerte sich von 44 % in den ersten sechs Monaten nach Studienbeginn auf 29 % in den Monaten sieben bis 18. Auch im weiteren Studienverlauf trat dieses unerwünschte Ereignis nur noch bei 20 bis 27 % der Studienteilnehmer auf. Das Auftreten von Diarrhoe mit einem CTC Schweregrad 3 wurde nur im ersten halben Jahr bei 5 % der Studienteilnehmer sowie im Zeitraum von 19-24 Monate nach Studienbeginn bei einem Studienteilnehmer (2 %) beobachtet.

Der Anteil an Studienteilnehmern, die an Infektionen erkrankten, verringerte sich stetig von 69 % im ersten Studienhalbjahr auf 54 % in den Monaten 19-24. Nach 24 Monaten und später erlitten nur noch 41 % der Teilnehmer eine Infektion. Insbesondere das Auftreten von Infektionen mit einem CTC Schweregrad von ≥ 3 und von Infektionen als *schwerwiegendem unerwünschtem Ereignis* reduzierte sich deutlich im Studienverlauf. Erkrankten im ersten Halbjahr der Studie noch 18 % der Teilnehmer an einer Infektion mit einem CTC Schweregrad von ≥ 3 , verringerte sich der Anteil derer, die dieses unerwünschte Ereignis erlitten auf 12 % im zweiten Studienjahr und 5 % nach 24 Monaten und später. An einer Infektion als *schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis* erkrankten zu Studienbeginn 14 %. In den Monaten 7 - 12 trat eine Infektion als *schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis* bei 13 %, in den Monaten 13 - 18 bei 8 % und in den Monaten 19 - 24 bei 12 % der Studienteilnehmer auf. Zwei Jahre nach Studienbeginn und später erlitt noch ein Studienteilnehmer (5 %) eine Infektion als *schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis*.

Auch das unerwünschte Ereignis *jegliche Blutung* trat im ersten halben Jahr nach Studienbeginn häufiger auf als im weiteren Studienverlauf (41 % in den Monaten 1-6, 24 % in den Monaten 7 - 12, 33 % in den Monaten 13 - 18 und 34 % in den Monaten 19 - 24). Nach zwei Jahren und später traten Blutungen bei 23 % der Studienteilnehmer auf. *Schwere Blutungen* traten im gesamten Studienverlauf in einem ähnlichen Ausmaß auf. Hierbei schwankte der Anteil derer, die eine schwere Blutung erlitten zwischen 1 % im Zeitraum 7 - 12 Monate nach Studienbeginn und 9 % (zwei Teilnehmer) später als zwei Jahre nach Studienbeginn.

Generell sind die durch Ibrutinib verursachten Nebenwirkungen therapeutisch gut beherrschbar. Bei einem Vergleich der Nebenwirkungen von Ibrutinib vs. Temsirolimus verfügt Ibrutinib trotz einer längeren Behandlungsdauer (8,3 vs. 2,8 Monate) über das bessere Nebenwirkungsprofil. Über alle folgenden Nebenwirkungen hinweg erzielt Ibrutinib eine Überlegenheit in der Vermeidung von Nebenwirkungen gegenüber Temsirolimus: Thrombozytopenie 12 % vs. 52 %, Anämie 10 % vs. 11 %, Neutropenie 17 % vs. 22 %, Behandlungsabbruch wegen UE 13 % vs. 22 %.

Das im Vergleich zu Temsirolimus positive Nebenwirkungsprofil ist vor dem Hintergrund der zum Teil mehrfach vorbehandelten Patienten der Zulassungspopulation als positiv zu bewerten.

Subgruppen

Für die Endpunkte *Gesamtüberleben*, *Gesamtansprechrate*, *Ansprechdauer*, *Zeit bis zum Ansprechen*, *Progressionsfreies Überleben* und *Nebenwirkungen* wurden Subgruppenanalysen durchgeführt. Diese Endpunkte wurden getrennt nach Alter, Geschlecht, Bortezomib-Therapie, Ethnizität, Anzahl an Vortherapien, *simplified MIPI*, *Baseline ECOG PS*, fortgeschrittene Erkrankung zur *Baseline*, *Bulky Disease* (Tumormasse), blastoide Form in der Krankheitsgeschichte, refraktäre Erkrankung, vorherige *High Intensity Therapy*, vorherige Lenalidomid-Therapie und Region dargestellt.

Es ergaben sich in der Subgruppenanalyse einige signifikante Ergebnisse. Da diese signifikanten Ergebnisse jedoch nur in einzelnen Endpunkten und nicht über alle Endpunkte gleichmäßig auftraten, kann davon ausgegangen werden, dass die Gruppenzugehörigkeit keinen generellen Einfluss auf die Effekte der Therapie hat. Bei den Subgruppenanalysen ist zu beachten, dass sich die Unterschiede bei den Effekten in den Subgruppen aufgrund der einarmigen Studie nicht im Vergleich zu einer anderen Therapie ergeben haben.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Für Patienten, die an einem rezidierten oder refraktären Mantelzell-Lymphom erkrankt sind, stellt eine Behandlung mit Ibrutinib eine bedeutende Therapieoption dar. Die Therapie mit Ibrutinib ist gekennzeichnet durch eine therapeutisch relevante Verlängerung des Gesamtüberlebens und des Progressionsfreien Überlebens. Darüber hinaus werden hohe Ansprechraten erreicht, was eine Verlangsamung der Progredienz, der als unheilbar erscheinenden Erkrankung bedeutet und die Krankheitslast für den Patienten vermindert. Diese positiven Ergebnisse in Mortalität und Morbidität gehen mit einer gleichbleibenden oder verbesserten Bewertung der Lebensqualität und einem verträglichen Nebenwirkungsprofil einher, so dass eine Therapie mit Ibrutinib für sich genommen einen Zusatznutzen gegenüber den bestehenden Therapiealternativen darstellt.

Im Vergleich zu der einzigen explizit für das rezidierte und refraktäre MCL zugelassenen Therapie mit Temsirolimus führt Ibrutinib zu einer Verlängerung der Lebenserwartung. Dabei verdeutlichen die Daten aus klinischen Studien nahezu eine Verdopplung der Lebenserwartung. Darüber hinaus ist eine Therapie mit Ibrutinib im Gegensatz zur Therapie mit Temsirolimus mit weniger Nebenwirkungen verbunden. Aufgrund der Verlängerung der Lebenszeit und des besseren Nebenwirkungsprofils gegenüber Temsirolimus liegen eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens, bzw. eine moderate Verlängerung der Lebensdauer und eine bedeutsame Vermeidung von Nebenwirkungen vor. Demnach ist der Zusatznutzen angesichts der zugrundeliegenden Evidenz mit *nicht quantifizierbar mit der Mindestausprägung „beträchtlich“* zu bewerten. Die noch laufende vergleichende Studie PCI-32765MCL3001 wird diese Ergebnisse mit hoher Wahrscheinlichkeit bestätigen.

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 Kommission am 17.10.2014 vergeben wurde, als belegt. Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Ibrutinib (IMBRUVICA[®]) im Sinne des § 35a SGB V wird bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom aus der einarmigen klinischen Zulassungsstudie PCYC-1104-CA abgeleitet. 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 Studien operationalisiert werden. Entsprechend der Vorgaben zur Beurteilung des medizinischen Nutzens von Arzneimitteln, die zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen sind, erfolgt die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens auf der Basis der Zulassung und der ihr zugrunde liegenden Studie PCYC-1104-CA.

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 4-3: Übersicht der Kriterien für die Studienbewertung

Kriterium		Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
1	Patientenpopulation	erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL)	Patientenpopulation nicht dem Label entsprechend	Konsistenz mit Fachinformation [2]
2	Intervention	Ibrutinib-Therapie	Intervention abweichend	Zieltechnologie der Nutzenbewertung
3	Vergleichstherapie	nicht eingeschränkt	nicht anwendbar	gem. § 35a Abs. 1 Satz 10 Halbsatz 1 SGB V gilt der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt; Zulassungsstudie ohne Vergleichsarm (einarmig); Gewährleistung der Identifizierung der gesamten verfügbaren Evidenz
4	Endpunkt(e)^a	Mortalität Morbidität Lebensqualität Nebenwirkungen	Endpunkte, die zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder der Nebenwirkungen nicht verwendet werden können	Auswahl der Nutzendimensionen gem. § 5 Abs. 2 VerfO

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
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)
	für die Bewertung von weiteren Untersuchungen: nicht randomisierte, nicht vergleichende klinische Studien		nicht klinische Studien, <i>Case Reports</i> , Phase I-Studien
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)
	für die Bewertung von weiteren Untersuchungen: Vollpublikation oder Bericht verfügbar, der den Kriterien des TREND Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht		keine Primärpublikation, Review-Artikel, Abstract, Poster
<p>a: Operationalisierungen siehe Tabelle 4-32, Tabelle 4-34, Tabelle 4-39, Tabelle 4-42.</p> <p>b: Werden keine RCT identifiziert, wird auf die nächstbeste verfügbare Evidenz zurückgegriffen; das Kriterium Studientyp entfällt ggf..</p> <p>c: Studien, deren Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister publiziert wurden (z. B. clinicaltrials.gov) können ebenfalls berücksichtigt werden.</p>			

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 [3]. 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. 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 4-3 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 4-27) eingeschlossen.

Suche in Studienregistern

Die aus der Registersuche zusammen gestellten Feldeinträge wurden unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien aus Tabelle 4-3 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 *rezidiviertes oder refraktäres Mantelzell-Lymphom* 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 *rezidiviertes oder refraktäres Mantelzell-Lymphom* 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 *rezidiviertes oder refraktäres Mantelzell-Lymphom* 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 *rezidiviertes oder refraktäres Mantelzell-Lymphom* oder eine Teilindikation und die beschriebene Intervention *Ibrutinib* schließen lassen.

Bei Unklarheiten wurde der Gesamteintrag gesichtet und dann über Ein- oder Ausschluss 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-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

Die Bewertung der eingeschlossenen Studien erfolgte auf Studien- und Endpunktebene.

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Methodologisch ist eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene nicht möglich, da es sich bei PCYC-1104-CA um eine nicht vergleichende Studie 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.

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.

Die Informationen der eingeschlossenen Studie wurden anhand der Items 2 bis 22 des TREND-Statements 2004 [4] in Anhang 4-E beschrieben. Dazu wurden Angaben zum genauen Studienziel, Methodik (Design, Probanden, Interventionen, Zielkriterien, Fallzahl, Verblindung, Statistische Methoden) und Resultaten (Patientenfluss, Anzahl Studienteilnehmer, Aufnahme/Rekrutierung) gemacht. Die Methodik der eingeschlossenen Studie, die Interventionen sowie die Charakteristika der Studienpopulationen wurden in Tabelle 4-28, Tabelle 4-29 und Tabelle 4-30 dargestellt.

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

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

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

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-1104-CA werden folgende *Baseline*-Patientencharakteristika dargestellt:

- Alter
- Geschlecht
- ECOG PS
- Vortherapien
- Art der Vortherapie
- *simplified Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index (MIPI)*
- Tumor-Masse
- mind. einen Knoten ≥ 5 cm
- refraktäre Erkrankung
- fortgeschrittene Erkrankung

Patientenrelevante Endpunkte

Folgende patientenrelevanten Endpunkte wurden berücksichtigt.

Mortalität

Die Gesamtüberlebenszeit gilt als harter, patientenrelevanter Endpunkt.

Morbidität

Die Morbidität wird operationalisiert durch *a priori* definierte Endpunkte zum Progressionsfreien Überleben, Ansprechen und zu krankheitsbezogenen Symptomen.

Validierung

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

Endpunkte, zu denen Ergebnisse dargestellt werden

Die Morbidität wurde anhand der folgenden Effektparameter operationalisiert:

- Gesamtansprechrates (primärer Endpunkt)
 - Definiert als das komplette oder partielle Ansprechen (CR oder PR), beurteilt anhand der *IWG Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma* [5].
- Ansprechen
 - Die Zeit bis zum Ansprechen und die Ansprehdauer wurden ebenfalls gemäß der *IWG Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma* [5] festgelegt.
- Progressionsfreies Überleben
 - Definiert als die Zeitspanne von Therapiebeginn bis Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache. Eine Progression der Erkrankung wurde gemäß der *IWG Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma* definiert [5].

Patientenrelevanz der erhobenen Endpunkte zur Morbidität

Bei der Gesamtansprechrates handelt es sich um den primären klinischen Endpunkt der Studie PCYC-1104-CA. Das Ansprechen wird nach den *IWG Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma* [5] erhoben. Dieses validierte und in dieser Indikation etablierte Instrument bemisst anhand von Laborparametern bzw. klinischen Parametern das klinische Ansprechen der Zielerkrankung 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 somit das Ausmaß des Ansprechens dabei 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, so dass das Ausmaß des Ansprechens für den Patienten mit einer verminderten oder vermehrten Krankheitslast einhergeht. Insgesamt ist das Ausmaß des Ansprechens somit als patientenrelevant anzusehen [6].

Lebensqualität

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

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

Als die Lebensqualität operationalisierenden klinischen Effektparameter wurde die allgemeine Lebensqualität gemessen anhand des EORTC QLQ-C30-Fragebogens.

EORTC QLQ-C30

Der EORTC QLQ-C30 ist ein mehrdimensionales, spezifisch für Krebserkrankungen entwickeltes Instrument zur Messung der Lebensqualität. 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. [7]

Validierung

In der zugrundeliegenden Validierungsstudie wurde für den EORTC QLQ-C30 bei der Beantwortung fast aller Items eine Übereinstimmung zwischen Studiendurchführenden und Patienten beobachtet [8]. 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 [9]. 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 [8]. Damit sind die Werte dieser Validierungsstudie als *hoch* einzuschätzen. Dies unterstreicht die Validität des EORTC QLQ-C30 [8]. Die *Test-Retest*-Reliabilität des EORTC QLQ-C30 wurde in einer norwegischen Studie nachgewiesen [10].

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* zum Zyklus 10 und Zyklus 22 (Studienende), im Vergleich zur *Baseline*.

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 zur Verträglichkeit wurden nach den NCI CTCAE-Kriterien und somit gemäß internationaler Standards erfasst und sind daher validiert.

Endpunkte zu denen Ergebnisse dargestellt werden

Die Nebenwirkungen wurden anhand der folgenden Variablen operationalisiert:

- Übersicht über unerwünschte Ereignisse
 - jegliches unerwünschtes Ereignis
 - jegliches schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
 - unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten
 - unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten
 - jegliches unerwünschtes Ereignis \geq CTC-Grad 3

- unerwünschte Ereignisse \geq CTC-Grad 3 mit einer Häufigkeit \geq 5 %
 - Neutropenie
 - Thrombozytopenie
 - Anämie
 - Pneumonie
 - Bauchschmerzen
 - Vorhofflimmern
 - Diarrhoe
- schwerwiegende unerwünschte Ereignisse \geq CTC-Grad 3 mit einer Häufigkeit \geq 5 %
 - Pneumonie
 - Vorhofflimmern
 - Harnwegsinfektionen
- unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse
 - schwere Blutung

Die Häufigkeit aller unerwünschten Ereignisse, die unter der Behandlung aufgetreten sind, wurden für jede Behandlungsgruppe separat mittels *Preferred Term* (MedDRA Version 15.1) dargestellt

Patientenrelevanz der erhobenen Endpunkte zu 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 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.

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

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.

Der Bewertung liegt nur eine nichtrandomisierte, einarmige 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.

Für die Studie PCYC-1104-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 Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

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

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

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

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

Um mögliche Unterschiede im Therapieeffekt in Subgruppen zu überprüfen, wurden die Ergebnisse der Studie PCYC-1104-CA hinsichtlich potenzieller Effektmodifikation untersucht. Hierzu wurden alle im Studienprotokoll präspezifizierten Subgruppenanalysen überprüft:

- Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
- Bortezomib-naive vs. Vortherapie mit Bortezomib
- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Ethnizität (Kaukasier vs. nicht-Kaukasier)
- Anzahl an Vortherapien (< 3 vs. ≥ 3)
- *simplified* MIPI (geringes Risiko [0-3] vs. mittleres Risiko [4-5]; vs. hohes Risiko [6-11])
- *Baseline* ECOG PS (0 vs. 1 vs. 2)
- fortgeschrittene Erkrankung zur *Baseline* (ja vs. nein)
- Tumor-Masse (größter Durchmesser) (≥ 5 cm vs. ≥ 10 cm)
- blastoide Form in der Krankheitsgeschichte (ja vs. nein)
- refraktäre Erkrankung (ja vs. nein)
- vorherige *High Intensity Therapy* (Stammzelltransplantation, Hyper-CVAD-Therapie oder Hyper-CVAD beinhaltende Therapie) (ja vs. nein)
- vorherige Lenalidomid-Therapie (ja vs. nein)
- Region (US vs. Europe)

Die Trennpunkte wurden entsprechend der Definition im SAP gewählt. Da es sich in der hier vorliegenden Studie um eine einarmige Studie handelt und keine Kontrollgruppe vorhanden ist, ist es nicht möglich, eventuelle Effektmodifikatoren nachzuweisen. Es kann lediglich überprüft werden, ob die Zugehörigkeit zu einer bestimmten Subgruppe einen Einfluss auf die Wirksamkeit der Therapie oder das Auftreten von Nebenwirkungen hat. Hierfür wurde für den Wirksamkeitsendpunkte ein *Wald Chi-Quadrat-Test* und für den Endpunkt *Nebenwirkungen* eine logistische Regression durchgeführt. Einzelne signifikante Ergebnisse wurden als nicht bemerkenswert angesehen, sofern sie sich nicht in mehreren Endpunkten wiederholten.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d.h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analyseverfahren 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.

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

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

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

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.

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 4-4: 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
PCI-32765MCL3001	nein	ja	laufend	ereignisgesteuert	a) Ibrutinib b) Temsirolimus

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

Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
PCI-32765MCL3001	Die Studie ist „laufend“. Es sind keine Zwischenergebnisse verfügbar.

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

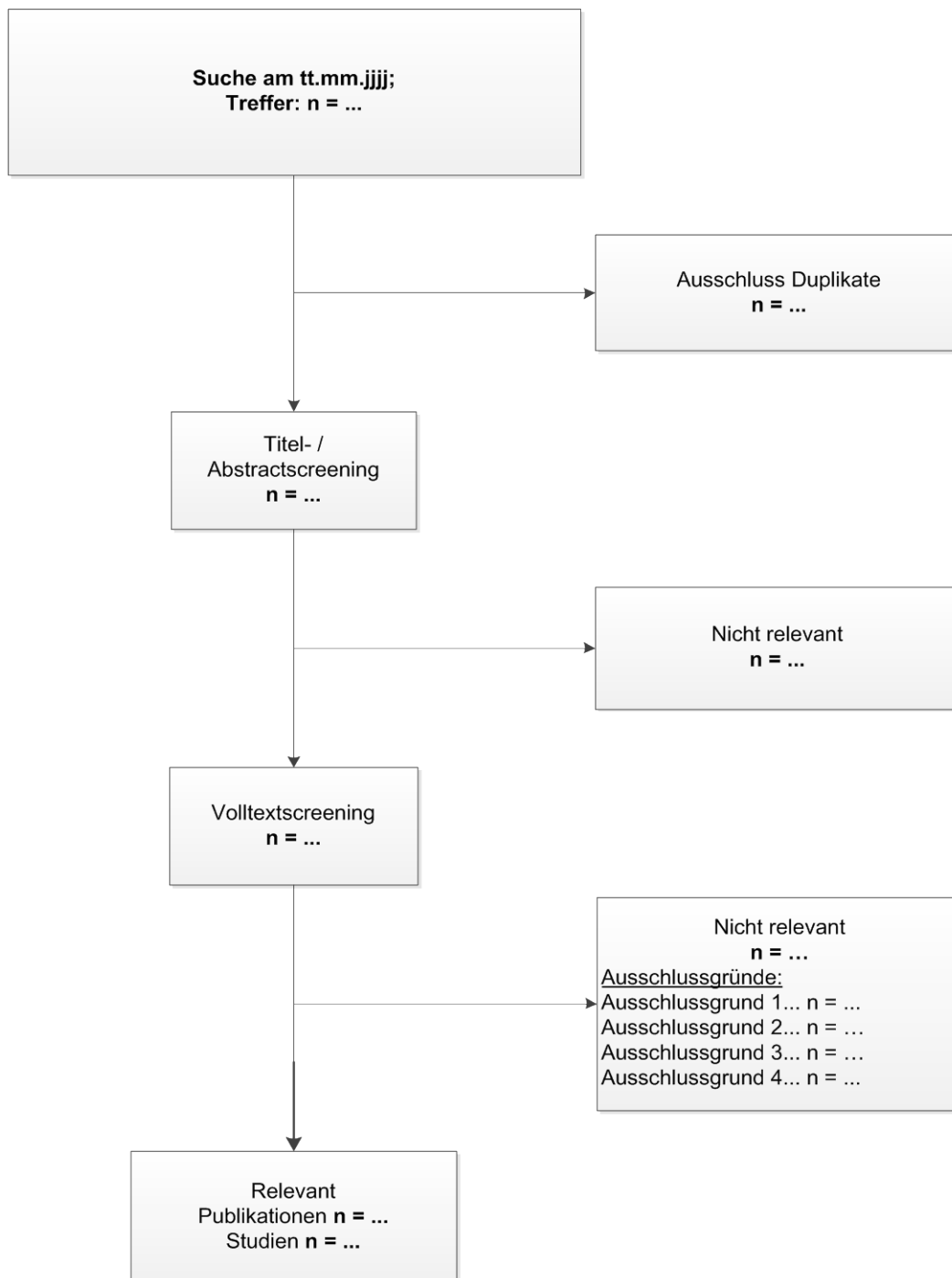


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

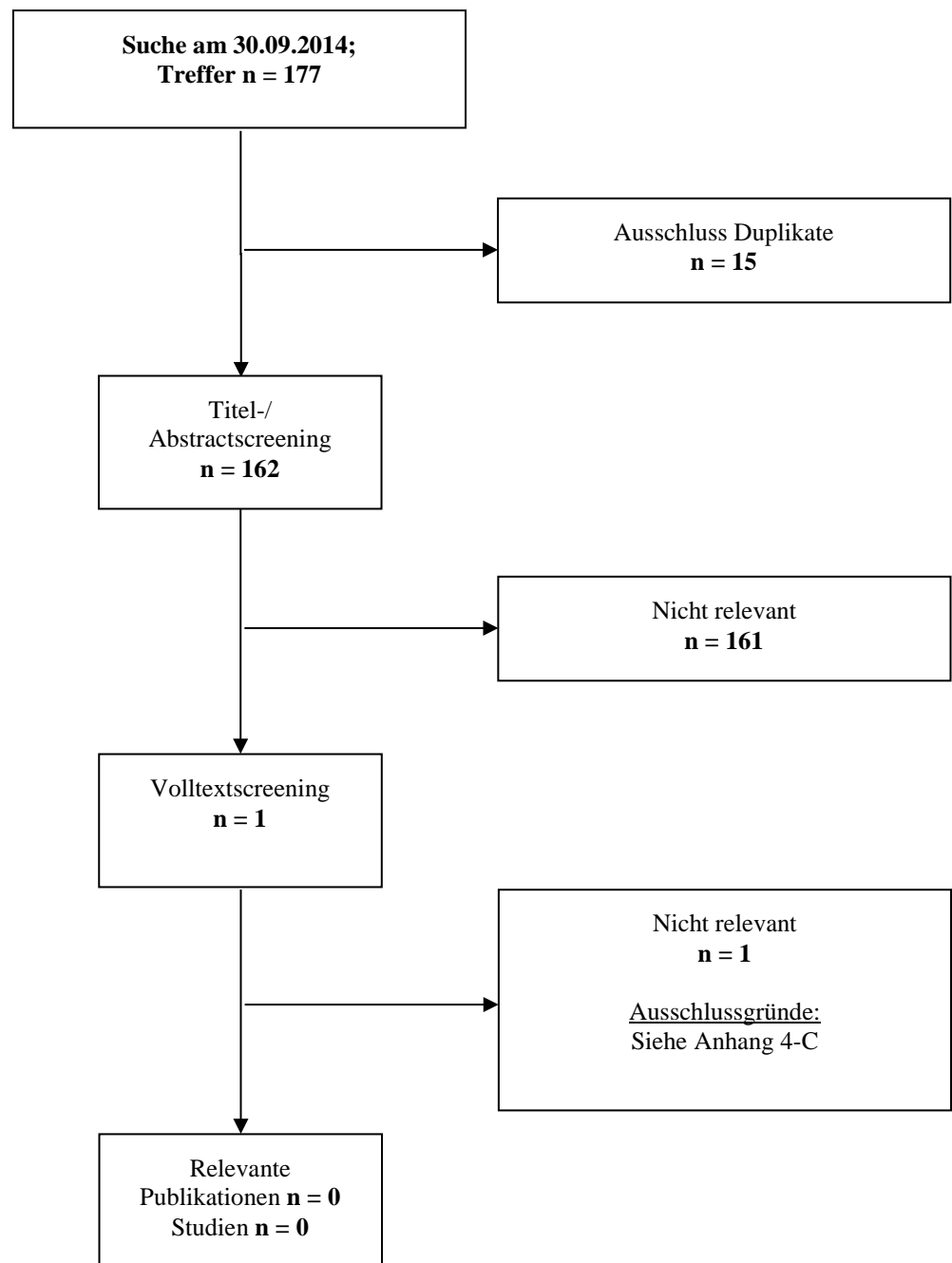


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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 4-4) 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 4-6: 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)
PCI-32765MCL3001	clinicaltrials.gov NCT01646021 [11] Clinicaltrialsregister.eu EudraCT 2012-000601-74 [12] ICTRP EudraCT 2012-000601-74 [13]	ja	ja	laufend

a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 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 4-7: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
Placebokontrolliert						
nicht zutreffend						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
nicht zutreffend						
<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>						

Nicht zutreffend.

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.

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

Tabelle 4-8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
	<RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	<relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>		<ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>		
nicht zutreffend						

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

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
nicht zutreffend			

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

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w /m (%)	<i>ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, weitere Basisdaten projektabhängig</i>
nicht zutreffend				

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.

Nicht zutreffend.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-11: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs- sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
nicht zutreffend							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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 4-12: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
nicht zutreffend					

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 4-13: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
nicht zutreffend	

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

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

Tabelle 4-14: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> 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
nicht zutreffend						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-15: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
nicht zutreffend	

Nicht zutreffend.

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.

Nicht zutreffend.

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

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

Nicht zutreffend.

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.

Nicht zutreffend.

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 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	Nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

Tabelle 4-17: 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 4-18: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-19: 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 4-20: 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

- 1. Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- 2. Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- 3. Studien aus der Suche in Studienregistern*
- 4. Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-21: 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 4-22: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-23: 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.

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

- 1. Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- 2. Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- 3. Studien aus der Suche in Studienregistern*
- 4. 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 4-24: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
PCYC-1104-CA	ja	ja	abgeschlossen	ereignisgesteuert	Ibrutinib (einarmig)
PCI-32765CAN3001	nein	ja	laufend	ereignisgesteuert	Ibrutinib (einarmig)
PCI-32765MCL2001	nein	ja	laufend	ereignisgesteuert	Ibrutinib (einarmig)
PCI-32765MCL2002	nein	ja	laufend	ereignisgesteuert	Ibrutinib (einarmig)
PCI-32765MCL4001	nein	ja	laufend	ereignisgesteuert	Ibrutinib (einarmig)

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

Tabelle 4-25: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
PCI-32765CAN3001	Die Studie ist „laufend“. Es sind keine Zwischenergebnisse verfügbar. Die Studie ist keine Zulassungsstudie.
PCI-32765MCL2001	Die Studie ist „laufend“. Es sind keine Zwischenergebnisse verfügbar. Die Studie ist keine Zulassungsstudie.
PCI-32765MCL2002	Die Studie ist „laufend“. Es sind keine Zwischenergebnisse verfügbar. Die Studie ist keine Zulassungsstudie.
PCI-32765MCL4001	Die Studie ist „laufend“. Es sind keine Zwischenergebnisse verfügbar. Die Studie ist keine Zulassungsstudie.

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.

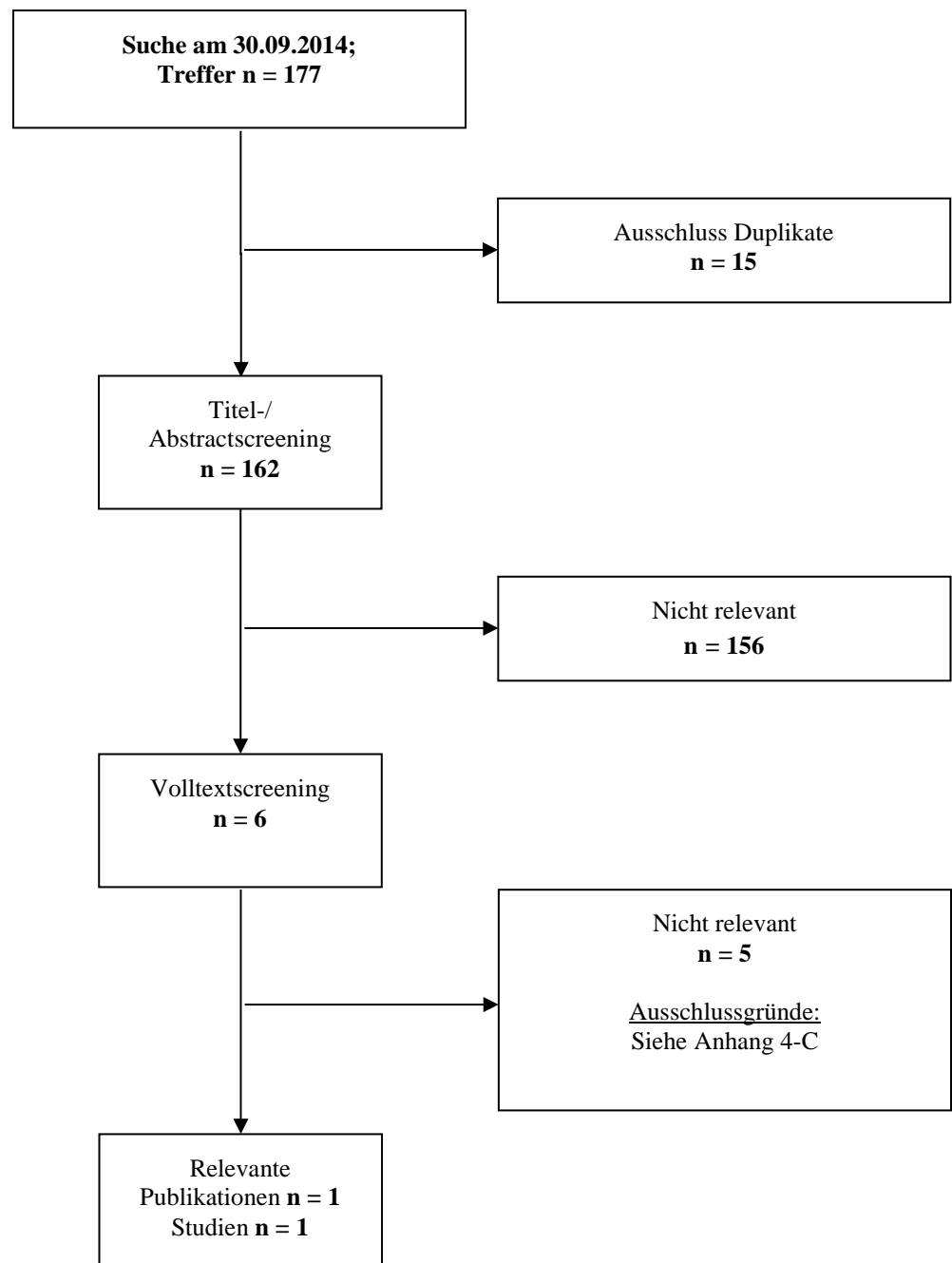


Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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 4-4) 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 4-26: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern - weitere Untersuchungen 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-1104-CA	clinicaltrials.gov NCT01236391 [14] Clinicaltrialsregister.eu EudraCT 2010-022939-11 [15] ICTRP NCT01236391, EUCTR2010-022939 [16, 17]	ja	ja	abgeschlossen
PCI-32765CAN3001	clinicaltrials.gov NCT01804686 [18] Clinicaltrialsregister.eu EudraCT 2012-004225-24 [19] PharmNet.Bund EudraCT 2012-004225-24 [20]	ja	nein	laufend
PCI-32765MCL2001	clinicaltrials.gov NCT01599949 [21] Clinicaltrialsregister.eu EudraCT 2012-000711-88 [22] ICTRP NCT01599949 [23]	ja	nein	laufend
PCI-32765MCL2002	clinicaltrials.gov NCT02169180 [24] ICTRP NCT02169180 [25]	ja	nein	laufend

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)
PCI-32765MCL4001	clinicaltrials.gov NCT01833039 [26] ICTRP NCT01833039 [27]	ja	nein	laufend

a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 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 Dokuments 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 4-27: Studienpool - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
nicht zutreffend						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
nicht zutreffend						
einarmig						
PCYC-1104-CA	ja	ja	nein	ja [28]	ja clinicaltrials.gov NCT01236391 [14] Clinicaltrialsregister.eu EudraCT 2010-022939-11 [15] ICTRP NCT01236391, EUCTR2010-022939 [16, 17]	ja [29]
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 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>						

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.

Tabelle 4-28: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien - weitere Untersuchungen 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-1104- CA	einarmige, nichtrandomisierte, offene, multizentrische Zulassungsstudie, Phase II	Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL) und welche mind. eine-fünf Vortherapien erhalten haben, ECOG PS ≤ 2	Ibrutinib 560 mg einmal täglich oral (n = 115)	ereignisgesteuert, <i>Follow up:</i> Bei Studienabbruch aufgrund von Krankheitsprogression im 3-Monats- Rhythmus oder bis zum Tod, Widerruf der Einwilligung, <i>Lost to follow up</i> oder bis zum Ende der Studie	Europa (Deutschland, Polen, Vereinigtes Königreich), USA 02/2011 – 3/2014 (<i>Database lock</i> für finale Analyse). Letzter Besuch des letzten Patienten 17 Januar 2014)	<u>primärer Endpunkt:</u> Gesamtansprechrate <u>sekundäre Endpunkte:</u> Gesamtüberleben, EORTC QLQ-30, Ansprechdauer, Zeit bis zum Ansprechen, Progressionsfreies Überleben, Nebenwirkungen

Tabelle 4-29: Charakterisierung der Interventionen - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Intervention	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
PCYC-1104-CA	Ibrutinib (p. o.): 560 mg/qd ab d 1-28 eines 28 d-Zyklus	-
d: Tag, mg: Milligramm; p. o.: Per os (oral); qd: Quaque die (jeden Tag); Wo.: Woche		

Tabelle 4-30: Charakterisierung der Studienpopulationen - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	n	Alter (Jahre) Median (Range)	Geschlecht w /m (%)	ECOG PS ^c	Vortherapien n (%)	Art der Vortherapie n (%)	MIPI ^d n (%)	Bulky Disease (Tumormasse) > 10 cm ^e n (%)	mind. einen Knoten ≥ 5 cm n (%)	refraktäre Erkrankung ^f n (%)	fortgeschrittene Erkrankung ^g n (%)
PCYC-1104 Gesamtpopulation ^{a,b}	111	68 (40-84)	26 / 85 (23 / 77)	0 oder 1: 99 (89) 2: 11 (10) > 2: 1 (1)	Median: 3 Spannweite: 1-5 ≥ 3: 61 (55)	Hyper-CVAD: 33 (30) Stammzelltransplantation: 12 (11) Lenalidomid: 27 (24) Rituximab/Rituximab beinhaltendes Regime: 99 (89)	niedriges Risiko: 15 (14) mittleres Risiko: 42 (38) Hochrisiko: 54 (49)	9 (8)	43 (39)	50 (45)	80 (72)

a: Anteile ergeben durch Runden ggf. nicht 100 %.
 b: Vier der aufgenommenen Patienten erhielten aufgrund von Untersucher-Entscheidung keine Ibrutinib-Behandlung.
 c: Die Scores der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status (PS)-Bewertung reichen von 0 bis 5; 0 indiziert asymptotische Erkrankung, 1 – symptomatisch, aber ambulant, 2 – symptomatisch und weniger als den halben Tag im Bett; ein Score von mehr als 2 indiziert nur begrenzt die Möglichkeit, für sich selbst zu sorgen und der Patient verbringt mehr als die Hälfte des Tages im Bett.
 d: Der *simplified Mantle-Cell Lymphoma International Prognostic Index* (MIPI) wurde aus folgenden vier Prognosefaktoren abgeleitet: Alter, ECOG PS, Laktatdehydrogenaselevel und Anzahl der weißen Blutkörperchen bei *Baseline*. Der Score teilt die Patienten in Gruppen mit niedriger (Score 0-3), mittlerer (Score 4 oder 5) oder hoher (Score 6-11) Risikobehaftung.
 e: *Bulky Disease* (Tumormasse) ist definiert als Tumor mit einem Durchmesser von mind. 10 cm.
 f: Refraktäre Erkrankung ist definiert durch das Fehlen mindestens der partiellen Response auf die letzte Therapie vor Studieneinschluss.
 g: Fortgeschrittene Erkrankung ist definiert als Erkrankung, die das Knochenmark, die extranodalen Stellen oder beide betrifft.
 Hyper-CVAD: Hyperfraktioniertes Cyclophosphamid, Vincristin, Doxorubicin und Dexamethason
 Quelle: [29]

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-1104 handelt es sich um eine einarmige, nicht randomisierte und nicht kontrollierte Phase II-Studie mit Ibrutinib bei erwachsenen Patienten über 18 Jahre mit rezidiviertem oder refraktärem MCL, die mindestens eine Vortherapie erhalten hatten. Im Median hatten die Patienten dabei drei Vortherapien erhalten. Der *ECOG Performance*-Status der Studienteilnehmer lag größtenteils zwischen 0 und 2.

Intervention: Es wurde 560 mg Ibrutinib oral einmal täglich gegeben, über eine Zykluslänge von 28 Tagen.

Dauer der Studie: Die Behandlung mit Ibrutinib wurde bis zur Krankheitsprogression fortgeführt. 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* oder bis zum Ende der Studie).

Analysezeitraum: Die vorliegenden Ergebnisse beziehen sich auf Daten die bis zum 17.01.2014 erhoben wurden (*Date of Clinical Cut off for Primary Analysis*). Die vollständige Extraktion der Datenbank war am 03.03.2014 abgeschlossen.

Endpunkte: Der primäre Endpunkt war die Gesamtansprechrates (ORR). Als sekundäre Endpunkte wurden das Gesamtüberleben, die Ansprechdauer, die Zeit bis zum Ansprechen, das Progressionsfreie Überleben und die Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30-Fragebogens erhoben. Zudem wurden zur Untersuchung der Nebenwirkungen die während der Studie aufgetretenen unerwünschten Ereignisse dokumentiert und ausgewertet.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext:

Die Studie wurde in Studienzentren in Deutschland, Polen, den USA und dem Vereinigten Königreich durchgeführt.

Die unterschiedlichen Behandlungseffekte in den Regionen Europe und USA sind mit hoher Wahrscheinlichkeit auf eine unterschiedliche Verteilung von demographischen Risikofaktoren bei den Patienten in den Regionen zurückzuführen.

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 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-31: Verzerrungspotenzial auf Studienebene - weitere Untersuchungen 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-1104-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-1104-CA um eine nicht vergleichende Studie 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 4-32: Operationalisierung von Mortalität - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung
PCYC-1104-CA	<u>Gesamtüberleben</u> : Zeitspanne zwischen dem Tag der Gabe der ersten Dosis bis zum Eintritt des Todes, unabhängig vom Grund des Versterbens. Zensiert wurde zum letzten Datum an dem der Studienteilnehmer noch dokumentiert nicht verstorben war.

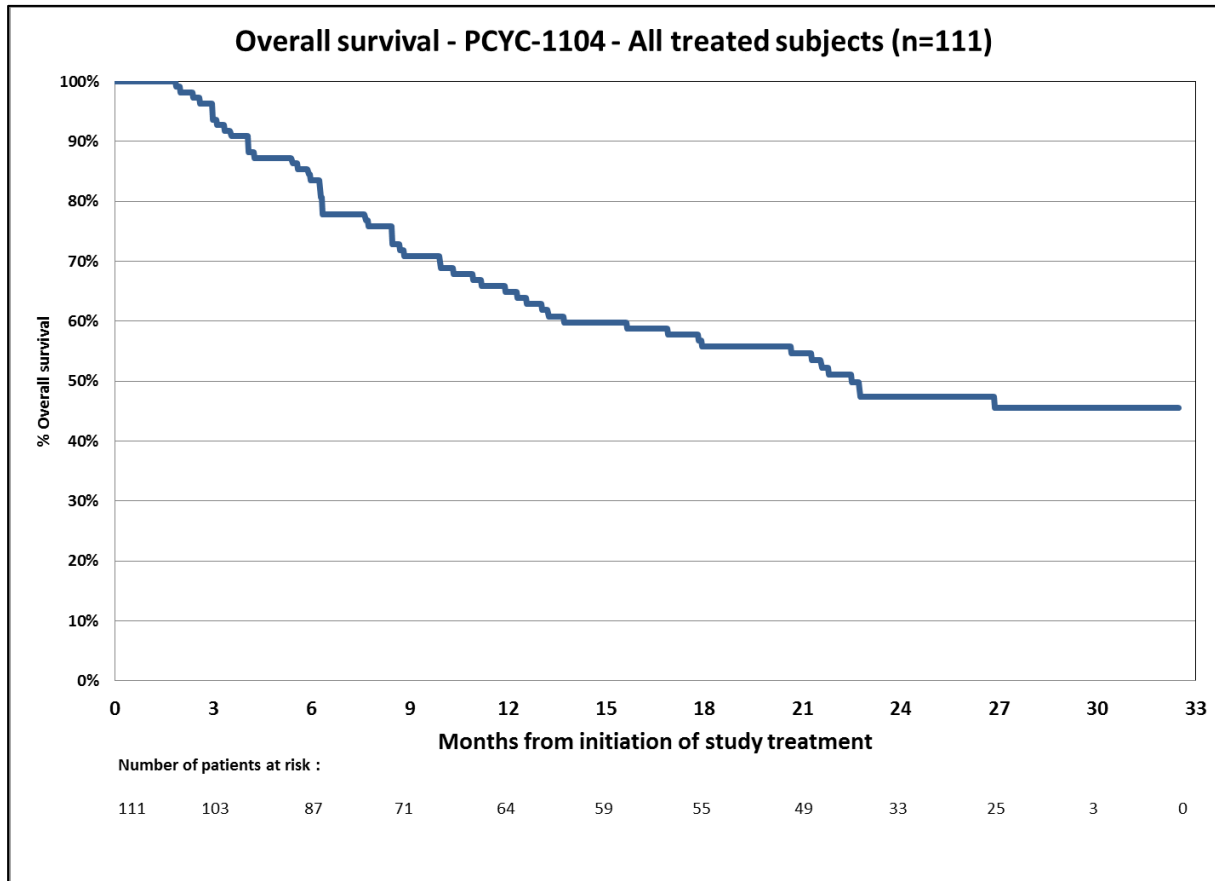
Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien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

Methodologisch ist eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene nicht möglich, da es sich bei PCYC-1104-CA um eine nicht vergleichende Studie 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 4-33: Ergebnisse für Gesamtüberleben, aus der Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie PCYC-1104-CA	n (All Treated- Population)	n (%) (Verstorbene)	Gesamtüberleben		
			Monate, median	95 %-KI	Rate nach 24 Monaten (95 %-KI)
Gesamtpopulation	111	54 (48,6)	22,5	13,7-n. e.	47,3 % (37,1 - 56,8)
n. e.: Nicht erreicht Quelle: [30] Table 9					



Quelle: [30] Figure 2

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben wurde mittels der Kaplan-Meier-Methodik nach einer medianen Studiendauer von 26,7 Monaten ermittelt. Zum Zeitpunkt der Analyse wurde für das Gesamtüberleben eine mediane Zeit von 22,5 Monaten berechnet (Gesamtpopulation: 95 %-KI: 13,7 - n. e.). In der Gesamtpopulation sind 48,6 % (n = 54) der Studienteilnehmer in diesem Zeitraum verstorben. Nach 24 Monaten betrug die Überlebensrate in der Gesamtpopulation 47,3 % (95 %-KI: 37,1 - 56,8).

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 4-34: Operationalisierung von Morbidität - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung
PCYC-1104-CA	<p><u>Gesamtansprechrates</u>: Komplettes oder partielles Ansprechen (CR oder PR); Beurteilung gemäß der IWG <i>Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma</i> [5]^a:</p> <p>CR: <u>Lymphknoten</u>: a) FDG-avid oder PET-positiv vor der Behandlung; Masse jeglicher Größe zugelassen, solange PET-negativ 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 $\geq 50\%$ a) FDG-avid oder PET-positiv vor der Behandlung; ≥ 1 PET-positiv von vorher betroffenen Regionen 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 b) Variierendes FDG-avid oder PET-negativ, Keine Veränderungen in der Größe vorheriger Läsionen über CT</p> <p><u>Ansprechdauer</u>: Zeitspanne zwischen dem ersten dokumentierten Ansprechen bis zur ersten dokumentierten Krankheitsprogression oder bis zum Eintritt des Todes (Ereignis), von Studienteilnehmern mit CR oder PR. Zensiert wurden Studienteilnehmer, welche nach dem Beginn einer weiteren Therapie ein Ereignis erlitten, die zum klinischen <i>Cut off</i> nicht progredient waren oder der Status unbekannt war. Zensiert wurde zum letzten Tumor-Assessment (während oder vor dem Beginn einer weiteren Therapie oder zum klinischen <i>Cut off</i>).</p> <p><u>Zeit bis zum Ansprechen</u>: Zeitspanne zwischen dem Tag der Gabe der ersten Dosis bis zum ersten (initial) oder bis zum besten dokumentierten Ansprechen, von Studienteilnehmern mit einer CR oder PR.</p> <p><u>Progressionsfreies Überleben</u>: Zeitspanne zwischen dem Tag der Gabe der ersten Dosis bis zur Krankheitsprogression oder zum Eintritt des Todes (Ereignis). Zensiert wurden Studienteilnehmer, welche erst nach dem Beginn einer weiteren Therapie ein Ereignis erlitten, die zum klinischen <i>Cut off</i> nicht progredient waren oder der Status unbekannt war. Zensiert wurde zum letzten Tumor-Assessment (während oder vor dem Beginn einer weiteren Therapie oder zum klinischen <i>Cut off</i>). Studienteilnehmer ohne ein <i>post-Baseline</i> Assessment wurden am Tag 1 zensiert. Beurteilung gemäß der IWG <i>Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma</i> [5]:</p> <p>Rezidierte Erkrankung <u>Lymphknoten</u>: neue Manifestation $> 1,5$ cm in jeglicher Axis, $\geq 50\%$ Zunahme des SPD bei ≥ 1 Knoten, oder $\geq 50\%$ Zunahme des längsten Durchmesser eines vorherigen Knoten > 1 cm</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>oder PD: der kürzesten Axis; PET positive Manifestation (über FDG-avid 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>a: Die Beurteilung erfolgte sowohl durch Prüfarzte als auch durch eine unabhängige Prüfkommision (IRC). CR: <i>Complete Response</i> (komplettes Ansprechen); CT: Computertomographie; FDG: Fluorodesoxyglucose (¹⁸F); PET: Positronenemissionstomografie; SD: <i>Stable Disease</i> (stabile Erkrankung); SPD: <i>Sum of the Product of the Diameters</i> (Summe der Produkte der beiden größten senkrecht aufeinander stehenden Durchmesser); PD: <i>progression disease</i> (Krankheitsprogression); PR: <i>Partial Response</i> (partiell Ansprechen)</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, Ansprechdauer, Zeit bis zum Ansprechen und Progressionsfreies Überleben wird zusammenfassend beschrieben, da die Bewertung dieser Response-Endpunkte auf Basis der gleichen Erhebungs-Kriterien 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-1104-CA um eine nicht vergleichende Studie 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 4-35: Ergebnisse für Gesamtansprechrates, aus der Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie PCYC-1104-CA	n (All Treated- Population)	Gesamtansprechrates			
		Prüfarzt		IRC	
		n (%)	95 %-KI	n (%)	95 %-KI
Gesamtpopulation	111	74 (66,7)	57,1 - 75,3	76 (68,5)	59,0 - 77,0

IRC: *Independent Review Committee*
Quelle: [30] Table 3, Table 4

Die Analyse der Prüfarzt-erhobenen Daten des primären Endpunktes *Gesamtansprechrates* zeigte für die Gesamtstudienpopulation eine komplette oder partielle Ansprechrates von 66,7 % (95 %-KI: 57,1 - 75,3). Diese Ergebnisse wurden durch eine explorative, IRC-beurteilte Auswertung bestätigt: 68,5 % (95 %-KI: 59,0 - 77,0).

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 4-36: Ergebnisse für Ansprechdauer, aus der Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie PCYC-1104-CA	n (All Treated Population)	Ansprechdauer			
		Bewertung durch Prüfarzt		Bewertung durch IRC	
		Monate, median	95 %-KI	Monate, median	95 %-KI
Gesamtpopulation	111	17,5	14,9 - n. e.	17,5	12,1 - 25,8

IRC: Independent Review Committee; n. e.: Nicht erreicht
Quelle: [30] Table 5

Nach einer medianen Studiendauer von 26,7 Monaten wurde zum Zeitpunkt der Analyse durch Prüfarzte in der gesamten Studienpopulation eine mediane Ansprechdauer von 17,5 Monaten beobachtet (95 %-KI: 14,9 - n. e.). Dieses Ergebnis wurde durch ein Independent Review Committee bestätigt (95 %-KI: 12,1 - 25,8).

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 4-37: Ergebnisse für Zeit bis zum initialen/besten Ansprechen, aus der Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie PCYC-1104-CA	n (All Treated- Population)	Zeit bis zum initialen Ansprechen		Zeit bis zum besten Ansprechen	
		Monate, median	95 %-KI	Monate, median	95 %-KI
Gesamtpopulation	111	1,869	1,836-1,869	1,869	1,869-2,361

Quelle: [30] Table 7

Die Zeit bis zum Ansprechen wurde für alle Studienteilnehmer berechnet, welche auf die Therapie angesprochen haben (CR oder PR). In der Gesamtstudienpopulation betrug die mediane Zeit bis zum initialen sowie bis zum besten Ansprechen 1,87 Monate (95 %-KI: 1,836 - 1,869 bzw. 1,869 - 2,361).

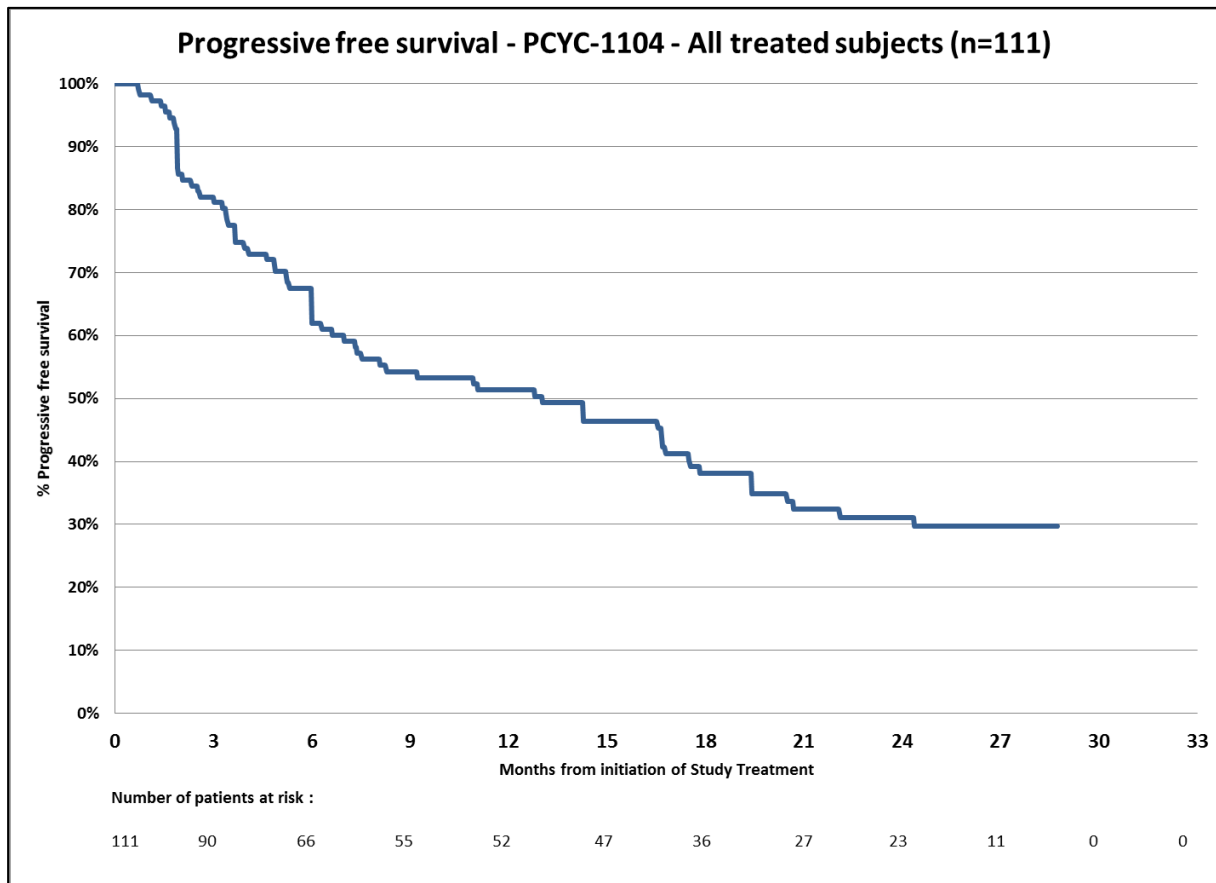
Progressionsfreies Überleben

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 4-38: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben, aus der Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Prüfärztergebnisse)

Studie PCYC-1104-CA	n (All Treated- Population)	Progressionsfreies Überleben	
		Monate, median	95 %-KI
Gesamtpopulation	111	13,0	7,00 - 17,5

Quelle: [30] Table 7



Quelle: [30] Figure 1

Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für Progressionsfreies Überleben

Das Progressionsfreie Überleben wurde mittels der Kaplan-Meier-Methodik anhand von Prüfarztergebnissen nach einer medianen Studiendauer von 26,7 Monaten berechnet. Im Median wurde dabei in der Gesamtstudienpopulation ein Progressionsfreies Überleben von 13,0 Monaten (95 %-KI: 7,00 - 17,5) erreicht.

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 Lebensqualität – 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 4-39: Operationalisierung von Lebensqualität - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung
PCYC-1104-CA	<p><u>EORTC QLQ-C30</u>:30 Fragen, aufgeteilt auf</p> <ul style="list-style-type: none"> • 5 funktionale Skalen (physische Funktion, Rollenfunktion, emotionales Befinden, soziale Funktion, kognitive Funktion) • 1 globale Skala (Allgemeiner Gesundheitszustand) • 3 multi-Item Symptomskalen (Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerz) • 6 single-Item Symptomskalen (Dyspnoe, Insomnie, Appetitlosigkeit, Obstipation, Diarrhoe, Finanzielle Schwierigkeiten)

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-1104-CA um eine nicht vergleichende Studie handelt.

Die Compliance für die Beantwortung der Fragebögen ist definiert als die Anzahl von Patientenfragebögen mit mindestens 50 % beantworteter Items zu einem jeweiligen Erhebungszeitpunkt, geteilt durch die Anzahl der noch in der Studie befindlichen Studienteilnehmer („Rücklaufquote“). Die Compliance ist ein wichtiges Maß um die Aussagekraft der Ergebnisse in den Studienarmen zu bewerten. Die Compliance bzgl. der Lebensqualität in ist in PCYC-1104-CA Tabelle 4-40 dargestellt.

Tabelle 4-40: Compliance bei der Lebensqualitätserhebung

Studie	Zyklus	noch in der Studie verbleibende Anzahl Studienteilnehmer	EORT QLQ-C30 Compliance, n (%)
PCYC-1104-CA	Baseline	111	100 (90,1)
	10	54	51 (94,4)
	22	7	6 (85,7)

Quelle: [28] TPRO01

Die Compliance war über alle Zyklen hoch und lag mit einer Ausnahme (Zyklus 19: 79,2 %) durchgehend über 80 %.

Die Ergebnisse zur Lebensqualität sind aufgrund der hohen Compliance aussagekräftig. Zu beachten ist hierbei, dass die Gesamtzahl der in der Studie verbleibenden Patienten aufgrund der auftretenden Progressionen und dem damit verbundenen Studienende im Studienverlauf sinkt.

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 4-41: Ergebnisse EORTC QLQ-C30, aus Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel^a

Studie PCYC-1104-CA	EORTC QLQ-C30			
	Wert zum Base Mean	Wert zum Zyklus (MW, ±STD)	Anzahl analysierter Studienteilnehmer	Veränderung (MW, ±STD)
Zyklus 10				
allgemeiner Gesundheitszustand	78,0	75,3 20,5	51	-3,5 21,7
Rollenfunktion	81,3	83,7 27,8	51	1,4 32,2
emotionale Funktion	82,8	82,5 19,9	51	-0,5 18,9
physische Funktion	86,3	85,1 18,9	51	-1,5 20,0
kognitive Funktion	85,1	84,0 20,8	51	-1,4 16,4
soziale Funktion	81,9	85,9 18,4	51	4,2 20,8
Fatigue	20,7	24,0 22,0	51	4,1 23,0

Studie PCYC-1104-CA	EORTC QLQ-C30			
	Wert zum Base Mean	Wert zum Zyklus (MW, ±STD)	Anzahl analysierter Studienteilnehmer	Veränderung (MW, ±STD)
Übelkeit und Erbrechen	1,4	1,6 7,6	51	0,3 6,4
Schmerz	11,1	10,8 16,9	51	0 23,6
Dyspnoe	16,0	16,3 23,4	51	0 28,4
Insomnie	19,4	13,7 20,2	51	-5,2 29,4
Appetitlosigkeit	7,6	8,5 19,8	51	1,4 23,8
Obstipation	7,6	6,5 16,4	51	-0,7 22,3
Diarrhoe	6,9	7,8 15,8	51	1,4 21,7
finanzielle Schwierigkeiten	17,4	20,3 25,9	51	4,2 20,2
Zyklus 22				
allgemeiner Gesundheitszustand	80,6	79,2 18,1	6	-1,4 14,4
Rollenfunktion	94,4	83,3 27,9	6	-11,1 27,2
emotionale Funktion	90,3	93,1 9,7	6	2,8 8,6
physische Funktion	94,4	86,7 15,2	6	-7,8 12,9
kognitive Funktion	94,4	91,7 13,9	6	-2,8 6,8
soziale Funktion	91,7	83,3 18,3	6	-8,3 20,4
Fatigue	11,1	14,8 15,2	6	3,7 18,1
Übelkeit und Erbrechen	0	0 0	6	0 0
Schmerz	2,8	5,6 13,6	6	2,8 6,8
Dyspnoe	5,6	11,1 17,2	6	5,6 13,6
Insomnie	11,1	11,1 17,2	6	0 29,8

Studie PCYC-1104-CA	EORTC QLQ-C30			
	Wert zum Base Mean	Wert zum Zyklus (MW, ±STD)	Anzahl analysierter Studienteilnehmer	Veränderung (MW, ±STD)
Appetitlosigkeit	5,6	11,1 17,2	6	5,6 13,6
Obstipation	0	0 0	6	0 0
Diarrhoe	5,6	16,7 18,3	6	11,1 17,2
finanzielle Schwierigkeiten	16,7	5,6 13,6	6	-11,1 17,2

a: Grau hinterlegte Zeilen markieren eine Verbesserung des jeweiligen *Items* im Vergleich zur *Baseline*.
Quelle: [28] TPRO02A - TPRO02O

Die Bewertung des allgemeinen Gesundheitszustandes und der funktionalen Skalen (physische Funktion, Rollenfunktion, emotionales Befinden, soziale Funktion, kognitive Funktion) lagen zu Beginn der Studie auf einem hohen Niveau mit Durchschnittswerten zwischen 78,0 und 94,4 (von 100 möglichen Punkten). Der allgemeine Gesundheitszustand wurde über den Verlauf der Studie von den Studienteilnehmern unverändert bewertet und es wurden keine klinisch relevanten Veränderungen beobachtet (≥ 10 Punkte [31]). Die Rollen- und soziale Funktion verbesserten sich jeweils in der ersten Studienhälfte (bis Zyklus 10) und es wurde eine mittlere Veränderung zur *Baseline* von 4,2 Punkte bzw. 1,4 Punkte berichtet. Zum Ende der Studie (Zyklus 22) hat sich diese Veränderung jedoch nicht bestätigt. Das emotionale Befinden wurde über den Verlauf der Studie von den Studienteilnehmern besser bewertet als zu Studienbeginn, mit einer mittleren Veränderung zum Zyklus 22 von 2,8 Punkten. Bei den Skalen zur kognitiven und psychischen Funktion wurden über die Studiendauer keine relevanten Veränderungen dokumentiert.

Die Studienteilnehmer bewerteten zur *Baseline* die Symptomskalen auf einem niedrigen Niveau, mit Durchschnittswerten zwischen 1,4 Punkte und 20 Punkte. Über den Verlauf der Studie (bis zum Zyklus 10) haben sich die Ergebnisse der Skalen *Insomnie* (-5,2 Punkte) und *Obstipation* (-0,7 Punkte) verbessert. Zum Ende der Studie (Zyklus 22) war für diese Skalen jedoch keine Veränderung zu beobachten (jeweils 0 Punkte). Bis zum Studienende wurde eine Verbesserung des Items *Finanzielle Schwierigkeiten* um einen Punktwert von 11,1 erreicht. Die Skalen *Übelkeit/Erbrechen* sowie den Items *Insomnie* und *Obstipation* waren im Vergleich zur *Baseline* unverändert (jeweils 0 Punkte). Für die Skalen *Fatigue*, *Schmerz*, *Dyspnoe* und *Appetitlosigkeit* wurden über die Studiendauer keine klinisch relevanten Veränderungen berichtet.

4.3.2.3.3.4 Nebenwirkungen– weitere Untersuchungen

Tabelle 4-42: Operationalisierung von Nebenwirkungen- weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung
PCYC-1104-CA	<p><u>unerwünschte Ereignisse:</u></p> <p>Die Schwere folgender unerwünschter Ereignisse (UE) wurden nach <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria</i> (NCI CTC) (Version 4.0) 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 • <u>Detaildarstellung der nach Häufigkeit ($\geq 5\%$) ausgewählten unerwünschten Ereignisse nach der Klassifikation <i>Preferred Term</i> (PT)</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: Blutungen \geq CTC-Grad 3 oder höherer Schweregrad oder welche, die in folgende Befunden resultieren: intraokulare Blutungen welche einen Sehverlust nach sich ziehen, die Notwendigkeit der Transfusion von ≥ 2 Einheiten roter Blutkörperchen oder eine entsprechende Mengen des gesamten Blutes, einen Krankenhausaufenthalt oder eine Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes. Darüber hinaus werden intrakranielle Blutungen (einschließlich Subduralhämatome, Epiduralhämatome und intrazerebraler Blutungen) jeglicher Schweregrade als schwere Blutungen angesehen.

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-1104-CA um eine nicht vergleichende Studie 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 4-43: Übersicht über unerwünschte Ereignisse, aus der Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie PCYC- 1104-CA	n (<i>Safety</i> - Population)	Gesamthäufigkeit Studienteilnehmer mit UE, n (%)				
		jegliches UE	jegliches SUE	UE, die zum Therapieabbruch führten	UE, die zum Tod führten	jegliches UE ≥ CTC- Grad 3
Gesamt- population	111	111 (100)	70 (63,1)	15 (13,5)	18 (16,2)	90 (81,1)
SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: [30] Table 10						

Tabelle 4-44: Detaildarstellung der nach Häufigkeit ($\geq 5\%$) ausgewählten unerwünschten Ereignisse nach der Klassifikation Preferred Term (PT), aus der Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie PCYC-1104-CA	n (<i>Safety</i> -Population) n (%)
PT	Gesamtpopulation (n = 111)
SUE	
Mantelzell-Lymphom	11 (9,9)
Pneumonie	8 (7,2)
Vorhofflimmern	7 (6,3)
UE \geq CTC-Grad 3	
Neutropenie	19 (17,1)
Thrombozytopenie	14 (12,6)
Anämie	12 (10,8)
Mantelzell-Lymphom	11 (9,9)
Pneumonie	9 (8,1)
Bauchschmerzen	6 (5,4)
Vorhofflimmern	7 (6,3)
Diarrhoe	6 (5,4)
CTC: <i>Common Terminology Criteria</i> ; PT: <i>Preferred Term</i> ; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: [30] Table 15, Table 13	

Tabelle 4-45: Übersicht über unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, aus der Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie PCYC-1104-CA	n (Safety-Population) n (%)
	Gesamtpopulation (n = 111)
schwere Blutungen	10 (9,0)
Quelle: [30] Table 19	

Bei allen Teilnehmern der *Safety*-Population (100 %) wurde mindestens ein unerwünschtes Ereignis beobachtet, welches in zeitlichem Zusammenhang mit der Studienmedikation stand (*Treatment Emergent*). In der Gesamtpopulation hatten mehr als die Hälfte der Teilnehmer mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (63,1 %, Tabelle 4-43). Die häufigsten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse waren Mantelzell-Lymphom, Pneumonien, Vorhofflimmern und Harnwegsinfektionen. Der Anteil jener, die mindestens ein zum Absetzen des Studienarzneimittels führendes unerwünschtes Ereignis hatten, lag in der Gesamtpopulation bei 13,5 %. 16,2 % der Gesamtpopulation verstarb innerhalb von 30 Tagen nach Gabe der letzten Dosis des Studienarzneimittels. Bei 81,1 % der Teilnehmer wurde mindestens ein unerwünschtes Ereignis mit CTC-Grad 3/4 berichtet (Tabelle 4-43). Hierbei traten in der Gesamtpopulation Neutropenien (17,1 %), Thrombozytopenien (12,6 %), Anämien (10,8 %), Mantelzell-Lymphom (9,9 %), Pneumonien (8,1 %), Vorhofflimmern (6,3 %), Bauchschmerzen (5,4 %), und Diarrhoe (5,4 %) mit einer Häufigkeit über 5 % auf.

Tabelle 4-46: Prävalenz ausgewählter unerwünschter Ereignisse in 6-Monats-Intervallen aus der Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie PCYC-1104-CA	Gesamthäufigkeit Studienteilnehmer mit ausgewähltem UE, n (%)					
	1 - 6 Monate (n = 111)	7 - 12 Monate (n = 72)	13 - 18 Monate (n = 51)	19 - 24 Monate (n = 41)	> 24 Monate (n = 22)	Safety-Population (n = 111)
jegliche Diarrhoe	49 (44)	21 (29)	15 (29)	8 (20)	6 (27)	60 (54)
Grad 3 ^a	5 (5)	0	0	1 (2)	0	6 (5)
SUE	1 (1)	0	0	0	0	1 (1)
jegliche Infektion	76 (69)	43 (60)	30 (59)	22 (54)	9 (41)	87 (78)
Grad ≥ 3	20 (18)	11 (15)	6 (12)	5 (12)	1 (5)	31 (28)
SUE	16 (14)	9 (13)	4 (8)	5 (12)	1 (5)	23 (21)
jegliche Blutung	46 (41)	17 (24)	17 (33)	14 (34)	5 (23)	56 (51)
schwere Blutungen	6 (5)	1 (1)	3 (6)	2 (5)	2 (9)	10 (9)
a: Keine Diarrhoe mit CTC-Grad 4 oder 5.						
SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis						
Quelle: [32]						

In Tabelle 4-46 ist die Prävalenz ausgewählter unerwünschter Ereignisse über den Studienzeitraum in 6-Monatsintervallen dargestellt. Der Anteil an Studienteilnehmern, bei denen *jegliche Diarrhoe* auftrat, verringerte sich von 44 % in den ersten sechs Monaten nach Studienbeginn auf 29 % in den Monaten sieben bis 18. Auch im weiteren Studienverlauf trat dieses unerwünschte Ereignis nur noch bei 20 bis 27 % der Studienteilnehmer auf. Das Auftreten von Diarrhoe mit einem CTC-Schweregrad 3 wurde nur im ersten halben Jahr bei 5 % der Studienteilnehmer sowie im Zeitraum von 19 - 24 Monate nach Studienbeginn bei einem Studienteilnehmer (2 %) beobachtet. In den anderen Zeiträumen trat dieses Ereignis nicht auf. Eine Diarrhoe als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis trat lediglich bei einem Studienteilnehmer (1 %) während der ersten sechs Monate nach Studienbeginn auf.

Der Anteil an Studienteilnehmern, die an Infektionen erkrankten, verringerte sich stetig von 69 % im ersten Studienhalbjahr auf 60 bzw. 59 % in den Monaten 7 - 12 und 13 - 18. In den Monaten 19 - 24 nach Studienbeginn traten *jegliche Infektionen* noch bei 54 % der Studienteilnehmer auf und nach 24 Monaten und später erlitten nur noch 41 % der Teilnehmer eine Infektion. Insbesondere das Auftreten von Infektionen mit einem CTC-Schweregrad von ≥ 3 und von Infektionen als *schwerwiegendem unerwünschtem Ereignis* reduzierte sich deutlich im Studienverlauf. Erkrankten im ersten Halbjahr der Studie noch 18 % der Teilnehmer an einer Infektion mit einem CTC-Schweregrad von ≥ 3 , verringerte sich der Anteil derer, die dieses unerwünschte Ereignis erlitten auf 12 % im zweiten Studienjahr und 5 % nach 24 Monaten und später. An einer Infektion als *schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis* erkrankten zu Studienbeginn 14 %. In den Monaten 7 - 12 trat eine Infektion als *schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis* bei 13 %, in den Monaten 13 - 18 bei 8 % und in den Monaten 19 - 24 bei 12 % der Studienteilnehmer auf. Zwei Jahre nach Studienbeginn und später erlitt noch ein Studienteilnehmer (5 %) eine Infektion als *schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis*.

Auch das unerwünschte Ereignis *jegliche Blutung* trat im ersten halben Jahr nach Studienbeginn häufiger auf als im weiteren Studienverlauf (41 % in den Monaten 1 - 6, 24 % in den Monaten 7 - 12, 33 % in den Monaten 13 - 18 und 34 % in den Monaten 19 - 24). Nach zwei Jahren und später traten Blutungen bei 23 % der Studienteilnehmer auf. Schwere Blutungen traten im gesamten Studienverlauf in einem ähnlichen Ausmaß auf. Hierbei schwankte der Anteil derer, die eine schwere Blutung erlitten zwischen 1 % im Zeitraum 7 - 12 Monate nach Studienbeginn und 9 % (zwei Teilnehmer) später als zwei Jahre nach Studienbeginn.

4.3.2.3.5 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.

Für die Endpunkte *Gesamtüberleben*, *Gesamtansprechrate*, *Ansprechdauer*, *Zeit bis zum Ansprechen*, *Progressionsfreies Überleben* und *Nebenwirkungen* wurden Subgruppenanalysen durchgeführt. Diese Endpunkte wurden getrennt nach Alter, Geschlecht, Bortezomib Vortherapie, Ethnizität, Anzahl an Vortherapien, simplified MIPI, Baseline ECOG Performance-Status, fortgeschrittene Erkrankung zur Baseline, *Bulky Disease*

(Tumormasse), blastoide Form in der Krankheitsgeschichte, refraktäre Erkrankung, vorherige *High Intensity Therapy*, vorherige Lenalidomid-Therapie und Region dargestellt. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen sind in Tabelle 4-47 und Tabelle 4-48 aufgeführt.

Für den Endpunkt *Lebensqualität* liegen zum jetzigen Zeitpunkt noch keine Ergebnisse zu Subgruppenanalysen vor.

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

Tabelle 4-47: Ergebnisse der Subgruppenanalysen (p-Werte^a) der Endpunkte Gesamtüberleben, Gesamtansprechrates, Ansprechdauer, Zeit bis zum Ansprechen, Progressionsfreies Überleben^b

Subgruppe \ Endpunkt	Gesamt- überleben	Gesamt- ansprechrates	Ansprechdauer	Zeit bis zum Ansprechen		Progressions- freies Überleben
				Zeit bis zum besten Ansprechen	Zeit bis zum initialen Ansprechen	
Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,4404	0,5953	0,5953	0,5953	0,0535	0,6416
Bortezomib Therapie (Bortezomib-naive vs. Bortezomib- Vortherapie)	0,2785	0,664	0,1617	0,6802	0,4755	0,2142
Geschlecht (m, w)	0,7698	0,1581	0,4187	0,7857	0,5725	0,0838
Ethnizität (lateinamerikanisch vs. nicht lateinamerikanisch)	0,1799	0,4949	0,4949	0,5344	0,6578	0,224
Anzahl an Vortherapien (< 3 vs. ≥ 3)	0,0805	0,1541	0,316	0,1615	0,7976	0,1506
simplified MIPI (geringes Risiko [0-3] vs. mittleres Risiko [4-5] vs. hohes Risiko [6-11])	0,0766	0,9796	0,2265	0,0494	0,1459	0,2482
Baseline ECOG PS (0 vs. 1 vs. 2)	0,0976	0,4651	0,0035	0,3255	0,6051	0,0034
fortgeschrittene Erkrankung zur Baseline (ja vs. nein)	0,0458	0,3709	0,048	0,213	0,2258	0,0179

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

Subgruppe \ Endpunkt	Gesamt- überleben	Gesamt- ansprechrte	Ansprechdauer	Zeit bis zum Ansprechen		Progressions- freies Überleben
				Zeit bis zum besten Ansprechen	Zeit bis zum initialen Ansprechen	
Bulky Disease (Tumormasse) (größter Durchmesser ≥ 5 cm vs. ≥ 10 cm)	0,0272	0,4622	0,164	0,464	0,917	0,0525
blastoide Form in der Krankheitsgeschichte (ja vs. nein)	0,7609	0,632	0,1226	0,9709	0,8822	0,3535
refraktäre Erkrankung (ja vs. nein)	0,0881	0,5785	0,2551	0,4195	0,7975	0,1719
vorherige High Intensity Therapy (Stammzellentransplantation, Hyper- CVAD-Therapie oder Hyper-CVAD beinhaltende Therapie) (ja vs. nein)	0,1719	0,0667	0,3125	0,1991	0,8818	0,1063
vorherige Lenalidomid-Therapie (ja vs. nein)	0,3741	0,2863	0,426	0,8704	0,8286	0,3762
Region (US vs. Europe)	0,0235	0,3006	0,0036	0,0213	0,0213	0,1293
a: Wald Chi-Quadrat-Test. b: Subgruppenanalysen erfolgten auf Basis der Gesamtpopulation (<i>All Treated</i> -Population). Hyper-CVAD: Hyperfraktioniertes Cyclophosphamid, Vincristin, Doxorubicin und Dexamethason Quelle: [33]						

Tabelle 4-48: Ergebnisse der Subgruppenanalysen (p-Werte^a) der Nebenwirkungen^b

Subgruppe \ Endpunkt	jegliches UE^c	jegliches SUE	UE, die zum Therapieabbruch führten	UE, die zum Tod führten	jegliches UE ≥ CTC-Grad 3
Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	n. b.	0,0017	0,9489	0,3823	0,0373
Bortezomib Therapie (Bortezomib-naive vs. Bortezomib-Vortherapie)	n. b.	0,9145	0,9489	0,155	0,5975
Geschlecht (m, w)	n. b.	0,854	0,8914	0,8954	0,9628
Ethnizität (lateinamerikanisch vs. nicht lateinamerikanisch)	n. b.	0,4356	0,974	0,8147	0,9496
Anzahl an Vortherapien (< 3 vs. ≥ 3)	n. b.	0,5619	0,3923	0,1152	0,4544
simplified MIPI (geringes Risiko [0-3] vs. mittleres Risiko [4-5]; vs. hohes Risiko [6-11])	n. b.	0,0183	0,395	0,1534	0,2692
Baseline ECOG PS (0 vs. 1 vs. 2)	n. b.	0,0923	0,323	0,0421	0,1154
fortgeschrittene Erkrankung zur Baseline (ja vs. nein)	n. b.	0,8435	0,811	0,2533	0,5407
BulkyDisease (Tumormasse) (größter Durchmesser ≥ 5 cm vs. ≥ 10 cm)	n. b.	0,8435	0,6847	0,0386	0,0073
blastoide Form in der Krankheitsgeschichte (ja vs. nein)	n. b.	0,0482	0,4863	0,862	0,5989
refraktäre Erkrankung (ja vs. nein)	n. b.	0,0795	0,8034	0,0502	0,0121
vorherige High Intensity Therapy (Stammzellentransplantation, Hyper-CVAD-Therapie oder Hyper-CVAD beinhaltende Therapie) (ja vs. nein)	n. b.	0,1407	0,1729	0,0326	0,4121

Endpunkt Subgruppe	jegliches UE ^c	jegliches SUE	UE, die zum Therapieabbruch führten	UE, die zum Tod führten	jegliches UE ≥ CTC-Grad 3
vorherige Lenalidomid-Therapie (ja vs. nein)	n. b.	0,9901	0,0072	0,8205	0,2426
Region (US vs. Europe)	n. b.	0,9352	0,7727	0,0027	0,3539

a: Logistische Regression.
b: Subgruppenanalysen erfolgten auf Basis der *Safety*-Population (n = 111).
c: p-Werte konnten nicht berechnet werden, da in allen Subgruppen die UE-Rate 100 % betrug.
CTC: *Common Terminology Criteria*; Hyper-CVAD: Hyperfraktioniertes Cyclophosphamid, Vincristin, Doxorubicin und Dexamethason; n. b.: Nicht berechenbar; PT: *Preferred Term*; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis
Quelle: [33]

Da es sich in der hier vorliegenden Studie um eine einarmige Studie handelt und keine Kontrollgruppe vorhanden ist, ist es nicht möglich, eventuelle Effektmodifikatoren nachzuweisen. Es kann lediglich überprüft werden, ob die Zugehörigkeit zu einer bestimmten Subgruppe einen Einfluss auf die Wirksamkeit der Therapie oder das Auftreten von Nebenwirkungen hat. Darüber, ob der beobachtete Effekt aufgrund der Ibrutinib-Therapie im Vergleich zu einer anderen Intervention gleichbleibend wäre, kann keine Aussage getroffen werden.

Es ergaben sich in der Subgruppenanalyse einige signifikante Ergebnisse. Da diese Ergebnisse jedoch nicht endpunktübergreifend waren, kann davon ausgegangen werden, dass die Gruppenzugehörigkeit keinen Einfluss auf die untersuchten Endpunkte hat.

Der Bewertung 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.

Der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen wird auf Basis der Studie PCYC-1104-CA bewertet. Die betrachteten Nutzendimensionen sind *Mortalität*, *Morbidität*, *Lebensqualität* und *Nebenwirkungen* mit ihren weitergehenden Operationalisierungen. Primärer Endpunkt der Studie war die *Gesamtansprechrate*. Weitere patientenrelevante

Endpunkte waren *Gesamtüberleben, Ansprechdauer, Zeit bis zum Ansprechen, Progressionsfreies Überleben, Lebensqualität* und *Nebenwirkungen*. Meta-Analysen wurden nicht durchgeführt, da eine einzelne Studie die Grundlage der Nutzenbewertung war.

Mortalität

In der Gesamtpopulation (n = 111) verstarben über den Studienzeitraum 48,6 % (n = 54) der Studienteilnehmer. Das mediane Gesamtüberleben betrug 22,5 Monate (95 %-KI: 13,7 - n. e.). Die Überlebensrate betrug dabei nach 24 Monaten 47,3 % (95 %-KI: 37,1 - 56,8).

Morbidität

Ein Großteil der Studienteilnehmer wies bezogen auf den primären Endpunkt *Gesamtansprechen* eine komplette oder partielle Ansprechrate von 66,7 % auf. Diese Rate wurde durch ein *Independent Review Committee* bestätigt. Bezogen auf die Dauer des Ansprechens zeigte sich eine mediane Dauer von 17,5 Monaten in der Gesamtstudienpopulation. Unter den Studienteilnehmern welche auf eine Therapie angesprochen hatten (CR oder PR), lag die mediane Zeit bis zum initialen sowie besten Ansprechen bei 1,87 Monaten. In der Gesamtstudienpopulation wurde ein Progressionsfreies Überleben von im Median 13,0 Monaten berichtet.

Lebensqualität

Aufgrund der Schwere der Erkrankung des refraktären/rezidivierenden MCL ist ein Erhalt der Lebensqualität in der verbleibenden Lebenszeit bzw. eine Verlangsamung der Verschlechterung während der Krebstherapie von zentraler Bedeutung.

Über den Verlauf der Studie sind bei einzelnen Items und Messpunkten verbesserte Ergebnisse im Vergleich zur *Baseline* zu beobachten gewesen. Bei der Bewertung des emotionalen Befindens oder von finanziellen Schwierigkeiten war bis zum Studienende eine Verbesserung von 2,8 bzw. 11,1 Punkten festzustellen. Aus den vorhandenen Daten geht zusammenfassend hervor, dass weder eine Verbesserung noch eine Verschlechterung der Lebensqualität bzw. bei einzelnen Items der Lebensqualität zu beobachten ist.

Nebenwirkungen

Bei allen Studienteilnehmern (100 %) wurde mindestens ein unerwünschtes Ereignis und bei über der Hälfte der Studienteilnehmer mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (63,1 %) beobachtet. Am häufigsten (≥ 5 %) unter den SAE waren Mantelzell-Lymphom (9,9 %), Pneumonien (7,2 %) und Vorhofflimmern (6,3 %). In der Gesamtpopulation wurde bei 13,5 % der Studienteilnehmer ein unerwünschtes Ereignis berichtet, welches zum Therapieabbruch geführt hat. Die Gesamtrate an Studienteilnehmern welche nach Gabe der letzten Dosis des Studienarzneimittels verstarben, lag bei 16,2 %. Der Anteil jener Teilnehmer mit mindestens einem unerwünschten Ereignis mit CTC-Grad 3/4 betrug 81,1 % in der gesamten Studienpopulation.

Bei Beobachtung ausgewählter unerwünschter Ereignisse in 6-Monatsintervallen über den Studienverlauf wird deutlich, dass die Häufigkeit der unerwünschten Ereignisse Diarrhoe, Infektionen und Blutungen im Verlauf der Zeit abnimmt. Der Anteil an Studienteilnehmern, bei denen *jegliche Diarrhoe* auftrat, verringerte sich von 44 % in den ersten sechs Monaten nach Studienbeginn auf 29 % in den Monaten sieben bis 18. Auch im weiteren Studienverlauf trat dieses unerwünschte Ereignis nur noch bei 20 bis 27 % der Studienteilnehmer auf. Das Auftreten von Diarrhoe mit einem CTC-Schweregrad 3 wurde nur im ersten halben Jahr bei 5 % der Studienteilnehmer sowie im Zeitraum von 19 - 24 Monate nach Studienbeginn bei einem Studienteilnehmer (2 %) beobachtet.

Der Anteil an Studienteilnehmern, die an Infektionen erkrankten, verringerte sich stetig von 69 % im ersten Studienhalbjahr auf 54 % in den Monaten 19 - 24. Nach 24 Monaten und später erlitten nur noch 41 % der Teilnehmer eine Infektion. Insbesondere das Auftreten von Infektionen mit einem CTC-Schweregrad von ≥ 3 und von Infektionen als *schwerwiegendem unerwünschtem Ereignis* reduzierte sich deutlich im Studienverlauf. Erkrankten im ersten Halbjahr der Studie noch 18 % der Teilnehmer an einer Infektion mit einem CTC-Schweregrad von ≥ 3 , verringerte sich der Anteil derer, die dieses unerwünschte Ereignis erlitten auf 12 % im zweiten Studienjahr und 5 % nach 24 Monaten und später. An einer Infektion als *schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis* erkrankten zu Studienbeginn 14 %. In den Monaten 7 - 12 trat eine Infektion als *schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis* bei 13 %, in den Monaten 13 - 18 bei 8 % und in den Monaten 19 - 24 bei 12 % der Studienteilnehmer auf. Zwei Jahre nach Studienbeginn und später erlitt noch ein Studienteilnehmer (5 %) eine Infektion als *schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis*.

Auch das unerwünschte Ereignis *jegliche Blutung* trat im ersten halben Jahr nach Studienbeginn häufiger auf als im weiteren Studienverlauf (41 % in den Monaten 1 - 6, 24 % in den Monaten 7 - 12, 33 % in den Monaten 13 - 18 und 34 % in den Monaten 19 - 24). Nach zwei Jahren und später traten Blutungen bei 23 % der Studienteilnehmer auf. *Schwere Blutungen* traten im gesamten Studienverlauf in einem ähnlichen Ausmaß auf. Hierbei schwankte der Anteil derer, die eine schwere Blutung erlitten zwischen 1 % im Zeitraum 7 -12 Monate nach Studienbeginn und 9 % (zwei Teilnehmer) später als zwei Jahre nach Studienbeginn.

Subgruppen

Für die Endpunkte *Gesamtüberleben, Gesamtansprechrate, Ansprechdauer, Zeit bis zum Ansprechen, Progressionsfreies Überleben* und *Nebenwirkungen* wurden Subgruppenanalysen durchgeführt. Diese Endpunkte wurden getrennt nach Alter, Geschlecht, Bortezomib Therapie, Ethnizität, Anzahl an Vortherapien, *simplified MIPI, Baseline ECOG PS, Fortgeschrittene Erkrankung zur Baseline, Bulky Disease* (Tumormasse), blastoide Form in der Krankheitsgeschichte, refraktäre Erkrankung, vorherige *High Intensity Therapy*, vorherige Lenalidomid-Therapie und Region dargestellt.

Es ergaben sich in der Subgruppenanalyse einige signifikante Ergebnisse. Da diese jedoch nur in einzelnen Endpunkten auftraten, kann davon ausgegangen werden, dass die Gruppenzugehörigkeit keinen Einfluss auf die untersuchten Endpunkte hat.

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 [34]. Laut der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschuss (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).“ [35].

Für den zusätzlichen Daten-basierten Nachweis zum Ausmaß des Zusatznutzens erfolgt die Bewertung auf der Basis der Zulassung und der ihr zugrunde liegenden Studie PCYC-1104-CA.

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 Kommission am 17.10.2014 vergeben wurde, als belegt.

Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Ibrutinib (IMBRUVICA®) bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom erfolgt in Bezug auf die patientenrelevanten Nutzendimensionen *Mortalität, Morbidität, Lebensqualität* und *Nebenwirkungen* auf Grundlage jener klinischen Endpunkte, anhand derer diese Dimensionen in den zur Bewertung herangezogenen Studien operationalisiert wurden. 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-1104-CA.

Tabelle 4-49: Zusammenfassung der Ergebnisse

Endpunkte	Ergebnisse	Zusatznutzen
Mortalität		
Gesamtüberleben (Monate)	Median: 22,5; 95 %-KI: 13,7 - n. e.	nicht quantifizierbar mit der Mindestausprägung „beträchtlich“
Morbidität		
Gesamtansprechrare	Prüfarzt: Häufigkeit: 66,7 %; 95 %-KI: 57,1 - 75,3 IRC: Häufigkeit: 68,5 %; 95 %-KI: 59,0 - 77,0	nicht quantifizierbar mit der Mindestausprägung „beträchtlich“
Ansprechdauer (Monate)	Prüfarzt: Median: 17,5; 95 %-KI: 14,9 - n. e. IRC: Median: 17,5; 95 %-KI: 12,1 - 25,8	
Zeit bis zum <ul style="list-style-type: none"> • initialen Ansprechen (Monate) • besten Ansprechen (Monate) 	Median: 1,87; 95 %-KI: 1,84 - 1,87 Median: 1,87; 95 %-KI: 1,87 - 2,36	
Progressionsfreies Überleben (Monate)	Median: 13,0; 95 %-KI: 7,00 - 17,5	
Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30	kein relevanter Trend zu erkennen	nicht quantifizierbar mit der Mindestausprägung „beträchtlich“
Nebenwirkungen		
jegliches UE	Häufigkeit: 100 %	kein zusätzlicher Schaden belegt
jegliches SUE	Häufigkeit: 63,1 %	
UE, die zum Therapieabbruch führten	Häufigkeit: 13,5 %	
UE, die zum Tod führten	Häufigkeit: 16,2 %	
jegliches UE ≥ CTC-Grad 3	Häufigkeit: 81,1 %	
CTC: <i>Common Toxicity Criteria</i> ; IRC: <i>Independent Review Committee</i> ; n. e.: Nicht erreicht; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis		

Mortalität

In der Gesamtpopulation (n = 111) verstarben über den Studienzeitraum 48,6 % (n = 54) der Studienteilnehmer. Das mediane Gesamtüberleben betrug 22,5 Monate (95 %-KI: 13,7 - n. e.). Die Überlebensrate betrug dabei nach 24 Monaten 47,3 % (95 %-KI: 37,1 - 56,8).

Eine Therapie mit Ibrutinib nimmt somit einen besonderen Stellenwert für den Patienten ein, da trotz der niedrigen Überlebensraten bei rezidiviertem und refraktärem Mantelzell-Lymphom, ein lebensverlängernder Effekt unter der Gabe von Ibrutinib zu erwarten ist und eine weitere therapeutische Option zur Behandlung der Erkrankung zur Verfügung steht.

Die positiven Ergebnisse einer Behandlung mit Ibrutinib gehen insbesondere vor dem beschriebenen Hintergrund für sich genommen mit einem Zusatznutzen einher. Die zugrunde liegende Evidenz einer einarmigen Studie ermöglicht jedoch keine Beurteilung des Ausmaßes, so dass der Zusatznutzen mit *nicht quantifizierbar mit der Mindestausprägung „beträchtlich“* eingestuft wird.

Morbidität

Nach der Gabe von Ibrutinib wurde beim primären Endpunkt *Gesamtansprechrates* ein für diese Patientenpopulation hohes komplettes und partielles Ansprechen von 66,7 % beobachtet. Vergleichbare Ansprechraten sind bisher nur im Rahmen von intensiven Kombinations-Chemotherapien zu beobachten. Auch bei den Ergebnissen zu der medianen Dauer des Ansprechens sowie medianen Zeit bis zum initialen sowie besten Ansprechen zeigte sich ein gutes Ansprechen auf eine Therapie mit Ibrutinib (17,5 Monate bzw. 1,87 Monate). Beim Progressionsfreien Überleben wurde nach einer medianen Studiendauer von 26,7 Monaten eine mediane Zeitspanne von 13 Monaten bis zum Beginn einer Krankheitsprogression oder zum Eintritt des Todes beobachtet.

Das Erreichen eines kompletten oder partiellen Ansprechens bzw. der Erhalt dessen, ist von maßgeblicher Bedeutung für den Krankheitsverlauf bei rezidiv und refraktär erkrankten MCL-Patienten. Jegliche Verschlechterung des lymphatischen Status ist mit einer höheren Krankheitslast, wie beispielsweise ausgeprägter Fatigue sowie erhöhter Infektionsneigung oder Lymphknotenschwellung assoziiert [36]. Ein zentrales Therapieziel bei der medikamentösen Behandlung des rezidivierten und refraktären MCL ist daher eine Verminderung der Krankheitslast. Auch in klinischen Leitlinien spielen die Ansprechraten eine zentrale Rolle bei der Abschätzung der Prognose und der Verlaufskontrolle der jeweils gewählten Behandlung (Abschnitt 4.2.5.2) [37].

Die positiven Ergebnisse einer Behandlung mit Ibrutinib gehen insbesondere vor dem beschriebenen Hintergrund für sich genommen mit einem Zusatznutzen einher. Die zugrunde liegende Evidenz einer einarmigen Studie ermöglicht jedoch keine Einstufung des Ausmaßes, so dass der Zusatznutzen mit *nicht quantifizierbar mit der Mindestausprägung „beträchtlich“* eingestuft wird.

Lebensqualität

Aufgrund der Schwere der Erkrankung des refraktären/rezidivierenden MCL ist ein Erhalt der Lebensqualität in der verbleibenden Lebenszeit bzw. eine Verlangsamung der Verschlechterung während der Krebstherapie von zentraler Bedeutung. Die Ergebnisse der der Bewertung zugrunde liegenden Studie PCYC-1104-CA zeigen im Vergleich zur *Baseline* zum Teil eine Verbesserung der Lebensqualität. Da aus der zugrunde liegenden einarmigen Zulassungsstudie jedoch keine signifikanten Ergebnisse abgeleitet werden können, ist der Zusatznutzen mit *nicht quantifizierbar mit der Mindestausprägung „beträchtlich“* einzustufen.

Nebenwirkungen

Bei allen Studienteilnehmern wurde mindestens ein unerwünschtes Ereignis und bei über der Hälfte der Studienteilnehmer mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (63,1 %) beobachtet. Der Anteil jener Teilnehmer mit mindestens einem unerwünschten Ereignis mit CTC-Grad 3/4 betrug 81,1 % in der gesamten Studienpopulation und bei 13,5 % der Studienteilnehmer wurde ein unerwünschtes Ereignis berichtet, welches zum Therapieabbruch geführt hat. Die Gesamtrate an Studienteilnehmern, welche nach Gabe der letzten Dosis des Studienarzneimittels verstarben, lag bei 16,2 %.

Unter den Studienteilnehmern mit unerwünschten Ereignissen CTC-Grad 3/4 traten am häufigsten (≥ 5 %) Neutropenien (17,1 %), Thrombozytopenien (12,6 %), Anämien (10,8 %), Mantelzell-Lymphom (9,9 %), Pneumonien (8,1 %), Bauchschmerzen (5,4 %), Vorhofflimmern (6,3 %) und Diarrhoe (5,4 %) auf. Bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen wurden Mantelzell-Lymphom (9,9 %), Pneumonien (7,2 %) und Vorhofflimmern (6,3 %) mit einer Häufigkeit über 5 % berichtet.

Bei Beobachtung ausgewählter unerwünschter Ereignisse in 6-Monatsintervallen über den Studienverlauf wird deutlich, dass die Häufigkeit der unerwünschten Ereignisse Diarrhoe, Infektionen und Blutungen im Verlauf der Zeit abnimmt. Der Anteil an Studienteilnehmern, bei denen *jegliche Diarrhoe* auftrat, verringerte sich von 44 % in den ersten sechs Monaten nach Studienbeginn auf 29 % in den Monaten sieben bis 18. Auch im weiteren Studienverlauf trat dieses unerwünschte Ereignis nur noch bei 20 bis 27 % der Studienteilnehmer auf. Das Auftreten von Diarrhoe mit einem CTC-Schweregrad 3 wurde nur im ersten halben Jahr bei 5 % der Studienteilnehmer sowie im Zeitraum von 19 - 24 Monate nach Studienbeginn bei einem Studienteilnehmer (2 %) beobachtet.

Der Anteil an Studienteilnehmern, die an Infektionen erkrankten, verringerte sich stetig von 69 % im ersten Studienhalbjahr auf 54 % in den Monaten 19 - 24. Nach 24 Monaten und später erlitten nur noch 41 % der Teilnehmer eine Infektion. Insbesondere das Auftreten von Infektionen mit einem CTC-Schweregrad von ≥ 3 und von Infektionen als *schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis* reduzierte sich deutlich im Studienverlauf. Erkrankten im ersten Halbjahr der Studie noch 18 % der Teilnehmer an einer Infektion mit einem CTC-Schweregrad von ≥ 3 , verringerte sich der Anteil derer, die dieses unerwünschte Ereignis

erlitten auf 12 % im zweiten Studienjahr und 5 % nach 24 Monaten und später. An einer Infektion als *schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis* erkrankten zu Studienbeginn 14 %. In den Monaten 7 - 12 trat eine Infektion als *schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis* bei 13 %, in den Monaten 13 - 18 bei 8 % und in den Monaten 19 - 24 bei 12 % der Studienteilnehmer auf. Zwei Jahre nach Studienbeginn und später erlitt noch ein Studienteilnehmer (5 %) eine Infektion als *schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis*

Auch das unerwünschte Ereignis *jegliche Blutung* trat im ersten halben Jahr nach Studienbeginn häufiger auf als im weiteren Studienverlauf (41 % in den Monaten 1 - 6, 24 % in den Monaten 7 - 12, 33 % in den Monaten 13 - 18 und 34 % in den Monaten 19 - 24). Nach zwei Jahren und später traten Blutungen bei 23 % der Studienteilnehmer auf. *Schwere Blutungen* traten im gesamten Studienverlauf in einem ähnlichen Ausmaß auf. Hierbei schwankte der Anteil derer, die eine schwere Blutung erlitten zwischen 1 % im Zeitraum 7 - 12 Monate nach Studienbeginn und 9 % (2 Teilnehmer) später als zwei Jahre nach Studienbeginn.

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

Subgruppenanalysen wurden für die Faktoren *Alter, Geschlecht, Bortezomib Therapie, Ethnizität, Anzahl an Vortherapien, simplified MIPI, Baseline ECOG PS, fortgeschrittene Erkrankung zur Baseline, Bulky Disease (Tumormasse), blastoide Form in der Krankheitsgeschichte, refraktäre Erkrankung, vorherige High Intensity Therapy, vorherige Lenalidomid-Therapie* und *Region* durchgeführt. Es ergab sich in der Mehrheit kein Anhaltspunkt für einen unterschiedlichen Behandlungseffekt in den genannten Subgruppen. Die unterschiedlichen Behandlungseffekte in den Regionen Europe und USA sind mit hoher Wahrscheinlichkeit auf eine unterschiedliche Verteilung von demographischen Risikofaktoren bei den Patienten in den Regionen zurückzuführen.

Abschließende Bewertung

Bei der Behandlung des rezidierten oder refraktären Mantelzell-Lymphoms führt die Anwendung von Ibrutinib zu einer therapeutisch relevanten Verlängerung des Gesamtüberlebens. Darüber hinaus zeigen sich hohe Ansprechraten, was eine verminderte Krankheitslast für den Patienten bedeutet. Diese positiven Ergebnisse gehen dabei mit einer gleichbleibenden Bewertung der Lebensqualität einher, so dass eine Therapie mit Ibrutinib für sich genommen einen Zusatznutzen darstellt. Dieser ist angesichts der zugrundeliegenden Evidenz mit *nicht quantifizierbar mit der Mindestausprägung „beträchtlich“* zu bewerten.

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 4-50: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patienten mit rezidiertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom	nicht quantifizierbar mit der Mindestausprägung „beträchtlich“

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 12.03.2013 (EU/3/13/1115), nach der Verordnung (EG) Nr.141/2000 des Europäischen Parlaments und Rates am 16.12.1999 über Arzneimittel für seltene Leiden) [34]. Die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens erfolgt auf der Basis der Zulassung und der ihr zugrunde liegenden Studie PCYC-1104-CA. [38, 39]

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:

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.

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

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

Bei der Bewertung 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-1104-CA werden in Abschnitt 4.2 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 4-51: Liste der eingeschlossenen Studien

Studie	Datenquellen
PCYC-1104-CA	Studienbericht [28]
	Studienprotokoll [40]
	Studienbericht Addendum[30]
	Statistical Methods [41]
	Nachberechnungen OS, PFS, Subgruppen [33]
	Publikation Wang et al. 2013 [29]
	clinicaltrials.gov NCT01236391 [14]
	EudraCT 2010-022939-11 [15]
	ICTRP NCT01236391, EUCTR2010-022939 [16, 17]

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. G. Hess, R. Herbrecht, J. Romaguera, G. Verhoef, M. Crump, C. Gisselbrecht, A. Laurell, F. Offner, A. Strahs, A. Berkenblit, O. Hanushevsky, J. Clancy, B. Hewes, L. Moore & B. Coiffier 2009. Phase III study to evaluate temsirolimus compared with investigator's choice therapy for the treatment of relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 27, 3822-9.
2. Fachinformation. Janssen-Cilag 2014. Ibrutinib (Imbruvica) 140 mg Hartkapseln.
3. 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.
4. D. C. Des Jarlais, C. Lyles & N. Crepaz 2004. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am.J.Public Health*, 94, 361-6.
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. 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.
8. 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.
9. J. Cohen 1960. This Week's Citation Classic. *Educational and Psychological Measurement*.
10. 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.
11. Clinical Trials GOV 2014. Janssen Research & Development, LLC_2014_NCT01646021_CTGOV.
12. EU-CTR 2014. Janssen-Cilag International NV_EUCTR2012-000601-74_CTEU.

13. WHO ICTRP 2014. Janssen-Cilag International NV_2014_EUCTR2012-000601-74_WHOICTRP.
14. Clinical Trials GOV 2014. Pharmacyclics_2014_NCT01236391_CTGOV.
15. EU-CTR 2010. Pharmacyclics, Incorporated_EUCTR2010-022939-11_CTEU.
16. WHO ICTRP 2014. Pharmacyclics_2014_NCT01236391_WHOICTRP.
17. WHO ICTRP 2014. Pharmacyclics, Incorporated_2014_EUCTR2010-022939_WHOICTRP.
18. Clinical Trials GOV 2014. Janssen Research & Development, LLC_2014_NCT01804686_CTGOV.
19. EU-CTR 2012. Janssen-Cilag International NV_EUCTR2012-004225-24_CTEU.
20. PharmNet 2013. Janssen Research & Development, LLC_EUCTR2012-004225-24_PharmNet.
21. Clinical Trials GOV 2014. Janssen Research & Development, LLC_2014_NCT01599949_CTGOV.
22. EU-CTR 2012. Janssen-Cilag International NV_EUCTR2012-000711-88_CTEU.
23. WHO ICTRP 2014. Janssen Research & Development, LLC_2014_NCT01599949_WHOICTRP.
24. Clinical Trials GOV 2014. Janssen Pharmaceutical K.K._2014_NCT02169180_CTGOV.
25. WHO ICTRP 2014. Janssen Pharmaceutical K.K._2014_NCT02169180_WHOICTRP.
26. Clinical Trials GOV 2014. Janssen Biotech, Inc._2014_NCT01833039_CTGOV.
27. WHO ICTRP 2014. Janssen Biotech, Inc._2014_NCT01833039_WHOICTRP.
28. Inc. Pharmacyclics 2013. Clinical Study Report PCYC-1104-CA.
29. M. L. Wang, S. Rule, P. Martin, A. Goy, R. Auer, B. S. Kahl, W. Jurczak, R. H. Advani, J. E. Romaguera, M. E. Williams, J. C. Barrientos, E. Chmielowska, J. Radford, S. Stilgenbauer, M. Dreyling, W. W. Jedrzejczak, P. Johnson, S. E. Spurgeon, L. Li, L. Zhang, K. Newberry, Z. Ou, N. Cheng, B. Fang, J. McGreivy, F. Clow, J. J. Buggy, B. Y. Chang, D. M. Beaupre, L. A. Kunkel & K. A. Blum 2013. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. *The New England journal of medicine*, 369, 507-16.
30. Inc. Pharmacyclics 2014. Clinical Study Report Addendum - Final Analysis PCYC-1104-CA.
31. 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.
32. M. L. Wang, S. Rule, P. Martin, A. Goy, R. Auer, B. S. Kahl, W. Jurczak, R. H. Advani, J. E. Romaguera, M. E. Williams, J. C. Barrientos, E. Chmielowska, J. Radford, S. Stilgenbauer, M. Dreyling, W. W. Jedrzejczak, P. Johnson, S. E. Spurgeon, L. Li, L. Zhang, K. Newberry, Z. Ou, N. Cheng, B. Fang, J. McGreivy, F. Clow, J. J. Buggy, B. Y. Chang, D. M. Beaupre, L. A. Kunkel & K. A. Blum 2014. Single-Agent Ibrutinib Demonstrates Safety and Durability Of Response At 2 Years Follow-up In Patients With Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma: Updated Results Of an International, Multicenter, Open-Label Phase 2 Study
33. Janssen-Cilag 2014. Nachberechnungen OS, PFS, Subgruppen - PCYC-1104-CA.

34. EMA Committee for Orphan Medicinal Products 2013. Public summary of opinion on orphan designation for ibrutinib for the treatment of mantle cell lymphoma (EU/3/13/1115).
35. Gemeinsamer Bundesausschuss 2008. Verfahrensordnung.
36. K. Heining-Mikesch & J. Finke 2006. Mantelzell-Lymphom (MCL). *In: D.P. Berger, R. Engelhardt & R. Mertelsmann (eds.) Das Rote Buch.*
37. NCCN National Comprehensive Cancer Network 2014. Non-Hodgkin´s Lymphomas.
38. 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.
39. 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.
40. Inc. Pharmacyclics 2013. Protocol PCYC-1104-CA Amendment 3.
41. Janssen Research & Development 2013. Statistical Analysis Plan (SAP) PCYC-1104-CA.

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	
#*	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=MANTLE CELL LYMPHOMA	50
7	CT=LYMPHOMA, MANTLE-CELL	36
8	CT=LYMPHOMA, MANTLE-ZONE	36
9	FT=(MANTLE? CELL?, LYMPHOMA# OR MANTLE? ZONE?, LYMPHOMA#)	128
10	FT=MCL	92
11	FT=(MANTELZELL%AR%INOM? OR MANTELZELL-%AR%INOM? OR MANTELZELL-%AR%INOM? OR MANTELZELL%LYMPHOM? OR MANTELZELL-LYMPHOM?)	2
12	6 TO 11	177
13	5 AND 12	0
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 [3]	
Bezug	Abschnitt 4.2.3.2 Suche nach direkten Vergleichsstudien	
# ^a	Suchbegriffe	Ergebnis
14	ME60	24.145.301
15	FT=(IBRUTINIB OR IMBRUVICA)	146
16	FT=(PCI32765 OR PCI-32765)	99
17	15 TO 16	185
18	CT=MANTLE CELL LYMPHOMA	1.932
19	CT=LYMPHOMA, MANTLE-CELL	1.932

# ^a	Suchbegriffe	Ergebnis
20	CT=Lymphoma, Mantle-Zone	1.932
21	FT=(Mantle? Cell?, Lymphoma# OR Mantle? Zone?, Lymphoma#)	3.496
22	FT=MCL	6.514
23	FT=(Mantelzell%AR%INOM? OR Mantelzell-%AR%INOM? OR Mantel-Zell-%AR%INOM? OR Mantelzelllymphom? OR Mantelzell-Lymphom? OR Mantel-Zell-Lymphom?)	7
24	18 TO 23	8.549
25	17 AND 24	46
26	DT=Controlled Clinical Trial	87.770
27	DT=Randomized Controlled Trial	372.113
28	CT=Clinical Trials, Controlled as Topic	4.925
29	CT=Clinical Trials, Randomized	91.851
30	CT=Controlled Clinical Trials as Topic	4.925
31	CT=Controlled Clinical Trials, Randomized	91.851
32	CT=Randomized Controlled Trials as Topic	91.851
33	CT=Randomization	80.510
34	CT=Double Blind Study	124.762
35	DT=Clinical Trial, Phase II	22.505
36	DT=Clinical Trial, Phase III	8.866
37	DT=Clinical Trial, Phase IV	923
38	CT=Clinical Trials, Phase II as Topic	5.787
39	CT=Clinical Trials, Phase III as Topic	6.263
40	CT=Clinical Trials, Phase IV as Topic	218
41	CT=Clinical Trials, Phase 2 as Topic	0
42	CT=Clinical Trials, Phase 3 as Topic	6.263
43	CT=Clinical Trials, Phase 4 as Topic	218
44	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
45	FT=(Trial# AND (Phase II OR Phase III OR Phase IV OR Phase 2 OR Phase 3 OR Phase 4))/SAME SENT	60.511
46	FT=(STUD### AND (Phase II OR Phase III OR Phase IV OR Phase 2 OR Phase 3 OR Phase 4))/SAME SENT	40.719
47	FT=(Random? OR Controlled? OR Placebo? OR Double-Blind? OR Open-Label? OR Open Stud?)	1.341.868
48	(35 TO 46) AND 47	31.049
49	(26 TO 34) OR 48	625.604
50	Randomized Controlled Trial/DT	372.095
51	Randomized/(TI; AB; CT)	382.133

# ^a	Suchbegriffe	Ergebnis
52	PLACEBO/(TI; AB; CT)	160.807
53	50 TO 52	621.828
54	25 AND 49	2
55	25 AND 53	1
56	54 OR 55	2
57	DT=CLINICAL TRIAL	763.619
58	CT=CLINICAL TRIAL AS TOPIC	168.517
59	CT=CLINICAL TRIAL OVERVIEW	13.479
60	(TRIAL# OR STUD###)/(CT; DT)	4.856.178
61	CLINICAL? ?, TRIAL#. OR CLINICAL? ?, STUD###.	1.200.064
62	57 TO 61	5.146.250
63	25 AND 62	21
64	56 OR 63	21
65	64 AND LA=(ENGL; GERM)	20

a: Suchschritt 1-13: 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 [3]
Bezug	Abschnitt 4.2.3.2 Suche nach direkten Vergleichsstudien

# ^a	Suchbegriffe	Ergebnis
66	EM74	25.037.278
67	CT=IBRUTINIB	634
68	TE=IBRUTINIB	422
69	FT=(IBRUTINIB OR IMBRUVICA)	586
70	FT=(PCI32765 OR PCI-32765)	283
71	67 TO 70	696
72	CT=MANTLE CELL LYMPHOMA	6.347
73	CT=LYMPHOMA, MANTLE-CELL	6.347
74	FT=(MANTLE? CELL?, LYMPHOMA# OR MANTLE? ZONE?, LYMPHOMA#)	7.041
75	FT=MCL	10.620
76	FT=(MANTELZELL%AR%INOM? OR MANTELZELL-%AR%INOM? OR MANTEL-ZELL-%AR%INOM? OR MANTELZELLYMPHOM? OR MANTELZELL-LYMPHOM? OR MANTEL-ZELL-LYMPHOM?)	19

# ^a	Suchbegriffe	Ergebnis
77	72 TO 76	15.186
78	71 AND 77	203
79	CT=CLINICAL TRIAL, CONTROLLED	196.931
80	CT=CONTROLLED TRIAL,RANDOMIZED	357.927
81	CT=RANDOMISED CONTROLLED TRIAL	357.927
82	CT=OPEN STUDY	17.372
83	CT=OPEN-LABEL STUDY	17.372
84	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE II AS TOPIC	11.558
85	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE III AS TOPIC	11.887
86	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE IV AS TOPIC	452
87	CT=CLINICAL TRIAL,PHASE 2	44.241
88	CT=CLINICAL TRIAL,PHASE 3	18.531
89	CT=CLINICAL TRIAL,PHASE 4	1.656
90	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE II	11.558
91	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE III	11.887
92	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE IV	452
93	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
94	TRIAL# AND (PHASE II OR PHASE III OR PHASE IV OR PHASE 2 OR PHASE 3 OR PHASE 4)/SAME SENT	103.863
95	STUD### AND (PHASE II OR PHASE III OR PHASE IV OR PHASE 2 OR PHASE 3 OR PHASE 4)/SAME SENT	52.736
96	FT=(RANDOM? OR CONTROLLED? OR PLACEBO? OR DOUBLE-BLIND? OR OPEN-LABEL? OR OPEN STUD?)	5.397.635
97	(84 TO 95) AND 96	69.926
98	(79 TO 83) OR 97	456.138
99	RANDOM?/(TI; AB)	920.966
100	PLACEBO?/(TI; AB; CT)	334.700
101	DOUBLE-BLIND?/(TI; AB)	151.356
102	99 TO 101	1.132.181
103	78 AND 98	24
104	78 AND 102	14
105	103 OR 104	30
106	CT=CLINICAL TRIAL	838.560
107	CT=CLINICAL TRIALS AS TOPIC	45.506
108	CT=CLINICAL STUDY	104.157
109	(TRIAL# OR STUD###)/(CT; TI)	9.396.715

# ^a	Suchbegriffe	Ergebnis
110	FT=(CLINICAL? ?, TRIAL#. OR CLINICAL? ?, STUD####.)	3.615.938
111	106 TO 110	9.646.670
112	78 AND 111	162
113	105 OR 112	162
114	113 NOT SU=MEDLINE	158
115	114 AND LA=(ENGL; GERM)	157
116	CCTR93; ME60; EM74	49.974.330
117	65 OR 115	177
118	check duplicates: unique in s=117	162
119	115 AND 118	142
a: Suchschritt 1-66: 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

#*	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=MANTLE CELL LYMPHOMA	50
7	CT=LYMPHOMA, MANTLE-CELL	36
8	CT=LYMPHOMA, MANTLE-ZONE	36
9	FT=(MANTLE? CELL?, LYMPHOMA# OR MANTLE? ZONE?, LYMPHOMA#)	128
10	FT=MCL	92

11	FT=(MANTELZELL%AR%INOM? OR MANTELZELL-%AR%INOM? OR MANTELZELL-%AR%INOM? OR MANTELZELLYMPHOM? OR MANTELZELL-LYMPHOM?)	2
12	6 TO 11	177
13	5 AND 12	0
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 [3] ^b
Bezug	Abschnitt 4.2.3.2 Suche nach direkten Vergleichsstudien

# ^a	Suchbegriffe	Ergebnis
14	ME60	24.145.301
15	FT=(IBRUTINIB OR IMBRUVICA)	146
16	FT=(PCI32765 OR PCI-32765)	99
17	15 TO 16	185
18	CT=MANTLE CELL LYMPHOMA	1.932
19	CT=LYMPHOMA, MANTLE-CELL	1.932
20	CT=LYMPHOMA, MANTLE-ZONE	1.932
21	FT=(MANTLE? CELL?, LYMPHOMA# OR MANTLE? ZONE?, LYMPHOMA#)	3.496
22	FT=MCL	6.514
23	FT=(MANTELZELL%AR%INOM? OR MANTELZELL-%AR%INOM? OR MANTELZELL-%AR%INOM? OR MANTELZELLYMPHOM? OR MANTELZELL-LYMPHOM? OR MANTEL-ZELL-LYMPHOM?)	7
24	18 TO 23	8.549
25	17 AND 24	46
26	DT=CONTROLLED CLINICAL TRIAL	87.770
27	DT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL	372.113
28	CT=CLINICAL TRIALS, CONTROLLED AS TOPIC	4.925
29	CT=CLINICAL TRIALS, RANDOMIZED	91.851
30	CT=CONTROLLED CLINICAL TRIALS AS TOPIC	4.925
31	CT=CONTROLLED CLINICAL TRIALS, RANDOMIZED	91.851
32	CT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS AS TOPIC	91.851
33	CT=RANDOMIZATION	80.510
34	CT=DOUBLE BLIND STUDY	124.762
35	DT=CLINICAL TRIAL, PHASE II	22.505

# ^a	Suchbegriffe	Ergebnis
36	DT=CLINICAL TRIAL, PHASE III	8.866
37	DT=CLINICAL TRIAL, PHASE IV	923
38	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE II AS TOPIC	5.787
39	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE III AS TOPIC	6.263
40	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE IV AS TOPIC	218
41	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE 2 AS TOPIC	0
42	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE 3 AS TOPIC	6.263
43	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE 4 AS TOPIC	218
44	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
45	FT=(TRIAL# AND (PHASE II OR PHASE III OR PHASE IV OR PHASE 2 OR PHASE 3 OR PHASE 4))/SAME SENT	60.511
46	FT=(STUD### AND (PHASE II OR PHASE III OR PHASE IV OR PHASE 2 OR PHASE 3 OR PHASE 4))/SAME SENT	40.719
47	FT=(RANDOM? OR CONTROLLED? OR PLACEBO? OR DOUBLE-BLIND? OR OPEN-LABEL? OR OPEN STUD?)	1.341.868
48	(35 TO 46) AND 47	31.049
49	(26 TO 34) OR 48	625.604
50	RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL/DT	372.095
51	RANDOMIZED/(TI; AB; CT)	382.133
52	PLACEBO/(TI; AB; CT)	160.807
53	50 TO 52	621.828
54	25 AND 49	2
55	25 AND 53	1
56	54 OR 55	2
57	DT=CLINICAL TRIAL	763.619
58	CT=CLINICAL TRIAL AS TOPIC	168.517
59	CT=CLINICAL TRIAL OVERVIEW	13.479
60	(TRIAL# OR STUD###)/(CT; DT)	4.856.178
61	CLINICAL? ?, TRIAL#. OR CLINICAL? ?, STUD###.	1.200.064
62	57 TO 61	5.146.250
63	25 AND 62	21
64	56 OR 63	21
65	64 AND LA=(ENGL; GERM)	20
<p>a: Suchschritt 1-13: 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 [3] ^b
Bezug	Abschnitt 4.2.3.2 Suche nach direkten Vergleichsstudien

# ^a	Suchbegriffe	Ergebnis
66	EM74	25.037.278
67	CT=IBRUTINIB	634
68	TE=IBRUTINIB	422
69	FT=(IBRUTINIB OR IMBRUVICA)	586
70	FT=(PCI32765 OR PCI-32765)	283
71	67 TO 70	696
72	CT=MANTLE CELL LYMPHOMA	6.347
73	CT=LYMPHOMA, MANTLE-CELL	6.347
74	FT=(MANTLE? CELL?, LYMPHOMA# OR MANTLE? ZONE?, LYMPHOMA#)	7.041
75	FT=MCL	10.620
76	FT=(MANTELZELL%AR%INOM? OR MANTELZELL-%AR%INOM? OR MANTEL-ZELL-%AR%INOM? OR MANTELZELL LYMPHOM? OR MANTELZELL-LYMPHOM? OR MANTEL-ZELL-LYMPHOM?)	19
77	72 TO 76	15.186
78	71 AND 77	203
79	CT=CLINICAL TRIAL, CONTROLLED	196.931
80	CT=CONTROLLED TRIAL,RANDOMIZED	357.927
81	CT=RANDOMISED CONTROLLED TRIAL	357.927
82	CT=OPEN STUDY	17.372
83	CT=OPEN-LABEL STUDY	17.372
84	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE II AS TOPIC	11.558
85	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE III AS TOPIC	11.887
86	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE IV AS TOPIC	452
87	CT=CLINICAL TRIAL,PHASE 2	44.241
88	CT=CLINICAL TRIAL,PHASE 3	18.531
89	CT=CLINICAL TRIAL,PHASE 4	1.656
90	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE II	11.558
91	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE III	11.887
92	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE IV	452
93	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

# ^a	Suchbegriffe	Ergebnis
94	TRIAL# AND (PHASE II OR PHASE III OR PHASE IV OR PHASE 2 OR PHASE 3 OR PHASE 4)/SAME SENT	103.863
95	STUD### AND (PHASE II OR PHASE III OR PHASE IV OR PHASE 2 OR PHASE 3 OR PHASE 4)/SAME SENT	52.736
96	FT=(RANDOM? OR CONTROLLED? OR PLACEBO? OR DOUBLE-BLIND? OR OPEN-LABEL? OR OPEN STUD?)	5.397.635
97	(84 TO 95) AND 96	69.926
98	(79 TO 83) OR 97	456.138
99	RANDOM?/(TI; AB)	920.966
100	PLACEBO?/(TI; AB; CT)	334.700
101	DOUBLE-BLIND?/(TI; AB)	151.356
102	99 TO 101	1.132.181
103	78 AND 98	24
104	78 AND 102	14
105	103 OR 104	30
106	CT=CLINICAL TRIAL	838.560
107	CT=CLINICAL TRIALS AS TOPIC	45.506
108	CT=CLINICAL STUDY	104.157
109	(TRIAL# OR STUD###)/(CT; TI)	9.396.715
110	FT=(CLINICAL? ?, TRIAL#. OR CLINICAL? ?, STUD###.)	3.615.938
111	106 TO 110	9.646.670
112	78 AND 111	162
113	105 OR 112	162
114	113 NOT SU=MEDLINE	158
115	114 AND LA=(ENGL; GERM)	157
116	CCTR93; ME60; EM74	49.974.330
117	65 OR 115	177
118	check duplicates: unique in s=117	162
119	115 AND 118	142
<p>a: Suchschritt 1-66: 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*), 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/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-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

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
1	Dreyling et al. (2013): A phase 3 study of ibrutinib versus temsirolimus in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma (MCL) who have received at least 1 prior therapy	Endpunkte

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

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
1	Wang et al. (2013): Updated interim results of an international, multicentre, phase 2 study of ibrutinib (PCI-32765) in relapsed or refractory mantle cell lymphoma	Publikationstyp
2	Wang et al. (2012): Interim results of an international, multicenter, phase 2 study of bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitor, ibrutinib (PCI-32765), in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (MCL): Durable efficacy and tolerability with longer follow-up	Publikationstyp
3	Wang et al. (2011): The bruton's tyrosine kinase inhibitor PCI-32765 is highly active as single-agent therapy in previously-treated Mantle Cell Lymphoma (MCL): Preliminary results of a phase II trial	Publikationstyp
4	Wiestner (2013): Targeting B-cell receptor signaling for anticancer therapy: The Bruton's tyrosine kinase inhibitor ibrutinib induces impressive responses in B-cell malignancies	Publikationstyp
5	O. A. (2013): A BTK inhibitor is effective in mantle-cell lymphoma	Publikationstyp

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 ^a	Ausschlussgrund
	<i>ClinicalTrials.GOV</i>	
1	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	Studientyp
2	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
3	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	Indikation
4	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	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-naïve Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma (RESONATE-2). 7-2-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01722487	Indikation
6	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	Studientyp
7	Janssen Biotech, I. WHO ICTRP: NCT01833039 - An Open Label Treatment Use Protocol for Ibrutinib in Subjects With Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma. 4-6-2013. 2007. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01833039 2007.	Studientyp
8	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	Indikation

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien ^a	Ausschlussgrund
9	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
10	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
11	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	Intervention
12	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
13	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	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	Indikation
15	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	Indikation
16	Dana-Farber Cancer Institute. ClinicalTrials.gov: NCT01614821 - Ibrutinib (PCI-32765) in Waldenstrom's Macroglobulinemia. 11-6-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01614821	Indikation
17	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
18	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	Indikation
19	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
20	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

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien ^a	Ausschlussgrund
21	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
22	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
23	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	Indikation
24	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	Intervention
25	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	Indikation
26	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	Indikation
27	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
28	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
29	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
30	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
31	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
32	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

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien ^a	Ausschlussgrund
33	TG Therapeutics, I. ClinicalTrials.gov: NCT02013128 - Ublituximab + Ibrutinib in Select B-cell Malignancies. 24-3-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02013128	Intervention
34	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	Indikation
35	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
36	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. DATE. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01589302	Indikation
37	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	Indikation
38	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	Indikation
39	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	Studientyp
40	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	Indikation
41	Pharmacyclics. ClinicalTrials.gov: NCT01105247 - Safety of PCI-32765 in Chronic Lymphocytic Leukemia. DATE. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01105247	Indikation
42	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	Status laufend
43	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
44	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	Indikation

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien ^a	Ausschlussgrund
	<i>International Clinical Trials Registry Platform (WHO)</i>	
45	University of Birmingham. WHO ICTRP: EUCTR2012-003608-11-GB - Assessing how the drug ibrutinib works in Chronic Lymphocytic Leukaemia. 12-4-2013. 2007. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2012-003608-11-GB 2007.	Indikation,
46	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
47	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
48	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
49	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
50	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
51	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
52	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
53	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
54	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
55	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.	Indikation

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien ^a	Ausschlussgrund
56	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
57	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
58	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
59	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.	Indikation
60	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.	Indikation
61	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.	Indikation
62	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
63	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.	Indikation
64	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
65	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

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien ^a	Ausschlussgrund
<i>EU Clinical Trials Register</i>		
66	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
67	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. 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>Clinical Trials.GOV</i>		
1	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
2	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
3	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	Indikation

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien ^a	Ausschlussgrund
4	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	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-naïve Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma (RESONATE [®] , 2). 7-2-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01722487	Indikation
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	Indikation
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	Intervention
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	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	Indikation
12	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	Indikation

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien ^a	Ausschlussgrund
13	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	Indikation
14	Dana-Farber Cancer Institute. ClinicalTrials.gov: NCT01614821 - Ibrutinib (PCI-32765) in Waldenström's Macroglobulinemia. 11-6-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01614821	Indikation
15	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
16	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	Indikation
17	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
18	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
19	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
20	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
21	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	Indikation
22	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	Intervention
23	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	Indikation

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien ^a	Ausschlussgrund
24	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	Indikation
25	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
26	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
27	Pharmacyclics Janssen Research & Development, L. O. T. I. ClinicalTrials.gov: NCT01962792 - Study of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor in Combination With Carfilzomib (Kyprolisâ,,ç), in Subjects With Relapsed or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. 13-5-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01962792	Indikation
28	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
29	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
30	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
31	TG Therapeutics, I. ClinicalTrials.gov: NCT02013128 - Ublituximab + Ibrutinib in Select B-cell Malignancies. 24-3-2014. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02013128	Intervention
32	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	Indikation
33	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

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien ^a	Ausschlussgrund
34	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. DATE. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01589302	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	Indikation
36	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	Indikation
37	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	Indikation
38	Pharmacyclics. ClinicalTrials.gov: NCT01105247 - Safety of PCI-32765 in Chronic Lymphocytic Leukemia. 13-02-2013. http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01105247	Indikation
39	Janssen Research & Development, L.L.C. ClinicalTrials.gov: NCT01599949 - A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ibrutinib, in Patients With Mantle Cell Lymphoma Who Progress After Bortezomib Therapy. 28-08-2014. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01599949	Status laufend
40	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. 26-08-2014. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02169180	Status laufend
41	Janssen Biotech, Inc. ClinicalTrials.gov: NCT01833039 - An Open Label Treatment Use Protocol for Ibrutinib in Subjects With Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma. 03-07-2014. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01833039	Status laufend
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	Indikation

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien ^a	Ausschlussgrund
	<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.	Indikation
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
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

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien ^a	Ausschlussgrund
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.	Indikation
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.	Indikation
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.	Indikation
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.	Indikation
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.	Indikation
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

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien ^a	Ausschlussgrund
<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:</p> <p><i>Clinical Trials.GOV</i>: Last updated</p> <p><i>EU Clinical Trials Register</i>: Start Date</p> <p><i>International Clincial Trials Registry Platform WHO</i>: Daten Registration</p> <p><i>PharmNet.Bund</i>: Bescheiddatum Bundesbehörde</p>		

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – PCYC-1104-CA, eine einarmige nichtrandomisierte Studie

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 4-52 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 4-52 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-52 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PCYC-1104-CA nach TREND

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
1	Titel, Zusammenfassung	<p>Titel: Targeting BTK with Ibrutinib in Relapsed or Refractory Mantel-Cell Lymphoma</p> <p>Zusammenfassung: Untersuchung der Wirksamkeit und Nebenwirkungen von Ibrutinib als Monotherapie bei Patienten mit refraktärem Mantelzell Lymphom (MCL), welche eine vorherige Bortezomib-Therapie erhalten haben oder Bortezomib-naiv sind.</p>
2	Wissenschaftlicher Hintergrund des Studiendesigns und Erläuterung der Rationalen	<p>Trotz guter therapeutischer Behandlungsmöglichkeiten einer MCL-Erkrankung durch Kombinations-Chemotherapien und intensiven Chemo-Immuntherapien gefolgt von Stammzelltransplantation, stellt eine Therapie-Resistenz oder Intoleranz eine Herausforderungen für die Behandlung von rezidivierenden oder refraktären Patienten dar. MCL zählt zu den malignen Erkrankungen der B-Lymphozyten, wobei sich gezeigt hat, dass die Bruton-Tyrosinkinase (BTK) eine bedeutende Funktion in dem B-Zell-Rezeptor-Signalweg einnimmt.</p> <p>Ibrutinib ist ein oraler kovalenter Inhibitor der BTK, welcher die Tumor-Aktivität reduziert.</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"> • ≥ 18 Jahre • MCL-Diagnose mit einer CyclinD1-Überexpression oder t(11;14) und einem Lymphknoten-Durchmesser ≥ 2 cm • eine bis fünf MCL-Vortherapien, auf welche nicht angesprochen wurde oder die Krankheit progredient verlaufen ist • ECOG PS ≤ 2 • gute Organfunktionen • absolute Anzahl neutrophiler Granulozyten $\geq 0,75 \times 10^9/l$ und Thrombozytenzahl $\geq 50 \times 10^9/l$, außer es liegt eine Knochenmarksinfiltration vor • Keine Beschwerden beim Schlucken der Kapseln <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • vorherige Chemotherapie < 3 Wochen, Nitrosoharnstoffe < 6 Wochen, Krebs-Antikörper < 4 Wochen, Radio- oder Toxin-Immunkonjugat < 10 Wochen, Radiotherapie < 3 Wochen, größere chirurgische Eingriffe < 2 Wochen vor der ersten Dosis der Studienmedikation • vorherige Ibrutinib-Einnahme oder Teilnahme an einer anderen klinischen Studie • vorherige maligne Erkrankung innerhalb der letzten Jahre, ausgenommen Basalzellkarzinome und Plattenepithelzellkarzinome der Haut oder Carcinoma <i>in situ</i> der Cervix

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Lymphom des zentralen Nervensystems • jegliche lebensbedrohliche Erkrankung, medizinischer Zustand oder organische Dysfunktion, die nach Meinung der Studienärzte die Sicherheit der Studienteilnehmer gefährden könnte, die Absorption oder Metabolisierung von Ibrutinib beeinträchtigen oder das Studienziel Studienintervention interferieren könnte • klinisch bedeutsame kardiovaskuläre Erkrankungen, wie unkontrollierte oder kontrollierte Arrhythmien, kongestive Herzinsuffizienz oder Myokardinfarkt < 6 Monate vor dem <i>Screening</i> oder Stufe 3 oder 4 der <i>New York Heart Association Functional Classification</i> • EKG-Auffälligkeiten, einschließlich Linksschenkelblock, Atrioventrikulärer Block 2. Typ II und 3. Grades, Bradykardie oder QT-Intervall ≤ 500 ms • Malabsorptions -Syndrom oder gastrointestinale Erkrankungen oder Resektion des Magens oder Dünndarms oder symptomatische Colitis ulcerosa, symptomatische chronisch entzündliche Darmerkrankungen, oder teilweiser oder vollständiger Darmverschluss • virale Immunschwäche oder eine Infektion mit Hepatitis-B-Virus (HBV) oder Hepatitis-C-Virus (HCV) oder jegliche Infektionserkrankung • Schwangerschaft und Stillzeit • nicht-Übereinstimmung von der Benutzung von Kontrazeption während der Studiendauer und für 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation (für Studienteilnehmer im geschlechtsreifen Alter relevant) • Auffälligkeiten in den Laborwerten: <ul style="list-style-type: none"> ○ absolute Anzahl der Neutrophilen (ANC) <750 Zellen/mm³ ($0,75 \times 10^9/l$), außer es liegt eine Knochenmarksinfiltration vor ○ Thrombozytenanzahl <50.000 Zellen/mm³ ($50 \times 10^9/l$) unabhängig von Transfusionen, außer es liegt eine Knochenmarksinfiltration vor ○ Asparat-Aminotransferase (AST/SGOT) oder Alanin-Aminotransferase (ALT/SGPT) ≥ 3.0 x wie die Obergrenze der Normalwerte <p>Die Auswahl der Studienteilnehmer basierte auf vorheriger Bortezomib-Therapie (ja vs. nein).</p> <p>Die Studie wurde in 18 Studienzentren, in Deutschland (n = 2), Polen (n = 3), USA (n = 9) und dem Vereinigten Königreich (n = 4) durchgeführt.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
4	Intervention (Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.)	<p>Klassifizierung:</p> <p>A: Studienteilnehmer welche bisher mit Bortezomib behandelt wurden (≥ 2 Zyklen, Mono- oder Kombinationstherapie)</p> <p>B: Studienteilnehmer welche bisher nicht mit Bortezomib behandelt wurden (< 2 Therapiezyklen oder keine Bortezomib-Vortherapie)</p> <p>Alle Studienteilnehmer:</p> <p>Ibrutinib (p. o.): 560 mg/qd ab d 1-28 eines 28 d-Zyklus, bis zur Krankheitsprogression oder nicht akzeptablen Nebenwirkungen. Einnahme mind. 30 Min. vor, oder 120 Min. nach einer Mahlzeit</p>
5	Spezifisches Studienziel	Mit dieser Zulassungsstudie soll die Wirksamkeit und Sicherheit von Ibrutinib bei Patienten mit MCL, die entweder refraktär oder rezidivierend gegenüber mindestens einer vorherigen Therapie waren und welche somit Ibrutinib als (mind.) Zweitlinientherapie erhalten, evaluiert werden.
6	Zielkriterien (z. B. primäre- und sekundäre Endpunkte, Methoden zur Datengewinnung, ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten)	<p>Primäre Endpunkte:</p> <p><u>Gesamtansprechrates:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> partielles oder komplettes Ansprechen nach den <i>Revised International Working Group Criteria for non-Hodgkin's lymphoma</i>. Zusätzliche Evaluation durch ein <i>Independent Central Review Vendor (BioClinica)</i> (ICRV), anhand von Computertomographien (CT) und Positronen-Emissions-Tomographien (PET), Knochenmarkbiopsie-Proben, Magen-Darm-Biopsie-Proben (insofern eine durchgeführt wurde) und klinischen Daten. das Tumorassessment wurde während des <i>Screenings</i> (mittels CT der Brust, des Abdomen, des Becken und ggf. von weiteren betroffenen Krankheitsarealen; PET; Knochenmarkbiopsie), zum 3., 5. und 7. Zyklus sowie anschließend im Abstand von drei Zyklen bis zur Krankheitsprogression durchgeführt (mittels CT). Eine PET war obligatorisch für die Bestätigung eines kompletten Ansprechens. <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <p><u>Ansprechdauer:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Zeit von erstem Ansprechen (Kriterien s. Gesamtansprechrates) bis zum Zeitpunkt einer dokumentierten rezidivierenden oder progressiven Erkrankung <p><u>Zeit bis zum Ansprechen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Zeit von der ersten Gabe der Studienmedikation bis zum Zeitpunkt eines dokumentierten Ansprechens (CR oder PR; Kriterien s. Gesamtansprechrates) <p><u>Progressionsfreies Überleben:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Zeit von der ersten Gabe der Studienmedikation bis Lymphomprogression oder Tod <p><u>Gesamtüberleben:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Zeit von der ersten Gabe der Studienmedikation bis zum Tod jeglicher Ursache <p><u>Nebenwirkungen:</u></p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> Häufigkeit und Schwere von unerwünschten Ereignissen (<i>National Cancer Institute's Common Terminology Criteria for Adverse Events; 4.0</i>) <p>Weitere Endpunkte: <u>ECOG Performance-Status</u> Lebensqualität (EORTC QLQ-30)</p>
7	Fallzahlbestimmung (und falls zutreffend: Interim Analysen und Abbruchregelungen)	<p>Simon's Zwei-Stufen-Design: <i>Erste Rekrutierungskohorte:</i> <u>Kohorte A:</u> Ansprechrate $\leq 15\%$ (es wurde dabei vorausgesetzt, dass mind. 5 von 25 Teilnehmern ansprechen müssen. Geschätzte Fallzahlgröße von 50 Studienteilnehmern, um mit einer Teststärke von 80 % (einseitiger α-Level: 0,01) einen Unterschied in der Ansprechrate von 15 % vs. 35 % zu erreichen. <u>Kohorte B:</u> Ansprechrate $\leq 20\%$ (es wurde dabei vorausgesetzt, dass mind. 6 von 25 Teilnehmern ansprechen müssen). Geschätzte Fallzahlgröße von 65 Studienteilnehmern, um mit einer Teststärke von 91 % (einseitiger α-Level: 0,01) einen Unterschied in der Ansprechrate von 20 % vs. 40 % zu erreichen. <u>Interim Analyse</u> zur <i>Futility</i> gemäß der Regularien des Simon's Zwei-Stufen-Designs für einen Studienabbruch oder eine Fortführung (Kohorte A: n = 20; Kohorte B: n = 31). In jeder Gruppe wurde die geforderte Erfolgsquote erreicht und die Studie konnte in die zweite Rekrutierungsphase überführt werden. <i>Zweite Rekrutierungskohorte:</i> Rekrutierung weiterer Studienteilnehmer, bis geplante Fallzahl erreicht wurde. Finale Anzahl eingeschlossener Studienteilnehmer: 115</p>
8	Zuordnungsmethode (z. B. Einheit der Zuordnung, Methode, Kohorten, Stratifizierung) Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z. B. Matching)	K. A.
9	Verblindung	<i>Open Label</i> Studie: Weder die Studienteilnehmer, noch die Prüfärzte waren gegenüber der Behandlung verblindet.
10	Analyseeinheit (Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	Bezeichnung der kleinsten Einheit: Studienteilnehmer
11	Statistische Methoden zur Bewertung der Zielkriterien	<p><u>Allgemein:</u> Zielkriterien, die sich auf eine Zeit bis zu einem bestimmten Ereignis beziehen (<i>Time to Event</i>): Kaplan-Meier-Methode. Alle statistischen Test waren zweiseitig mit $\alpha = 0,05$</p> <p><u>Primärer Endpunkt:</u> 95 %-KI mit zweiseitigem Signifikanzniveau ($\alpha = 0,05$)</p> <p><u>Weitere Endpunkte:</u> ECOG PS, Lebensqualität: Veränderung von <i>Baseline</i>.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
12	Studienteilnehmerfluss (inklusive Flow-Chart im Anschluss an die Tabelle)	<p>Rekrutierte Anzahl an Studienteilnehmern: n = 115</p> <p><u>Kohorte A:</u> n = 50</p> <ul style="list-style-type: none"> • kein Erhalt der Intervention: <ul style="list-style-type: none"> ○ n = 2: schneller progredienter Krankheitsverlauf • Erhalt der Intervention: n = 48 <ul style="list-style-type: none"> ○ n = 26: Studienabbruch <p>Gründe für Studienabbruch:</p> <ul style="list-style-type: none"> n = 17 Krankheitsprogression n = 2 Entscheidung des Arztes n = 5 Nebenwirkungen n = 2 Widerruf der Einwilligung <p><u>Kohorte B:</u> n = 65 (n = 58: Keine Bortezomib-Vortherapie, n = 7: < 2 Therapiezyklen)</p> <ul style="list-style-type: none"> • kein Erhalt der Intervention: <ul style="list-style-type: none"> ○ n = 1: schneller progredienter Krankheitsverlauf ○ n = 1: administrative Gründe • Erhalt der Intervention: n = 63 <ul style="list-style-type: none"> ○ n = 39: Studienabbruch <p>Gründe für Studienabbruch:</p> <ul style="list-style-type: none"> n = 32 Krankheitsprogression n = 1 Entscheidung des Arztes n = 4 Nebenwirkungen n = 2 Widerruf der Einwilligung <p>Gründe für Studienabbruch (Kohortenübergreifend):</p> <ul style="list-style-type: none"> n = 50 Krankheitsprogression n = 7 Entscheidung des Patienten oder Arztes n = 8 Nebenwirkungen
13	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Studienteilnehmer und der (Nach-) Beobachtung	<ul style="list-style-type: none"> • Rekrutierung: 15.02.2011 bis 21.03.2012 • klinisches <i>Cut off</i> Datum für primäre Analyse: 26.12.2012 • mediane Zeit des <i>Follow-up</i>: 15,3 Monate (1,9 Monate – 22,3 Monate)
14	Studienteilnehmercharakteristika zu Studienbeginn (<i>Baseline</i> Charakteristika)	<p>Gesamte Studienpopulation:</p> <p><u>Alter (Jahre):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • median (Spanne): 68 (40-84) <p><u>Geschlecht (Anzahl):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • männlich: 85 (77 %) • weiblich: 26 (23 %) <p><u>ECOG PS (Anzahl)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 0 oder 1: 99 (89 %) • 2: 11 (10 %) • > 2: 1 (1 %)

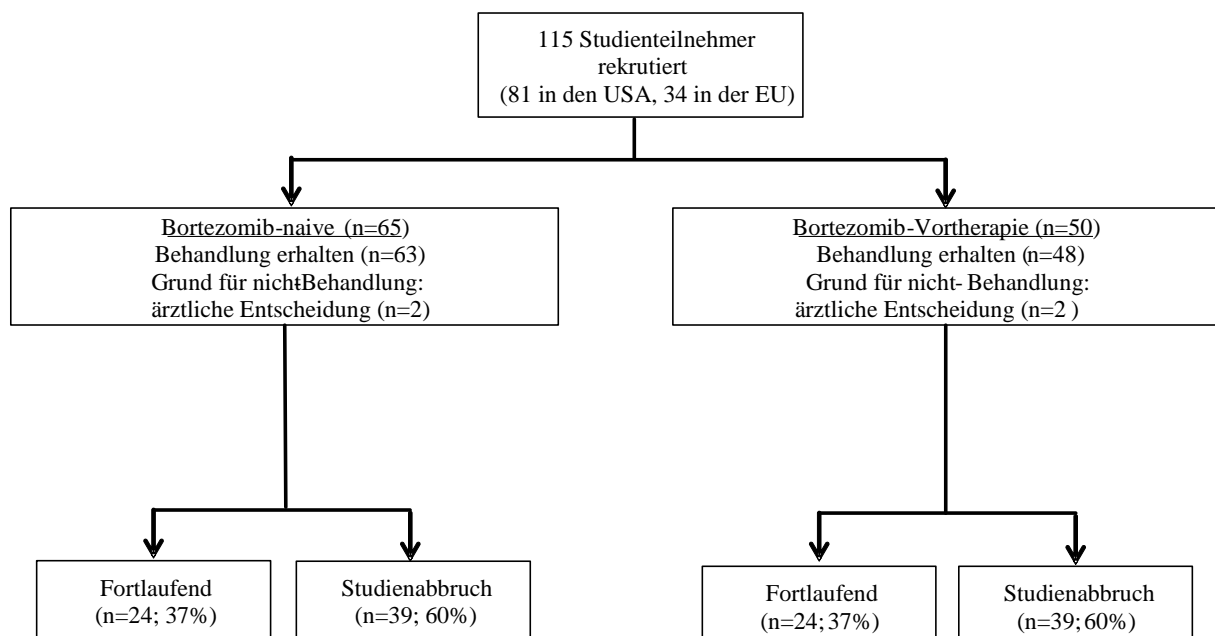
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Vortherapien (Anzahl)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • median (Spanne): 3 (1-5) • ≥ 3: 61 (55 %) <p><u>Art der Vortherapie (Anzahl)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hyper-CVAD: 33 (30 %) • Stammzelltransplantation: 12 (11 %) • Lenalidomid: 27 (24 %) • Rituximab oder Rituximab-beinhaltendes Regime: 99 (89 %) <p><u><i>simplified Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index (MIPI) (Anzahl)</i></u></p> <ul style="list-style-type: none"> • geringes Risiko: 15 (14 %) • mittleres Risiko: 42 (38 %) • hohes Risiko: 54 (49 %) <p><u>Tumor-Masse > 10 cm (Anzahl): 9 (8 %)</u></p> <p><u>Mind. einen Knoten ≥ 5 cm (Anzahl): 43 (39 %)</u></p> <p><u>Refraktäre Erkrankung (Anzahl): 50 (45 %)</u></p> <p><u>Fortgeschrittene Erkrankung (Anzahl): 80 (72 %)</u></p> <p>Kohorte A:</p> <p><u>Alter (Jahre):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • median (Spanne): 69 (40-84) <p><u>Geschlecht (Anzahl):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • männlich: 39 (81 %) • weiblich: 9 (19 %) <p><u>ECOG PS (Anzahl)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 0 oder 1: 46 (96 %) • 2: 2 (4 %) • >2: 0 <p><u>Vortherapien (Anzahl)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • median (Spanne): 3 (1-5) • ≥ 3: 30 (62 %) <p><u>Art der Vortherapie (Anzahl)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hyper-CVAD: 15 (31 %) • Stammzellentransplantation: 4 (8 %) • Lenalidomid: 18 (38 %) • Rituximab oder Rituximab-beinhaltendes Regime: 43 (90 %) <p><u><i>Simplified Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index (MIPI) (Anzahl)</i></u></p> <ul style="list-style-type: none"> • geringes Risiko: 6 (12 %) • mittleres Risiko: 18 (38 %) • hohes Risiko: 24 (50 %) <p><u>Tumor-Masse > 10 cm (Anzahl): 3 (6 %)</u></p> <p><u>Mind. einen Knoten ≥ 5 cm (Anzahl): 17 (35 %)</u></p> <p><u>Refraktäre Erkrankung (Anzahl): 23 (48 %)</u></p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Fortgeschrittene Erkrankung (Anzahl):</u> 31 (65 %)</p> <p>Kohorte B:</p> <p><u>Alter (Jahre):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • median (Spanne): 66 (46-83) <p><u>Geschlecht (Anzahl):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • männlich: 46 (73 %) • weiblich: 17 (27 %) <p><u>ECOG PS (Anzahl)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 0 oder 1: 53 (84 %) • 2: 9 (14 %) • >2: 1 (1 %) <p><u>Vortherapien (Anzahl)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • median (Spanne): 2 (1-5) • ≥ 3: 31 (49 %) <p><u>Art der Vortherapie (Anzahl)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hyper-CVAD: 18 (29 %) • Stammzellentransplantation: 8 (13 %) • Lenalidomid: 9 (14 %) • Rituximab oder Rituximab-beinhaltendes Regime: 56 (89 %) <p><u>simplified Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index (MIPI) (Anzahl)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • geringes Risiko: 9 (14 %) • mittleres Risiko: 24 (38 %) • hohes Risiko: 30 (48 %) <p><u>Tumor-Masse > 10 cm (Anzahl):</u> 6 (10 %)</p> <p><u>Mind. einen Knoten > 5 cm (Anzahl):</u> 26 (41 %)</p> <p><u>Refraktäre Erkrankung (Anzahl):</u> 27 (43 %)</p> <p><u>Fortgeschrittene Erkrankung (Anzahl):</u> 49 (78 %)</p>
15	Äquivalenz der Gruppen bei <i>Baseline</i> und statistische Methoden zur Kontrolle der Unterschiede bei <i>Baseline</i>	Es fand keine Einteilung in Gruppen statt, da es sich um eine nichtrandomisierte Studie handelt. Alle Studienteilnehmer, die bezüglich einer Bortezomib-Vortherapie in Kohorten eingeteilt wurden, erhielten die gleiche Intervention mit Ibrutinib.
16	Anzahl der ausgewerteten Probanden/Studienteilnehmer	Es wurden die Studienergebnisse von allen Studienteilnehmern ausgewertet. All Treated-Population Set: 111 Safety-Population Set: 111
17	Zusammenfassung Ergebnisse und Schätzmethode	<p>Ergebnisse: Die Ergebnisse der primären und sekundären Zielkriterien werden in Abschnitt 4.3.2 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>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
18	Zusätzliche Analysen	<p>Subgruppenanalysen:</p> <p>Für das primäre Zielkriterium (Gesamtansprechrates) wurden Analysen für folgende Subgruppen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre) • Bortezomib-naive vs. Vortherapie mit Bortezomib • Geschlecht (Männlich vs. Weiblich) • Ethnizität (Kaukasier vs. nicht-Kaukasier) • Anzahl an Vortherapien (< 3 vs. ≥ 3) • <i>simplified</i> MIPI (geringes Risiko [0-3] vs. mittleres Risiko [4-5]; vs. hohes Risiko [6-11]) • <i>Baseline</i> ECOG PS (0 vs. 1 vs. 2) • fortgeschrittene Erkrankung zur <i>Baseline</i> (extranodal und/oder Knochenmarksbefall) (ja vs. nein) • Tumor-Masse (größter Durchmesser) (≥ 5 cm vs. ≥ 10 cm) • blastoide Form in der Krankheitsgeschichte (ja vs. nein) • refraktäre Erkrankung (ja vs. nein) • vorherige <i>High Intensity Therapy</i> (Stammzellentransplantation, Hyper-CVAD-Therapie oder Hyper-CVAD beinhaltende Therapie) (ja vs. nein) • vorherige Lenalidomid-Therapie (ja vs. nein) • Region (US vs. Europe)
19	Zusammenfassung unerwünschte Ereignisse	<p>Im Laufe der Studiendauer traten folgende unerwünschte Ereignisse auf:</p> <p>Gesamtzahl UE: 111 (100 %)</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ möglicherweise Therapie assoziiert: 98 (88,3 %) <p>Gesamtzahl SUE: 62 (55,9 %)</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ möglicherweise Therapie assoziiert: 28 (25,2 %) <p>UE mit Schweregrad ≥ 3: 84 (75,7 %)</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ möglicherweise Therapie assoziiert: 49 (44,1 %) <p>Studienabbruch: 10 (9 %)</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ möglicherweise Therapie assoziiert: 4 (3,6 %) <p>Todesfälle gesamt: 16 (14,4 %)</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ möglicherweise Therapie assoziiert: 2 (1,8 %)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Diskussion		
20	Interpretation der Ergebnisse (z. B. kausale Zusammenhänge, Genauigkeit der Anwendung)	<ul style="list-style-type: none"> die orale Gabe von Ibrutinib, einmal täglich 560 mg, induzierte eine Ansprechraten von 68 %, über eine mediane Dauer von 17,5 Monaten. die unerwünschten Ereignisse sind therapeutisch gut beherrschbar und zeigen ein günstiges Nebenwirkungsprofil, im Vergleich zu dem Spektrum von bereits zugelassenen Therapien auf. 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. vergleichbare Ansprechraten sind nur im Rahmen von intensiven Kombinations-Chemotherapien zu beobachten, wie ESHAP, MINE, Hyper-CVAD und R-ICE, welche auch eine hohe Myelotoxizität aufweisen. weiterhin zeigen Salvage Therapien mit konventionellen Dosierungen zudem meistens nur moderate Ansprechraten und eine kurz anhaltende Remission auf.
21	Generalisierbarkeit (z.B. Compliance-Raten, spezifische Einstellungen)	Nicht zutreffend
22	Bewertung der Evidenz	Aufgrund des offenen, einarmigen Studiendesigns und fehlender Randomisierung ist das Evidenzlevel gering (Evidenzlevel IV).
a: nach TREND 2004 (Des Jarlais et al., 2004).		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart dar. Quelle CSR PCYC-1104-CA [28]



Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-53 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PCYC-1104-CA

Studie: PCYC-1104-CA

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll PCYC-1104-CA [40]	A
Studienbericht PCYC-1104-CA [28]	B
Publikation Wang et al. 2013 [29]	C
Studienregister clinicaltrials.gov, ICTRP: NCT01236391 [14, 16]	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-1104-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 neinAngaben 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 neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Es handelt sich bei der Studie PCYC-1104-CA um eine einarmige Studie, es erfolgte daher keine Zuteilung in Gruppen.

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Bei der Studie PCYC-1104-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 neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Bei der Studie PCYC-1104-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 neinAngaben 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 nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
A, B, C, D

Es handelt sich bei der Studie PCYC-1104-CA um eine offene, einarmige Studie. Es erfolgte keine Verblindung der Erhebung.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Die Auswertung erfolgt auf Basis der *All Treated*-Population. Die Differenz zu der ITT-Population beträgt $n = 4$ (3,5 %). Die vier Studienteilnehmer erhielten aufgrund einer ärztlichen Entscheidung keine Behandlung. Diese Diskrepanz ist als nicht relevant anzusehen, da der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 % liegt. Demnach erfolgt die Analyse gemäß dem ITT-Prinzip.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts 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:

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-1104-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, DDie Auswertung erfolgt auf Basis der *All Treated*-Population. Die Differenz zu der ITT-Population beträgt n = 4 (3,5 %). Die vier Studienteilnehmer erhielten aufgrund einer ärztlichen Entscheidung keine Behandlung. Diese Diskrepanz ist als nicht relevant anzusehen, da der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 % liegt. Demnach erfolgt die Analyse gemäß dem ITT-Prinzip.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts 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:

Endpunkt: Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)**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-1104-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, DDie Auswertung erfolgt auf Basis der *All Treated*-Population. Die Differenz zu der ITT-Population beträgt zum Baseline-Assessment $n = 0$. Die Compliance nimmt über den zeitlichen Verlauf ab, schwankt jedoch immer zwischen 80 % – 90 %. Demnach wird die Bewertung einer adäquaten ITT-Prinzip Analyse mit *unklar* eingestuft.

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:

Endpunkt: Nebenwirkungen**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
A, B, C, D

Es handelt sich bei der Studie PCYC-1104-CA um eine offene, einarmige Studie. Es erfolgte keine Verblindung der Erhebung.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Die Auswertung erfolgt auf Basis der *Safety*-Population. Die Differenz zu der ITT-Population beträgt n = 4 (3,5 %). Die vier Studienteilnehmer erhielten aufgrund einer ärztlichen Entscheidung keine Behandlung. Diese Diskrepanz ist als nicht relevant anzusehen, da der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 % liegt. Demnach erfolgt die Analyse gemäß dem ITT-Prinzip.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, 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:

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*

- Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante 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:
