Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Idelalisib (Zydelig®)

Gilead Sciences GmbH

Modul 4 A

Chronische lymphatische Leukämie

Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 31.03.2016

Inhaltsverzeichnis

Seite

Inhaltsverzeichnis ... **1**
Tabellenverzeichnis ... **5**
Abbildungsverzeichnis ... **13**
Abkürzungsverzeichnis ... **16**
4 Modul 4 – allgemeine Informationen ... **21**
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 ... 22
4.2 Methodik ... 35
4.2.1 Fragestellung ... 35
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung ... 46
4.2.3 Informationsbeschaffung ... 55
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 55
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche ... 55
4.2.3.3 Suche in Studienregistern ... 57
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien ... 58
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise ... 58
4.2.5 Informationssynthese und -analyse ... 61
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien ... 61
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien ... 62
4.2.5.3 Meta-Analysen ... 72
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen ... 74
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 74
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche ... 76
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen ... 79
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 79
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 79
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 79
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 82
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern ... 87
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 89
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 90
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 90
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 108
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 111
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT ... 113
4.3.1.3.1.1 Gesamtüberleben (OS) – RCT ... 114
4.3.1.3.1.2 Gesamtansprechrate (ORR) – RCT ... 123
4.3.1.3.1.3 Zeit bis zum Ansprechen (TTR) – RCT ... 131

4.3.1.3.1.4 Dauer des Ansprechens (DOR) – RCT ... 138
4.3.1.3.1.5 Progressionsfreies Überleben (PFS) – RCT ... 144
4.3.1.3.1.6 Lymph node response rate (LNR) – RCT ... 151
4.3.1.3.1.7 Lymphadenopathien als stetiges Merkmal (SPD) – RCT ... 158
4.3.1.3.1.8 Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des FACT-Leu – RCT ... 166
4.3.1.3.1.9 Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des EQ-5D – RCT ... 173
4.3.1.3.1.10 Karnofsky-Performance-Status (KPS) – RCT ... 183
4.3.1.3.1.11 Unerwünschte Ereignisse (gesamt) – RCT ... 187
4.3.1.3.1.12 Unerwünschte Ereignisse von CTCAE-Grad ≥3 – RCT ... 194
4.3.1.3.1.13 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – RCT ... 201
4.3.1.3.1.14 Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten – RCT ... 208
4.3.1.3.1.15 Erhöhte Transaminasen – RCT ... 216
4.3.1.3.1.16 Diarrhöen – RCT ... 222
4.3.1.3.1.17 Exantheme – RCT ... 229
4.3.1.3.1.18 Infektionen und parasitäre Erkrankungen – RCT ... 237
4.3.1.3.1.19 Schwerwiegende Infektionen und parasitäre Erkrankungen – RCT ... 243
4.3.1.3.1.20 Pneumonitis – RCT ... 250
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT ... 258
4.3.1.3.2.1 Subgruppenanalysen – Gesamtüberleben (OS) – RCT ... 263
4.3.1.3.2.2 Subgruppenanalysen – Gesamtansprechrate (ORR) – RCT ... 265
4.3.1.3.2.3 Subgruppenanalysen – Progressionsfreies Überleben (PFS) – RCT ... 267
4.3.1.3.2.4 Subgruppenanalysen – Lymph Node Response Rate (LNR) – RCT ... 269
4.3.1.3.2.5 Subgruppenanalysen – Lymphadenopathien als stetiges Merkmal (SPD) – RCT ... 271
4.3.1.3.2.6 Subgruppenanalysen – Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des FACT-Leu – RCT ... 272
4.3.1.3.2.7 Subgruppenanalysen – Karnofsky-Performance-Status (KPS) – RCT ... 277
4.3.1.3.2.8 Subgruppenanalysen – Unerwünschte Ereignisse (gesamt) – RCT ... 279
4.3.1.3.2.9 Subgruppenanalysen – Unerwünschte Ereignisse von CTCAE-Grad ≥3 – RCT ... 281
4.3.1.3.2.10 Subgruppenanalysen – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – RCT ... 283
4.3.1.3.2.11 Subgruppenanalysen – Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten – RCT ... 285
4.3.1.3.2.12 Subgruppenanalysen – Erhöhte Transaminasen – RCT ... 287
4.3.1.3.2.13 Subgruppenanalysen – Diarrhöen – RCT ... 289
4.3.1.3.2.14 Subgruppenanalysen – Exantheme – RCT ... 291
4.3.1.3.2.15 Subgruppenanalysen – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – RCT ... 293

4.3.1.3.2.16 Subgruppenanalysen – Schwerwiegende Infektionen und parasitäre Erkrankungen – RCT ... 295
4.3.1.3.2.17 Subgruppenanalysen – Pneumonitis – RCT ... 297
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 299
4.3.2 Weitere Unterlagen ... 313
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 313
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 313
4.3.2.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 313
4.3.2.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 316
4.3.2.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern ... 319
4.3.2.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 320
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 320
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 321
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT ... 321
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 323
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 324
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 324
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 324
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 325
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 325
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 326
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 326
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 327
4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 327
4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 330
4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern ... 333
4.3.2.3.1.4 Resultierender Studienpool ... 334
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 335
4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 335
4.3.2.3.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 341
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 342
4.3.2.3.3.1 Gesamtüberleben (OS) – weitere Untersuchungen ... 342
4.3.2.3.3.2 Gesamtansprechrate (ORR) – weitere Untersuchungen ... 345
4.3.2.3.3.3 Zeit bis zum Ansprechen (TTR) – weitere Untersuchungen ... 346
4.3.2.3.3.4 Dauer des Ansprechens (DOR) – weitere Untersuchungen ... 348
4.3.2.3.3.5 Progressionsfreies Überleben (PFS) – weitere Untersuchungen ... 351
4.3.2.3.3.6 Lymph node response rate (LNR) – weitere Untersuchungen ... 353
4.3.2.3.3.7 Lymphadenopathien und extranodale Lymphome als stetiges Merkmal (SPD) – weitere Untersuchungen ... 355
4.3.2.3.3.8 B-Symptome – weitere Untersuchungen ... 357
4.3.2.3.3.9 Unerwünschte Ereignisse (UE) – weitere Untersuchungen ... 360
4.3.2.3.4 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen ... 362
4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen ... 362

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens 364
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise 364
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß 366
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht 385
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte 385
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche 385
4.5.2 Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen 386
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen 386
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten 386
4.6 Liste der eingeschlossenen Studien 387
4.7 Referenzliste 388
Anhang 4-A Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche 398
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern 408
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) 418
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern) 419
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 551
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 612

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Übersicht über die für die vorliegende Nutzenbewertung verwendeten zweckmäßigen Vergleichstherapien zu Idelalisib 24

Tabelle 4-2: Übersicht über die vom G-BA festgelegten Teilpopulationen und die jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapien 36

Tabelle 4-3: CIRS - Cumulative Illness Rating Scale 38

Tabelle 4-4: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter randomisierter klinischer Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels Idelalisib im Anwendungsgebiet 1 48

Tabelle 4-5: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion weiterer relevanter klinischer Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels Idelalisib im Anwendungsgebiet 2 51

Tabelle 4-6: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien für einen indirekten Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels mit Best Supportive Care oder Ibrutinib 54

Tabelle 4-7: Karnofsky-Performance-Status 71

Tabelle 4-8: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 80

Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 82

Tabelle 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 88

Tabelle 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 89

Tabelle 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 91

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 95

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 101

Tabelle 4-15: Disposition der Patienten – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 105

Tabelle 4-16: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 109

Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 111

Tabelle 4-18: Operationalisierung des OS 114

Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials des OS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 115

Tabelle 4-20: Ergebnisse zum OS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 117

Tabelle 4-21: Ergebnisse für das OS der Patienten aus Studie GS-US-312-0116 mit Korrektor mittels RPSFT Methode im Vergleich zu nicht korrigierten Ergebnissen 122
Tabelle 4-22: Operationalisierung der ORR 124
Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials der ORR in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 128
Tabelle 4-24: Ergebnisse zur ORR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 130
Tabelle 4-25: Operationalisierung der TTR 133
Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials der TTR in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 134
Tabelle 4-27: Ergebnisse zur TTR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 135
Tabelle 4-28: Operationalisierung der DOR 139
Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials der DOR in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 140
Tabelle 4-30: Ergebnisse zur DOR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 141
Tabelle 4-31: Operationalisierung des PFS 146
Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials des PFS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 147
Tabelle 4-33: Ergebnisse zum PFS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 148
Tabelle 4-34: Operationalisierung der LNR 153
Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials der LNR in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 154
Tabelle 4-36: Ergebnisse zur LNR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 156
Tabelle 4-37: Operationalisierung der SPD 159
Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials der SPD in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 160
Tabelle 4-39: Ergebnisse zur SPD aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 161
Tabelle 4-40: Operationalisierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des FACT-Leu 168
Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des FACT-Leu in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 169
Tabelle 4-42: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des FACT-Leu (Responderanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 170
Tabelle 4-43: Operationalisierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des EQ-5D 175
Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand EQ-5D in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 176
Tabelle 4-45: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des EQ-5D aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 178

Tabelle 4-46: Operationalisierung der besten Änderung des KPS 184
Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials des KPS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 184
Tabelle 4-48: Ergebnisse zum KPS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 186
Tabelle 4-49: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse (gesamt) 189
Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse (gesamt) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 190
Tabelle 4-51: Ergebnisse zum Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gesamt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 193
Tabelle 4-52: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschten Ereignisse von CTCAE-Grad ≥3 196
Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunkts Unerwünschten Ereignisse von CTCAE-Grad ≥3 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 197
Tabelle 4-54: Ergebnisse zum Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von CTCAE-Grad ≥3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 200
Tabelle 4-55: Operationalisierung des Endpunkts Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse 203
Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunkts Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 204
Tabelle 4-57: Ergebnisse zum Endpunkt Schwerwiegende unerwünschten Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 207
Tabelle 4-58: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten 210
Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 211
Tabelle 4-60: Ergebnisse zum Endpunkt Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 214
Tabelle 4-61: Operationalisierung des Endpunkts Erhöhte Transaminasen 217
Tabelle 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunkts Erhöhte Transaminasen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 218
Tabelle 4-63: Ergebnisse zum Endpunkt Erhöhte Transaminasen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 220
Tabelle 4-64: Operationalisierung des Endpunkts Diarrhöen 224
Tabelle 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunkts Diarrhöen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 225
Tabelle 4-66: Ergebnisse zum Endpunkt Diarrhöen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 227
Tabelle 4-67: Operationalisierung des Endpunkts Exantheme 231

Tabelle 4-68: Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunkts Exantheme in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 232
Tabelle 4-69: Ergebnisse zum Endpunkt Exantheme aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 235
Tabelle 4-70: Operationalisierung des Endpunkts Infektionen und parasitäre Erkrankungen 238
Tabelle 4-71: Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunkts Infektionen und parasitäre Erkrankungen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 239
Tabelle 4-72: Ergebnisse zum Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 242
Tabelle 4-73: Operationalisierung des Endpunkts Schwerwiegende Infektionen und parasitäre Erkrankungen 245
Tabelle 4-74: Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunkts Schwerwiegende Infektionen und parasitäre Erkrankungen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 246
Tabelle 4-75: Ergebnisse zum Endpunkt Schwerwiegende Infektionen und parasitäre Erkrankungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 249
Tabelle 4-76: Operationalisierung des Endpunkts Pneumonitis 252
Tabelle 4-77: Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunkts Pneumonitis in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 253
Tabelle 4-78: Ergebnisse zum Endpunkt Pneumonitis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 255
Tabelle 4-79: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, für die Subgruppenanalysen vorliegen 260
Tabelle 4-80: Fragestellung 1a - Zusammenfassung der Ergebnisse der Subgruppenanalysen 261
Tabelle 4-81: Fragestellung 1b - Zusammenfassung der Ergebnisse der Subgruppenanalysen 262
Tabelle 4-82: Subgruppenanalysen für den Endpunkt OS – RCT 263
Tabelle 4-83: Subgruppenanalysen für den Endpunkt ORR - RCT 265
Tabelle 4-84: Subgruppenanalysen für den Endpunkt PFS - RCT 267
Tabelle 4-85: Subgruppenanalysen für den Endpunkt LNR - RCT 269
Tabelle 4-86: Subgruppenanalysen für den Endpunkt SPD – RCT 271
Tabelle 4-87: Subgruppenanalysen für den Endpunkt FACT-Leu für die Subskala PWB - RCT 272
Tabelle 4-88: Subgruppenanalysen für den Endpunkt FACT-Leu für die Subskala SWB - RCT 273
Tabelle 4-89: Subgruppenanalysen für den Endpunkt FACT-Leu für die Subskala EWB - RCT 274
Tabelle 4-90: Subgruppenanalysen für den Endpunkt FACT-Leu für die Subskala FWB - RCT 275

Tabelle 4-91: Subgruppenanalysen für den Endpunkt FACT-Leu für die Subskala LeuS - RCT ... 276
Tabelle 4-92: Subgruppenanalysen für den Endpunkt KPS - RCT ... 277
Tabelle 4-93: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gesamt) – RCT ... 279
Tabelle 4-94: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von CTCAE-Grad ≥3 – RCT ... 281
Tabelle 4-95: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – RCT ... 283
Tabelle 4-96: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten - RCT ... 285
Tabelle 4-97: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Erhöhte Transaminasen – RCT ... 287
Tabelle 4-98: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Diarrhöen – RCT ... 289
Tabelle 4-99: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Exantheme – RCT ... 291
Tabelle 4-100: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen – RCT ... 293
Tabelle 4-101: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Schwerwiegende Infektionen und parasitäre Erkrankungen – RCT ... 295
Tabelle 4-102: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Pneumonitis – RCT ... 297
Tabelle 4-103: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 314
Tabelle 4-104: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 315
Tabelle 4-105: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 319
Tabelle 4-106: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 320
Tabelle 4-107: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche ... 321
Tabelle 4-108: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden ... 321
Tabelle 4-109: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> ... 322
Tabelle 4-110: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche ... 322
Tabelle 4-111: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche ... 323
Tabelle 4-112: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien ... 325
Tabelle 4-113: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> ... 325
Tabelle 4-114: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 326

Tabelle 4-115: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers 328
Tabelle 4-116: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden 330
Tabelle 4-117: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern 333
Tabelle 4-118: Studienpool 334
Tabelle 4-119: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 336
Tabelle 4-120: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 337
Tabelle 4-121: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 338
Tabelle 4-122: Disposition der Patienten – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 339
Tabelle 4-123: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 341
Tabelle 4-124: Übersicht der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 342
Tabelle 4-125: Operationalisierung des Endpunkts OS - weitere Untersuchungen 342
Tabelle 4-126: Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunkts OS in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 343
Tabelle 4-127: Ergebnisse zum Endpunkt OS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 344
Tabelle 4-128: Operationalisierung des Endpunkts ORR - weitere Untersuchungen 345
Tabelle 4-129: Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunkts ORR in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 345
Tabelle 4-130: Ergebnisse zum Endpunkt ORR aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 346
Tabelle 4-131: Operationalisierung des Endpunkts TTR - weitere Untersuchungen 346
Tabelle 4-132: Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunkts TTR in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 347
Tabelle 4-133: Ergebnisse zum Endpunkt TTR aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 347
Tabelle 4-134: Operationalisierung des Endpunkts DOR - weitere Untersuchungen 348
Tabelle 4-135: Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunkts DOR in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 349
Tabelle 4-136: Ergebnisse zum Endpunkt DOR aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 350
Tabelle 4-137: Operationalisierung des Endpunkts PFS - weitere Untersuchungen 351
Tabelle 4-138: Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunkts PFS in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 351

Tabelle 4-139: Ergebnisse zum Endpunkt PFS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 352
Tabelle 4-140: Operationalisierung des Endpunkts LNR - weitere Untersuchungen 353
Tabelle 4-141: Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunkts LNR in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 353
Tabelle 4-142: Ergebnisse zum Endpunkt LNR aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 354
Tabelle 4-143: Operationalisierung des Endpunkts SPD - weitere Untersuchungen 355
Tabelle 4-144: Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunkts SPD in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 355
Tabelle 4-145: Ergebnisse zum Endpunkt SPD aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 356
Tabelle 4-146: Operationalisierung des Endpunkts B-Symptome - weitere Untersuchungen 357
Tabelle 4-147: Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunkts B-Symptome in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 357
Tabelle 4-148: Ergebnisse zum Endpunkt B-Symptome aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 358
Tabelle 4-149: Operationalisierung des Endpunkts UE - weitere Untersuchungen 360
Tabelle 4-150: Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunkts UE in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 361
Tabelle 4-151: Ergebnisse zum Endpunkt UE aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 361
Tabelle 4-152: Fragestellung 1b - Übersicht über Wahrscheinlichkeit und Ausmaß eines Zusatznutzens von Idelalisib+Rituximab gegenüber BSC+Rituximab auf Endpunktebene .. 369
Tabelle 4-153: Nutzen- und Schadenaspekte aus der Bewertung von Idelalisib+Rituximab im Vergleich zu BSC+Rituximab für Patienten mit r/r CLL, für die eine Chemotherapie *nicht* angezeigt ist 384
Tabelle 4-154: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 385
Tabelle 4-155: OVID Suchstrategie nach Idelalisib: EMBASE von 1947 bis 16. März 2016 399
Tabelle 4-156: OVID Suchstrategie nach Idelalisib: MEDLINE 1946 bis heute (18. März 2016) 400
Tabelle 4-157: OVID Suchstrategie nach Idelalisib: Cochrane 1991 bis 2016, (Februar 2016) 401
Tabelle 4-158: OVID Suchstrategie nach BSC oder Ibrutinib über den Brückenkomparator Rituximab: EMBASE 1947 bis heute (16. März 2016) 402
Tabelle 4-159: OVID Suchstrategie nach BSC oder Ibrutinib über den Brückenkomparator Rituximab: MEDLINE 1946 bis heute (17. März 2016) 403

Tabelle 4-160: OVID Suchstrategie nach BSC oder Ibrutinib über den Brückenkomparator Rituximab: Cochrane 1991 bis 2016, Februar 2016 404

Tabelle 4-161: OVID Suchstrategie nach Idelalisib: EMBASE 1947 bis heute (17. März 2016)..... 405

Tabelle 4-162: OVID Suchstrategie nach Idelalisib: MEDLINE 1946 bis heute (17. März 2016)..... 406

Tabelle 4-163: OVID Suchstrategie nach Idelalisib: Cochrane 1991 bis 2016, Februar 2016..... 407

Tabelle 4-164: Im Volltext gesichtete und ausgeschlossene Publikationen in der bibliografischen Literaturrecherche nach der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC oder Ibrutinib über den Brückenkomparator Rituximab (Teilpopulation 1b)..... 418

Tabelle 4-165: Liste der ausgeschlossenen Studien in der Studienregistersuche nach dem zu bewertenden Arzneimittel Idelalisib für Teilpopulation 1a..... 419

Tabelle 4-166: Liste der ausgeschlossenen Studien in der Studienregistersuche nach dem zu bewertenden Arzneimittel Idelalisib für Teilpopulation 1b 435

Tabelle 4-167: Liste der ausgeschlossenen Studien in der Studienregistersuche zu BSC oder Ibrutinib über den Brückenkomparator Rituximab (Teilpopulation 1b)..... 451

Tabelle 4-168: Liste der ausgeschlossenen Studien in der Studienregistersuche nach dem zu bewertenden Arzneimittel Idelalisib für Teilpopulation 2 535

Tabelle 4-169 (Anhang): Studiendesign und -methodik der Studie GS-US-312-0119 551

Tabelle 4-170 (Anhang): Studiendesign und -methodik der Studie GS-US-312-0116 570

Tabelle 4-171 (Anhang): Studiendesign und -methodik der Studie GS-US-312-0117 589

Tabelle 4-172 (Anhang): Studiendesign und -methodik der Studie 101-08 604

Tabelle 4-173 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie GS-US-312-0116..... 613

Tabelle 4-174 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie GS-US-312-0117..... 636

Tabelle 4-175 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie GS-US-312-0119..... 657

Tabelle 4-176 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 101-08..... 680

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Verwendung des CIRS zur patientenindividuellen Therapieauswahl 38
Abbildung 2: Zweitlinientherapie der CLL (Behandlungsempfehlungen der DGHO) 42
Abbildung 3 Zweitlinientherapie der CLL (Behandlungsempfehlungen der ESMO) 43
Abbildung 4: Veränderung der Lymphozytenanzahl im Behandlungsverlauf 67
Abbildung 5: Subskalen und Summenscores des FACT-Leu 70
Abbildung 6: Potentielle indirekte Vergleiche unter Verwendung des Brückenkomparators Rituximab in Studie GS-US-312-0116 78
Abbildung 7: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 83
Abbildung 8: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation 1a 84
Abbildung 9: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation 1b 86
Abbildung 10: Fragestellung 1a - Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt OS basierend auf der aktuellen Analyse der Studie GS-US-312-0119 (Teilpopulation der Chemotherapie-geeigneten Patienten) (Datenschnitt: 1. September 2015) 118
Abbildung 11: Fragestellung 1b - Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt OS aus der zweiten Interimanalyse der Studie GS-US-312-0116 (Datenschnitt: 9. Oktober 2013) 119
Abbildung 12: Fragestellung 1b - Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt OS aus der aktuellen Interimanalyse der Studie GS-US-312-0117 (Datenschnitt: 18. September 2015) 119
Abbildung 13: Korrektur der Überlebensdauer von Therapiewechslern mittels der Rank Preserving Structure Failure Time Methode (RPSFT) 121
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Plot für das OS der Patienten aus Studie GS-US-312-0116 mit Korrektur mittels RPSFT Methode (Datenschnitt: 15. Oktober 2014) 122
Abbildung 15: Fragestellung 1a - Grafische Darstellung der TTR basierend auf der aktuellen Analyse der Studie GS-US-312-0119 (Teilpopulation der Patienten, für die eine Chemotherapie angezeigt ist) (Datenschnitt: 1. September 2015) 136
Abbildung 16: Fragestellung 1b - Grafische Darstellung der TTR aus der zweiten Interimanalyse der GS-US-312-0116 (Datenschnitt: 9. Oktober 2013) 137
Abbildung 17: Fragestellung 1b - Grafische Darstellung der TTR aus der aktuellen Interimanalyse der Studie GS-US-312-0117 (Datenschnitt: 18. September 2015) 137
Abbildung 18: Fragestellung 1a - Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt DOR basierend auf der aktuellen Analyse der Studie GS-US-312-0119 (Teilpopulation der Patienten, für die eine Chemotherapie angezeigt ist) (Datenschnitt: 1. September 2015) 142
Abbildung 19: Fragestellung 1b - Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt DOR aus der zweiten Interimanalyse der Studie GS-US-312-0116 (Datenschnitt: 9. Oktober 2013) 143

Abbildung 20: Fragestellung 1b - Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt DOR aus der aktuellen Interimanalyse der Studie GS-US-312-0117 (Datenschnitt: 18. September 2015) 143

Abbildung 21: Fragestellung 1a - Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt PFS basierend auf der aktuellen Analyse der Studie GS-US-312-0119 (Teilpopulation der Patienten, für die eine Chemotherapie angezeigt ist) (Datenschnitt: 1. September 2015) 149

Abbildung 22: Fragestellung 1b - Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt PFS aus der zweiten Interimanalyse der Studie GS-US-312-0116 (Datenschnitt: 9. Oktober 2013) 150

Abbildung 23: Fragestellung 1b - Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt PFS aus der aktuellen Interimanalyse der Studie GS-US-312-0117 (Datenschnitt: 18. September 2015) 150

Abbildung 24: Fragestellung 1a - Grafische Darstellung der individuellen besten prozentualen Änderungen der SPD basierend auf der aktuellen Analyse der GS-US-312-0119 (Teilpopulation der Patienten, für die eine Chemotherapie angezeigt ist) (Datenschnitt: 1. September 2015) 163

Abbildung 25: Fragestellung 1b - Grafische Darstellung der individuellen besten prozentualen Änderungen der SPD aus der zweiten Interimanalyse der Studie GS-US-312-0116 (Datenschnitt: 9. Oktober 2013) 164

Abbildung 26: Fragestellung 1b - Grafische Darstellung der individuellen besten prozentualen Änderungen der SPD aus der aktuellen Interimanalyse der Studie GS-US-312-0117 (Datenschnitt: 18. September 2015) 165

Abbildung 27: Fragestellung 1a - Grafische Darstellung Änderung gegenüber dem Ausgangswert der Lebensqualität gemäß visueller Analogskala basierend auf der aktuellen Analyse der Studie GS-US-312-0119 (Teilpopulation der Patienten, für die eine Chemotherapie angezeigt ist) (Datenschnitt: 1. September 2015) 181

Abbildung 28: Fragestellung 1b - Grafische Darstellung Änderung gegenüber dem Ausgangswert der der Lebensqualität gemäß visueller Analogskala aus der zweiten Interimanalyse der Studie GS-US-312-0116 (Datenschnitt: 9. Oktober 2013) 182

Abbildung 29: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 317

Abbildung 30: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit der ZVT BSC oder Ibrutinib über den Brückenkomparator Rituximab in der Teilpopulation 1b für einen indirekten Vergleich 318

Abbildung 31: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach nicht randomisierten, Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 331

Abbildung 32: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für das Anwendungsgebiet 2, der therapienaiven CLL-Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind 332

Abbildung 33: Fragestellung 2 - Grafische Darstellung der TTR in Studie 101-08 (Datenschnitt: 9. September 2013) 348

Abbildung 34: Patientenfluss der Studie GS-US-312-0119 569

Abbildung 35: Patientenfluss der Studie GS-US-312-0116 588

Abbildung 36: Patientenfluss der Studie GS-US-312-0117 (I/II) 602

Abbildung 37: Patientenfluss der Studie GS-US-312-0117 (II/II)..... 603
Abbildung 38: Patientenfluss der Studie 101-08..... 611

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AKT	Serin/Threonin-Proteinkinase
ALC	Absolute Lymphozyten-Count (absolute Anzahl der Lymphozyten)
allo SZT	Allogene Stammzelltransplantation
ALT	Alanine Aminotransferase
ANC	Absolute Neutrophil-Count (absolute Anzahl der Neutrophile)
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AST	Aspartate Aminotransferase
BCR	B-Zell-Rezeptor
BID	*Bis in die* = zweimal täglich
B	Bendamustin
BSC	Best Supportive Care
BTK	Bruton-Tyrosinkinase
C	Cyclophosphamid
CD20	Cluster of Differentiation 20 Nicht-glykosyliertes Phosphoprotein (Oberflächenantigen), ist auf Prä-B- und reifen B-Lymphozyten lokalisiert
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CHOP	Cyclophosphamid + Doxorubicin + Vincristin + Prednison
CIRS	Cumulative Illness Rating Scale
CLL	Chronische lymphatische Leukämie
CMV	Cytomegalievirus
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CR	Complete Response (komplettes Ansprechen)
CSR	Clinical Study Report
CT	Computertomografie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CVP	Cyclophosphamid + Vincristin + Prednison
DCLLSG	Deutsche Studiengruppe CLL
DE	Deutschland

Abkürzung	Bedeutung
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V.
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DNS	Desoxyribonukleinsäure
DOR	Duration of response (Dauer des Ansprechens)
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency (Europäische Zulassungsbehörde)
EMBASE	Excerpta Medica dataBASE
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EQ-5D	EuroQol Questionnaire-5 Dimension
ESMO	European Society for Medical Oncology
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
EWB	Emotional well-being (emotionales Wohlbefinden)
FACT-G	Functional Assessment of Cancer Therapy-General Version
FACT-Leu	Functional Assessment of Cancer Therapy-Leukemia
F	Fludarabin
FDA	Food and Drug Administration (amerikanische Zulassungsbehörde)
FDASIA	Food and Drug Administration Safety and Innovation Act
FR	Frankreich
FWB	Functional well-being (funktionelles Wohlbefinden)
GB	Großbritannien
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice
G-CSF	Granulocyte Colony-Stimulating Factors
HBV	Hepatitis-B-Virus
HBc	HBV-Core
HBsAg	Hepatitis-B-Oberflächen-Antigen
HCV	Hepatitis-C-Virus
HDMP	Hochdosis-Methylprednisolon
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HR	Hazard Ratio
HRQoL	Health-Related Quality of Life (gesundheitsbezogene Lebensqualität)

Abkürzung	Bedeutung
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Ide+Ofa	Idelalisib+Ofatumumab
Ide+R	Idelalisib+Rituximab
IDMC	Independent Data Monitoring Committee (unabhängiges Daten-Monitoring-Komitee)
IGHV	Immunoglobulin Heavy Chain Variable Region Gene (unmutierte variable Regionen der schweren Ketten der Immunglobuline)
iNHL	Indolentes Non-Hodgkin Lymphom
IQWIG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRC	Independent Review Committee (unabhängiges Reviewkomitee)
IRD	Incidence Rate Difference (Inzidenzdichtedifferenz)
IRR	Incidence Rate Ratios (Inzidenzdichtequotient)
IT	Italien
ITT	Intention to treat
IWCLL	International Workshop on chronic lymphocytic leukemia
IWRS	Interactive Web Response System
JAK	Januskinase
KI	Konfidenzintervall
KPS	Karnofsky-Performance-Status
LD	Längster Durchschnitt
LeuS	Zusätzliche Leukämie-spezifische Belange
LNR	Lymph Node Response
LPD	Längste zum LD senkrechte Durchschnitt
LVD	Längste Vertikale Dimension
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MID	Minimum Important Difference (patientenrelevante Verbesserung)
MRT	Magnetresonanztomografie
MTC	Mixed Treatment Comparison
mTOR	Mammalian Target of Rapamycin
MWD	Mittelwertdifferenz

Abkürzung	**Bedeutung**
MZL	Mantelzell-Lymphom
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
ND	No disease (keine Erkrankung)
NE	Not evaluable (nicht bewertbar)
NR	Not reached (nicht erreicht)
OR	Odds Ratio
ORR	Overall response rate (Gesamtansprechrate)
OS	Overall survival (Gesamtüberleben)
OVID	Ovid Technologies, Inc.
Pbo	Placebo
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
PD	Progressive disease (Progression der Erkrankung)
PFS	Progressionfree survival (progressionsfreies Überleben)
PI3-Kinase	Phosphatidylinositol 3-Kinase
PJP	*Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie
PP	Per protocol
PPD	Produkt des LD einer Index-Läsion mit dem LPD der Läsion
PR	Partial response (partielles Ansprechen)
PRAC	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
PWB	Physical well-being (körperliches Wohlbefinden)
R	Rituximab
RCT	Randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RD	Risikodifferenz
RKI	Robert Koch-Institut
RNS	Ribonukleinsäure
r/r	Rezidivierend/refraktär
RR	Relatives Risiko
SD	Stable disease (stabile Erkrankung)
SAP	Statistischer Analyseplan
SGB V	Sozialgesetzbuch V
SLL	Small lymphocytic lymphoma (kleinzelliges lymphozytisches Lymphom)
SMWD	Standardisierte Mittelwertdifferenz

Abkürzung	**Bedeutung**
SPD	Summe der Produkte der längsten wechselseitig senkrechten Durchmesser
STD	Standardabweichung
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schweres unerwünschtes Ereignis
SWB	Social/Family well-being (soziales/familiäres Wohlbefinden)
Syk	Spleen Tyrosine Kinase
TP53	Tumor Suppressor Gen p53
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TTR	Time to response (Zeit bis zum Ansprechen)
UE	Unerwünschtes Ereignis
US	Vereinigte Staaten von Amerika
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

– Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)

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

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

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

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Ziel der vorliegenden Bewertung ist es, den Nutzen und Zusatznutzen von Idelalisib in Kombination mit Rituximab im Anwendungsgebiet der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) anhand patientenrelevanter Endpunkte zu bewerten.

Idelalisib ist zugelassen in Kombination mit Rituximab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL),

- die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder
- zur Fortsetzung der Therapie bei Patienten mit einer 17p-Deletion oder einer Tumor Suppressor Gen p53 (TP53)-Mutation, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet waren und bei denen bereits eine Erstlinientherapie mit Idelalisib initiiert wurde.

Die Erstzulassung von Idelalisib erfolgte am 18. September 2014 in Kombination mit Rituximab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL),

- die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder
- als Erstlinientherapie bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer Tumor Suppressor Gen p53 (TP53)-Mutation bei Patienten, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind.

Zwischenergebnisse aus drei klinischen Studien mit dem Wirkstoff Idelalisib zeigten eine erhöhte Anzahl infektionsbedingter Todesfälle im Behandlungsarm mit Idelalisib. Gilead Sciences hatte die Europäische Kommission umgehend darüber informiert, die dann am 11. März 2016 ein europäisches Risikobewertungsverfahren (Bewertungsverfahren nach Artikel 20 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004) eingeleitet hat. Gegenwärtig nimmt die Europäische Zulassungsbehörde (EMA) eine umfassende Überprüfung des Sachverhaltes vor und untersucht die Auswirkungen auf die derzeit zugelassene Anwendung von Idelalisib. In diesen mittlerweile abgebrochenen klinischen Studien wurde Idelalisib nicht in seinen derzeit zugelassenen Kombinationsschemata oder Patientenpopulationen untersucht.

Im Zuge seiner laufenden Untersuchung empfahl der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) vorläufige Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung von Idelalisib. Diese wurden in die aktuelle Version der Fachinformation, welche die bis zum Ende des laufenden Risikobewertungsverfahrens gültige Zulassung von Idelalisib abbildet, aufgenommen.

Vorläufige Empfehlungen:

- Idelalisib sollte nicht als Erstlinientherapie bei Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), bei denen eine 17p-Deletion oder eine TP53-Mutation vorliegt, angewendet werden.
- Bei CLL-Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation, die Idelalisib bereits als Erstlinientherapie erhalten, ist die Entscheidung, ob die Behandlung fortgesetzt werden soll, nach einer sorgfältigen, individuellen Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses zu treffen.

Hiervon unberührt kann bei Patienten mit CLL, die mindestens eine vorangehende Therapielinie erhalten haben, unter Berücksichtigung der Warnhinweise in Abschnitt 4.4 der Fachinformation eine Therapie mit Idelalisib in Kombination mit Rituximab weiterhin angefangen oder fortgesetzt werden.

Die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens von Idelalisib erfolgt getrennt für die in der nachfolgenden Tabelle aufgeführten relevanten Teilpopulationen im Vergleich zur jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT). Vor dem Hintergrund des laufenden europäischen Risikobewertungsverfahrens und der vorläufig gültigen Empfehlung der EMA wird der Zusatznutzen nur für Patienten mit rezidivierter oder refraktärer CLL bewertet (Anwendungsgebiet 1). Für therapienaive CLL-Patienten (Anwendungsgebiet 2) wird keine Bewertung vorgenommen.

Tabelle 4-1: Übersicht über die für die vorliegende Nutzenbewertung verwendeten zweckmäßigen Vergleichstherapien zu Idelalisib

Indikation: CLL	**Zweckmäßige Vergleichstherapie**
Anwendungsgebiet 1: **Patienten mit CLL, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben**	
Fragestellung/Teilpopulation 1a: Erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist	Patientenindividuelle, optimierte Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung des Zulassungsstatus
Fragestellung/Teilpopulation 1b: Erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie *nicht* angezeigt ist	Best Supportive Care (BSC) oder Ibrutinib
Anwendungsgebiet 2: **Erstlinientherapie der CLL, bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation** [a]	
Fragestellung/Teilpopulation 2: Erwachsene, therapienaive CLL-Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind	Best Supportive Care (BSC) oder Ibrutinib
Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; CLL: Chronische lymphatische Leukämie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; TP53-Mutation: Mutation des Tumor Suppressor Gene 53 a: Gemäß der aktuell gültigen Fachinformation vom 23. März 2016 ist Idelalisib in der Erstlinine ausschließlich zur Fortsetzung der Therapie bei Patienten mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind und die bereits eine Erstlinientherapie mit Idelalisib begonnen haben, empfohlen.	

Als Basis der Bewertung wird jeweils die best verfügbare Evidenz herangezogen; wo dies möglich ist, randomisierte kontrollierte Studien (RCT).

Datenquellen

Die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens erfolgt in den verschiedenen Teilpopulationen anhand der folgenden Studien zu Idelalisib:

- Teilpopulation 1a der erwachsenen Patienten mit rezidivierender oder refraktärer (r/r) CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist:

  Für diese Teilpopulation liegt zum gegenwärtigen Zeitpunkt keine relevante Evidenz vor.

  Anmerkung: Im Ergebnisteil werden für diese Teilpopulation die Daten von 113 Chemotherapie-geeigneten Patienten aus der randomisierten, kontrollierten Phase-3-Studie GS-US-312-0119 dargestellt. In dieser Studie wurde die Behandlung vorbehandelter CLL-Patienten mit Idelalisib+Ofatumumab versus Ofatumtumab Monotherapie verglichen. Die Studie GS-US-312-0119 stellt die Basis dar, auf der der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der EMA am 25. Februar 2016 eine „positive opinion“ für die Erweiterung der bestehenden Zulassung von Idelalisib „in Kombination mit einem monoklonalen Anti-CD20-Antikörper (Rituximab oder Ofatumumab)“ erteilt hatte. Da die finale Entscheidung der Europäischen Kommission zum Zeitpunkt der Dossier-Einreichung noch nicht erfolgt ist, ist die Bewertung von Idelalisib in

Kombination mit Ofatumumab nicht Bestandteil der Fragestellung in der vorliegenden Nutzenbewertung von Idelalisib. Sämtliche im Dossier enthaltenen Darstellungen, die sich auf diese Kombination beziehen, sind für das vorliegende Bewertungsverfahren nicht relevant.

- Teilpopulation 1b der erwachsenen Patienten mit r/r CLL, für die eine Chemotherapie *nicht* angezeigt ist:

  Die Daten zur Bewertung des Zusatznutzens in dieser Teilpopulation stammen aus der Phase-3-Zulassungsstudie zu Idelalisib GS-US-312-0116. Die Geschäftsstelle des G-BA hält in der Niederschrift zum aktuellen Beratungsgespräch fest, dass die Patienten der Zulassungsstudie GS-US-312-0116 der Teilpopulation 1b zugeordnet werden können und erachtet die Studie als geeignet, in der Nutzenbewertung zur Darstellung des Zusatznutzens von Idelalisib herangezogen zu werden. Eine Monotherapie mit Rituximab wird zwar mit Verweis auf dessen ungenügenden Zulassungsstatus im Anwendungsgebiet als ZVT als ungeeignet bezeichnet, allerdings betrachtet der G-BA die Kontrollintervention in der Studie nicht als eine Untertherapie relativ zur ZVT Best Supportive Care (BSC) [1]. Die Studie GS-US-312-0116 wurde aufgrund überragender Ergebnisse aus einer Zwischenanalyse vorzeitig beendet. Im Dossier werden die Ergebnisse der Studie basierend auf der zweiten Interimanalyse (letzter verblindeter Datenschnitt) präsentiert und durch Daten aus dem finalen Clinical Study Report (CSR) (unter Einbeziehung aller gesammelten Daten bis zum Ende der Studie) sowie der Extensionsstudie GS-US-312-0117 ergänzt. Zusätzlich werden für die Studie GS-US-312-0116 weitere Daten in Form von Zusatzanalysen dargestellt, z. B. zu Subgruppen. Zur Ableitung des Zusatznutzens werden die Ergebnisse der zweiten Interimanalyse der Studie GS-US-312-0116 herangezogen, da im finalen CSR auch unverblindete Daten einbezogen und in der Extensionsstudie alle Patienten mit Idelalisib behandelt wurden. Somit können aus der Extensionsstudie keine Behandlungseffekte im Sinne eines Vergleichs des zu bewertenden Arzneimittels mit der Kontrolltherapie entsprechend der ursprünglichen Fragestellung abgeleitet werden. Die Daten der Studie GS-US-312-0117 werden daher unterstützend dargestellt, jedoch nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens in der Teilpopulation 1b herangezogen.

- Anwendungsgebiet/Teilpopulation 2 der erwachsenen, therapienaiven CLL-Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation, für die eine Chemoimmuntherapie ungeeignet ist:

  Für diese Teilpopulation werden im Ergebnisteil Daten therapienaiver Hochrisiko-Patienten (17p-Deletion und/oder TP53-Mutation) aus der Phase-2-Studie 101-08 vorgelegt. Die Daten zu dieser Subpopulation der Studie basieren auf einem Interim CSR der Studie 101-08 sowie auf separaten Zusatzanalysen, die speziell für die relevante Patientenpopulation erstellt wurden. Darüber hinaus werden auch aktuelle Ergebnisse aus einer Interimanalyse der Extensionstudie 101-99 präsentiert.

  Eine abschließende Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens wird in Teilpopulation 2 vor dem Hintergrund des laufenden Risikobewertungsverfahrens bei der EMA jedoch nicht vorgenommen.

Es wurden eine systematische bibliografische Literaturrecherche und eine Studienregistersuche für das zu bewertende Arzneimittel Idelalisib durchgeführt.

Für Teilpopulation 1b wurden darüber hinaus weitere Recherchen durchgeführt, mit dem Ziel, zusätzlich indirekte Vergleiche zur ZVT BSC oder Ibrutinib zu ermöglichen, um die vorliegende Evidenz auf eine möglichst breite Basis zu stellen.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die Einschlusskriterien wurden wie folgt definiert:

- Population:
  - Teilpopulation 1a: Erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist.
  - Teilpopulation 1b: Erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie *nicht* angezeigt ist.
  - Teilpopulation 2: Erwachsene therapienaive Patienten mit CLL bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind.
- Intervention: Zweimal tägliche Gabe von 150 mg Idelalisib (toleranzadaptierte Dosisreduktion nach Schema auf zweimal täglich 100 mg möglich) in Kombination mit Rituximab.
- Vergleichstherapie:
  - Teilpopulation 1a: Patientenindividuelle, optimierte Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung des Zulassungsstatus.
  - Teilpopulation 1b: BSC oder Ibrutinib
  - Teilpopulation 2: BSC oder Ibrutinib
- Endpunkte: Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt der folgenden Kategorien wird berichtet:
  - Mortalität, z. B.
    - Gesamtüberleben
  - Morbidität / Symptomatik, z. B.
    - Progressionsfreies Überleben
    - Gesamtansprechrate
    - Tumorbedingte und therapieassoziierte Symptomatik (Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust [B-Symptomatik], Lymphknotenschwellungen, Müdigkeit und Leistungsschwäche, Neigung zu Infektionen)
  - Gesundheitsbezogene Lebensqualität

  - Unerwünschte Ereignisse
- Studientyp: RCT bzw. best verfügbare Evidenz
- Publikationstyp: Vollpublikation, Studienbericht oder ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister verfügbar.

Die Ausschlusskriterien wurden wie folgt definiert:

- Population:
  - Alle Teilpopulationen:
    - Patienten mit anderen Entitäten
    - Kinder und Jugendliche
  - Teilpopulation 1a:
    - nicht-vorbehandelte Patienten
    - Patienten, für die eine Behandlung mit einer Chemotherapie nicht angezeigt ist
  - Teilpopulation 1b:
    - nicht-vorbehandelte Patienten
    - Patienten, für die eine Behandlung mit Chemotherapie angezeigt ist
  - Teilpopulation 2:
    - vorbehandelte Patienten
    - Patienten, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen
    - Patienten, die für eine Behandlung mit einer Chemoimmuntherapie geeignet sind
- Intervention:
  - Abweichende Dosierungen oder Interventionen
  - Idelalisib als Monotherapie
- Vergleichstherapie:
  - Teilpopulation 1a: Von der Vergleichstherapie abweichende Behandlung
  - Teilpopulation 1b: Antineoplastische Therapien, die nicht als unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität eingesetzt werden, außer Ibrutinib.
  - Teilpopulation 2: Antineoplastische Therapien, die nicht als unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität eingesetzt werden, außer Ibrutinib.

- Endpunkte:
  - Keiner der in den Einschlusskriterien definierten Endpunkte wird berichtet
- Studientyp:
  - Studien mit geringerer Evidenzqualität als die der als best verfügbar identifizierten.
- Publikationstyp:
  - Sekundärpublikationen bereits publizierter Informationen (z. B. Reviews, Übersichtsarbeiten, Editorials)
  - Konferenzabstracts und Poster
  - Kein Ergebnisbericht verfügbar

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

Die vorliegenden RCTs (GS-US-312-0116, GS-US-312-0117 und GS-US-312-0119) wurden gemäß dem Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statement dargestellt. Für die einarmige Studie (101-08) wurde – soweit wie möglich – ebenfalls das CONSORT- sowie das Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE)-Statement verwendet. Das Verzerrungspotenzial wurde sowohl endpunktübergreifend als auch endpunktspezifisch jeweils gemäß den Vorgaben aus Anhang 4-F bewertet. Die Studienpopulationen wurden anhand demografischer Daten sowie krankheitsspezifischer Charakteristika beschrieben. Die Anzahl der Studienabbrüche und deren Gründe wurden dargestellt.

Für die Studien GS-US-312-0116 und GS-US-312-0119 (Chemotherapie-geeignete Teilpopulation) wurden Subgruppenanalysen einschließlich Interaktionstests für die Endpunkte Gesamtüberleben (OS), Gesamtansprechrate (ORR), progressionsfreies Überleben (PFS), Lymph Node Responde Rate (LNR) und Unerwünschte Ereignisse (UE) dargestellt, sowie für Studie GS-US-312-0116 zusätzlich für die Endpunkte gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) gemessen anhand des Functional Assessment of Cancer Therapy-Leukemia (FACT-Leu) und den Allgemeinzustand gemessen anhand des Karnofsky-Performance-Status (KPS). Beachtet wurden dabei die üblichen demografischen Subgruppen (Alter, Geschlecht, Ethnie), sowie alle durch das Protokoll präspezifizierten Subgruppen. In der Chemotherapie-geeigneten Teilpopulation der Studie GS-US-312-0119 wurde auf Subgruppenanalysen nach Ethnie und 17-Deletion aufgrund geringer Patientenzahlen pro Behandlungsarm in mindestens einer Subgruppe verzichtet. Für die einarmige Studie 101-08 mit neun Hochrisikopatienten wurde vollständig von Subgruppenanalysen abgesehen. Die jeweilige Vorgehensweise wird entsprechend erläutert.

Eine meta-analytische Zusammenfassung der Daten erfolgt nicht, da je Teilpopulation nur eine relevante Studie in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurde bzw. eine Synthese aufgrund unterschiedlicher Studiendesigns nicht möglich ist.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Teilpopulation 1a

Für die Teilpopulation der Patienten, für die eine Chemotherapie angezeigt ist, liegt zum Zeitpunkt der Dossier-Einreichung keine relevante Evidenz vor. Sämtliche Darstellungen im Dossier, die sich auf Studie GS-US-312-0119 beziehen, sind für das vorliegende Bewertungsverfahren nicht relevant. Die im Ergebnisteil präsentierten Daten aus der Studie GS-US-312-0119 werden nicht zur Bewertung des Zusatznutzens von Idelalisib herangezogen.

Teilpopulation 1b

In der Teilpopulation der Patienten, für die eine Chemotherapie *nicht* angezeigt ist, werden die Daten aus der randomisierten, doppelblinden Phase-3-Studie GS-US-312-0116 präsentiert, in der Idelalisib+Rituximab mit Placebo+Rituximab verglichen wurde. Darüber hinaus konnten alle Patienten während der gesamten Studiendauer supportive Medikamente zur Behandlung von Beschwerden oder zur Symptomlinderung im Sinne von BSC bekommen. Das Kriterium der Nichteignung für eine Chemotherapie war als Einschlusskriterium der Studie definiert und wurde von allen Patienten erfüllt.

Mortalität

Gesamtüberleben (OS)

Für den Endpunkt OS zeigte sich gegenüber dem Kontrollarm in der Studie GS-US-312-0116 ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil der Patienten, die mit Idelalisib+Rituximab behandelt wurden. Bei der letzten verblindeten Analyse ergab sich insgesamt ein um 72% niedrigeres Sterblichkeitsrisiko im Verumarm gegenüber dem Kontrollarm (adj. HR [95%-KI]: 0,28 [0,11;0,69]; p=0,003). Die mediane Überlebensdauer war noch in keinem der beiden Studienarme bestimmbar. Es zeigte sich ein schwacher Hinweis auf eine Effektmodifikation durch 17p-Deletion/TP53-Mutationsstatus (p=0,194). In der Subgruppe der Patienten mit 17p-Deletion/TP53-Mutation war der Überlebensvorteil im Verumarm besonders deutlich (HR [95%-KI]: 0,14 [0,03;0,64]).

Bei der aktuellen Analyse der Extensionsstudie GS-US-312-0117 (Datenschnitt: 18. September 2015) war die mediane Überlebensdauer im Verumarm nach wie vor noch nicht erreicht.

Morbidität

Gesamtansprechen (ORR)

Insgesamt zeigten gemäß der letzten verblindeten Analyse im Verumarm 74,5% der Patienten ein Ansprechen, verglichen mit 14,5% im Kontrollarm. Hieraus ergibt sich im Verumarm eine

ca. 17-fach höhere Chance für die Patienten, ein Ansprechen zu erreichen als im Kontrollarm (adj. OR [95%-KI]: 17,28 [8,66;34,46]; $p=6{,}3\cdot10^{-19}$).

Auf der Basis eines Interaktionstest ergab sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch 17p-Deletion (p=0,111). In der üblicherweise prognostisch ungünstigeren Subgruppe mit 17p-Deletion zeigte sich hier tendenziell ein größerer Behandlungseffekt (OR [95%-KI]: 81,43 [9,27;715,08]) als in der Subgruppe ohne 17p-Deletion (OR [95%-KI]: 12,80 [6,06;27,05]).

Die Interimanalyse der Extensionsstudie GS-US-312-0117 deutet darauf hin, dass auch die Patienten des ursprünglichen Kontrollarms nach ihrem Therapiewechsel deutlich von Idelalisib profitierten.

Zeit bis zum Ansprechen (TTR) und Dauer des Ansprechens (DOR)

Die mediane TTR unterschied sich im Verumarm (2,7 Monate) und im Kontrollarm (3,6 Monate) nicht wesentlich. Die mediane DOR wurde im Verumarm nicht erreicht (NR [10,4;NR]). Im Kontrollarm betrug die mediane DOR 5,6 Monate (95%-KI: [2,8;6,4]).

Bei der aktuellen Interimanalyse der Studie GS-US-312-0117 konnte die mediane Dauer des Ansprechens der Patienten aus dem ursprünglichen Verumarm auf 20,1 (95%-KI: [16,1;26,0]) Monate bestimmt werden.

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Die Resultate in der Gesamtpopulation deuten auf eine statistisch hochsignifikante 82%ige Reduktion des Progressions- bzw. Sterberisikos im Verumarm gegenüber dem Kontrollarm hin (adj. HR: 0,18 [0,10;0,32]; $p=6{,}0\cdot10^{-11}$). Im Rahmen der Subgruppenanalysen zeigte sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch den IGHV-Mutationsstatus (p=0,029). In beiden Subgruppen zeigte sich ein Vorteil für den Verumarm, jedoch war dieser nur in der prognostisch ungünstigeren Subgruppe ohne IGHV-Mutation signifikant. In dieser Subgruppe zeigte sich im Verumarm ein um 86% reduziertes Risiko eines PFS-Ereignisses (Progress oder Tod) gegenüber dem Kontrollarm (HR: 0,14 [0,07;0,27]). Bei den Patienten mit IGHV-Mutation ging die Einnahme von Idelalisib statt Placebo mit einem um 36% reduzierten Risiko einher (HR: 0,64 [0,19;2,12]).

Zusätzlich ergab sich für das PFS ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht (p=0,170). Der beobachtete Effekt war bei Männern tendenziell größer als bei Frauen.

Bei der Interimanalyse der Extensionsstudie GS-US-312-0117 wurde das mediane PFS für das Patientenkollektiv aus dem ursprünglichen Verumarm auf 19,9 Monate (95%-KI: [16,8;24,9]) geschätzt.

Lymphadenopathien

Bei der letzten verblindeten Analyse der Studie GS-US-312-0116 betrug der Anteil der Patienten mit einem Ansprechen bezüglich Lymphadenopathien (LNR) insgesamt 92,2% im Verumarm gegenüber 5,9% im Kontrollarm. Dieser deutliche Unterschied war statistisch

signifikant (adj. OR [95%-KI]: 165,5 [52,17;524,98]; $p=4,1\cdot10^{-34}$). Es ergab sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Geschlecht der Patienten (p=0,049); die Ansprechrate unter Idelalisb+Rituximab war jedoch bei beiden Geschlechtern ähnlich hoch. Für Frauen lag die Ansprechrate im Verumarm bei 90,3% gegenüber 13,5% im Kontrollarm (OR: 59,73 [13,08;272,72]), für Männer lag die Ansprechrate bei 93,0% gegenüber 1,6% (OR: 831,60 [94,51;7.317,05]). Der Interaktionstest ergab darüber hinaus noch einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter der Patienten. Der beobachtete Effekt war bei älteren Patienten tendenziell größer als bei jüngeren. Von den Patienten im Verumarm erreichten während der Studie alle Patienten eine Verbesserung ihrer SPD gegenüber ihrem Ausgangswert, während ein Teil der Patienten des Kontrollarms eine Verschlechterung ihrer SPD aufwies (siehe Abbildung 25). Die durchschnittlich beste prozentuale Reduktion der SPD betrug im Verumarm 71,2%, im Kontrollarm 7%. Der resultierende Gruppenunterschied von 64,2 Prozentpunkten war statistisch signifikant (MWD: -64,20 [-70,30;-58,10]; p<0,001). Konsistent zur Operationalisierung der Lymphadenopathien anhand der LNR ergaben sich auch bei dieser Operationalisierung Anzeichen auf eine Effektmodifikation durch Geschlecht (p=0,144) und zusätzlich durch den IGHV-Mutationsstatus (p=0,137).

Wie die Interimanalyse der Extensionsstudie GS-US-312-0117 zeigt, erreichten nach ihrem Wechsel auf die Idelalisib-Therapie auch die Patienten des vorherigen Kontrollarms alle eine Reduktion ihrer SPD – im Durchschnitt um 65% (Patienten, die nach Progress wechselten) bzw. 68% (Patienten, die nach dem Stopp der Studie GS-US-312-0116 wechselten).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

Die Veränderung der Lebensqualität wurde auf den verschiedenen Subskalen des FACT-Leu jeweils anhand von Responderanalysen bezüglich des Erreichens einer patientenrelevanten Verbesserung (MID) operationalisiert. Auf der Subskala funktionelles Wohlbefinden (FWB) zeigte sich ein signifikanter Vorteil für den Verumarm (OR [95%-KI]: 2,26 [1,23;4,16]). Allerdings ergab sich ein auch Beleg für eine Effektmodifikation durch Geschlecht (p=0,010) sowie durch den 17p-Deletionsstatus (p=0,041). Die Chance einer patientenrelevanten Verbesserung des FWB war bei den Männern im Verumarm signifikant höher als im Kontrollarm (OR [95%-KI]: 3,14 [1,59;6,21]), während sich bei den Frauen kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ergab (OR: [95%-KI]: 0,65 [0,24;1,74]). Bei den Patienten mit 17p-Deletion zeigte sich ein signifikanter Vorteil im Verumarm (OR [95%-KI]: 5,49 [1,73;17,40]); bei Patienten ohne 17p-Deletion war der Vorteil nicht signifikant (OR [95%-KI]: 1,40 [0,75;2,60]).

Auf den anderen Subskalen des FACT-Leu konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen festgestellt werden, weder in der Gesamtpopulation noch bei der separaten Betrachtung von Subgruppen.

EuroQol Questionnaire-5 Dimension (EQ-5D)

Die Resultate zum EQ-5D im Verlauf der Studie, insbesondere zur visuellen Analogskala, deuten darauf hin, dass Patienten des Verumarms bezogen auf den Mittelwert fast

durchgängig eine höhere Lebensqualität aufwiesen als die Patienten des Kontrollarms. Aufgrund eines z. T. hohen Nichtberücksichtigungsanteils werden die Resultate zum EQ-5D-Fragebogen nicht zur Bewertung des Zusatznutzens von Idelalisib gegenüber der ZVT herangezogen und nur der Transparenz halber im Ergebnisteil dargestellt.

Karnofsky-Performance-Status (KPS)

Die absolute Verbesserung des KPS war im Verumarm signifikant größer als im Kontrollarm (p<0,001). Der Unterschied ist nach Betrachtung der standardisierten Mittelwertdifferenz (SMWD) (Hedges' g) als klinisch relevant zu werten (SMWD: 0,47 [0,19;0,74]). Es zeigten sich Belege für Effektmodifikationen durch die Ethnie (p=0,005) sowie durch die 17p-Deletion (p=0,005). Für Patienten mit der prognostisch ungünstigen 17p-Deletion wurde ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten des Verumarms beobachtet (SMWD: 1,01 [0,44;1,57]); bei Patienten ohne 17p-Deletion zeigte sich nur ein tendenzieller Vorteil für den Verumarm (SMWD: 0,24 [-0,07;0,55]). Hinsichtlich Ethnie war der Effekt zugunsten des Verumarms in beiden Subgruppen signifikant (weiß: SMWD: 0,36 [0,07;0,64]; nicht-weiß: SMWD: 1,70 [0,69;2,71]). Aufgrund der geringen Zahl der Nichtkaukasier in der Studie wird der Effektmodifikation durch Ethnie keine große Bedeutung beigemessen.

Überdies ergaben sich Hinweise auf eine Effektmodifikation durch die Faktoren 17p-Deletion/TP53-Mutation (p=0,124) und Land (p=0,149).

Unerwünschte Ereignisse (UE)

Neben der Gesamtinzidenz aller UE werden im Dossier auch UE von CTCAE-Grad ≥3, schwerwiegende UE, Therapieabbrüche aufgrund von UE, erhöhte Transaminasewerte, Diarrhöen, Exantheme, Infektionen und parasitäre Erkrankungen, schwerwiegende Infektionen und parasitäre Erkrankungen sowie Pneumonitis betrachtet. Bei der Bewertung der Resultate muss berücksichtigt werden, dass zwischen den Behandlungsarmen ein Ungleichgewicht in der Beobachtungsdauer bestand. Die mediane Expositionsdauer bei der letzten verblindeten Analyse für Idelalisib bzw. Placebo betrug 5,0 Monate im Verumarm und 3,7 Monate im Kontrollarm. Die berichteten kumulativen Inzidenzen (Prozentangaben) können daher als konservativ betrachtet werden.

Unerwünschte Ereignisse (gesamt)

Insgesamt unterschied sich das Risiko für ein UE zwischen den Behandlungsarmen nicht (OR [95%-KI]: 0,50 [0,09;2,79]; p=0,429).

Unerwünschte Ereignisse von CTCAE-Grad ≥3

Für unerwünschte Ereignisse von CTCAE-Grad ≥3 bestand bei der letzten verblindeten Analyse kein signifikanter Gruppenunterschied in der Gesamtpopulation (OR [95%-KI]: 1,63 [0,95;2,79]; p=0,079). Es wurde ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch 17p-Deletion/TP53-Mutation gefunden (p=0,149). Bei Patienten, die weder eine 17p-Deletion noch eine TP53-Mutation aufwiesen, bestand im Verumarm im Vergleich zum Kontrollarm ein signifikant höheres Risiko für UE von CTCAE-Grad ≥3 (OR [95%-KI]: 2,33 [1,13;4,80]). Bei Patienten mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation zeigte sich dagegen kein

signifikanter Behandlungsunterschied (OR [95%-KI]: 1,03 [0,44;2,40]). Einer weiteren potenziellen Effektmodifikation durch Ethnie (p=0,076) wird aufgrund der geringen Zahl von Nichtkaukasiern keine Bedeutung beigemessen.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Bei der letzten verblindeten Analyse wurde für schwerwiegende UE in der Gesamtpopulation kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen gefunden, es zeigte sich jedoch eine signifikante Effektmodifikation durch Geschlecht (p=0,031). Die Frauen im Verumarm hatten im Vergleich zu denen im Kontrollarm tendenziell ein geringeres Risiko für schwerwiegende UE: 44,1% der Frauen im Verumarm und 52,5% der Frauen im Kontrollarm berichteten ein entsprechendes Ereignis (OR [95%-KI]: 0,71 [0,29;1,79]). Die Männer im Verumarm hatten dagegen im Vergleich zu denen im Kontrollarm ein signifikant höheres Risiko für schwerwiegende UE (51,3% vs. 29,4%) (OR [95%-KI]: 2,53 [1,27;5,04]).

Exantheme

Im Verumarm traten bei 15,5% der Patienten Exantheme auf, im Kontrollarm bei 5,6%. Somit lag im Verumarm insgesamt eine statistisch signifikant erhöhte Rate an Exanthemen vor (OR: 3,11 [1,18;8,22]).

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Infektionen und parasitäre Erkrankungen traten gemäß der letzten verblindeten Interimanalyse im Verumarm bei 60,9% der Patienten, im Kontrollarm bei 47,2% der Patienten auf (OR [95%-KI]: 1,74 [1,02;2,98]). Der vorliegende Effekt war allerdings im Ausmaß gering bzw. lag nicht mit Sicherheit außerhalb des irrelevanten Bereichs. Bei den schwerwiegenden Infektionen und parasitären Erkrankungen zeigte sich dagegen kein Unterschied zwischen den Studienarmen (OR [95%-KI]: 1,07 [0,58;1,97]).

Bei den übrigen Sicherheitsendpunkten (UE, die zum Studienabbruch führten; erhöhte Transaminasen; Diarrhöen; Pneumonitis) ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Anwendungsgebiet/Teilpopulation 2

Vor dem Hintergrund des laufenden europäischen Risikobewertungsverfahrens bei der EMA und der vorläufigen Empfehlung, die Anwendung von Idelalisib in der Erstlinie auf Patienten zu beschränkten, welche bereits Idelalisib erhalten, beansprucht Gilead Sciences für die Anwendung von Idelalisib in Teilpopulation 2 auf Basis der im Abschnitt 4.3.2.3.3 dargestellten Resultate keinen Zusatznutzen.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Die CLL ist eine chronische Erkrankung für die es – außer durch eine allogene Stammzell-transplantation – bisher keine Heilung gibt. Trotz Fortschritten in der Arzneimittelentwicklung sieht die EMA weiterhin einen großen ungedeckten medizinischen Bedarf in dieser Indikation. Insbesondere für früh-rezidivierende Patienten (Progress

<24 Monate) und Hochrisiko-Patienten (17p-Deletion/TP53-Mutation) sind die Therapieoptionen weiterhin limitiert und die Prognose ist schlecht.

Mit Idelalisib wurde der erste, oral verfügbare, hochselektive Inhibitor der Delta-Form der Phosphatidylinositol 3-Kinase (PI3-Kinase) in Deutschland zugelassen. Idelalisib zählt als erster Vertreter seiner Substanzklasse zu den wichtigsten onkologischen Neuentwicklungen der vergangenen Jahre mit der Möglichkeit als „Breakthrough Therapy“ bestehende Therapielücken zu schließen. Idelalisib wurde als Fortschritt des Jahres 2014 (*Cancer Advance of the Year*, American Society of Clinical Oncology [ASCO]) ausgezeichnet und als „Substanz der Zukunft“ direkt nach Markteinführung in die deutschen und internationalen Leitlinien aufgenommen.

Die EMA erachtet die Ergebnisse zu Idelalisib in den zur Zulassung vorgelegten Studien als klinisch höchst relevant. Von besonderer Bedeutung ist für die EMA, dass die hohe Aktivität von Idelalisib in Bezug auf hohe und lang anhaltende Ansprechraten bei gleichzeitig vertretbarer Verträglichkeit unabhängig vom Ansprechen auf vorhergegangene Therapien oder ungünstigen Prognosefaktoren (17p-Deletion und/oder TP53-Mutation) gezeigt werden konnte.

Die Phase-3-Zulassungsstudie GS-US-312-0116, die die Basis zur Ableitung des Zusatznutzens darstellt, wurde aufgrund überragender Wirksamkeitsergebnisse auf Anraten des unabhängigen Datenmonitoringkomitees (IDMC) vorzeitig gestoppt, um auch den Patienten aus dem Kontrollarm eine Therapie mit Idelalisib zu ermöglichen. In dieser Studie zeigte sich für die Patienten im Verumarm im Vergleich zum Kontrollarm ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil. In den Wirksamkeitsparametern ergaben sich zudem deutliche Vorteile für die Patienten unter Idelalisib, einschließlich hochsignifikanter Ergebnisse in Bezug auf den Rückgang der Lymphadenopathie, die Gesamtansprechrate und die Dauer des progressionsfreien Überlebens. Das Sicherheitsprofil von Idelalisib wird unter Abwägung potentieller Risiken durch unerwünschte Ereignisse gegenüber den Vorteilen durch die Therapie als annehmbar bewertet. Aktuelle Daten aus der Extensionsstudie GS-US-312-0117, in der alle Patienten Idelalisib erhielten, unterstreichen zusätzlich die hohe Wirksamkeit von Idelalisib. Ergebnisse dieser Studie bestätigen das langanhaltende Ansprechen der Patienten unter Idelalisib und zeigen, dass auch die Patienten aus dem vormaligen Kontrollarm nach dem Beginn einer Idelalisib-Therapie deutlich profitierten.

Vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung und dem dringenden Bedarf an wirksamen Therapieoptionen wird für die Teilpopulation 1b der vorbehandelten Patienten, für die eine Chemotherapie *nicht* angezeigt ist, ein **erheblicher Zusatznutzen** festgestellt. Die Aussagesicherheit wird bei Patienten mit einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation als **Beleg** und bei Patienten ohne diese Aberration als **Hinweis** gewertet.

Für die Teilpopulation 1a (vorbehandelte Patienten, für die eine Chemotherapie angezeigt ist) und die Teilpopulation 2 (therapienaive Hochrisikopatienten) wird jeweils kein Zusatznutzen abgeleitet.

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.

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Idelalisib in Kombination mit Rituximab bei erwachsenen Patienten mit CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder zur Fortsetzung der Therapie bei Patienten mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet waren und bei denen bereits eine Erstlinientherapie mit Zydelig initiiert wurde [2-4] (vgl. Abschnitt 4.1).

Die Bewertung erfolgt bezüglich patientenrelevanter Endpunkte aus den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität (krankheitsbedingt und therapieassoziiert) und Lebensqualität.

Hinweis

Am 25. Februar 2016 hatte der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der EMA eine „positive opinion“ erteilt, die eine Erweiterung der bestehenden Zulassung von Idelalisib vorsieht. Gemäß Anhang I zum CHMP Assessment Report lautet die empfohlene Änderung im Wortlaut der Fachinformation wie folgt [5]:

Zydelig® wird in Kombination mit einem Anti-CD20-Antikörper (Rituximab oder Ofatumumab) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) angewendet:

- *die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder*
- *als Erstlinientherapie bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation bei Patienten, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind.*

Da die finale Entscheidung der Europäischen Kommission zum Zeitpunkt der Dossier-Einreichung noch nicht erfolgt ist, ist die Bewertung von Idelalisib in Kombination mit Ofatumumab nicht Bestandteil der Fragestellung in der vorliegenden Nutzenbewertung von Idelalisib. Sämtliche Darstellungen im Dossier, die sich auf diese Kombination beziehen, sind für das vorliegende Bewertungsverfahren nicht relevant.

Population

Die gemäß Fachinformation zugelassene Patientenpopulation umfasst erwachsene, therapienaive und vorbehandelte Patienten mit CLL. Der G-BA unterteilte diese in die drei Teilpopulationen, wie in Tabelle 4-2 dargestellt.

Tabelle 4-2: Übersicht über die vom G-BA festgelegten Teilpopulationen und die jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapien

Indikation: CLL	**Zweckmäßige Vergleichstherapie gemäß Festlegung des G-BA [1]**	**Zweckmäßige Vergleichstherapie gemäß Anpassung durch Gilead Sciences**
Anwendungsgebiet 1: **Patienten mit CLL, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben**		
Fragestellung/Teilpopulation 1a: Erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist	Patientenindividuelle, optimierte *Chemo*therapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung des Zulassungsstatus, bevorzugt in Kombination mit Rituximab sofern angezeigt	Patientenindividuelle, optimierte *Therapie* nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung des Zulassungsstatus
Fragestellung/Teilpopulation 1b: Erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie *nicht* angezeigt ist	Best Supportive Care (BSC) oder Ibrutinib	Best Supportive Care (BSC) oder Ibrutinib
Anwendungsgebiet 2: **Erstlinientherapie der CLL, bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation** [a]		
Fragestellung/Teilpopulation 2: Erwachsene, therapienaive CLL-Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind	Best Supportive Care (BSC) oder Ibrutinib	Best Supportive Care (BSC) oder Ibrutinib

Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; CLL: Chronische lymphatische Leukämie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; TP53-Mutation: Mutation des Tumor Suppressor Gene 53

a: Gemäß der aktuell gültigen Fachinformation vom März 2016 ist Idelalisib in der Erstlinine ausschließlich zur Fortfsetzung der Therapie bei Patienten mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind und die bereits eine Erstlinientherapie mit Idelalisib begonnen haben, empfohlen [2, 3].

Mit der verringerten Anzahl von Teilpopulationen berücksichtigt der G-BA die gewonnenen Erkenntnisse aus den abgeschlossenen Bewertungsverfahren zu Idelalisib (Anwendungsgebiet A der Nutzenbewertung mit der Vorgangsnummer 2014-10-01-D-135) sowie zu Ibrutinib (Anwendungsgebiet A der Nutzenbewertung mit der Vorgangsnummer 2014-11-01-D-141) und hebt die im ersten Verfahren zu Idelalisib angestrebte Differenzierung zwischen refraktären und rezidivierenden Patienten auf. Wie bereits in der Beschlussfassung zu Idelalisib betont der G-BA in der Niederschrift einer Beratung zur Befristung der Nutzenbewertung erneut, dass *"[…] eine scharfe Grenze zwischen refraktärer und rezidivierender CLL […] allerdings mit Bezug auf die vorliegende Evidenz und die klinische Behandlungspraxis nicht gezogen werden [kann]. Für Patienten mit Rezidiv und kurzer Remissionsdauer sowie für refraktäre Patienten liegen vergleichbare Therapieempfehlungen vor. […]" [1, 6]. "Auf die Bildung von Teilpopulationen in Abhängigkeit des Erfolgs der Vortherapie wird deshalb verzichtet" [1]*. Die aktuelle Einteilung der Teilpopulationen ist somit aus Sicht von Gilead Sciences nachvollziehbar und entspricht dem derzeitigen medizinischen Kenntnisstand.

Eignung für eine Chemotherapie

Die Klassifikation bezüglich der Eignung für eine Chemotherapie (Differenzierung Teilpopulation 1a und 1b) erfolgt im vorliegenden Dossier unter Berücksichtigung des allgemeinen Gesundheitszustands der Patienten sowie etwaiger Komorbiditäten, die gegen den Einsatz einer weiteren Chemotherapie sprechen. Die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) und der Deutschen CLL-Studiengruppe (DCLLSG) empfehlen für alle Therapielinien eine Ausrichtung der Therapiewahl an der körperlichen Fitness, dem Vorhandensein von Komorbiditäten (ermittelt z. B. durch den Cumulative Illness Rating Scale [CIRS]), am genetischen Risikoprofil und an der Nierenfunktion der Patienten. Das kalendarische Alter wird als weniger relevant für die Therapiewahl eingestuft [7-9].

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die im Folgenden genannten Kriterien zur Differenzierung der Teilpopulationen 1a und 1b verwendet.

Körperlicher Allgemeinzustand / Komorbidität

Die Leitlinien der DGHO und der European Society for Medical Oncology (ESMO) empfehlen den CIRS (siehe Tabelle 4-3) als geeignetes Instrument zur objektiven Einschätzung der Belastung durch Komorbiditäten [8, 10] und zur Bestimmung der physischen Fitness [7]. Als Schwellenwert nennen beide Richtlinien übereinstimmend einen Gesamtscore von sechs Punkten. Die Leitlinien der DGHO stufen Patienten, die einen CIRS unter sechs Punkten, eine normale Nierenfunktion und keine klinisch relevante Komorbidität aufweisen als körperlich fit ein [8]. Auch die deutsche DCLLSG verwendet den CIRS, um die Patienten für den Studieneinschluss zu kategorisieren (siehe Abbildung 1) [11]. In der CLL-8-Studie der DCLLSG, die die Kombination aus Fludarabin und Cyclophosphamid mit und ohne Rituximab untersuchte, erwies sich ein hoher CIRS-Score als Indikator für das Auftreten von Toxizitäten und die Mortalität der Patienten [12-14].

Abbildung 1: Verwendung des CIRS zur patientenindividuellen Therapieauswahl

Quelle: [11]

Tabelle 4-3: CIRS - Cumulative Illness Rating Scale

Ratingkriterien
0 = keine Schädigung/Erkrankung des Organs/Systems 1 = mild: die Schädigung/Erkrankung beeinträchtigt die normale Aktivität nicht; eine Behandlung ist notwendig oder nicht; die Prognose ist sehr gut 2 = mäßig: die Schädigung/Erkrankung beeinträchtigt die normale Aktivität; eine Behandlung ist notwendig; die Prognose ist gut 3 = schwer: die Schädigung/Erkrankung führt zu Funktionsstörungen; eine Behandlung ist dringend notwendig; die Prognose ist therapieabhängig 4 = sehr schwer: die Schädigung/Erkrankung ist lebensbedrohlich; eine Behandlung ist dringend notwendig oder aussichtslos; die Prognose ist ernst
Organsysteme
• Herz • Bluthochdruck und Gefäße • Blutbildendes und lymphatisches System • Lunge und Atemwege (unterhalb des Kehlkopfs) • Augen und HNO (Augen, Ohren, Nase, Pharynx, Larynx) • Oberer Gastrointestinaltrakt (Ösophagus, Magen, Duodenum; ohne Pankreas) • Unterer Gastrointestinaltrakt (unterer Verdauungstrakt, Hernien) • Leber, Galle, Pankreas • Nieren (ohne ableitende Harnwege, Harnblase und Prostata) • Urogenitaltrakt (Ureteren, Harnblase, Urethra, Prostata, Genitalorgane, Uterus, Ovarien) • Bewegungsapparat und Haut • Nervensystem (Hirn, Rückenmark, Nerven; ohne Demenz und Depressionen) • Endokrinum, Stoffwechselstörungen und Brustdrüse (inklusive verschiedener Infektionskrankheiten und Vergiftungen) • Psychische Störungen (inklusive Demenz und Depressionen)

Quelle: modifiziert nach [15]

Nierenfunktion

Neben einem guten körperlichen Allgemeinzustand und dem Fehlen relevanter Komorbiditäten ist eine normale Nierenfunktion Voraussetzung für die Chemo(immun)therapie, insbesondere für Regime bestehend aus der Kombination von Fludarabin, Cyclophosphamid und Rituximab (FCR). Fludarabin ist für Patienten mit Niereninsuffizienz mit einer Kreatinin-Clearance unter 30 mL/min kontraindiziert. Bei einer Kreatinin-Clearance zwischen 30 und 70 mL/min muss die Dosis um bis zu 50% reduziert werden und eine engmaschige hämatologische Überwachung erfolgen, um die Toxizität zu beurteilen. Ansonsten stehen bei eingeschränkter Nierenfunktion in der Zweitlinientherapie zwar Zytostatika wie Chlorambucil zur Verfügung, dennoch stellt gerade bei vorbehandelten Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung und einem Frührezidiv eine niedrige Kreatinin-Clearance eine Limitation für weitere Chemo- oder Chemoimmuntherapien dar. Auch die deutsche CLL Studiengruppe erachtet die Kreatinin-Clearance der Patienten als wichtiges Kriterium in Bezug auf Chemo(immun)therapien und setzt daher eine ausreichende Kreatinin-Clearance der Patienten in ihren Studien voraus [12, 16].

Chemotherapie-induzierte Knochenmarksschäden

Die Bewertung der erfolgten Vortherapien hinsichtlich Wirkung und Toleranz bzw. Toxizität ist ein weiteres Kriterium, das in die Beurteilung der Eignung eines Patienten für eine Chemo(immun)therapie zur Behandlung der vorbehandelten CLL einzubeziehen ist. Die bei Alkylanzien, wie z. B. Bendamustin oder Chlorambucil häufig beobachtete Hämatotoxizität wirkt sich nicht nur dosislimitierend [17, 18], sondern auch therapielimitierend aus. In diesem Zusammenhang sind insbesondere hämatotoxische Nebenwirkungen, wie Neutropenie oder Thrombopenie zu nennen [17, 18].

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden somit Studien berücksichtigt, die Patienten mit vorbehandelter CLL einschlossen und eine Differenzierung hinsichtlich der relevanten Teilpopulationen erlauben. Hierbei wurden die vorstehend diskutierten Faktoren herangezogen. Um als Chemotherapie-ungeeignet zu gelten, mussten Patienten eines oder mehrere der folgenden Kriterien erfüllen [19, 20]:

- Anzeichen für Chemotherapie-induzierte Knochenmarksschäden, wie z. B. Grad ≥3 Neutropenie oder Thrombopenie mit Bestätigung durch eine Knochenmarkbiopsie
- Eingeschränkte Nierenfunktion mit Kreatinin-Clearance <60 mL/min
- Relevante Komorbidität, bewertet anhand der Cumulative Illness Rating Scale (CIRS >6)

Diese Kriterien wurden bereits im ersten Dossier zu Idelalisib (Vorgangsnummer 2014-10-01-D-135, Anwendungsgebiet A) verwendet und sind identisch zu den im Protokoll der Studie GS-US-312-0116 definierten Einschlusskriterien hinsichtlich der Nichteignung der Patienten für eine Chemotherapie.

Damit eine Studie als Ganzes für eine Fragestellung/Teilpopulation der Nutzenbewertung herangezogen werden kann, wird vorausgesetzt, dass mindestens 80% der Studienpopulation die Einschlusskriterien für die Teilpopulation erfüllen [21]. Falls ein geringerer Anteil der

Studienpopulation die Kriterien für die Teilpopulation erfüllt, werden nach Möglichkeit separate Ergebnisse für die Teilpopulation aus der Studie herausgerechnet.

Intervention

Die zu bewertende Intervention ist Idelalisib in Kombination mit Rituximab. In die Nutzenbewertung sind Studien einzuschließen, in denen Idelalisib gemäß den Angaben in der Fachinformation gegeben wurde. Diese sieht eine zweimal tägliche Gabe von 150 mg Idelalisib vor; wenn notwendig eine zwischenzeitlich reduzierte Gabe von zweimal täglich 100 mg Idelalisib.

Vergleichstherapie

Vor dem Hintergrund des angepassten Wortlautes im Zulassungstext von Idelalisib, dem Beratungsgespräch mit dem G-BA sowie dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse werden die ZVTn, wie in Tabelle 4-2 dargestellt, für die Nutzenbewertung herangezogen.

Fragestellung/Teilpopulation 1a

Für Teilpopulation 1a „erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist“ wurde eine patientenindividuelle, optimierte Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der bevorzugten Kombination mit Rituximab, vom G-BA als ZVT festgelegt [1].

Der Notwendigkeit einer patientenindividuellen Therapie liegt ursächlich zugrunde, dass die CLL ein extrem heterogenes Krankheitsbild ist [22]. Aufgrund der beträchtlichen Anzahl unterschiedlich klassifizierter Patientengruppen mit jeweils individuellen Therapieempfehlungen ist ein allgemein gültiges Behandlungsregime als Therapiestandard in der Erstlinientherapie, aber insbesondere in der Rezidivtherapie, nicht gegeben [8, 23-27]. Eine zentrale Rolle bei der Behandlung der symptomatischen CLL stellt gemäß der DGHO und der DCLLSG eine Chemoimmuntherapie, d. h. die Kombination einer Chemotherapie (wie Fludarabin, Cyclophosphamid, Chlorambucil oder Bendamustin) mit einem Immuntherapeutikum (wie Rituximab, Ofatumumab oder Obinutuzumab) zur Behandlung von sogenannten „fitten“/„go go“- und „unfitten“/„slow go“-Patienten ohne genetische Variation dar [7, 8].

Seit einiger Zeit ist die Behandlung der CLL allerdings durch einen rasanten medizinischen Fortschritt und damit einhergehende Veränderungen geprägt. Mit der Einführung der Wirkstoffe Idelalisib und Ibrutinib im Jahr 2014 ist die neue Substanzklasse der Kinase-Inhibitoren zur Behandlung der CLL hinzugekommen. Diese hat die Möglichkeiten einer patientenindividuellen, optimierten Therapie noch erweitert. Die Akzeptanz der neuen Substanzen und deren Relevanz im Behandlungsalltag zeigt sich u. a. darin, dass Idelalisib und Ibrutinib sofort nach ihrer Markteinführung in die nationalen und internationalen CLL Behandlungsleitlinien aufgenommen wurden [8, 24, 25]. Insbesondere bei mehrfach vortherapierten Patienten rückt die individualisierte Therapie noch stärker in den Vordergrund, wie dies sowohl die Literatur als auch die Beiträge der klinischen Experten in

der mündlichen Anhörung zu Idelalisib verdeutlichen [8, 23-25, 28, 29]. Für die Auswahl der individuell optimalen Rezidivtherapie werden neben dem Gesundheitszustand und den klinischen Parametern auch die Art der Primärtherapie und die damit erreichte Remissionsdauer (Früh- vs. Spätrezidiv) berücksichtigt [8]. Dies vorausgeschickt, stimmt Gilead Sciences mit dem G-BA bezüglich einer patientenindividuell optimierten Therapie als ZVT überein, beschränkt sich hierbei jedoch nicht nur auf Chemoimmuntherapien, sondern schließt alle verfügbaren Therapien in die Betrachtung mit ein. Eine Einschränkung allein auf *Chemo*therapien wird der aktuellen deutschen Behandlungsrealität und auch den nationalen und internationalen Leitlinienempfehlungen nicht gerecht [7, 24, 25, 30-32]. Denn obwohl eine Chemotherapie grundsätzlich für die Patienten in Teilpopulation 1a angezeigt ist, resultiert hieraus keineswegs, dass sie automatisch die zu bevorzugende Behandlungsvariante für alle Patienten der Teilpopulation darstellt. Bei der Wahl einer patientenindividuell optimierten Therapie, wie sie das heterogene Krankheitsbild der CLL und die bereits fortgeschrittene Erkrankung der Patienten mit all ihren Begleiterscheinungen erforderlich machen, sollten immer alle zugelassenen Arzneimittel – ob als Kombinations- oder als Monotherapie – in die Erwägungen mit einbezogen werden. Die Monotherapie mit Ofatumumab stellt eine zugelassene Therapieoption für vorbehandelte Patienten dar. Wie eine Analyse der nationalen und internationalen Behandlungsempfehlungen zeigt, gibt es keinen Standard in der Behandlung der rezidivierten oder refraktären Patienten mit CLL. Daraus folgt konsequenterweise die Schwierigkeit, einen Kontrollarm für eine klinische Studie zu definieren. Sallum et al. kommen zu dem Schluss, dass Ofatumumab als geeigneter Komparator in klinischen Studien bei vorbehandelten Patienten mit CLL zu sehen ist [33]. Die gleiche Meinung vertritt auch die DGHO in ihrer Stellungnahme zur Nutzenbewertung zu Ibrutinib, in der es heißt: *„[…] Ofatumumab kann bei einer patientenindividuellen Therapie eingesetzt werden. […]“* [34] Prägendes Merkmal einer patientenindividuellen Therapieentscheidung ist aus Sicht von Gilead Sciences die zwischen Arzt und Patient gemeinsam zu treffende Abwägung verschiedener Behandlungsalternativen, unter Berücksichtigung des speziellen physischen und psychischen Zustands des Patienten, seiner Krankengeschichte, des zu erwartenden Therapieerfolges sowie der persönlichen Präferenzen des Patienten. Insbesondere für Patienten mit Frührezidiv (Progress ≤2 Jahre nach Ende der Vortherapie) sehen die Therapieleitlinien der DGHO – unabhängig vom Gesundheitszustand – keine Chemo(immun)Therapie mehr vor (vgl. Abbildung 2) [8].

Abbildung 2: Zweitlinientherapie der CLL (Behandlungsempfehlungen der DGHO)

Legende: → palliativer Therapieansatz; → kurativer Therapieansatz

[1]PD - Progress, SD - stabile Erkrankung; [2]Frührezidiv - innerhalb von 2-3 Jahren; [3]zur Methodik siehe Kapitel 5.2., Diagnostik, der Leitlinie [8]; [4]Spätrezidiv - nach >2-3 Jahren; [5]Therapie: Ale - Alemtuzumab, allo SZT - allogene Stammzelltransplantation, Ben - Bendamustin, BSC - Best Supportive Care, Cb - Chlorambucil, Ibr - Ibrutinib, Ide - Idelalisib, Obi - Obinutuzumab, Ofa - Ofatumumab, R - Rituximab

Quelle: [8]

Die Leitlinie der ESMO deckt sich mit den Aussagen der Behandlungsleitlinie der DGHO und führt Chemoimmuntherapien nur als eine Möglichkeit einer Therapie in der Zweitlinie an (vgl. Abbildung 3) [24].

Abbildung 3 Zweitlinientherapie der CLL (Behandlungsempfehlungen der ESMO)

Abkürzungen: CLL - Chronische Lymphatische Leukämie; SLL - Kleinzelliges Lymphozytisches Lymphom; BCR - B-Zell-Rezeptor; R - Rituximab; BR - Bendamustin + Rituximab; FCR - Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab; alloHSCT - Allogene Stammzelltransplantation.

Quelle: [24]

Eine Wiederholung der Chemo(immun)therapie aus der Primärtherapie ist bei refraktären und frührezidivierten Patienten aufgrund reduzierter Wirksamkeit und einer erhöhten Gefahr, genetische Deletionen und/oder Mutationen hervorzurufen, nicht sinnvoll [35]. Folglich kommt für diese Patienten nur noch ein Chemotherapie-freier Vertreter der patientenindividuellen Therapie als ZVT für die Nutzenbewertung in Frage.

Anmerkung: Im Ergebnisteil werden für Teilpopulation 1a die Daten von 113 Chemotherapie-geeigneten Patienten aus der randomisierten, kontrollierten Phase-3-Studie GS-US-312-0119 dargestellt. In dieser Studie wurde die Behandlung vorbehandelter CLL-Patienten mit Idelalisib+Ofatumumab versus Ofatumtumab Monotherapie verglichen. Die Studie GS-US-312-0119 stellt die Basis dar, auf der der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der

EMA am 25. Februar 2016 eine „positive opinion“ für die Erweiterung der bestehenden Zulassung von Idelalisib „in Kombination mit einem monoklonalen Anti-CD20-Antikörper (Rituximab oder Ofatumumab)“ erteilt hatte. Da die finale Entscheidung der Europäischen Kommission zum Zeitpunkt der Dossier-Einreichung noch nicht erfolgt ist, ist die Bewertung von Idelalisib in Kombination mit Ofatumumab nicht Bestandteil der Fragestellung in der vorliegenden Nutzenbewertung von Idelalisib. Sämtliche im Dossier enthaltenen Darstellungen, die sich auf diese Kombination beziehen, sind für das vorliegende Bewertungsverfahren nicht relevant.

Fragestellung/Teilpopulation 1b

Für erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie *nicht* angezeigt ist (Teilpopulation/Fragestellung 1b), wurden vom G-BA Best Supportive Care (BSC) oder Ibrutinib als ZVT bestimmt. Bereits im ersten Nutzenbewertungsverfahren zu Idelalisib (Vorgangsnummer 2014-10-01-D-135, Anwendungsgebiet A) hatte der G-BA für diese Patienten BSC als ZVT bestimmt; zusätzlich ist nun der ebenfalls in 2014 neu zugelassene Wirkstoff Ibrutinib als möglicher Komparator zu berücksichtigen. Der G-BA betont jedoch, dass Ibrutinib zwar ein zugelassener Wirkstoff im Anwendungsgebiet ist, der therapeutische Stellenwert aber noch nicht abschließend beurteilbar sei. Der Zusatznutzen wurde auf Basis unreifer Studiendaten und mit einer gesetzlichen Zusatznutzenfiktion (resultierend aus dem Orphan Drug Status) vergeben. Konsequenterweise hält der G-BA zusätzlich weiterhin an BSC als möglicher ZVT fest [1].

Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet [1]. Eine einheitliche Definition von BSC im Allgemeinen [36] bzw. im Rahmen der Behandlung einer symptomatischen CLL im Speziellen gibt es nicht. Des Weiteren stellt BSC keine einheitliche Therapie dar; vielmehr ist es eine auf den Schweregrad der Erkrankung und der individuellen medizinischen Vorgeschichte des Patienten angepasste Behandlungsoption, welche palliative Begleittherapien und kurative Behandlungen zur Symptomlinderung enthalten kann. Ein Einsatz von Arzneimitteln zur Remission, zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und/oder zur Verhinderung des Auftretens belastender Symptome kann demnach durchaus als Teil von BSC verstanden werden [8, 37, 38].

In der Zulassungsstudie GS-US-312-0116 von Idelalisib wurde Rituximab im Vergleichsarm in der Monotherapie und damit außerhalb der Zulassung im Anwendungsgebiet eingesetzt. Dies begründete sich darin, dass die Studie mehrfach vorbehandelte Patienten mit CLL einschloss, die eine Vielzahl von Komorbiditäten aufwiesen und durch den Einsatz intensiver Chemo(immun)therapien in den Vortherapien eingeschränkte Nieren- und/oder Knochenmarksfunktionen zeigten, was sie nach Einschätzung der Ärzte für den weiteren Einsatz einer Chemotherapie – egal ob in Kombination oder als Monotherapie – ungeeignet werden ließ [19, 39]. Wie aus der CLL Leitlinie der DGHO hervor geht, steht für Patienten in

schlechtem Allgemeinzustand die supportive Therapie an erster Stelle. Diese kann auch antineoplastische wirksame Medikamente wie Steroide, Chlorambucil, Bendamustin oder Rituximab in angepasster Dosierung beinhalten [8, 39].

Der G-BA schließt Rituximab in der Monotherapie zwar als Bestandteil von BSC aus, bestätigt jedoch, dass die Ergebnisse der Studie GS-US-312-0116 trotzdem geeignet sind, den Zusatznutzen in Teilpopulation 1b („rezidivierende oder refraktäre Patienten, für die eine Chemotherapie *nicht* angezeigt ist“) ableiten zu können, da von einer Untertherapie der Patienten in der Studie nicht ausgegangen werden kann [1]. Diese Einschätzung hat für die vorliegende neue Nutzenbewertung nach wie vor Bestand.

Teilpopulation/Fragestellung 2

In seinem Beratungsgespräch vom 29. Juni 2015 legte der G-BA für die Teilpopulation der erwachsenen, therapienaiven Patienten mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind, BSC oder Ibrutinib als ZVT fest [1]. Dieser Festlegung stimmt Gilead Sciences zu. Gemäß der aktuell gültigen Fachinformation vom März 2016 ist Idelalisib bis zum Ende des laufenden Risikobewertungsverfahrens in der Erstlinie nur zur Fortsetzung der Therapie bei Patienten mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet waren und bei denen bereits eine Erstlinientherapie mit Zydelig initiiert wurde, zugelassen [2]. Vor diesem Hintergrund wird für Teilpopulation 2 eine abschließende Bewertung von Nutzen und Zusatznutzen im vorliegenden Dossier nicht vorgenommen.

Endpunkte

Gemäß § 2 Absatz 3 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) besteht der Nutzen eines Arzneimittels aus einem patientenrelevanten therapeutischen Effekt, wenn eine Verbesserung des Gesundheitszustands, eine Verkürzung der Krankheitsdauer, eine Verlängerung des Überlebens, eine Verringerung von Nebenwirkungen oder eine Verbesserung der Lebensqualität erreicht wird [40].

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden Studien berücksichtigt, die Ergebnisse zu mindestens einem der folgenden patientenrelevanten Endpunkte berichten:

- Mortalität, z. B.:
  - Gesamtüberleben (OS)
- Morbidität / Symptomatik, z. B.:
  - Progressionsfreies Überleben (PFS)
  - Gesamtansprechrate (ORR)
  - Tumorbedingte und therapieassoziierte Symptomatik (Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust [B-Symptomatik], Lymphknotenschwellungen, Müdigkeit und Leistungsschwäche, Neigung zu Infektionen)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL)

- Unerwünschte Ereignisse (UE)

Eine ausführliche Diskussion und Begründung der Patientenrelevanz dieser Endpunkte, sowie der Validität der für die gesundheitsbezogenen Lebensqualität verwendeten Messinstrumente und Fragebogen findet sich im Abschnitt 4.2.5.2.

Studientyp

Randomisierte, kontrollierte Studien (RCTs) sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt wurden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Sie liefern daher die zuverlässigsten Ergebnisse für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens einer Intervention. Für die frühe Nutzenbewertung neuer Wirkstoffe sind grundsätzlich die Zulassungsstudien anzuführen. Somit werden für die Nutzenbewertung RCT sowie im Sinne der besten verfügbaren Evidenz auch Studien eines geringeren Evidenzlevels berücksichtigt, insbesondere dann, wenn RCT nicht zur Verfügung stehen. Im vorliegenden Dossier werden für das Anwendungsgebiet 1 der vorbehandelten CLL (Teilpopulation 1a und 1b) zwei randomisierte, kontrollierte Phase-3-Studien herangezogen. Für das Anwendungsgebiet 2 der therapienaiven Patienten werden Daten aus einer einarmigen Phase-2-Studie präsentiert.

Publikationstyp

Für die Nutzenbewertung wurden Studienberichte und Vollpublikationen in deutscher oder englischer Sprache berücksichtigt, die dem CONSORT-Standard (RCT) bzw. dem entsprechenden Standard für Beobachtungsstudien (Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design [TREND]) genügen. Gemäß DGHO stellt „eine Publikation in einem Peer-Review-Journal ein Qualitätsmerkmal für klinische Studien dar, da die kritische Durchsicht des Manuskriptes durch Experten (Peer-Review) als ein wirksames Instrument zur Überprüfung der Validität und der Vollständigkeit von Daten erachtet wird. Auch erleichtert die öffentliche Kommentierung, z. B. durch ein Editorial, die Einordnung neuer Erkenntnisse in den Stand des Wissens“ [41]. Darüber hinaus können auch Studien berücksichtigt werden, für die ein ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister vorliegt.

Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation (Sekundärpublikationen) werden von der Nutzenbewertung ausgeschlossen. Studien, zu denen Ergebnisse lediglich in Form von Konferenzabstracts oder Postern vorliegen, werden in der Regel als nicht ausreichend für eine Bewertung der Studie angesehen.

Studiendauer

Hinsichtlich der Studiendauer wurde keine Einschränkung vorgenommen.

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.

Diejenigen Studien, die grundsätzlich für die Beantwortung der Fragestellung gemäß Abschnitt 4.2.1 geeignet sind, wurden anhand von Ein- und Ausschlusskriterien charakterisiert. Maßgeblich für die Wahl der Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung ist grundsätzlich der Zulassungsstatus des zu bewertenden Arzneimittels [42]. Zur Identifizierung relevanter Studien für die einzelnen Teilpopulationen im Anwendungsgebiet 1 und Anwendungsgebiet 2 wurden unterschiedliche Recherchen auf verschiedenen Evidenz-Leveln durchgeführt. Es wurde zunächst nach Literatur der höchsten Evidenz (RCT) gesucht, um den medizinischen Nutzen und den medizinischen Zusatznutzen von Idelalisib zu belegen. Zusätzlich wurden Recherchen nach dem zu bewertenden Arzneimittel ohne Einschränkung der Evidenz durchgeführt. Ausgehend von den verschiedenen Anwendungsgebieten und Teilpopulationen wurden spezifische Selektionskriterien adaptiert, die im Folgenden dargestellt werden.

Eine Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien der Recherchen nach dem zu bewertenden Arzneimittel im Anwendungsgebiet 1 (Teilpopulation 1a und 1b) sowie Anwendungsgebiet 2 und deren Begründung findet sich in Tabelle 4-4 und Tabelle 4-5.

Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach relevanten klinischen Studien im Anwendungsgebiet 1

Tabelle 4-4: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter randomisierter klinischer Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels Idelalisib im Anwendungsgebiet 1

	Einschlusskriterien		**Ausschlusskriterien**	
Population	Teilpopulation 1a: Erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist. Teilpopulation 1b: Erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie *nicht* angezeigt ist, d. h. die mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllen, welche aus medizinscher Sicht *gegen* einen Einsatz von Chemotherapie sprechen: • Anzeichen für Chemotherapie-induzierte Knochenmarks-schäden, wie z. B. Grad ≥3 Neutropenie oder Thrombopenie mit Bestätigung durch eine Knochenmarkbiopsie • Eingeschränkte Nierenfunktion mit einer Kreatinin-Clearance <60 mL/min; • Relevante Komorbidität beurteilt anhand der CIRS; ein Wert von >6 auf der CIRS wird als Vorhandensein einer signifikanten Komorbidität gewertet. Begründung: Die im Einschlusskriterium E1 in Tabelle 4-4 und Tabelle 4-5 definierte Population entspricht in ihrer Gesamtheit der Patientenpopulation, für die Idelalisib gemäß Erstzulassung im Anwendungsgebiet der CLL indiziert ist. Allerdings ist eine Differenzierung der Population in separate Teilpopulationen notwendig, da der G-BA für diese Teilpopulationen unterschiedliche ZVTn festgelegt hat.	E1	Alle Teilpopulationen: • Patienten mit anderen Entitäten • Kinder und Jugendliche Teilpopulation 1a: • nicht-vorbehandelte Patienten • Patienten, für die eine Behandlung mit einer Chemotherapie nicht angezeigt ist. Teilpopulation 1b: • nicht-vorbehandelte Patienten; • Patienten, für die eine Behandlung mit einer Chemotherapie angezeigt ist.	A1

	Einschlusskriterien		**Ausschlusskriterien**	
Intervention	Der Einsatz von Idelalisib erfolgt gemäß Fachinformation: Zweimal tägliche Gabe von 150 mg Idelalisib (toleranzadaptierte Dosisreduktion nach Schema auf zweimal täglich 100 mg möglich) in Kombination mit Rituximab. Begründung: Gemäß VerfO hat die frühe Nutzenbewertung auf der Basis der Zulassung zu erfolgen. Diese Forderung beinhaltet die zulassungskonforme Gabe des zu bewertenden Arzneimittels in Bezug auf Dosierung und Anwendungsmodalitäten.	E2	• Abweichende Dosierungen • Idelalisib als Monotherapie	A2
Vergleichs-therapie	Teilpopulation 1a: Patientenindividuelle, optimierte Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung des Zulassungsstatus. Teilpopulation 1b: Best Supportive Care (BSC) oder Ibrutinib Begründung: Gemäß Festlegung durch den G-BA ist eine patientenindividuelle, optimierte Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung des Zulassungsstatus, bevorzugt in Kombination mit Rituximab, sofern angezeigt, als ZVT zu sehen. Bei vorbehandelten Patienten, für die eine Chemotherapie *nicht* angezeigt ist, ist BSC oder Ibrutinib als ZVT anzusehen [1]. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuelle optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und zur Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet [1]. Gilead Sciences folgt der Vorgabe durch den G-BA in weiten Teilen, Erweiterungen werden in Abschnitt 4.2.1 begründet.	E3	Teilpopulation 1a: Von der Vergleichstherapie abweichende Behandlung. Teilpopulation 1b: Antineoplastische Therapien, die nicht als unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität eingesetzt werden, außer Ibrutinib.	A3
Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt der folgenden Kategorien wird berichtet:	E4	Keiner der unter den Einschlusskriterien definierten Endpunkte wird berichtet.	A4

	Einschlusskriterien		**Ausschlusskriterien**	

	• Mortalität, z. B.
	  o OS
	• Morbidität / Symptomatik, z. B.
	  o PFS
	  o ORR
	  o Tumorbedingte und therapieassoziierte Symptomatik (Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust [B-Symptomatik], Lymphknotenschwellungen, Müdigkeit und Leistungsschwäche, Neigung zu Infektionen)
	• Gesundheitsbezogene Lebensqualität
	• UE
	
	<u>Begründung</u>: Zur Darstellung des Zusatznutzens soll nach § 35 Abs. 1b Satz 5 SGB V, § 5 Abs. 2 Satz 3 AM-NutzenV und 5. Kapitel, 2. Abschnitt § 5 Abs. 2 Satz 3 VerfO des G-BA [40, 42, 43] auf patientenrelevante Zielgrößen in den genannten Dimensionen Bezug genommen werden.			

Studientyp	RCT <u>Begründung:</u> „RCT und systematischen Übersichten von RCT wird im Rahmen von Therapiestudien der höchste Evidenzgrad zugeordnet“ [21] (Evidenzklassifizierung siehe 2. Kapitel, 3. Abschnitt § 11 Abs. 3 VerfO [42].	E5	Alles außer RCT	A5

	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
Publikations-typ	Vollpublikation, Studienbericht oder ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister ist verfügbar. Begründung: Zur Bewertung des Verzerrungspotenzials einer Studie und damit der Festlegung der Ergebnissicherheit sind umfassende Informationen über die klinische Studie erforderlich. Dies ist nur durch einen Studienbericht oder eine Vollpublikation gewährleistet. Auch ein ausführlicher Ergebnisbericht in Studienregistern kann eine Bewertung der Studie ermöglichen und wird im Einzelfall geprüft.	E6	• Sekundärpublikationen bereits publizierter Informationen (z. B. Reviews, Übersichtsarbeiten, Editorials, etc.); • Konferenzabstracts und Poster; • Kein Ergebnisbericht verfügbar.	A6
Studiendauer	Keine Einschränkung			

Abkürzungen: AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; BSC: Best Supportive Care; CIRS: Cumulative Illness Rating Scale; CLL: chronische lymphatische Leukämie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ORR: Gesamtansprechrate; OS: Gesamtüberleben PFS: progressionsfreies Überleben; r/r: rezidivierend/refraktär; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SGB V: Sozialgesetzbuch V; VerfO: Verfahrensordnung; ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie.

Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach relevanten klinischen Studien im Anwendungsgebiet 2

Tabelle 4-5: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion weiterer relevanter klinischer Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels Idelalisib im Anwendungsgebiet 2

	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
Population	Anwendungsgebiet 2: Erwachsene therapienaive Patienten mit CLL bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind. Begründung: Die im Einschlusskriterium E1 in Tabelle 4-4 und Tabelle 4-5 definierte Population entspricht in ihrer Gesamtheit der Patientenpopulation, für die Idelalisib gemäß Erstzulassung im Anwendungsgebiet der CLL indiziert ist. Allerdings ist eine Differenzierung der Population in separate Teilpopulationen notwendig, da der G-BA für diese Teilpopulationen unterschiedliche	E1	Anwendungsgebiet 2: • Patienten mit anderen Entitäten; • Kinder und Jugendliche; • vorbehandelte Patienten; • Patienten, die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen; • Patienten, die für eine Behandlung mit einer Chemoimmuntherapie geeignet sind.	A1

	Einschlusskriterien		**Ausschlusskriterien**	
	ZVTn festgelegt hat.			
Intervention	Der Einsatz von Idelalisib erfolgt gemäß Fachinformation: Zweimal tägliche Gabe von 150 mg Idelalisib (toleranzadaptierte Dosisreduktion nach Schema auf zweimal täglich 100 mg möglich) in Kombination mit Rituximab. <u>Begründung</u>: Gemäß VerfO hat die frühe Nutzenbewertung auf der Basis der Zulassung zu erfolgen. Diese Forderung beinhaltet die zulassungskonforme Gabe des zu bewertenden Arzneimittels in Bezug auf Dosierung und Anwendungsmodalitäten.	E2	• Abweichende Dosierungen • Idelalisib als Monotherapie	A2
Vergleichs-therapie	Anwendungsgebiet 2: Best Supportive Care (BSC) oder Ibrutinib <u>Begründung:</u> Gemäß Festlegung durch den G-BA [1] ist bei Patienten in Erstlinientherapie mit einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation für die eine Chemoimmuntherapie ungeeignet ist, BSC oder Ibrutinib als ZVT zu sehen. Die Definition von BSC als ZVT kann der Tabelle 4-4 entnommen werden.	E3	<u>Anwendungsgebiet 2:</u> Antineoplastische Therapien, die nicht als unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität eingesetzt werden, außer Ibrutinib.	A3

Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt der folgenden Kategorien wird berichtet:
	• Mortalität, z. B.
	  o OS
	• Morbidität / Symptomatik, z. B.
	  o PFS
	  o ORR
	  o Tumorbedingte und therapieassoziierte Symptomatik (Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust [B-Symptomatik], Lymphknotenschwellungen, Müdigkeit und Leistungsschwäche, Neigung zu Infektionen)
	• Gesundheitsbezogene Lebensqualität
		E4	Keiner der unter den Einschlusskriterien definierten Endpunkte wird berichtet.	A4

	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
	• UE Begründung: Zur Darstellung des Zusatznutzens soll nach § 35 Abs. 1b Satz 5 SGB V, § 5 Abs. 2 Satz 3 AM-NutzenV und 5. Kapitel, 2. Abschnitt § 5 Abs. 2 Satz 3 VerfO des G-BA [40, 42, 43] auf patientenrelevante Zielgrößen in den genannten Dimensionen Bezug genommen werden.			
Studientyp	Best verfügbare Evidenz Begründung: „RCT und systematischen Übersichten von RCT wird im Rahmen von Therapiestudien der höchste Evidenzgrad zugeordnet“ [21] (Evidenzklassifizierung siehe 2. Kapitel, 3. Abschnitt § 11 Abs. 3 VerfO [42].	E5	Studien mit geringerer Evidenzqualität als die der als best verfügbar identifizierten.	A5
Publikations-typ	Vollpublikation, Studienbericht oder ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister ist verfügbar. Begründung: Zur Bewertung des Verzerrungspotenzials einer Studie und damit der Festlegung der Ergebnissicherheit sind umfassende Informationen über die klinische Studie erforderlich. Dies ist nur durch einen Studienbericht oder eine Vollpublikation gewährleistet. Auch ein ausführlicher Ergebnisbericht in Studienregistern kann eine Bewertung der Studie ermöglichen und wird im Einzelfall geprüft.	E6	• Sekundärpublikationen bereits publizierter Informationen (z. B. Reviews, Übersichtsarbeiten, Editorials, etc.); • Konferenzabstracts und Poster; • Kein Ergebnisbericht verfügbar.	A6
Studiendauer	Keine Einschränkung			

Abkürzungen: AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; BSC: Best Supportive Care; CIRS: Cumulative Illness Rating Scale; CLL: chronische lymphatische Leukämie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ORR: Gesamtansprechrate; OS: Gesamtüberleben PFS: progressionsfreies Überleben; r/r: rezidivierend/refraktär; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SGB V: Sozialgesetzbuch V; VerfO: Verfahrensordnung; ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach relevanten klinischen Studien für mögliche indirekte Vergleiche im Anwendungsgebiet 1

Um Studien für einen möglichen indirekten Vergleich zu identifizieren, wurde eine Suche nach der ZVT für Teilanwendungsgebiet 1b (BSC oder Ibrutinib) über als geeignet

identifizierte Brückenkomparatoren durchgeführt. Die Selektion erfolgte nach den in Tabelle 4-6 dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien.

Tabelle 4-6: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien für einen indirekten Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels mit Best Supportive Care oder Ibrutinib

	Einschlusskriterien		**Ausschlusskriterium**	
Population	Erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie *nicht* angezeigt ist, d. h. die mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllen, welche aus medizinscher Sicht gegen einen Einsatz einer Chemotherapie sprechen: • Anzeichen für Chemotherapie-induzierte Knochenmarks-schäden, wie z. B. Grad ≥3 Neutropenie oder Thrombopenie mit Bestätigung durch eine Knochenmarkbiopsie • Eingeschränkte Nierenfunktion mit einer Kreatinin-Clearance <60 mL/min; • Relevante Komorbidität beurteilt anhand der CIRS; ein Wert von >6 auf der CIRS wird als Vorhandensein einer signifikanten Komorbidität gewertet.	E1	• Patienten mit anderen Entitäten • Kinder und Jugendliche • nicht-vorbehandelte Patienten; • Patienten, für die eine Behandlung mit einer Chemotherapie angezeigt ist.	A1
Intervention	Behandlung jeweils mit einem bei der Suche nach Studien zu Idelalisib (siehe Tabelle 4-4) als geeignet identifizierten Brückenkomparator für den Vergleich mit der jeweiligen ZVT.	E2	Andere medikamentöse Behandlungen.	A2
Vergleichs-therapie	BSC oder Ibrutinib	E3	Antineoplastische Therapien, die nicht primär zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität eingesetzt werden, außer Ibrutinib.	A3

Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt der folgenden Kategorien wird berichtet:
	• Mortalität, z. B.
	  o OS
	• Morbidität / Symptomatik, z. B.
	  o PFS
	  o ORR
	  o Tumorbedingte und therapieassoziierte Symptomatik (Fieber,
		E5	Keiner der unter den Einschlusskriterien definierten Endpunkte wird berichtet.	A4

	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterium	
	Nachtschweiß, Gewichtsverlust [B-Symptomatik], Lymphknotenschwellungen, Müdigkeit und Leistungsschwäche, Neigung zu Infektionen) • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Unerwünschte Ereignisse			
Studientyp	RCT	E5	Alles außer RCT	A5
Publikations-typ	Vollpublikation, Studienbericht oder ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister ist verfügbar.	E6	• Sekundärpublikationen bereits publizierter Informationen (z. B. Reviews, Übersichtsarbeiten, Editorials, etc.) • Konferenzabstracts und Poster; • Kein Ergebnisbericht verfügbar.	A6
Studiendauer	Keine Einschränkung			

Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; CIRS: Cumulative Illness Rating Scale; CLL: chronische lymphatische Leukämie; ORR: Gesamtansprechrate; OS: Gesamtüberleben PFS: progressionsfreies Überleben; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

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.

Die Literaturrecherchen wurden in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane (Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment, NHS Economic Evaluation Database) durchgeführt, wobei für jede einzelne Datenbank eine sequentielle, individuell adaptierte Suchstrategie entwickelt und separat angewandt wurde. Für die Suche wurde die Plattform OVID verwendet. Eine Einschränkung der Selektion auf die höchste verfügbare Evidenz erfolgte in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE unter Verwendung des etablierten RCT-Filters nach Wong et al. 2006 [44]. In der Datenbank Cochrane erfolgte die gezielte Suche nach RCT innerhalb des Cochrane Central Register of Controlled Trials. Sofern keine Studien der höchsten Evidenz verfügbar sind, wurde die Suche ohne Einschränkung auf RCT-Level erweitert.

Die Literaturrecherchen wurden für das zu bewertende Arzneimittel Idelalisib in Kombination mit Rituximab gegen die vom G-BA bestimmten ZVTn der einzelnen Teilpopulationen – patientenindividuelle, optimierte Therapie und BSC oder Ibutrinib – durchgeführt. Zusätzlich erfolgten Recherchen nach RCT zu möglichen indirekten Vergleichen über als geeignet identifizierte Brückenkomparatoren.

Die Ergebnisse der systematischen bibliografischen Literaturrecherchen sind in den Abschnitten 4.3.1.1.2, 4.3.2.1.1.2 und 4.3.2.3.1.2 dargestellt.

Die verwendeten Suchstrategien sind in Anhang 4-A beschrieben. Die Liste, der im Volltext ausgeschlossenen Publikationen ist im Anhang 4-C aufgeführt.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

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

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

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

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

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

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

Die Studienregistersuchen wurden in den Portalen clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der World Health Organization [WHO]: http://apps.who.int/trialsearch/), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu) und Klinische Prüfungen (PharmNet.Bund (http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm) durchgeführt.

Die Studienregistersuchen wurden für das zu bewertende Arzneimittel Idelalisib in Kombination mit Rituximab mit den vom G-BA bestimmten ZVTn – patientenindividuelle, optimierte Therapie und BSC oder Ibrutinib – durchgeführt. Zusätzlich erfolgte eine Suche in den Studienregistern nach möglichen indirekten Vergleichen über einen als geeignet identifizierten Brückenkomparator. Es wurde nach abgeschlossenen, laufenden und abgebrochenen Studien gesucht. Die Ergebnisse der Studienregistersuchen werden in den Abschnitten 4.3.1.1.3, 4.3.2.1.1.3 und 4.3.2.3.1.3 dargestellt.

Die verwendeten Suchbegriffe und das Datum der Suchen sind in Anhang 4-B beschrieben. Die Listen der ausgeschlossenen Studien sind im Anhang 4-D aufgeführt.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

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

Die Selektion der in den Abschnitten 4.2.3.2 und 4.2.3.3 beschriebenen Ergebnissen zur Literaturrecherche und Studienregistersuche wurde von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt. Die Studien wurden anhand der in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien auf ihre Relevanz geprüft. Diskrepanzen hinsichtlich der Bewertung wurden durch Diskussion gelöst.

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 für die Fragestellung relevanten Studien wurden hinsichtlich ihrer Aussagekraft bewertet. Dafür erfolgte eine Einschätzung des Verzerrungspotenzials entsprechend den Vorgaben der

Dossiervorlage. Die Basis hierfür bildeten die relevanten Informationen aus klinischen Studienberichten (falls vorhanden) oder aus Volltextpublikationen der jeweiligen Studien.

Bewertung des Verzerrungspotenzials

Gemäß Dossiervorlage wurden für die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene folgende Aspekte verwendet:

- 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

Unter Berücksichtigung der einzelnen verzerrenden Aspekte auf Studienebene wurde zusätzlich für alle randomisierten Studien das Verzerrungspotenzial als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Von einem niedrigen Verzerrungspotenzial wird ausgegangen, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Bei einarmigen Studien wird generell von einem hohen Verzerrungspotenzial auf Studienebene ausgegangen. Daher wird auch auf Endpunktebene ein hohes Verzerrungspotenzial angenommen.

Zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene wurden – im Einklang mit der Dossiervorlage – folgende Aspekte verwendet:

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

Unter Berücksichtigung der einzelnen verzerrenden Aspekte auf Endpunktebene wurde zusätzlich für alle Endpunkte das Verzerrungspotenzial als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft, wobei ein „hohes“ Verzerrungspotenzial auf Studienebene grundsätzlich für alle Endpunkte der betreffenden Studie ebenfalls zu einer Einstufung des Verzerrungspotenzials auf

Endpunktebene als „hoch“ führte. Einzelne Abweichungen von diesem Vorgehen wurden entsprechend begründet.

Die Vorgehensweise bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials für jede Studie und jeden Endpunkt (bzw. jede Operationalisierung) richtete sich außerdem nach den Hinweisen der Bewertungsbögen in Anhang 4-F.

Die Ergebnisse für relevante Studien oder Endpunkte mit „hohem“ Verzerrungspotenzial werden gleichwohl im Dossier dargestellt. Die Klassifizierung des Verzerrungspotenzials dient als Hilfe zur Beurteilung der Aussagekraft und Ergebnissicherheit der Studien.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)[1]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[2] bzw. STROBE-Statements[3] folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Soweit zutreffend, erfolgte die Beschreibung von Design und Methodik der eingeschlossenen Studien unter Berücksichtigung des CONSORT-Statements. Im Sinne der Dossiervorlage wurden für alle eingeschlossenen Studien Items 2b bis 14 in Anhang 4-E ausgefüllt und Flow-Charts erstellt.

[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

Zur Beschreibung der Studienpopulationen der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien wurden sowohl demografische Daten als auch krankheitsspezifische Charakteristika dargestellt, um die jeweiligen Patientenkollektive in Bezug auf die Krankheitsschwere und die Verteilung prognostischer Faktoren adäquat zu beschreiben.

Darüber hinaus wurden wegen der notwendigen Differenzierung der relevanten Teilpopulationen nach deren Eignung bzw. Nicht-Eignung für eine Chemotherapie solche Faktoren dargestellt, die dies begründen (siehe Abschnitt 4.2.2).

Folgende Patientencharakteristika werden – soweit verfügbar – berücksichtigt:

- Alter
- Geschlecht
- Ethnie
- Vorliegen einer 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation (Stratifizierungsfaktor in den Studien GS-US-312-0116 und GS-US-312-0119)
- Vorliegen einer IGHV-Mutation (Stratifizierungsfaktor in den Studien GS-US-312-0116 und GS-US-312-0119)
- Krankheitsstatus (rezidivierend vs. refraktär) (Stratifizierungsfaktor in der Studie GS-US-312-0119)
- Splenomegalie

- Hepatomegalie
- Hämatologische Parameter zu Studienbeginn (Hämoglobin, Thrombozyten, Neutrophilenzahl, Lymphozytenzahl)
- Nierenfunktion (beurteilt anhand der Kreatinin-Clearance)
- Gesundheitszustand (beurteilt anhand des KPS oder WHO-Performance-Status)
- Krankheitsstadium (Stadieneinteilung nach Binet)
- CIRS-Gesamtscore
- Zeit seit der Diagnose
- Vorbehandlung (Zahl der vorhergegangenen Therapieregime, häufigste vorhergegangene Therapieregime)

Zusätzlich zur Charakterisierung der Studienpopulationen wurden für jede Studie auch die vorzeitigen Studienabbrüche getrennt nach Grund zusammenfassend dargestellt.

Für kontrollierte Studien wurden beide Studienarme getrennt präsentiert. Für stetige Variablen wurden Mittelwerte und Standardabweichung (STD) berichtet, für kategoriale Merkmale die beobachteten absoluten Häufigkeiten und die prozentualen Anteile.

Endpunkte

Die Ergebnisse der Einzelstudien wurden hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte berichtet und gegenübergestellt. Als patientenrelevant wurden gemäß § 35 Abs. 1b Satz 5 Sozialgesetzbuch V (SGB V), § 5 Abs. 2 Satz 3 AM-NutzenV und 5. Kapitel, 2. Abschnitt § 5 Abs. 2 Satz 3 VerfO des G-BA [40, 42, 43] folgende Endpunkte eingestuft:

- Mortalität
  - Gesamtüberleben (OS)
- Morbidität
  - Progressionsfreies Überleben (PFS)
  - Gesamtansprechrate (ORR)
  - Tumorbedingte und therapieassoziierte Symptomatik (Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust [B-Symptomatik], Lymphknotenschwellungen, Müdigkeit und Leistungsschwäche, Neigung zu Infektionen)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL)
  - Functional Assessment of Cancer Therapy-Leukemia (FACT-Leu)
  - EuroQol Questionnaire-5 Dimensions (EQ-5D)

  - Karnofsky-Performance-Status (KPS)
- Unerwünschte Ereignisse (UE)

Die Auswahl der Endpunkte für jede Studie beschränkte sich zudem auf jene, die in der Studie erhoben wurden und für die Ergebnisse aus einer der verschiedenen Quellen (Studienberichte, Publikationen, Zusatzanalysen) entnommen werden konnten.

Bei kontrollierten Studien wurden die Analyse-Ergebnisse getrennt nach Behandlungsarm präsentiert. Für alle Endpunkte wurde i. d. R. die Zahl der in eine Analyse eingegangenen Patienten dargestellt.

Die kategorialen und dichotomen Endpunkte wurden anhand von absoluten Zahlen und prozentualen Anteilen zusammengefasst. Für dichotome Endpunkte aus kontrollierten Studien wurden als Effektmaße das Odds Ratio (OR), das relative Risiko (RR) und die Risikodifferenz (RD) berichtet. Soweit in den relevanten Studienberichten bzw. Publikationen verfügbar, wurden adjustierte Schätzer verwendet; andernfalls wurde auf nicht-adjustierte Schätzer, z. T. aus eigener Berechnung, zurückgegriffen. Zur Berechnung des OR wurde bei seltenen Ereignissen (<1% in einem Behandlungsarm) statt der Mantel-Haenszel-Methode die Peto-Methode verwendet. Diese Methode erfordert keine Korrekturen beim Vorliegen von Nullzellen. Zur Berechnung der Interaktionstests bei Subgruppenanalysen wurde stets die Mantel-Haenzel-Methode verwendet (auch bei seltenen Ereignissen). Im Falle, dass in einem Behandlungsarm keine Ereignisse beobachtet wurden, wurde in der betroffenen Subgruppe eine Nullzellenkorrektur vorgenommen (Addition von 0,5 zur Zahl der Ereignisse in beiden Studienarmen). Im Falle, dass in einem Behandlungsarm kein Ereignis beobachtet wurde, wurde das Mantel-Haenszel OR mittels einer Nullzellenkorrektur (Addition von 0,5 zu allen Zellen) berechnet.

Sofern unterschiedliche Behandlungs- bzw. Beobachtungsdauern in den zu vergleichenden Studienarmen vorlagen, wurden für unerwünschte Ereignisse anstelle von oder ergänzend zu naiven prozentualen Anteilen (kumulativen Inzidenzen) Inzidenzraten pro Patientenjahr (Inzidenzdichten) dargestellt, wann immer diese verfügbar waren. Als Effektmaße wurden der Inzidenzdichtequotient (Incidence Rate Ratio, IRR) und die Inzidenzdichtedifferenz (Incidence Rate Difference, IRD) berechnet.

Stetige Endpunkte wurden anhand ihrer Mittelwerte und Standardabweichung (STD) dargestellt. Zudem basieren bestimmte Analysen stetiger Endpunkte auf der (absoluten oder relativen) Veränderung bezogen auf den Ausgangswert. Voraussetzung für solche Analysen war ihre Darstellung in den relevanten Studienberichten bzw. -publikationen, da sie nur auf Basis der individuellen Patientendaten errechnet werden können. Als Effektmaß wurde für stetige Endpunkte die Mittelwertdifferenz (MWD) berechnet.

Für Überlebenszeit-Endpunkte wurden stets die absolute Zahl und der Anteil der Patienten mit einem Ereignis dargestellt. Darüber hinaus wurden – wann immer möglich – mediane Überlebensdauern (mit Intervallschätzer) dargestellt; als Effektmaß wurde das Hazard Ratio (HR) berichtet. Voraussetzung für die Darstellung solcher Statistiken war ihre Verfügbarkeit

in den relevanten Studienberichten bzw. -publikationen, da sie nur auf Basis der individuellen Patientendaten errechnet werden können.

Für die präsentierten Effektmaße (OR, RR, RD, IRR, IRD, MWD, HR) wurden stets auch Intervallschätzer in Form von 95%-KI angegeben.

Mortalität

Gesamtüberleben (OS)

Das OS gilt in der Onkologie als harter, patientenrelevanter Endpunkt. Die durch diesen Endpunkt erfasste Verlängerung des Überlebens des Patienten stellt i. d. R. ein herausragendes Therapieziel dar [45]. Das OS ist unabhängig von subjektiven Einschätzungen des Patienten oder anderen Beurteilenden und gilt aufgrund seiner grundlegenden Bedeutung für den Patienten als patientenrelevant [21]. Trotz der unbestrittenen Relevanz des Endpunktes ist in der Indikation CLL bei der Interpretation von Ergebnissen die hohe Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten zu beachten.

OS wird in RCT als Zeitraum vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Eintreten des Todes operationalisiert, wobei prinzipiell nicht zwischen verschiedenen Todesursachen differenziert wird. Dies entspricht den Leitlinien für onkologische Studien der Zulassungsbehörden (Definition der EMA/FDA: „time from randomization to death from any cause“ [46]. Zur genauen Bestimmung des OS kann eine lange Nachbeobachtungszeit notwendig sein. Hierbei ist zu beachten, dass sich auch Folgetherapien auf das OS auswirken. So ist insbesondere zu berücksichtigen, dass es z. B. durch "Crossover" von der einer Therapie zu einer sich anschließenden Therapie zu einer Unterschätzung des Behandlungseffektes kommen kann [47].

Eine Bewertung ausschließlich aufgrund des Endpunktes OS kann zu verzerrten und teilweise sogar zu für die Patienten nachteiligen Ergebnissen führen [48]. In der entsprechenden Leitlinie des Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) für onkologische Arzneimittel ist daher dokumentiert, dass die Messung des Überlebens ohne Fortschreiten der Erkrankung (PFS) als primärer Endpunkt, und eine gleichzeitige Erhebung des OS als nachgeordneter Endpunkt bei onkologischen klinischen Studien als Standard anerkannt ist [49].

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Die Analyse des OS erfordert teilweise eine sehr lange Nachbeobachtungszeit, wodurch sich eine Bewertung des Endpunkts verzögern kann. Daher ist es von Interesse, zusätzliche Zwischenanalysen zum Vorteil des Überlebens durchzuführen [48]. Als patientenrelevantes Therapieziel bedeutet eine Verlängerung des PFS ein verzögertes Eintreten krankheitsspezifischer Symptome sowie eine verzögerte Notwendigkeit einer weiteren Therapielinie. Vor dem Hintergrund, dass das vorliegende Anwendungsgebiet geprägt ist durch häufige Rezidive, welche die weiteren Behandlungsoptionen mit jeder erneuten

Progression zusätzlich einschränken, kommt diesem Aspekt ein besonderes Gewicht zu. PFS ist ein bevorzugter Endpunkt [50], da es den Zeitpunkt des erneuten Fortschreitens der Erkrankung angibt und somit früher interpretierbar ist als das OS. In der CLL, einer Erkrankung mit hohen Überlebenswahrscheinlichkeiten, kann die Wirksamkeit der Therapie dadurch zu einem früheren Zeitpunkt bewertet werden. Im Gegensatz zum OS wird das PFS nicht durch spätere Störfaktoren wie Crossover und/oder anschließende Therapien beeinflusst [41]. Auch konnte gezeigt werden, dass in Zweitlinien- und Folge-Therapien eine signifikante Korrelation von mittlerem OS und mittlerem PFS in CLL-Erkrankungen vorliegt [51, 52]. Wenn PFS als primärer Endpunkt festgelegt wurde, soll gemäß CHMP-Guideline OS als sekundärer Endpunkt erhoben werden oder umgekehrt [49]. Wenn es sich um einen erheblichen Effekt für PFS handelt oder ein langes Überleben und/oder ein klar verbessertes Sicherheitsprofil vorliegen, dann sind definierte „estimates“ für OS zum Zeitpunkt der Zulassung nicht erforderlich [41, 49].

PFS ist definiert als Zeitraum vom Start der Studienmedikation (Randomisierung) bis zur ersten Dokumentation der Krankheitsprogression oder des Todes jeglicher Ursache. Innerhalb klinischer Studien dokumentiert PFS den direkten Effekt einer Behandlung auf das Tumorwachstum unter Verwendung objektiver und quantitativer Methodik und ist als wertvoller Endpunkt für klinische Studien mit krankheitsmodifizierend wirkenden Substanzen anerkannt [46, 53, 54]. Die Beurteilung erfolgt sowohl durch den Prüfarzt als auch durch ein unabhängiges Reviewkomitee (IRC). PFS kombiniert Endpunkte, bei denen die Ereignisse „Tod“ und „Progression“ bewertet werden. Das Ereignis „Tod“ ist als solches per definitionem patientenrelevant. Das Ereignis Progression ist für den betroffenen Patienten ebenfalls schwerwiegend und patientenrelevant. PFS gilt als ein wichtiger Entscheidungsparameter für die Therapie, denn jeder Progress stellt eine psychische Belastung für den Patienten dar. Eine Verlängerung der Tumorkontrolle ohne zusätzliche Unverträglichkeiten der angewandten Medikation führt zu einer Verbesserung der Erkrankungssymptome und zur Steigerung der Lebensqualität durch einen positiven Einfluss auf das physische und psychische Wohlbefinden der Patienten. Dies wird durch Studien belegt, die den Status des PFS als einen Wert für Patienten darstellen, der mit einer höheren Lebensqualität und einem verbesserten Gesundheitszustand korreliert [48, 55].

Gesamtansprechrate (ORR)

Die ORR wird als der Anteil der Patienten, die ein komplettes (Complete Response, CR) oder ein partielles Tumoransprechen (Partial Response, PR) auf eine antineoplastische Therapie zeigen, definiert. Die Ansprechrate dient als Maß für die Kontrolle des Tumorwachstums und ist i. d. R. direkt auf die Wirksamkeit der eingesetzten Therapie zurückzuführen. Ansprechraten (CR, PR, stable disease – SD, progressive disease – PD) korrelieren mit der Länge des PFS und bisweilen auch mit dem OS [56].

Die Bewertung des Ansprechens beruht auf den standardisierten Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma [57]. In den Studien GS-US-312-0116, GS-US-312-0117 und GS-US-312-0119 wurden diese speziell angepasst, um aktuelle Empfehlungen, die den Wirkungsmechanismus von Idelalisib und ähnlichen Wirkstoffen einbeziehen, zu

berücksichtigen [56] (vgl. Tabelle 4-22). Durchgeführt wurde die Bewertung sowohl von den Prüfärzten als auch von einem IRC.

Ein Kriterium, mit dem das Ansprechen bewertet wird, umfasst die Anzahl der Lymphozyten im Blut. Inhibitoren des B-Zell-Rezeptor (BCR)-Signalweges verursachen eine ausgeprägte Umverteilung von B-CLL-Lymphozyten, die nicht in den Responsekriterien des Internationalen Workshops zu CLL (IWCLL) [57] berücksichtigt wird. Im Verlauf einer Therapie mit inhibierenden Substanzen des BCR-Signalwegs, wie Idelalisib, weisen CLL-Patienten eine charakteristische, vorübergehend deutlich erhöhte Anzahl an peripheren Lymphozyten auf. Diese Lymphozytose geht mit einer gleichzeitigen Verringerung krankheitsspezifischer Lymphadenopathien einher – d. h. sie ist ein Zeichen für die Wirksamkeit der Therapie - und ist im Gegensatz zur Bewertung durch traditionelle Responsekriterien nicht mit einer Krankheitsprogression assoziiert [58-62] (siehe Abbildung 4). Die Notwendigkeit der Überarbeitung der Kriterien wird bereits diskutiert [59, 63] und neue Kategorien von Ansprechraten wurden vorgeschlagen, z. B. „partial response with lymphocytosis", „objective response“ oder „nodale response“ [59]. Auch hat sich gezeigt, dass Inhibitoren des BCR-Signalwegs – anders als bisherige Therapien in der CLL – trotz partieller Remissionen zu lang andauernden Ansprechraten mit einer sich langsam verringernden Krankheitslast führen [64] (siehe zur detailierten Beschreibung der Responsekriterien auch Modul 3, Abschnitt 3.2.1).

Abbildung 4: Veränderung der Lymphozytenanzahl im Behandlungsverlauf

Quelle: [65]

Zeit bis zum Ansprechen (TTR)

Die TTR ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Start der Behandlung und der ersten Dokumentation eines Ansprechens (CR oder PR). Die Messung des Therapieansprechens ist je nach Therapieziel und Phase der Erkrankung mit unterschiedlicher instrumenteller Diagnostik wie hämatologischen, zytogenetischen und molekularen Messungen möglich. Ein

wichtiges Ziel von Krebstherapien ist es, möglichst schnell durch ein Ansprechen eine Linderung der krankheitsspezifischen Symptome zu erzielen und dadurch die Lebensqualität der Patienten erheblich zu steigern.

Dauer des Ansprechens (DOR)

Die DOR ist definiert als der Zeitraum zwischen der ersten Dokumentation eines Tumoransprechens (CR oder PR) und der ersten Dokumentation eines Progresses oder Todes unabhängig von der Ursache. Die Patientenrelevanz des Endpunkts ergibt sich aus dem Anti-Tumor-Effekt und der Aufrechterhaltung der erreichten Tumorantwort in der Erkrankung. Die DOR als Endpunkt in klinischen Studien wird als wichtiges Kriterium zur Beurteilung der Wirksamkeit onkologischer Wirkstoffe herangezogen.

Gerade vor dem Hintergrund der notwendig gewordenen und angestrebten Anpassung der Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma spielt die DOR in Zusammenhang mit den Ansprechraten eine entscheidende Rolle [63]. Während in der Vergangenheit nicht komplette Ansprechraten mit relativ kurzen Remissionsdauern einhergingen, konnten mit Idelalisib bei Patienten, die gemäß der traditionellen Responsekriterien partielle Ansprechraten hatten, Remissionsdauern von über 12-18 Monaten erzielt werden; und dies sogar bei refraktären Erkrankungen [63, 64].

Eine Verlängerung des Ansprechens und eine Verlängerung des PFS durch Stabilisierung der Erkrankung können den emotionalen Stress vor der Angst einer Krankheitsprogression lindern. Dass dieser Aspekt unmittelbar patientenrelevant ist, zeigt sich auch darin, dass Patienten mit Verbesserungen in Patienten-berichteten Endpunkten zumeist eine PR oder CR in Reaktion auf die Therapie aufweisen [66]. In seiner Wichtigkeit eignet sich dieser Endpunkt in onkologischen Studien als morbiditätsbezogener, eigenständiger Endpunkt, der zusammen mit Tumoransprechen und PFS betrachtet wird [48].

„Lymph node response rate" (LNR) und Lymphadenopathien

Im Verlauf einer CLL ist das Auftreten einer krankheitsspezifischen Lymphadenopathie üblich; dementsprechend wurde dieses Merkmal frühzeitig in Klassifikationssysteme aufgenommen [67, 68]. Die hohe Prävalenz und klinische Bedeutung der Lymphadenopathie ist in nationalen und internationalen klinischen Leitlinien [8, 69] und in klinischen Studienberichten dokumentiert [70, 71]. Progressive Lymphadenopathie und/oder die Präsenz massiver Lymphknotenvergrößerungen sind patientenrelevant und stellen einen Grund zur Therapie dar [57]. Auch der G-BA stuft Lymphknotenschwellungen als ein patientenrelevantes krankheitsbedingtes Symptom ein [72]. Zur Beurteilung des Therapieverlaufs ist – insbesondere bei nichtkurativer Intention – die sequenzielle Erfassung des Lymphknotenstatus vorrangig [10, 73, 74]. Als standardisiertes Verfahren hat sich in Verbindung mit Bildgebung durch Computertomografie (CT) oder Magnetresonanztomografie (MRT) die Bestimmung der SPD etabliert [50, 75]. Eine Reduktion der SPD um ≥50% gegenüber Baseline ist als LNR definiert (vgl. [57]).

Bei Lymphadenopathien führt bereits eine Reduktion der Lymphknotengröße zu einer verbesserten Lebensqualität [56]. Da u. a. im zervikalen, axillären oder inguinalen Bereich

unangenehme Druckgefühle und Beschwerden auftreten können, kann eine Reduktion des Durchmessers eine verbesserte Beweglichkeit und ein Nachlassen des angespannten Druckgefühls in den betreffenden Regionen zur Folge haben. Besonders im zervikalen Bereich kann eine zusätzliche Steigerung der Lebensqualität in einer Reduktion der Lymphknoten und somit einer geringeren optischen Wahrnehmung durch Außenstehende das psychische Allgemeinbefinden der Patienten positiv beeinflussen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität gilt per definitionem als patientenrelevant [21]. Die Bewertung der Lebensqualität korreliert mit bereits beschriebenen Endpunkten wie PFS oder DOR [56, 66].

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist bei CLL-Patienten gegenüber der Normalbevölkerung deutlich eingeschränkt und kann mit einigen der verfügbaren Therapiemöglichkeiten auch nur moderat verbessert werden [57, 76]. Auch nimmt die Lebensqualität mit fortschreitender Erkrankung kontinuierlich ab (siehe auch Modul 3, Abschnitt 3.2.2) [76].

FACT-Leu

Im vorliegenden Anwendungsgebiet wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels des *FACT-Leu* (Version 4) erfasst. Dieser krankheitsspezifische Fragebogen wurde speziell zur Erhebung der Lebensqualität von CLL-Patienten entwickelt; er stellt eine krankheitsspezifische Variante des FACT (Functional Assessment of Cancer Therapy) Fragebogen dar [77]. Der FACT Fragebogen ist standardisiert, validiert und zusammen mit den Fragebogen der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) am weitesten verbreitet [41, 78]. Der FACT-Leu setzt sich aus den vier Subskalen des Functional Assessment of Cancer Therapy-General Version (FACT-G) zum körperlichen Wohlbefinden (PWB) (sieben Fragen), sozialen/familiären Wohlbefinden (SWB) (sieben Fragen), emotionalen Wohlbefinden (EWB) (sechs Fragen) und FWB (sieben Fragen) sowie den zusätzlichen Leukämie-spezifischen Belangen (LeuS) (15 Fragen) zusammen. Typische Symptome der CLL wie Nachtschweiß, Gewichtsverlust oder Fieber werden durch die 15 krankheitsspezifischen Fragen erfasst. Die Bewertung erfolgt auf einer Skala von 0-4. Die Summen der Einzelskalen werden zusätzlich in drei Summenscores als beste Änderung gegenüber der Baseline angegeben (vgl. Abbildung 5) [79].

[1]Emotionales Wohlbefinden; [2]Soziales/familiäres Wohlbefinden;
[3]Körperliches Wohlbefinden; [4]Funktionelles Wohlbefinden; [5]Zusätzliche Belange (FACT-Leu);
[6]FACT-Leu-Gesamtscore; [7]FACT-Leu-Studienergebnisscore

Quelle: [79]

Abbildung 5: Subskalen und Summenscores des FACT-Leu

EQ-5D

Ein weiteres Messinstrument zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist der standardisierte *EQ-5D*-Fragebogen. Der Patientenfragebogen besteht aus einem fünf-dimensionalen deskriptiven Teil und einer visuellen Analogskala (VAS). Die fünf Dimensionen des deskriptiven Teils (Beweglichkeit/Mobilität, Selbstversorgung, gewöhnliche Aktivitäten, Schmerzen/körperliche Beschwerden und Angst/Niedergeschlagenheit werden jeweils in drei Level (keine Probleme, moderate Probleme oder schwere Probleme) unterteilt. Anhand der EQ-VAS können die Patienten ihren Gesundheitszustand mittels einer Skalierung von 0 (schlechtestmöglicher Gesundheitsstatus) bis 100 (bestmöglicher Gesundheitsstatus) bewerten. Der EQ-5D-Fragebogen ist ein verlässliches und validiertes Messinstrument, der die Einschätzung des Patienten zu seinem Gesundheitszustand wiedergibt und somit patientenrelevant ist [80]. Der G-BA bestätigt in dem Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2014-B-014 [72]) zum vorherigen Nutzendossier (Vorgangsnummer 2014-10-01-D-135 [81]), dass der 5Q-5D zur Erfassung von Daten zur Bestimmung der Lebensqualität genutzt werden kann.

KPS

Zusätzlich zum FACT-Leu und zum EQ-5D wird die gesundheitsbezogene Lebensqualität auch durch Änderungen des KPS beurteilt. Mit dem KPS können symptombezogene Einschränkungen der Aktivität, Selbstversorgung und Selbstbestimmung von Tumorpatienten erfasst werden [82]. Auf einer Skala mit elf Punkten wird der derzeitige funktionale Zustand

bewertet (siehe Tabelle 4-7). Änderungen des KPS im Verlauf der Behandlung geben somit Auskunft über einen veränderten funktionalen Zustand.

Tabelle 4-7: Karnofsky-Performance-Status

Zustand	Prozent	Erläuterung
A: Fähig zu normaler Aktivität und Arbeit. Keine besondere Hilfe notwendig.	100	Keine Beschwerden; Keine Anzeichen der Krankheit
	90	Fähig zu normaler Aktivität; Kaum oder geringe Symptome
	80	Normale Aktivität mit Anstrengung möglich; Deutliche Symptome
B: Arbeitsunfähig. Fähig, zu Hause zu leben und zur Selbstversorgung in den meisten Bereichen. Unterschiedliches Ausmaß an Hilfestellung notwendig	70	Selbstversorgung; Normale Aktivität oder Arbeit nicht möglich
	60	Einige Hilfestellung nötig; Selbständig in den meisten Bereichen
	50	Hilfe und medizinische Versorgung wird oft in Anspruch genommen
C: Unfähig zur Selbstversorgung. Aufnahme in eine Therapieeinrichtung/Krankenhaus notwendig. Erkrankung kann schnell fortschreiten	40	Behindert; Qualifizierte Hilfe benötigt
	30	Schwerbehindert; Hospitalisation erforderlich
	20	Schwerkrank; Intensive medizinische Maßnahmen erforderlich
	10	Moribund; Unaufhaltsamer körperlicher Verfall
	0	Tod

Quelle: modifiziert nach [82]

Unerwünschte Ereignisse

Ergänzend zum Nachweis des Nutzens dient die im Rahmen der RCT durchgeführte Erfassung unerwünschter Ereignisse gemäß Good Clinical Practice (GCP) zur Bewertung möglicher Schadensaspekte. Neben den erwünschten Wirkungen eines Arzneimittels treten in vielen Fällen auch unerwünschte Ereignisse auf, die den Patienten neben der eigentlichen Erkrankung physisch und psychisch belasten können.

Die Bedeutung unerwünschter Ereignisse ist abhängig von ihrer Schwere, ihrer Häufigkeit, ihrer Behandelbarkeit bzw. der Reversibilität ihrer Symptome. Das Verhältnis von Wirksamkeit und Sicherheit (Benefit/Risk) einer Substanz, das auch das Nebenwirkungsprofil beinhaltet und dabei schwerwiegende und irreversible unerwünschte Arzneimittelwirkungen berücksichtigt, ist Gegenstand der Entscheidung über die Verkehrsfähigkeit von Arzneimitteln im Rahmen ihrer arzneimittel-rechtlichen Zulassung.

Die Erfassung, Dokumentation und Beurteilung unerwünschter Ereignisse erfolgt in klinischen Interventionsstudien zu Idelalisib standardisiert anhand der Vorgaben durch die GCP-Verordnung und ist somit validiert. Unerwünschte Ereignisse wurden standardisiert nach Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)-Systematik kodiert. Die Analyse erfolgte in der Regel auf der Basis von Preferred Terms und wenn möglich und

sinnvoll wurden für unerwünschter Ereignisse, die gemäß dem MedDRA-System kodiert wurden, klinisch relevante Gruppierungen wie Systemorganklassen oder Standardized MedDRA Queries dargestellt. Dieser Darstellung folgt auch die vorliegende Nutzenbewertung.

Die folgenden sicherheitsrelevanten Endpunkte werden im vorliegenden Nutzendossier zur Bewertung herangezogen und entsprechen den standardmäßig berücksichtigten Endpunkten zu Schadensaspekten in der frühen Nutzenbewertung. So wird es möglich, den Gesundheitszustand und die Lebensqualität auch in Relation zu einer möglichen Toxizität zu bewerten.

- Standardmäßig berücksichtigte Endpunkte
  - Unerwünschte Ereignisse (gesamt)
  - Unerwünschte Ereignisse von CTCAE-Grad ≥3
  - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
  - Unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch geführt haben
- Besondere unerwünschte Ereignisse
  - Erhöhte Transaminasen
  - Diarrhöen
  - Exantheme
  - Infektionen und parasitäre Erkrankungen
  - Schwerwiegende Infektionen und parasitäre Erkrankungen
  - Pneumonitis

Bei der Auswahl der besonderen unerwünschten Ereignisse wurden solche eingeschlossen, die im Zusammenhang mit Idelalisib oder Medikamenten derselben Wirkstoffklasse als relevant eingestuft wurden. Für einarmige Studien beschränkt sich die Darstellung der unerwünschten Ereignisse auf die standardmäßig berücksichtigten Endpunkte. Aufgrund des Fehlens eines Kontrollarms könnten insbesondere die Inzidenzen für einzelne Preferred Terms oder Systemorganklassen ohne den entsprechenden Bezug nicht interpretiert werden.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

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

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet[5] werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität[6] erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Nicht zutreffend.

Da im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung die Voraussetzung für eine meta-analytische Zusammenfassung von Einzelstudien nicht gegeben ist, wird auf eine Beschreibung der Methodik einer Meta-Analyse verzichtet.

---

[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.*

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Sensitivitätsanalysen dienen zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse sowie der Schlussfolgerung gegenüber der Variation methodischer Faktoren. Sofern relevante Sensitivitätsanalysen in den Studienberichten verfügbar waren, wurden diese auch im Dossier dargestellt.

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.

Subgruppenanalysen dienen der Identifizierung von möglichen Effektmodifikatoren und sind hilfreich bei der Identifikation von Patientengruppen mit unterschiedlichen Nutzenprofilen. Entsprechend der Vorgaben des G-BA und der Methodik des IQWiG [21] sollen potenzielle Effektmodifikatoren auf der Basis von Interaktionstests untersucht werden. Ein Interaktionstest untersucht, ob sich der wahre Therapieeffekt zwischen bestimmten Subgruppen unterscheidet.

Je nach Verfügbarkeit in den Studienberichten werden folgende Faktoren für Subgruppenanalysen berücksichtigt:

- Geschlecht (w / m)
- Alter (<65 / ≥65)
- Ethnie (weiß / nicht weiß)
- 17p-Deletion (ja / nein)
- 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation (ja / nein)
- IGHV-Mutation (ja / nein)
- Krankheitsstatus (rezidivierend / refraktär)
- Land

Die Auswahl dieser Faktoren spiegelt die geforderte Betrachtung nach Alter, Geschlecht, Krankheitsschwere sowie der Ländereffekte wider. Zudem umfasst die Auswahl alle a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen der eingeschlossenen Studien GS-US-312-0116 und GS-US-312-0119. Auf Subgruppenanalysen nach Zentrum wird aufgrund der großen Anzahl an Zentren mit einer geringen Patientenzahl in den vorliegenden Studien verzichtet (in Studie GS-US-312-0116 wurden insgesamt 220 Patienten in 53 Zentren eingeschlossen, in Studie GS-US-312-0119 insgesamt 261 Patienten in 81 Zentren); entsprechende Tests hätten keine Aussagekraft.

Das Vorhandensein einer 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation wird als ungünstiger prognostischer Faktor beschrieben; eine IGHV-Mutation hingegen als günstiger [83].

Um potenzielle Effektmodifikatoren zu untersuchen, werden Interaktionstests durchgeführt. Diese beruhen auf aggregierten Daten bzw. Subgruppenergebnissen. Ein p-Wert ≥0,05 und <0,2 im Interaktionstest wurde als Hinweis auf unterschiedliche Effekte zwischen den Subgruppen gewertet. Ein p-Wert <0,05 wurde als Beleg für unterschiedliche Effekte bezeichnet [21].

Die Interaktionstests werden jeweils für jeden Faktor separat durchgeführt. Da die Interaktionstests nicht adjustiert sind, haben sie im Beisein anderer Effektmodifikationen nur eingeschränkte Aussagekraft. Wenn für einen Endpunkt mehr als eine Effektmodifikation gefunden wurde, dann ist eine sinnvolle Interpretation, die alle Effektmodifikationen zusammenfasst, also nicht möglich.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich[7]. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“[8], „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“[9] oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“[10], sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist[11].

---

[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 ofrandomized trials. Stat Methods Med Res 2008;17(3): 279-301.*
[11] *B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen. Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen[12].

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

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*
- *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.*

Als Evidenz zur Bewertung des Nutztens und Zusatznutzens von Idelalisib in Teilpopulation 1b steht ein direkter Vergleich anhand der Studie GS-US-312-0116 zur Verfügung. Zwar ist die Kontrolltherapie in der Studie GS-US-312-0116 nach Beurteilung des G-BA nicht unmittelbar als BSC zu betrachten, dennoch stimmen Gilead Sciences und der G-BA darin überein, dass die Studie GS-US-312-0116 zur Ableitung des Zusatznutzens in Teilpopulation 1b herangezogen werden kann [1].

Zusätzlich wurden für das Dossier weitere Recherchen durchgeführt, mit dem Zweck geeignete Evidenz für einen *indirekten* Vergleich über den Brückenkomparator Rituximab zu identifizieren. Ziel eines solchen indirekten Vergleichs – zusätzlich zu dem vorliegenden

[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.*

direkten Vergleich – wäre, die Evidenz zur Bewertung des Zusatznutzens auf eine möglichst breite Basis zu stellen, insbesondere vor dem Hintergrund, dass der G-BA für Teilpopulation 1b neben BSC auch Ibrutinib als ZVT benannt hat. Abbildung 6 zeigt potentielle indirekte Vergleiche, welche unter Verwendung des Brückenkomparators Rituximab bei Identifizierung geeigneter RCTs durchgeführt werden könnten. Angedacht sind hierbei nur paarweise Vergleiche des zu bewertenden Arzneimittels mit der ZVT, jedoch keine Meta-Analyse von Ergebnissen.

Abbildung 6: Potentielle indirekte Vergleiche unter Verwendung des Brückenkomparators Rituximab in Studie GS-US-312-0116

Für die Berechnung indirekter Vergleiche war die Methodik von Bucher et al. [84] vorgesehen, gemäß dem nachfolgende Beziehungen für die Effektmaße und ihre Varianzen bestehen:

$$\ln \theta_{bc} = \ln \theta_{ab} - \ln \theta_{ac} \qquad \text{(I)}$$

$$\mathrm{Var}(\ln \theta_{bc}) = \mathrm{Var}(\ln \theta_{ab}) + \mathrm{Var}(\ln \theta_{ac}) \qquad \text{(II)}$$

Das 95%-Konfidenzintervall (KI) für $\ln \theta_{bc}$ ergibt sich dementsprechend durch

$$\ln \theta_{bc} \pm 1.96 \times \sqrt{\mathrm{Var}(\ln \theta_{bc})} \qquad \text{(III)}$$

Formeln I bis III sind grundsätzlich geeignet für das OR, das RR und das HR. Für kontinuierliche, normalverteilte Endpunkte wird dagegen für Berechnung des indirekten Effektschätzers und seine Varianz keine Log-Transformation vorgenommen.

Ob die Bewertung des Zusatznutzens anhand eines indirekten Vergleichs prinzipiell möglich und adäquat ist, hängt insbesondere von der Ähnlichkeit der Studien ab. Hier ist zu überprüfen, ob die Studien hinsichtlich der eingeschlossenen Patientenpopulation (speziell in Bezug auf ihrer Prognose) und hinsichtlich des Brückenkomparators hinreichend vergleichbar sind.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

Tabelle 4-8: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
GS-US-312-0115	ja*	ja	laufend	Dauer: Juni 2012 - Dezember 2017 Datenschnitte: Erste Interimanalyse 15. Juni 2015	Idelalisib + Bendamustin/Rituximab vs. Placebo + Bendamustin/Rituximab
GS-US-312-0116	ja	ja	abgeschlossen	Dauer: April 2012 - Oktober 2013 Datenschnitte: Erste Interimanalyse: 30. August 2013 Zweite Interimanalyse: 9. Oktober 2013 Letzte Beobachtung des letzten Patienten: 20. April 2014	Idelalisib + Rituximab vs. Placebo + Rituximab
GS-US-312-0117 (zunächst doppelt-verblindete, später offene Extensionsstudie der Studie GS-US-312-0116)	ja	ja	laufend	Dauer: Oktober 2012 - Dezember 2016 Datenschnitte: Erste Interimanalyse: 2. Dezember 2014 Zweite Interimanalyse: 18. September 2015	300 mg/150mg Idelalisib BID vs. 150 mg Idelalisib BID ± Placebo
GS-US-312-0119	ja*	ja	laufend	Dauer: Dezember 2012 - April 2015 Datenschnitte: Erste Interimanalyse: 15. Januar 2015 Zweite Interimanalyse: 1. September 2015	Idelalisib + Ofatumumab vs. Ofatumumab

Studie	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
GS-US-312-0123	nein	ja	abgebrochen	Dauer: Februar 2014 - März 2016	Idelalisib + Bendamustin/Rituximab vs. Placebo + Bendamustin/Rituximab
GS-US-339-0103	nein	ja	abgebrochen	Dauer: Juni 2013 - März 2016	Idelalisib + Entospletinib
Abkürzungen: BID: zweimal täglich * Bei den aufgeführten Studien handelt es sich um Zulassungsstudien für geplante Erweiterungen des Anwendungsgebietes.					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 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.

In Tabelle 4-8 sind die RCT des pharmazeutischen Unternehmers mit dem zu bewertenden Arzneimittel dargestellt. Die Angaben der Tabelle 4-8 bilden den Informationsstand vom 18. März 2016 ab. In der nachfolgenden Tabelle 4-9 sind die RCT aufgeführt, die nicht für die Nutzenbewertung berücksichtigt wurden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-8 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
GS-US-312-0115	Laufende Studie. Derzeit liegen weder ein vollständiger Studienbericht noch eine Vollpublikation zu dieser Studie vor.*
GS-US-312-0119	Laufende Studie. Es liegen Studienergebnisse für die Kombinationstherapie Idelalisib+Ofatumumab vor. Die Studie wurde für eine geplante Zulassungserweiterung eingereicht und soll bei einer zukünftigen Nutzenbewertung herangezogen werden.
GS-US-312-0123	Laufende Studie. Es liegen noch keine Ergebnisse vor. Idelalisib wird in naiven Patienten untersucht.
GS-US-339-0103	Laufende Studie. Es liegen keine Ergebnisse vor. Idelalisib wird in Kombination mit Entospletinib untersucht.
* Die Studie wurde in Folge einer Interimanalyse mit signifikanten Wirksamkeitsergebnissen vorzeitig entblindet (siehe Pressemitteilung vom 16. November 2015 [85]). Erste Ergebnisse zu dieser Studie wurden im Rahmen des 57th American Society of Hematology Annual Meeting präsentiert [86]. Die Einreichung eines ergänzenden Zulassungsantrages ist geplant [87].	

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

Relevante klinische Studien aus der bibliographischen Literaturrecherche in Teilpopulation 1a

Die bibliografische Literaturrecherche vom 17. und 18. März 2016 nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Idelalisib in der Population der erwachsenen Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist, (Teilpopulation 1a) erzielte insgesamt 94 Treffer (ohne Duplikate), die zunächst auf

Grundlage von Titel und Abstract nach den in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-4) definierten Ein- und Ausschlusskriterien überprüft wurden. Abbildung 8 zeigt das zugehörige Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche für die Teilpopulation 1a.

Abbildung 8: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation 1a

Anhand der prädefinierten Ein- und Ausschlusskriterien konnte keine geeignete Vollpublikation der höchsten Evidenz (RCT) für Teilpopulation 1a in der Indikation Idelalisib in Kombination mit Rituximab identifiziert werden.

Relevante klinische Studien aus der bibliographischen Literaturrecherche in Teilpopulation 1b

Für die Teilpopulation 1b, erwachsene Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie *nicht* angezeigt ist, ergab die bibliografische Literaturrecherche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Idelalisib vom 17. und 18. März 2016insgesamt 94 Treffer (ohne Duplikate) die zunächst auf Grundlage von Titel und Abstract nach den in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-4) definierten Ein- und Ausschlusskriterien überprüft wurden. Abbildung 9 zeigt das zugehörige Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche für die Patienten der Teilpopulation 1b.

Abbildung 9: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Teilpopulation 1b

Für die Teilpopulation 1b konnten keine relevanten Studien auf Grundlage der bibliografischen Literaturrecherche identifiziert werden.

Im G-BA Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2015-B-045) wurde Gilead Sciences mitgeteilt, dass die Zulassungsstudie GS-US-312-0116 (Idelalisib in Kombination mit Rituximab gegen Placebo+Rituximab) der Teilpopulation 1b zugeordnet werden kann [1]. Aufgrund dieser Entscheidung seitens des G-BAs wird diese Studie trotz der abweichenden ZVT als relevant für die Teilpopulation 1b betrachtet und die entsprechende Publikation

nachträglich als Evidenz eingeschlossen [65]. Die Extensionsstudie GS-US-312-0117 wird zusätzlich zum Nachweis des patientenrelevanten Zusatznutzens herangezogen.

Relevante klinische Studien aus der bibliographischen Literaturrecherche in Teilpopulation 2

Für Anwendungsgebiet 2 wurden im Rahmen der Literaturrecherche am 17. und 18. März 2016 keine Publikationen für eine Studie der höchsten Evidenz (RCT) identifiziert. Die Suche wurde auf nichtrandomisierte Studien ausgedehnt. Bei dieser erweiterten Suche konnte eine Vollpublikation zur Studie 101-08 identifiziert werden [88]. Die Ergebnisse zu der Literaturrecherche sind ausführlich in Abschnitt 4.3.2.3.1.2 (siehe Abbildung 32) dargestellt.

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 4-8) 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 4-10: 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)**
Anwendungsgebiet 1				
Teilpopulation 1a				
In Teilpopulation 1a wurde kein für die Nutzenbewertung relevanter Studienregistereintrag identifiziert.[b]				
Teilpopulation 1b				
GS-US-312-0116	clinicaltrials.gov [89], ICTRP [90], EU-CTR [91], PharmNet.Bund [92]	ja	nein	abgeschlossen
GS-US-312-0117	clinicaltrials.gov [93], ICTRP [94], EU-CTR [95], PharmNet.Bund [96]	ja	nein	laufend

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

b: Es wurde eine RCT für die Kombinationstherapie Idelalisib+Ofatumumab identifiziert (Studie GS-US-312-0119). Diese Studie wurde für eine geplante Zulassungserweiterung eingereicht und soll bei einer zukünftigen Nutzenbewertung herangezogen werden.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-10 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die in Tabelle 4-10 aufgelisteten Studien zur Teilpopulation 1a und 1b (erwachsene Patienten mit rezidivierter oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist [Teilpopulation 1a] bzw. für die eine Chemotherapie *nicht* angezeigt ist [Teilpopulation 1b]) wurden in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Die Angaben der Tabelle bilden den Informationsstand vom 15. und 16. März 2016 ab. Für Teilpopulation 1a wurde keine für die Nutzenbewertung relevante Studie identifiziert. Auch für Teilpopulation 1b konnte keine relevante Studie identifiziert werden. Im Beratungsgespräch mit dem G-BA wurde Gilead Sciences jedoch mitgeteilt, dass die Studie GS-US-312-0116 für die Teilpopulation 1b als Evidenz für den patientenrelevanten Zusatznutzen herangezogen werden kann und deren Ergebnisse sowie die Ergebnisse der Extensionsstudie GS-US-312-0117 im Dossier dargestellt und diskutiert werden sollen [1].

Die in Studienregistern identifizierten Studien zum Anwendungsgebiet 2 (Erstlinientherapie für erwachsene therapienaive CLL-Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind) werden im Abschnitt 4.3.2.3.1.3 dargestellt.

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 Zwischenzeilen-überschriften 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 4-11: 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])**
Anwendungsgebiet 1						
Teilpopulation 1a						
In Teilpopulation 1a wurde keine für die Nutzenbewertung relevante Studie identifiziert.[d]						
Teilpopulation 1b						
GS-US-312-0116	ja	ja	nein	ja [97, 98]	ja [89-92]	ja [65]
GS-US-312-0117	ja	ja	nein	ja [99, 100]	ja [93-96]	nein

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.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

d: Es wurde eine RCT für die Kombinationstherapie Idelalisib+Ofatumumab identifiziert (Studie GS-US-312-0119). Diese Studie wurde für eine geplante Zulassungserweiterung eingereicht und soll bei einer zukünftigen Nutzenbewertung herangezogen werden.

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.

Die folgenden Tabellen – Tabelle 4-12 und Tabelle 4-13 – fassen das Design der im vorliegenden Dossier dargestellten randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

Tabelle 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind /einfach verblindet/ offen, parallel/ cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
GS-US-312-0116	RCT, Phase-3, doppelblind, parallel	Erwachsene Patienten mit diagnostizierter B-Zell CLL nach Kriterien der IWCLL Früh-rezidivierende / refraktäre CLL (dokumentierte Progression <24 Monate nach der letzten Vortherapie) Patienten, die für eine zytotoxische Therapie ungeeignet waren [a] Vorhergehende Therapie ≥1 Regimen mit Anti-CD20-Antikörpern oder ≥2 Regimen mit ≥1 zytotoxischem Agent Falls die letzte Therapie Anti-CD20-Antikörper beinhaltete: Verbesserung der Krankheitszeichen während dieser Therapie oder einer Dokumentation von CLL-Progression ≥6 Monate nach Abschluss der Therapie	Verumarm: Idelalisib + Rituximab (n=110) Kontrollarm: Placebo + Rituximab (n=110)	Geplante Dauer: keine Begrenzung der Studienlaufzeit für Patienten; Behandlung bis zum Progress oder Studienabbruch; finale Analyse nach 119 PFS-Ereignissen geplant Tatsächliche Dauer: insgesamt ca. 24 Monate, da aufgrund der überragenden Ergebnisse der ersten Interimanalyse die Entscheidung zum vorzeitigen Abbruch der Studie getroffen und verbliebene Patienten in die Extensionsstudie GS-US-312-0117 wechselten	Ort: 53 Studienzentren; 5 Länder (USA, Frankreich, Großbritannien, Italien, Deutschland) Beginn: 1. Mai 2012 (Randomisierung des ersten Patienten) Ende: 20. April 2014 (Letzte Patientenbeobachtung)	Primärer Endpunkt: Progressionsfreies Überleben (PFS) Weitere patientenrelevante Endpunkte: Gesamtüberleben (OS), Gesamtansprechrate (ORR), Zeit bis zum Ansprechen (TTR), Dauer des Ansprechens (DOR), Größe der Lymphadenopathien und extranodalen Lymphome (LNR, SPD), FACT-Leu, Karnofsky-Performance-Status (KPS), EQ-5D, Unerwünschte Ereignisse (UE)

a: Nicht-Eignung für zytotoxische Therapie wurde definiert durch: Grad ≥3 Neutropenie oder Grad ≥3 Thrombopenie, jeweils auf vorhergegangene Chemotherapie zurückzuführen (mit Bestätigung durch Knochenmarkbiopsie) ODER Kreatinin-Clearance <60 mL/min ODER Cumulative Illness Rating Scale (CIRS >6)

EQ-5D: EuroQol Questionnaire-5 Dimension; FACT-Leu: Functional Assessment of Cancer Therapy-Leukemia; CLL: Chronische lymphatische Leukämie; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; PFS: progressionsfreies Überleben; OS: Gesamtüberleben; ORR: Gesamtansprechrate; TTR: Zeit bis zum Ansprechen; DOR: Dauer des Ansprechens; LNR: Lymph node response rate; SPD: Summenprodukt der längsten wechselseitig senkrechten Durchmesser

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppel-blind /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**
GS-US-312-0117 [b] *doppelblinde Phase: parallel zu Studie GS-US-312-0116*	doppelblinde Extensionsstudie zu Studie GS-US-312-0116 (für diese Studie wurde keine eigene Randomisierung durchgeführt, da die Patienten aus der Studie GS-US-312-0116 übernommen wurden)	Patienten, die während ihrer Teilnahme an Studie GS-US-312-0116 einen Progress hatten; Vertragen der bisherigen Behandlung in Studie GS-US-312-0116	Patienten aus dem Verumarm von GS-US-312-0116: Idelalisib in doppelter Dosis (n=4) Patienten aus dem Kontrollarm von GS-US-312-0116: Idelalisib + Placebo (n=42)	keine Begrenzung der Studienlaufzeit für Patienten; Behandlung bis zum Progress oder Studienabbruch; Dauer der verblindeten Phase der Studie: gekoppelt an Studie GS-US-312-0116	Ort: *siehe Studie GS-US-312-0116* Beginn: Mai 2012 Ende der doppelt-verblindeten Phase: Oktober 2013	*siehe Studie GS-US-312-0116*

b: Vor der Entscheidung, Studie GS-US-312-0116 aufgrund überragender Wirksamkeitsergebnisse vorzeitig zu beenden, war Studie GS-US-312-0117 eine doppelblinde Extensionsstudie, in die Patienten aus Studie GS-US-312-0116 nach Progress wechseln konnten, um eine Behandlung mit Idelalisib erhalten bzw. weiterhin erhalten zu könnten. Nach dem vorzeitigen Stopp der Studie GS-US-312-0116 wurde Studie GS-US-312-0117 dann in eine offene Extensionsstudie umgewandelt, die auch den verbliebenen Patienten aus Studie GS-US-312-0116 die Möglichkeit bot, Idelalisib zu erhalten bzw. weiterhin zu erhalten.

EQ-5D: EuroQol Questionnaire-5 Dimension; FACT-Leu: Functional Assessment of Cancer Therapy-Leukemia; CLL: Chronische lymphatische Leukämie; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; PFS: progressionsfreies Überleben; OS: Gesamtüberleben; ORR: Gesamtansprechrate; TTR: Zeit bis zum Ansprechen; DOR: Dauer des Ansprechens; LNR: Lymph node response rate; SPD: Summenprodukt der längsten wechselseitig senkrechten Durchmesser

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppel-blind /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**
GS-US-312-0117 [b] *offene Phase – nach vorzeitigem Stopp der Studie GS-US-312-0116*	offene Extensionsstudie zu Studie GS-US-312-0116 (für diese Studie wurde keine eigene Randomisierung durchgeführt, da die Patienten aus der Studie GS-US-312-0116 übernommen wurden)	Patienten, die nach einem Progress in Studie GS-US-312-0116 bereits während der doppelt verblindeten Phase in Studie GS-US-312-0117 gewechselt waren; UND Patienten, die aufgrund des vorzeitigen Stopps der Studie GS-US-312-0116 in die unverblindete Extensionsstudie GS-US-312-0117 wechselten; Vertragen der bisherigen Medikation in Studie GS-US-312-0116	Patienten aus dem Verumarm ohne Progress in Studie GS-US-312-0116: Idelalisib (n=71) Patienten aus dem Verumarm mit Progress in Studie GS-US-312-0116: Idelalisib in doppelter Dosis (n=4) Patienten aus dem Kontrollarm ohne Progress in Studie GS-US-312-0116: Idelalisib (n=44) Patienten aus dem Kontrollarm mit Progress in Studie GS-US-312-0116: Idelalisib (n=42)	keine Begrenzung der Studienlaufzeit für Patienten; Behandlung bis zum Progress oder Studienabbruch	Ort: *siehe Studie GS-US-312-0116* Beginn der offenen Phase: Oktober 2013 Ende: offen	*siehe Studie GS-US-312-0116*

b: Vor der Entscheidung, Studie GS-US-312-0116 aufgrund überragender Wirksamkeitsergebnisse vorzeitig zu beenden, war Studie GS-US-312-0117 eine doppelblinde Extensionsstudie, in die Patienten aus Studie GS-US-312-0116 nach einem Progress wechseln konnten, um eine Behandlung mit Idelalisib zu erhalten bzw. weiterhin erhalten zu könnten. Nach dem vorzeitigen Stopp der Studie GS-US-312-0116, wurde Studie GS-US-312-0117 dann in eine offene Extensionsstudie umgewandelt, die auch den verbliebenen Patienten aus Studie GS-US-312-0116 die Möglichkeit bot, Idelalisib zu erhalten bzw. weiterhin zu erhalten.

EQ-5D: EuroQol Questionnaire-5 Dimension; FACT-Leu: Functional Assessment of Cancer Therapy-Leukemia; CLL: Chronische lymphatische Leukämie; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; PFS: progressionsfreies Überleben; OS: Gesamtüberleben; ORR: Gesamtansprechrate; TTR: Zeit bis zum Ansprechen; DOR: Dauer des Ansprechens; LNR: Lymph node response rate; SPD: Summenprodukt der längsten wechselseitig senkrechten Durchmesser

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppel-blind /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**
GS-US-312-0119	RCT, Phase-3, offen/unverblindet parallel	Erwachsene Patienten mit diagnostizierter B-Zell CLL nach Kriterien der IWCLL; Früh-rezidivierende/ refraktäre CLL (dokumentierte Progression <24 Monate nach der letzten Vortherapie); Vorhergehende Therapie enthielt entweder ein Purinanalogon für ≥2 Zyklen oder Bendamustin für ≥2 Behandlungszyklen; Keine Refraktärität gegen Ofatumumab	Verumarm: Idelalisib + Ofatumumab (n=174) [c] Kontrollarm: Placebo + Rituximab (n=87) [c]	kein Begrenzung der Studienlaufzeit für Patienten; Behandlung bis zum Progress oder Studienabbruch; finale Analyse nach 129 PFS-Ereignissen geplant	Ort: 81 Studien-zentren; 11 Länder (USA, Kanada, Belgien, Dänemark, Frankreich, Irland, Polen, Spanien, Schweden, Großbritannien, Australien) Beginn: 17. Dezember 2012 (Randomisie-rung des ersten Patienten) Ende: offen (laufende Studie)	Primärer Endpunkt: Progressionsfreies Überleben (PFS) Weitere patienten-relevante Endpunkte: Gesamtüberleben (OS), Gesamt-ansprechrate (ORR), Zeit bis zum Ansprechen (TTR), Dauer des Ansprechens (DOR), Größe der Lymphadenopathien und extranodalen Lymphome (LNR, SPD), FACT-Leu, Karnofsky-Performance-Status (KPS), EQ-5D, Unerwünschte Ereignisse (UE)

c: Randomisierung im Verhältnis 2:1 (Verumarm zu Kontrollarm)

EQ-5D: EuroQol Questionnaire-5 Dimension; FACT-Leu: Functional Assessment of Cancer Therapy-Leukemia; CLL: Chronische lymphatische Leukämie; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; PFS: progressionsfreies Überleben; OS: Gesamtüberleben; ORR: Gesamtansprechrate; TTR: Zeit bis zum Ansprechen; DOR: Dauer des Ansprechens; LNR: Lymph node response rate; SPD: Summe der Produkte der längsten wechselseitig senkrechten Durchmesser

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Gruppe A	Gruppe B	Begleitbehandlung
GS-US-312-0116	**Verumarm** Idelalisib 150 mg, oral BID [a] + Rituximab intravenös, 8 Infusionen [a]: 375 mg/m^2: Woche 1 (Tag 1); 500 mg/m^2: Woche 2 (Tag 15), Woche 4 (Tag 29), Woche 6 (Tag 43), Woche 8 (Tag 57), Woche 12 (Tag 85), Woche 16 (Tag 113), Woche 20 (Tag 141)	**Kontrollarm** Placebo, oral BID + Rituximab intravenös, 8 Infusionen [a]: 375 mg/m^2: Woche 1 (Tag 1); 500 mg/m^2: Woche 2 (Tag 15), Woche 4 (Tag 29), Woche 6 (Tag 43), Woche 8 (Tag 57), Woche 12 (Tag 85), Woche 16 (Tag 113), Woche 20 (Tag 141)	Im Bedarfsfall, d. h. falls es nach dem Ermessen des behandelnden Arztes für das Wohlbefinden des Patienten erforderlich erschien, konnten die Patienten während der gesamten Studiendauer Medikamente zur Behandlung von Beschwerden oder zur Symptomlinderung verwenden. In Übereinstimmung mit der Fachinformation zu Rituximab sollten zudem alle Patienten als Prämedikation ein Analgetikum/Antipyretikum und ein Antihistaminikum erhalten, um das Auftreten von Infusionsreaktionen sowie deren Intensität zu vermindern [101].
	Dauer der Behandlung: Bis zum Progress oder Studienabbruch durch den Patienten bzw. bis zum Auftreten von Ereignissen, die einen Behandlungsabbruch erforderten (z. B. Toxizität, signifikante Noncompliance, Schwangerschaft) oder Beendigung der Studie [b]		
GS-US-312-0117 (verblindete und offene Phase)	**Patienten aus dem Verumarm von GS-US-312-0116**	**Patienten aus dem Kontrollarm von GS-US-312-0116**	Im Bedarfsfall, d. h. falls es nach dem Ermessen des behandelnden Arztes für das Wohlbefinden des Patienten erforderlich erschien, konnten die Patienten während der gesamten Studiendauer Medikamente zur Behandlung von Beschwerden oder zur Symptomlinderung einnehmen.
	Patienten mit vorherigem Progress (PD) in der Studie GS-US-312-0116 [c]:		
	Idelalisib 300 mg (2 Tabletten à 150 mg), oral BID [a]	Idelalisib 150 mg, oral BID [a] ± Placebo, oral BID [d]	
	Patienten ohne vorherigen Progress (o.PD) in der Studie GS-US-312-0116 [c]:		
	Idelalisib, 150 mg oral BID bzw. in derselben Dosis wie bisher in Studie GS-US-312-0116 [a]	Idelalisib 150 mg, oral BID [a]	
	Dauer der Behandlung: Bis zum Progress oder Studienabbruch durch den Patienten bzw. bis zum Auftreten von Ereignissen, die einen Behandlungsabbruch erforderten (z. B. Toxizität, signifikante Noncompliance, Schwangerschaft) oder der Beendigung der Studie		

BID: zweimal täglich (bis in die); PD: Progress; o.PD: ohne Progress; FI: Fachinformation

a: Bestimmte Nebenwirkungen führten zum Aussetzen von Idelalisib oder Rituximab. Die Idelalisib-Dosis konnte auf 100 mg BID reduziert werden.

b: Patienten im Verumarm der Studie GS-US-312-0116 wurden weiter mit Idelalisib bzw. Rituximab behandelt, auch wenn das jeweils andere Arzneimittel aufgrund von Toxizität abgesetzt werden musste.

c: Während der verblindeten Phase der Studie GS-US-312-0117 wurden ausschließlich Patienten mit vorherigem Progress in Studie GS-US-312-0116 eingeschlossen; nach Entblindung auch Patienten ohne vorherigen Progress.

d: Placebo wurde in GS-US-312-0117 nur für die Dauer der verblindeten Phase eingesetzt.

Studie	Gruppe A	Gruppe B	Begleitbehandlung
GS-US-312-0119	**Verumarm** Idelalisib 150 mg, oral BID [e] + Ofatumumab intravenös, 12 Infusionen [e]: 300 mg: Woche 1 (Tag 1); 1000 mg: Woche 2 (Tag 8), Woche 3 (Tag 15), Woche 4 (Tag 22), Woche 5 (Tag 29), Woche 6 (Tag 36), Woche 7 (Tag 43), Woche 8 (Tag 50), Woche 12 (Tag 78), Woche 16 (Tag 106), Woche 20 (Tag 134), Woche 24 (Tag 162)	**Kontrollarm** Ofatumumab intravenös, 12 Infusionen [e]: 300 mg: Woche 1 (Tag 1); 2000 mg: Woche 2 (Tag 8), Woche 3 (Tag 15), Woche 4 (Tag 22), Woche 5 (Tag 29), Woche 6 (Tag 36), Woche 7 (Tag 43), Woche 8 (Tag 50), Woche 12 (Tag 78), Woche 16 (Tag 106), Woche 20 (Tag 134), Woche 24 (Tag 162)	Im Bedarfsfall, d. h. falls es nach dem Ermessen des behandelnden Arztes für das Wohlbefinden des Patienten erforderlich erschien, konnten die Patienten während der gesamten Studiendauer Medikamente zur Behandlung von Beschwerden oder zur Symptomlinderung einnehmen. Die Prämedikation für Ofatumumab konnte gemäß institutionsspezifischer Normen erfolgen; empfohlen wurde die Gabe eines Analgetikum/Antipyretikum, eines Antihistaminikums und eines Kortikosteroids, um das Auftreten von Infusions-reaktionen sowie deren Intensität zu vermindern.
	Dauer der Behandlung: Bis zum Progress oder Studienabbruch durch den Patienten bzw. bis zum Auftreten von Ereignissen, die einen Behandlungsabbruch erforderten (z. B. Toxizität, signifikante Noncompliance, Schwangerschaft) oder der Beendigung der Studie [f]		

BID: zweimal täglich (bis in die); PD: Progress; o.PD: ohne Progress

e: Bestimmte Nebenwirkungen führten zum Aussetzen von Idelalisib oder Ofatumumab. Die Idelalisib-Dosis konnte auf 100 mg reduziert werden.

f: Patienten im Verumarm der Studie GS-US-312-0119 wurden weiter mit Idelalisib bzw. Ofatumumab behandelt, auch wenn das jeweils andere Arzneimittel aufgrund von Toxizität abgesetzt werden musste.

Studie GS-US-312-0116

Studiendesign und -Durchführung

Bei der GS-US-312-0116 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte kontrollierte doppelblinde Phase-3-Studie mit zwei parallelen Behandlungsarmen. Eingeschlossen wurden behandlungsbedürftige B-Zell CLL-Patienten (gemäß IWCLL-Kriterien), die innerhalb von 24 Monaten nach der letzten Vortherapie einen Progress erlitten hatten. Gemäß Einschlusskriterien der Studie kam eine weitere Chemotherapie für diese Patienten aufgrund von Komorbiditäten (CIRS-Score >6), Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance <60 ml/min) oder bestehenden Chemotherapie-induzierten Knochenmarksschäden (Neutropenie oder Thrombozytopenie Grad ≥3) nicht in Frage. Patienten in beiden Armen erhielten eine Rituximab-Therapie aus einer Initialdosis à 375 mg/m^2 gefolgt von sieben Dosen à 500 mg/m^2, jeweils intravenös verabreicht. Zusätzlich erhielten die Patienten im Verumarm zweimal täglich zur oralen Einnahme Idelalisib 150 mg und die Patienten im Kontrollarm Placebo. Sowohl Idelalisib als auch Placebo wurden durchgängig eingenommen bis zum Progress/Tod bzw. Abbruch aufgrund von Schwangerschaft, Protokollverletzung, nicht

tolerierbarer Toxizität etc. Neben der regulären Studienmedikation konnten außerdem alle Patienten ein umfangreiches Spektrum supportiver Begleitmedikation erhalten. Entsprechende Begleitmedikationen konnten vom behandelnden Prüfarzt nach eigenem Ermessen eingesetzt und somit individuell an die Bedürfnisse des jeweiligen Patienten angepasst bzw. optimiert werden. Gemäß dem Studienprotokoll war die Gabe von Mitteln zur Behandlung/Linderung von Symptomen sowie von Begleiterkrankungen erlaubt; ausdrücklich darin eingeschlossen waren Antibiotika, Antimykotika, Antiemetika und Antidiarrhoika, topische oder systemische Steroide (falls angezeigt), sowie hämatopoetische Wachstumsfaktoren wie G-CSF (Granulocyte Colony-Stimulating Factors) oder Erythropoietin zur Behandlung von Grad ≥3 Anämie oder Grad 4 Neutropenie.

Als primärer Endpunkt der Studie wurde PFS festgelegt. Es wurden zwei formale Zwischenanalysen geplant, wobei Kriterien festgelegt wurden, um die Studie im Falle ausreichender Evidenz zur Wirksamkeit von Idelalisib in Kombination mit Rituximab vorzeitig zu beenden. Nach der ersten Zwischenanalyse gab ein unabhängiges Datenmonitoringkomitee in Übereinstimmung mit diesen Kriterien die Empfehlung, die Studie vorzeitig zu beenden, um allen teilnehmenden Patienten (also auch denen im Kontrollarm) im Rahmen einer Extensionsstudie eine Behandlung mit Idelalisib zu ermöglichen. Die im Dossier präsentierten Ergebnisse der Studie GS-US-312-0116 umfassen die letzte verblindete Interimanalyse (Interim CSR vom 23. November 2013; Datenschnitt: 9. Oktober 2013). Darüber hinaus werden auch die Ergebnisse aus dem finalen CSR vom 25. November 2014 präsentiert, welcher jeweils alle gesammelten Daten der Patienten bis zum Ende der Studie einbezieht (d. h. bis zu ihrer Beendigung der Studie bzw. ihrer ersten unverblindeten Behandlung im Rahmen der Extensionsstudie GS-US-312-0117) sowie eine aktuelle Interimanalyse der Extensionsstudie GS-US-312-0117 (Interim CSR vom 29. Januar 2016; Datenschnitt: 18. September 2015).

Eignung der Studie als Evidenz in Teilpopulation 1b

Die Wirksamkeit von Rituximab als Monotherapie in der Behandlung der CLL ist in der Literatur beschrieben [102], wobei höhere Ansprechraten mit höheren Dosierungen beobachtet wurden [103]. Hieraus kann folgender Schluss gezogen werden: Es ist davon auszugehen, dass die Gabe von Rituximab zusätzlich zu BSC im Kontrollarm in Hinblick auf den angestrebten Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu einer Verzerrung zu Ungunsten des zu bewertenden Arzneimittels führt (zumindest bei den Wirksamkeitsendpunkten). Somit muss die Verzerrung bei der weiteren Bewertung der Wirksamkeit nicht berücksichtigt werden: Die Ergebnisse können als konservativ betrachtet werden.

Der G-BA hält in der Niederschrift zum aktuellen Beratungsgespräch fest, dass die Patienten der Zulassungsstudie GS-US-312-0116 der Teilpopulation 1b zugeordnet werden können. Eine Monotherapie mit Rituximab benennt er zwar mit Verweis auf dessen ungenügenden Zulassungsstatus im Anwendungsgebiet als ZVT als ungeeignet. Allerdings betrachtet der G-BA die Kontrollintervention in Studie GS-US-312-0116 nicht als eine Untertherapie relativ

zur ZVT BSC und er erachtet die Studie als geeignet, in der Nutzenbewertung zu Darstellung des Zusatznutzens von Idelalisib herangezogen zu werden [1].

In Bezug auf unerwünschte Ereignisse und gesundheitsbezogene Lebensqualität hingegen sind die Auswirkungen einer zusätzlichen Gabe von Rituximab nicht klar; die Richtung einer potentiellen Verzerrung lässt sich nicht bestimmen. Dies wird durch Gilead Sciences an gegebener Stelle bei der Bewertung der Aussagesicherheit bzw. des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials entsprechend vermerkt.

Studie GS-US-312-0117

Doppelt-verblindete Phase

Studie GS-US-312-0117 war zunächst eine zweiarmige, doppelblinde Extensionsstudie, die parallel zu Studie GS-US-312-0116 lief. Patienten aus Studie GS-US-312-0116, die die Studienmedikation vertragen hatten, jedoch während ihrer Teilnahme an Studie GS-US-312-0116 einen Progress hatten, konnten in die Studie GS-US-312-0117 wechseln. Die Behandlung der Patienten in Studie GS-US-312-0117 basierte auf der Randomisierung der Studie GS-US-312-0116: Patienten aus dem Verumarm von GS-US-312-0116 wurden in Studie GS-US-312-0117 mit Idelalisib 300 mg (zwei Tabletten à 150 mg) BID behandelt, Patienten aus dem Kontrollarm mit Placebo+Idelalisib 150 mg BID. Die Verblindung aus Studie GS-US-312-0116 wurde aufrechterhalten. Bis zur Entblindung der Studie GS-US-312-0116 aufgrund überragender Wirksamkeitsergebnisse für Idelalisib wurden insgesamt vier Patienten aus dem Verumarm und 42 Patienten aus dem Kontrollarm von GS-US-312-0116 in die Studie GS-US-312-0117 eingeschlossen.

Offene Phase

Nach dem vorzeitigen Stopp der Studie GS-US-312-0116 aufgrund überragender Wirksamkeitsergebnisse für Idelalisib, wurde Studie GS-US-312-0117 in eine offene Extensionsstudie umgewandelt, die von da an allen Patienten der Studie GS-US-312-0116 (auch jenen aus dem Kontrollarm) die Möglichkeit bot, eine Behandlung mit Idelalisib zu bekommen. Dabei erhielten die Patienten, die ohne vorherigen Progress aufgrund des Abbruchs der GS-US-312-0116 wechselten, Idelalisib 150 mg BID; Patienten, die bereits während der doppelt-verblindeten Phase wechselten, behielten ihre bisherige Idelalisib-Dosis bei. Von den Patienten aus dem Verumarm der Studie GS-US-312-0116 wurden insgesamt 75 in Studie GS-US-312-0117 eingeschlossen, von den Patienten aus dem Kontrollarm insgesamt 86.

Die offene Phase der Studie GS-US-312-0117 war zum Zeitpunkt der Dossier-Erstellung noch nicht abgeschlossen. Im Dossier werden Ergebnisse aus den bisher zur Verfügung stehenden Interimanalysen der Studie präsentiert, um langfristige Resultate für die Patienten aus Studie GS-US-312-0116 zu ergänzen, insbesondere in Hinblick auf ihr Gesamtüberleben sowie auf Sicherheitsendpunkte. Der G-BA hat Gilead Sciences im Beratungsgespräch bestätigt, dass Daten aus der Extensionsstudie im Dossier dargestellt und diskutiert werden sollen [1]. Die vorliegenden Analysen dieser Studie sind deskriptiv; Effektschätzer zur Ableitung eines Zusatznutzens wurden nicht berechnet.

Studie GS-US-312-0119

GS-US-312-0119 ist eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte Phase-3-Studie. Eingeschlossen wurden behandlungsbedürftige B-Zell CLL-Patienten (gemäß IWCLL-Kriterien), die innerhalb von 24 Monaten nach der letzten Vortherapie einen Progress erlitten hatten. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 2:1 (Verum: Kontrolle), um über die Behandlung mit Idelalisib in Kombination mit Ofatumumab mehr Sicherheitsdaten zu gewinnen und die Rekrutierung zu beschleunigen. Im Verumarm erhielten die Patienten zweimal täglich Idelalisib 150 mg zur oralen Einnahme in Kombination mit einer auf zwölf Zyklen begrenzten intravenösen Behandlung mit Ofatumumab (300 mg Initialdosis, danach jeweils 1000 mg entsprechend der Dosierung für die Kombinationstherapie von Ofatumumab gemäß Fachinformation [104]). Idelalisib war durchgängig einzunehmen bis zum Progress/Tod bzw. Abbruch aufgrund von Schwangerschaft, Protokollverletzung, nicht tolerierbarer Toxizität etc. Im Kontrollarm bestand die Behandlung aus maximal zwölf Zyklen Ofatumumab in der Dosierung gemäß Zulassung als Monotherapie (300 mg Initialdosis, danach jeweils 2000 mg [104]). Neben der regulären Studienmedikation war in beiden Studienarmen – wie bereits in Studie GS-US-312-0116 (und GS-US-312-0117) – die Gabe einer patientenindividuellen, supportiven Begleitmedikation, die nicht gegen den Tumor gerichtet war, möglich.

Als primärer Endpunkt der Studie wurde PFS betrachtet. Die finale Analyse von Wirksamkeit und Sicherheit wurde, wie geplant, nach ~129 PFS-Ereignissen durchgeführt, wobei sich ein hochsignifikanter Vorteil des Verumarms über den Kontrollarm zeigte (Interim CSR vom 21. April 2015; Datenschnitt: 15. Januar 2015). Im Dossier werden primär die aktuellst verfügbaren Ergebnisse basierend auf einem weiteren Interim CSR vom 13. Januar 2016 (Datenschnitt: 1. September 2015) präsentiert.

Eignung der Studie als Evidenz in Teilpopulation 1a

Die Studienpopulation der GS-US-312-0119 war gemäß den Einschlusskriterien der Studie nicht auf Chemotherapie-geeignete Patienten eingeschränkt. In Abschnitt 4.3.1.3 werden Teilergebnisse aus Studie GS-US-312-0119 für ein Patientenkollektiv präsentiert, das geeignet für eine Chemotherapie war. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt ist Idelalisib allerdings nicht in der Kombination mit Ofatumumab zugelassen. Die Studie GS-US-312-0119 ist daher nicht relevant für die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung zu Idelalisib.

Für die Berechnung der in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Teilergebnisse aus Studie GS-US-312-0119 hat Gilead Sciences die Teilpopulation der Chemotherapie-geeigneten Pateinten in der Studie ermittelt, die der Teilpopulation 1a zuzuordnen sind. Chemotherapie-Eignung bzw. Chemotherapie-Nichteignung wurde dabei analog zum ersten Idelalisib-Dossier anhand der entsprechenden Kriterien aus Studie GS-US-312-0116 definiert [19]. Dabei bedingte jede der folgenden Konditionen eine Nichteignung für Chemotherapie:

- Anzeichen für Chemotherapie-induzierte Knochenmarksschäden, bestimmt anhand von Grad ≥3 Neutropenie oder Thrombopenie in Verbindung mit >2 vorhergegangen Chemo(immun)therapien

- Eingeschränkte Nierenfunktion mit Kreatinin-Clearance <60 mL/min
- Relevante Komorbidität, bewertet anhand der Cumulative Illness Rating Scale (CIRS >6)

Der G-BA beschreibt die Teilpopulation 1b als „Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie aufgrund ihres schlechten Allgemeinzustandes, Kontraindikationen oder anderen klinischen Kriterien *nicht* angezeigt ist“ [1]. In die Teilpopulation 1a schließt der G-BA insbesondere Patienten mit CLL in der Zweitlinientherapie ein [1].

In Studie GS-US-312-0116 stellten Neutropenien und Thrombozytopenien von Grad ≥3 ein prä-spezifiziertes Kriterium für eine Chemotherapie-Nichteignung dar, sofern eine Bestätigung durch Knochenmarkbiopsie erfolgt war. Da jedoch Studie GS-US-312-0119 nicht auf Chemotherapie-ungeeignete Patienten beschränkt war, wurden in dieser Studie keine Knochenmarkbiopsien durchgeführt, um die Chemotherapie-Nichteignung von Patienten mit entsprechenden Zytopenien zu bestätigen. Um die Teilpopulationen trotzdem adäquat differenzieren zu können, wurden die Vortherapien der Patienten berücksichtigt, da vor allem Chemotherapeutika Schäden am Knochenmark hervorrufen [23, 105]. Somit wurden die Patienten aus Studie GS-US-312-0119 mit Neutropenie oder Thrombopenie von Grad ≥3, die bereits mehr als zwei vorhergegangene Chemotherapien erhalten hatten, als ungeeignet für eine Chemotherapie eingestuft.

Auf Basis dieser Kriterien war für insgesamt 113 Patienten aus Studie GS-US-312-0119 eine Chemotherapie noch angezeigt (75 der 174 Patienten im Verumarm und 38 der 87 Patienten im Kontrollarm). Die Ergebnisse dieser Teilpopulation der Studie werden in Abschnitt 4.3.1.3 präsentiert. Da diese Ergebnisse aufgrund der zum gegenwärtigen Zeitpunkt ausstehenden Entscheidung der Europäischen Kommission über die Zulassung von Idelalisib in Kombinaiton mit Ofatumumab nicht für die vorliegende Nutzenbewertung relevant sind, werden sie nicht zur Ableitung des Zusatznutzens von Idelalisib herangezogen; Gilead Sciences beansprucht in Teilpopulation 1a keinen Zusatznutzen.

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

	Studie GS-US-312-0116		**Studie GS-US-312-0119 (Teilpopulation der Patienten, für die Chemotherapie angezeigt ist)**	
	Idelalisib + Rituximab N=110	**Placebo + Rituximab N=110**	**Idelalisib + Ofatumumab N=75**	**Ofatumumab N=38**
Alter (Jahre)				
Mittelwert (STD)	71 (7,7)	70 (8,1)	64 (9,0)	64 (10,4)
Geschlecht, n (%)				
männlich	76 (69,1%)	68 (61,8%)	60 (80,0%)	28 (73,7%)
weiblich	34 (30,9%)	42 (38,2%)	15 (20,0%)	10 (26,3%)
Ethnie, n (%)				
weiß	100 (90,9%)	98 (89,1%)	65 (86,7%)	34 (89,5%)
nicht weiß	10 (9,1%)	12 (10,9%)	10 (13,3%)	4 (10,5%)
17p-Deletion				
n (%)	26 (23,6%)	31 (28,2%)	18 (24,0%)	5 (13,2%)
17p-Deletion und/oder TP53-Mutation				
n (%)	46 (41,8%)	49 (44,5%)	27 (36,0%)	10 (26,3%)
IGHV-Mutation				
n (%)	19 (17,3%)	17 (15,5%)	9 (12,0%)	11 (28,9%)
Krankheitsstatus [a]				
rezidivierend	68 (61,8%)	69 (62,7%)	44 (58,7%)	18 (47,3%)
refraktär	32 (29,1%)	38 (34,5%)	31 (41,3%)	20 (52,6%)
unbekannt	10 (9,1%)	3 (2,7%)	0	0

	Studie GS-US-312-0116		**Studie GS-US-312-0119 (Teilpopulation der Patienten, für die Chemotherapie angezeigt ist)**	
	Idelalisib + Rituximab N=110	**Placebo + Rituximab N=110**	**Idelalisib + Ofatumumab N=75**	**Ofatumumab N=38**
Hämoglobin <12,5 g/dL n (%)	87 (79,1%)	90 (82,6%)	46 (61,3%)	21 (56,8%)
Thrombozyten <$100 \cdot 10^9$/L n (%)	50 (45,5%)	55 (50,5%)	34 (45,3%)	16 (43,2%)
Neutrophile (ANC) <$1{,}5 \cdot 10^9$/L n (%)	27 (24,5%)	28 (25,9%)	9 (12,0%)	6 (16,2%)
Lymphozyten (ALC) ≥$4 \cdot 10^9$/L n (%)	90 (81,8%)	88 (80,7%)	65 (86,7%)	31 (83,8%)
Anämie, n (%) Alle Schweregrade Grad ≥3	 87 (75,5%) 7 (6.4%)	 80 (73.4%) 12 (11.0%)	 44 (58,7%) 2 (2,7%)	 20 (54,1%) 2 (5,4%)
Neutropenie, n (%) Alle Schweregrade Grad ≥3	 37 (33.6%) 19 (17.3%)	 38 (34.9%) 18 (16.5%)	 19 (25,3%) 2 (2,7%)	 9 (24,3%) 4 (10,8%)
Thrombozytopenie, n (%) Alle Schweregrade Grad ≥3	 68 (61.8%) 18 (16.4%)	 68 (62.4%) 32 (29.4%)	 53 (70,7%) 7 (9,3%)	 22 (59,5%) 4 (10,8%)
Splenomegalie n (%)	80 (72,7%)	70 (64,2%)	57 (76,0%)	28 (73,7%)
Hepatomegalie n (%)	55 (50,0%)	61 (56,0%)	42 (56,0%)	22 (57,9%)

	Studie GS-US-312-0116		**Studie GS-US-312-0119 (Teilpopulation der Patienten, für die Chemotherapie angezeigt ist)**	
	Idelalisib + Rituximab N=110	**Placebo + Rituximab N=110**	**Idelalisib + Ofatumumab N=75**	**Ofatumumab N=38**
CIRS-Gesamtscore (stetig)				
N	110	110	69	38
Mittelwert (STD)	9,1 (2,8)	8,5 (3,1)	3,0 (1,7)	3,1 (1,7)
Median (Q1; Q3)	8,5 (7,0; 11,0)	8,0 (7,0; 10,0)	3,0 (2,0; 4,0)	3,0 (2,0; 5,0)
CIRS-Gesamtscore (kategorial), n (%)				
CIRS ≤6	13 (11,8%)	20 (18,2%)	69 (92,0%)	38 (100%)
CIRS >6	97 (88,2%)	90 (81,8%)	0	0
fehlend	0	1	6 (8,0%)	0
Kreatinin-Clearance (eCcr), n (%)				
eCcr <60	48 (43,6%)	40 (36,4%)	0	0
60≤ eCcr <90	40 (36,4%)	57 (51,8%)	52 (69,3%)	21 (55,3%)
eCcr ≥90	22 (20,0%)	12 (10,9%)	22 (29,3%)	16 (42,1%)
fehlend	0	1 (0,9%)	1 (1,3%)	1 (2,6%)
Karnofsky-Performance-Status, n (%)				
40	1 (0,9%)	1 (0,9%)	0	0
50	3 (2,7%)	4 (3,6%)	0	0
60	6 (5,5%)	5 (4,5%)	3 (4,0%)	1 (2,6%)
70	20 (18,2%)	13 (11,8%)	7 (9,3%)	3 (7,9%)
80	42 (38,2%)	46 (41,8%)	20 (26,7%)	14 (36,8%)
90	23 (20,9%)	28 (25,5%)	30 (40,0%)	13 (34,2%)
100	15 (13,6%)	13 (11,8%)	15 (20,0%)	7 (18,4%)
Binet-Stadium				
A	7 (6,4%)	4 (3,6%)	5 (6,7%)	3 (7,9%)
B	29 (26,4%)	32 (29,1%)	35 (46,7%)	17 (44,7%)
C	63 (57,3%)	60 (54,5%)	34 (45,3%)	18 (47,4%)
fehlend	11 (10,0%)	14 (12,7%)	1 (1,3%)	0
Zeit seit der Diagnose (Monate)				
Mittelwert (STD)	108,3 (62,3)	106,4 (52,8)	88,4 (53,85)	95,5 (53,57)

	Studie GS-US-312-0116		**Studie GS-US-312-0119 (Teilpopulation der Patienten, für die Chemotherapie angezeigt ist)**	
	Idelalisib + Rituximab N=110	**Placebo + Rituximab N=110**	**Idelalisib + Ofatumumab N=75**	**Ofatumumab N=38**
Zahl vorhergegangener Therapieregime				
Mittelwert (STD)	3,9 (2,5)	3,4 (2,0)	2,8 (2,19)	3,1 (2,35)
Häufigste vorhergegangene Therapie(regime), n (%) [b]				
Fludarabin+Cyclophosphamid+Rituximab	36 (32,7%)	39 (35,5%)	36 (48,0%)	22 (57,9%)
Bendamustin+Rituximab	50 (45,5%)	48 (43,6%)	31 (41,3%)	9 (23,7%)
Rituximab	34 (30,9%)	33 (30,0%)	10 (13,3%)	3 (7,9%)
Fludarabin+Rituximab	17 (15,5%)	20 (18,2%)	9 (12,0%)	3 (7,9%)
Chlorambucil	20 (18,2%)	16 (14,5%)	12 (16,0%)	4 (10,5%)
Alemtuzumab	17 (15,5%)	14 (12,7%)	1 (1,3%)	3 (7,9%)
Ofatumumab	15 (13,6%)	14 (12,7%)	1 (1,3%)	0
Fludarabin+Cyclophosphamid	13 (11,8%)	15 (13,6%)	14 (18,7%)	10 (26,3%)
Fludarabin	10 (9,1%)	13 (11,8%)	9 (12,0%)	2 (5,3%)
R-CVP	15 (13,6%)	8 (7,3%)	12 (16,0%)	1 (2,6%)
Bendamustin	11 (10,0%)	7 (6,4%)	4 (5,3%)	3 (7,9%)
Chlorambucil+Prednison	9 (8,2%)	3 (2,7%)	6 (8,0%)	4 (10,5%)
Lenalidomid	8 (7,3)	8 (7,3)	0	1 (2,6%)
R-CHOP	11 (10,0%)	3 (2,7%)	1 (1,3%)	3 (7,9%)
Chlorambucil+Rituximab	10 (9,1%)	3 (2,7%)	0	1 (2,6%)
Cyclophosphamid+Rituximab	4 (3,6%)	8 (7,3%)	1 (1,3%)	1 (2,6%)
CVP	4 (3,6%)	4 (3,6%)	3 (4,0%)	3 (7,9%)
Pentostatin+Cyclophosphamid+Rituximab	6 (5,5%)	5 (4,5%)	2 (2,7%)	1 (2,6%)

STD: Standardabweichung; Q1: 25%-Perzentil; Q3: 75%-Perzentil; IGHV: Immunoglobulin Heavy Chain Variable Region Gene; CIRS: Cumulative Illness Rating Scale; eCcr: Kreatinin-Clearance; (R-)CVP: (Rituximab+)Cyclophosphamid+Vincristin+Prednisolon; R-CHOP: Rituximab+Cyclophosphamid+Doxorubicin+Vincristin+Prednisolon

a: Definition der Refraktärität: In Studie GS-US-312-0119 wurden Patienten ohne Ansprechen auf die Vortherapie oder mit Progress ≤6 Monaten als refraktär betrachtet. Für Studie GS-US-312-0116 wurde der Krankheitsstatus der Patienten *post hoc* bestimmt; z. T. waren benötigte Angaben nicht erfasst. Es wurden ausschließlich Patienten ohne Ansprechen auf die Vortherapie als refraktär betrachtet.

b: Es werden nur Therapien mit einer Häufigkeit ≥5% berichtet.

Tabelle 4-15: Disposition der Patienten – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Studie GS-US-312-0116		**Studie GS-US-312-0119 (Teilpopulation der Patienten, für die Chemotherapie angezeigt ist)**	
Patientenstatus, n (%)	**Idelalisib + Rituximab N=110**	**Placebo + Rituximab N=110**	**Idelalisib + Ofatumumab N=75**	**Ofatumumab N=38**
Randomisiert	110 (100%)	110 (100%)	75 (100%)	38 (100%)
Nicht behandelt	0	2 (1,8%) [a]	0	0
Behandelt	110 (100%)	108 (98,2%)	75 (100%)	38 (100%)
Weiterhin in Behandlung mit der Studienmedikation	83 (75,5%)	50 (45,5%)	30 (40,0%)	1 (2,6%)
Studie beendet	12 (10,9%)	50 (45,5%)	29 (38,7%)	27 (71,1%)
Progress	7 (6,4%)	41 (37,3%)	24 (32,0%)	25 (65,8%)
Tod	5 (4,5%)	9 (8,2%)	5 (6,7%)	2 (5,3%)
Studienabbrüche	15 (13,6%)	10 (9,1%)	16 (21,3%)	10 (26,3%)
Wegen UE	5 (4,5%)	6 (5,5%)	2 (2,7%)	0
Ärztliche Entscheidung	1 (0,9%)	1 (0,9%)	9 (12,0%)	6 (15,8%)
Patientenentscheidung	9 (8,2%)	3 (2,7%)	4 (5,3%)	3 (7,9%)
Andere Gründe	0	0	1 (1,3%)	1 (2,6%)

UE: Unerwünschtes Ereignis

Datenschnitt GS-US-312-0116: 9. Oktober 2013; Datenschnitt GS-US-312-0119: 1. September 2015

a: Zwei Patienten im Kontrollarm der GS-US-312-0116 brachen die Studie aufgrund eines UE bereits vor der ersten Gabe der Studienmedikation ab.

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.

Tabelle 4-14 zeigt die Baselinecharakteristika der relevanten Patienten in den eingeschlossenen Studien GS-US-312-0116 und GS-US-312-0119. Da es sich bei der Studie GS-US-312-0117 um die Extensionsstudie der GS-US-312-0116 handelt, werden für diese Studie keine separaten Baselinecharakteristika gezeigt.

Tabelle 4-15 zeigt den Status der relevanten Patienten Studie GS-US-312-0116 und GS-US-312-0119.

Studie GS-US-312-0116

Charakterisierung der Patienten

Die Studienpopulation umfasste erwachsene, behandlungsbedürftige B-Zell CLL-Patienten (gemäß IWCLL-Kriterien), die innerhalb von 24 Monaten nach der letzten Vortherapie einen Progress erlitten hatten. Gemäß Einschlusskriterien der Studie war eine weitere Chemotherapie für diese Patienten aufgrund von Komorbiditäten (CIRS-Score >6), Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance <60 ml/min) oder bestehenden Chemotherapie-induzierten Knochenmarksschäden (Neutropenie oder Thrombozytopenie Grad ≥3) nicht angezeigt. Zudem wurden nur Patienten in die Studie aufgenommen, die bereits ≥2 Regimen mit Chemotherapie erhalten hatten.

Das durchschnittliche Alter war mit 71 Jahren (Verumarm) bzw. 70 Jahren (Kontrollarm) in beiden Studienarmen sehr ähnlich. Der Anteil der weiblichen Patienten betrug im Verumarm 30,9%, im Kontrollarm 38,2%. Knapp die Hälfte der Patienten in beiden Studienarmen (41,8% im Verumarm und 44,5% Kontrollarm) hatte eine 17p-Deletion und/oder eine TP53-Mutation. Eine IGHV-Mutation wurde bei 17,3% (Verumarm) bzw. 15,5% (Kontrollarm) der Patienten festgestellt. Im Verumarm wiesen 72,7% der Patienten eine vergrößerte Milz und 50,0% eine vergrößerte Leber auf; im Kontrollarm war die Leber bei 64,2% der Patienten vergrößert und die Milz war bei 56,0% der Patienten vergrößert. Der mediane CIRS-Gesamtscore betrug im Verumarm 8,5 und im Kontrollarm 8,0. Im Mittel hatten die Patienten im Verumarm bereits 3,9 Vortherapien erhalten, die Patienten im Kontrollarm 3,4. Weitere Baseline-Charakteristika sind in Tabelle 4-14 dargestellt. Diesbezüglich sind keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen erkennbar.

Im Verumarm gab es bis zum letzten verblindeten Datenschnitt 13,6% Studienabbrüche, im Kontrollarm 9,1% (siehe Tabelle 4-15).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Das Spektrum der in der Studie GS-US-312-0116 eingeschlossenen Patienten wird als repräsentativ für den deutschen Versorgungskontext gesehen. Das durchschnittliche Alter von

70 bzw. 71 Jahren korreliert mit den Angaben deutscher Krebsregister zum durchschnittlichen Erkrankungsalter von CLL-Patienten in Deutschland [8]. Auch die in der Studie GS-US-312-0116 vorliegende Geschlechterverteilung deckt sich mit den Angaben des Robert Koch-Instituts (RKI), das von einem 60:40 Verhältnis zwischen Männern und Frauen ausgeht [106]. Die Patienten waren zu 90,9% bzw. 89,1% weiß und die Studie wurde in 53 Studienzentren in den USA und in Europa (Frankreich, Großbritannien, Italien und Deutschland) durchgeführt.

Ein großer Anteil der CLL-Patienten erfährt nach der initialen Therapie ein Rezidiv. Ca. 60% der Patienten erhalten eine Zweitlinientherapie und ca. 50% der Patienten eine Drittlinientherapie. Somit entsprechen die in der Studie GS-US-312-0116 eingeschlossenen r/r CLL-Patienten auch in dieser Hinsicht dem deutschen Versorgungskontext. Bedingt durch das Alter der Patienten sowie durch krankheitsassoziierte Komorbiditäten erhalten CLL-Patienten in Deutschland im klinischen Alltag i. d. R. begleitende Therapien zur Symptomlinderung und zur Verbesserung der Lebensqualität [41, 107]. In der hier dargestellten Studie wird dies durch die umfangreiche Komedikation, die die Patienten erhalten konnten, berücksichtigt.

Die in der Studie verwendeten Tests und diagnostischen Verfahren zur Beurteilung des Therapieansprechens waren, unter anderem körperliche Untersuchungen, Laboruntersuchungen zur Therapieüberwachung und Komplikationskontrolle, radiologische Therapiebewertungen (CT und MRT) sowie die Überwachung von Nebenwirkungen. Die Leitlinie der DGHO empfiehlt eine Kontrolle initial pathologischer Befunde, soweit zur Entscheidungsfindung erforderlich [8]. Somit entsprechen die im Rahmen der klinischen Studie durchgeführten Untersuchungen zur Bewertung des Therapieansprechens den geforderten Untersuchungen zur Verlaufskontrolle und sprechen für eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Studie GS-US-312-0119 (Teilpopulation der Chemotherapie-geeigneten Patienten)

Charakterisierung der Patienten

Die Studienpopulation umfasste erwachsene, behandlungsbedürftige CLL-Patienten (gemäß IWCLL-Kriterien), die innerhalb von 24 Monaten nach der letzten Vortherapie einen Progress erlitten hatten. Gemäß Einschlusskriterien hatten die Patienten zuvor mindestens ein Therapieregime mit einem Purinanalogon oder mit Bendamustin erhalten.

Das durchschnittliche Alter in der Teilpopulation der Chemotherapie-geeigneten Patienten betrug in beiden Studienarmen 64 Jahre. Im Verumarm waren 20,0% der Patienten weiblich, im Kontrollarm 26,3%. Eine 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation zeigten im Verumarm (36,0%) tendenziell mehr Patienten als im Kontrollarm (26,3%). Der Anteil der Patienten mit einer IGHV-Mutation war hingegen im Kontrollarm (28,9%) tendenziell höher als im Verumarm (12,0%). Eine refraktäre CLL wiesen 41,3% der Patienten im Verumarm und 52,6% der Patienten im Kontrollarm auf. Im Verumarm zeigten 76,0% der Patienten eine vergrößerte Milz und 73,7% eine vergrößerte Leber; im Kontrollarm war die Leber bei 56,0% der Patienten vergrößert und die Milz bei 57,9% der Patienten. In beiden Behandlungsarmen

betrug der CIRS-Gesamtscore im Median 3,0. Die Patienten im Verumarm hatten im Mittel bereits 2,8 Vortherapien erhalten, die Patienten im Kontrollarm 3,1. Weitere Baseline-Charakteristika sind in Tabelle 4-14 dargestellt. Diesbezüglich sind keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen erkennbar.

Der Anteil der Studienabbrecher betrug bei der aktuellen Analyse im Verumarm 21,3% und im Kontrollarm 26,3% (siehe Tabelle 4-15).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Charakteristika der in die Studie GS-US-312-0119 eingeschlossenen Patienten weichen in einigen Punkten leicht von denen der Studie GS-US-312-0116 ab. Das mittlere Patientenalter lag in beiden Behandlungsarmen mit 64 Jahren etwas unterhalb des durchschnittlichen Erkrankungsalters von CLL-Patienten in Deutschland [8]. Dies erscheint plausibel angesichts der Teilpopulation innerhalb des Anwendungsgebietes, für die der Zusatznutzen von Idelalisib anhand dieser Studie dokumentiert werden soll: vorbehandelte Patienten, für die eine Chemotherapie angezeigt ist (Fragestellung 1a). Da bei älteren Patienten während der Behandlung mit zytostatischen Chemotherapeutika vermehrt Unverträglichkeiten auftreten, die sie für weitere Chemotherapien ungeeignet werden lassen [39], ist annehmbar, dass das geringere Alter der zur Beantwortung dieser Fragestellung betrachteten Studienpopulation im Vergleich zum Durchschnittsalter der Gesamtpopulation die tatsächliche interessierende Chemotherapie-geeignete Population sehr gut widerspiegelt. Es gibt keine Hinweise darauf, dass die weiteren Unterschiede in den Patientencharakteristika (Geschlechterverteilung, Ethnie, Mutationsstatus, etc.) auf eine Unvereinbarkeit mit den Gegebenheiten der für Fragestellung 1a relevanten Patientengruppe in Deutschland hinweisen würden.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

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

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
GS-US-312-0116	ja	ja	ja [a]		ja	ja	niedrig
GS-US-312-0117	NA	NA	nur während der doppelt-verblindeten Phase		ja	ja	NA
GS-US-312-0119	ja	nein	nein		nein	ja	ja

a: Eine Verblindung der Patienten und der behandelnden Personen war bis zur Entblindung der Studie einschließlich des letzten verblindeten Datenschnitts sichergestellt.
NA: Nicht zutreffend (Not applicable)

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Studie GS-US-312-0116

GS-US-312-0116 ist eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte und kontrollierte Phase-3-Studie. Die Randomisierungssequenz wurde computergestützt generiert und die Gruppenzuteilung der Teilnehmer erfolgte verdeckt durch ein zentrales Web-Dialogsystem (Interactive Web Response System [IWRS]). Eine vollständige Verblindung wurde durch eine weitgehende Anpassung der Placebomedikation an Idelalisib hinsichtlich des Aussehens der Tablette, der Verpackung, der Beschriftung und der Einnahmehinweise sichergestellt. Während der Studie war die Gruppenzuteilung weder für die Teilnehmer, noch für Pflegepersonal, das Personal im Studienzentrum, das Studienteam des Sponsors oder sonstiges Studienpersonal einsehbar. Eine Möglichkeit die Gruppenzuteilung bei Bedarf im IWRS einzusehen, bestand lediglich für das unabhängige Daten-Monitoring-Komitee (IDMC) der Studie, ein zusätzliches, unabhängiges bioanalytisches Team zur Unterstützung des IDMC und für Mitarbeiter der Arzneimittelsicherheit, welche nicht Teil des Studienteams waren. Des Weiteren erfolgte die Bewertung der maßgeblichen Effektivitätsendpunkte verblindet durch ein IRC anhand der klinischen und radiographischen Patientendaten, wobei standardisierte und etablierte Kriterien verwendet wurden [57]. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, wurden nicht identifiziert. Das Verzerrungspotential der Studie als Ganzes ist daher als gering einzuschätzen.

Im Dossier werden Ergebnisse der Studie basierend auf der zweiten Interimanalyse (letzter verblindeter Datenschnitt) und aus dem finalen CSR (unter Einbeziehung aller gesammelten Daten bis zum Ende der Studie) präsentiert. Als maßgeblich wird die zweite Interimanalyse erachtet, diese weist eine hohe Ergebnissicherheit auf. Die Ergebnisse aus dem finalen CSR,

für die auch unverblindete Daten miteinbezogen wurden, werden zwar zusätzlich präsentiert, sollen aber nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden.

Studie GS-US-312-0117

Als Extensionsstudie der Studie GS-US-312-0116 wurde für Studie GS-US-312-0117 keine eigene Randomisierung durchgeführt. Alle teilnehmenden Patienten bekamen (oder bekommen) in Studie GS-US-312-0117 eine Behandlung mit Idelalisib. Allerdings richtete sich die Dosierung von Idelalisib in Studie GS-US-312-0117 bei Patienten mit Progress in der Vorgängerstudie GS-US-312-0116 nach der Randomisierung bzw. der Behandlung dieser Studie. Die ursprüngliche Gruppenzuteilung aus Studie GS-US-312-0116 blieb bis nach der Entblindung derselben verdeckt. Danach wurde Studie GS-US-312-0117 als offene Studie weitergeführt. Trotz der Entblindung wurden die maßgeblichen Effektivitätsendpunkte weiterhin verblindet durch ein IRC anhand der klinischen und radiographischen Patientendaten bewertet, wobei standardisierte und etablierte Kriterien verwendet wurden [57]. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, bestehen nicht.

Im Dossier werden Ergebnisse für die in Studie GS-US-312-0117 eingeschlossenen Patienten von zwei Interimanalysen präsentiert, die jeweils zu einem Zeitpunkt nach dem vorzeitigen Stopp der Studie GS-US-312-0116 durchgeführt wurden, also während der offenen Phase der Studie.

Behandlungseffekte sollen aufgrund der Tatsache, dass in Studie GS-US-312-0117 alle Patienten mit Idelalisib behandelt werden, ausdrücklich nicht als ein weiterer Vergleich zwischen den ursprünglichen Interventionen der Studie GS-US-312-0116 interpretiert werden; Ziel der Analysen ist nicht die Wirksamkeit und Sicherheit von Idelalisib+Rituximab im Vergleich zur Rituximab/BSC abzuschätzen. Vielmehr stellen die Analysen ergänzende Informationen dar, die – insbesondere in Bezug auf das Gesamtüberleben der Patienten und die längerfristige Sicherheit des zu bewertenden Arzneimittels – zusätzlich zu den Analysen aus Studie GS-US-312-0116 präsentiert werden, um das Gesamtbild zu vervollständigen. Für die Ableitung des Zusatznutzens in Teilpopulation 1b werden diese Daten nicht explizit herangezogen. Vor diesem Hintergrund wird von einer Bewertung des Verzerrungspotentials der Studie abgesehen.

Studie GS-US-312-0119

GS-US-312-0119 ist eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte Studie. Die Randomisierungssequenz wurde computergestützt generiert und die Gruppenzuteilung der Teilnehmer erfolgte durch ein zentrales Web-Dialogsystem (Interactive Web Response System [IWRS]). Eine Verdeckung der Gruppenzuteilung wurde nicht vorgenommen, da weder die Patienten noch die Prüfärzte verblindet wurden. Die Dauer der Ofatumumab-Infusionen war – aufgrund der niedrigen Dosis – im Verumarm kürzer als im Kontrollarm. Eine Verblindung wäre daher mit unverhältnismäßigen Maßnahmen verbunden und nur schwer aufrechtzuerhalten gewesen. Die Bewertung der maßgeblichen Effektivitätsendpunkte erfolgte jedoch verblindet durch ein IRC anhand der klinischen und radiographischen

Patientendaten, wobei standardisierte und etablierte Kriterien verwendet wurden [57]. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, wurden nicht identifiziert. Das Verzerrungspotenzial der Studie ist generell als niedrig einzuschätzen. Für Endpunkte die unverblindet bewertet wurden, wird das Verzerrungspotential ggf. auf Endpunktebene hochgestuft.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

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

Endpunkt	**Studie** Analysezeitpunkt			
	GS-US-312-0119[a] Aktuelle Follow-Up Analyse (Datenschnitt: 1. September 2015)	**GS-US-312-0116**[b] Zweite Interimanalyse (= letzter verblindeter Datenschnitt: 9. Oktober 2013)	**GS-US-312-0116**[b] Analyse aus dem finalen CSR (Letzte Patientenbeobachtung: 20. April 2014)	**GS-US-312-0117** Aktuelle Interimanalyse (Datenschnitt: 18. September 2015)
Gesamtüberleben (OS)	✓	✓	✓	✓
Gesamtansprechrate (ORR)	✓	✓	✓	✓
Zeit bis zum Ansprechen (TTR)	✓	✓	✓	✓
Dauer des Ansprechens (DOR)	✓	✓	✓	✓
Progressionsfreies Überleben (PFS)	✓	✓	✓	✓
Lymph node response rate (LNR)	✓	✓	✓	✓
Lymphadenopathien als stetiges Merkmal (SPD)	✓	✓	✓	✓

Endpunkt	**Studie** Analysezeitpunkt			
	GS-US-312-0119[a] Aktuelle Follow-Up Analyse (Datenschnitt: 1. September 2015)	**GS-US-312-0116**[b] Zweite Interimanalyse (= letzter verblindeter Datenschnitt: 9. Oktober 2013)	**GS-US-312-0116**[b] Analyse aus dem finalen CSR (Letzte Patientenbeobachtung: 20. April 2014)	**GS-US-312-0117** Aktuelle Interimanalyse (Datenschnitt: 18. September 2015)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des FACT-Leu	✓	✓	✓	–
Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des EQ-5D	✓	✓	✓	–
Karnofsky-Performance-Status (KPS)	✓	✓	✓	✓
Unerwünschte Ereignisse (gesamt)	✓	✓	✓	✓
Unerwünschte Ereignisse von CTCAE-Grad ≥3	✓	✓	✓	✓
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	✓	✓	✓	✓
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten	✓	✓	✓	✓
Erhöhte Transaminasen	✓	✓	✓	✓
Diarrhöen	✓	✓	✓	✓
Exantheme	✓	✓	✓	✓
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	✓	✓	✓	✓
Schwerwiegende Infektionen und parasitäre Erkrankungen	✓	✓	✓	✓
Pneumonitis	✓	✓	✓	✓

a: Spezielle Analysen für die Teilpopulation der Chemotherapie-geeigneten Patienten

b: Nach der Entscheidung, die Studie GS-US-312-0116 auf Basis der herausragenden Ergebnisse der ersten Interimanalyse vorzeitig zu stoppen, wurde in Abstimmung mit den Zulassungsbehörden vor der endgültigen Entblindung der Studie die zweite Interimanalyse durchgeführt, welche dann als die finale Analyse der Studie betrachtet wurde. Die zweite Interimanalyse liefert daher die validesten Ergebnisse mit der geringsten Verzerrung bezüglich Wirksamkeit und Sicherheit im Verumarm gegenüber dem Kontrollarm. Nach der Entblindung der Studie wurde mit dem Transfer der Patienten in die Extensionsstudie GS-US-312-0117 begonnen. Die Analysen aus dem finalen CSR schließen auch unverblindete Daten aus dieser Übergangsphase mit hoher Abbruchrate (aufgrund der Wechsel in die Extensionsstudie) mit ein.

4.3.1.3.1 Endpunkte – 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.

Im Folgenden werden die Operationalisierung, das Verzerrungspotenzial und die Ergebnisse jedes einzelnen patientenrelevanten Endpunkts in einem separaten Abschnitt betrachtet.

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

4.3.1.3.1.1 Gesamtüberleben (OS) – RCT

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

Tabelle 4-18: Operationalisierung des OS

Studie	Operationalisierung
GS-US-312-0116	Das OS ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod, unabhängig von der Todesursache. Für Patienten ohne dokumentierten Tod erfolgt die Zensierung ab dem spätesten Zeitpunkt, zu dem ihr Überleben noch dokumentiert war, bzw. ab dem Datenschnitt. Patienten, die die Behandlung ohne vorherigen Progress abbrachen, wurden zunächst weiterhin im Rahmen der regulären Studienvisiten beobachtet, bis sie einen Progress hatten oder eine andere gegen den Tumor gerichtete Therapie einleiteten. Nach ihrem endgültigen Ausscheiden aus der Studie wurde das Überleben von Studienabbrechern zu festgelegten Zeitpunkten dokumentiert: Bei einem Nachbeobachtungstermin 30 Tage nach Behandlungsabbruch und danach im Rahmen der Langzeitnachverfolgung in ~6-Monatsintervallen für die nächsten 5 Jahre. Sofern verfügbar, wurden zur Ermittlung der Überlebensdauer von Patienten aus Studie GS-US-312-0116 jedoch anstelle der Langzeitnachbeobachtung Daten aus der Extensionsstudie GS-US-312-0117 genutzt. Zur deskriptiven Darstellung des OS wurde eine Kaplan-Meier-Analyse vorgenommen, womit in beiden Studienarmen die mediane Überlebensdauer bestimmt wurde. Der Vergleich der Studienarme erfolgt durch einen stratifizierten Log-rank Test (der bezüglich der Stratifikationsfaktoren der Randomisierung stratifiziert wurde). Der Behandlungseffekt wurde anhand eines Hazard Ratios mit entsprechenden 95%-KI berichtet; die Berechnung erfolgte mit Hilfe einer Cox-Regression. Analysiert wurden alle randomisierten Patienten (ITT-Population).
GS-US-312-0117	Die Operationalisierung des OS erfolgte in Studie GS-US-312-0117 analog zu Studie GS-US-312-0116, wobei die Randomisierung in Studie GS-US-312-0116 jeweils den Ausgangszeitpunkt für das OS darstellt. Analysiert wurden alle Patienten, die in Studie GS-US-312-0116 randomisiert wurden.
GS-US-312-0119	Analog zu Studie GS-US-312-0116

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 des OS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
GS-US-312-0116	niedrig	ja [a]	ja	ja	ja	niedrig
GS-US-312-0117	NA	nur während der doppelt-verblindeten Phase	NA	ja	ja	NA
GS-US-312-0119	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

NA: Not applicable (Nicht zutreffend)

a: Eine Verblindung der Endpunkterheber war bis zur Entblindung der Studie einschließlich des letzten verblindeten Datenschnitts sichergestellt.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

GS-US-312-0116

Für Studie GS-US-312-0116 ist das Verzerrungspotential des Endpunkts OS als gering zu bewerten. Die Verblindung in der Studie wurde bis zum Datenschnitt der zweiten Interimanalyse aufrechtgehalten. Dieser Datenschnitt wird daher als maßgeblich für die Nutzenbewertung betrachtet. Die Analysen aus dem finalen CSR werden jedoch zur Vollständigkeit zusätzlich präsentiert.

Zu beachten ist, dass ein Crossover-Effekt vorliegt: Patienten, die während der Studie einen Progress hatten, hatten die Möglichkeit in die Extensionsstudie GS-US-312-0117 (doppelt-verblindete Phase) zu wechseln, in der alle Patienten mit Idelalisib behandelt wurden. Im Sinne des *Intention-To-Treat* (ITT)-Prinzips wurden auch diese Patienten bei der Analyse des OS eingeschlossen, ihre Überlebensdauer wurde nicht zensiert – ebenso wenig wie die Überlebensdauer aller anderen Patienten, die die Studie vorzeitig abbrachen und nicht in die Extensionsstudie wechselten. D. h. dass zur Berechnung des OS alle zur Verfügung stehenden Überlebensdaten, sowohl aus der Langzeitnachverfolgung als auch aus der Extensionsstudie, genutzt wurden.

Gilead Sciences bewertet das Verzerrungspotential beim OS als niedrig. Durch den Crossover-Effekt liegt – wenn überhaupt – eine Verzerrung zu Ungunsten des zu bewertenden Arzneimittels vor. Dies wird auch durch eine *post hoc* durchgeführte Sensitivitätsanalyse des OS mit Korrektur für das Crossover (Rank Preserving Structure Failure Time Methode) bestätigt. Diese Analyse wird zusätzlich präsentiert.

GS-US-312-0117

In Studie GS-US-312-0117 erhalten alle Patienten eine Therapie mit Idelalisib. Die Studie kann daher nicht mehr herangezogen werden, um der ursprünglichen Fragestellung (im Sinne eines Vergleichs zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der Kontrolltherapie) beizukommen. Die Studie wird daher nur unterstützend, zusätzlich zu den Analysen der Studie GS-US-312-0116, dargestellt. Vor diesem Hintergrund wird – wie bereits auf Studienebene – von einer Bewertung des Verzerrungspotentials auf Endpunkebene abgesehen.

GS-US-312-0119

Für Studie GS-US-312-0119 ist das Verzerrungspotential des Endpunkts OS als gering zu bewerten.

Trotz fehlender Verblindung ist beim OS nicht von einer Verzerrung der Ergebnisse auszugehen. Das OS zählt aufgrund seiner eindeutigen und klaren Bestimmbarkeit zu den sogenannten „harten“ klinischen Endpunkten, da es verlässlich und unabhängig von subjektiven Einschätzungen durch Patienten oder andere Befunde erhoben werden kann – auch ohne Verblindung.

Zu beachten bezüglich der Verzerrung ist außerdem, dass für den Endpunkt OS die Überlebendsauer von Studienabbrechern, wann immer möglich, auch nach ihrem Ausscheiden aus der Studie weiterhin erfasst wurde, so dass sie nicht ab diesem Zeitpunkt zensiert werden muss. Bis zur finalen Analyse der Studie GS-US-312-0119 ergab sich im Kontrollarm mit 24% (9 Patienten) ein geringfügig höherer Anteil an Studienabbrechern als im Verumarm mit 15% (11 Patienten) (Chemotherapie-geeignete Teilpopulation). Es ist naheliegend, dass dies auf das offene Design der Studie zurückzuführen ist, bei dem die Gruppenzuteilung vor den Patienten und den Prüfärzten nicht verborgen wurde (so erfolgten insgesamt 85% der 20 Studienabbrüche aufgrund einer Entscheidung des Patienten oder Arztes, jedoch nur 5% aufgrund von unerwünschten Ereignissen). Die Therapieabbrüche stellen also vornehmlich bewusste, patientenindividuelle Entscheidungen dar und somit kann vermutet werden, dass ein Großteil der Abbrecher (vor allem aus dem Kontrollarm) bewusst auf eine für sie vielversprechendere Therapie wechselte. So wurden, während die Studie lief, neue Therapieoptionen für CLL-Patienten erhältlich, weil sie erstmals auf dem Markt zugelassen wurden (wie z. B. Ibrutinib oder Idelalisib) oder im Rahmen eines Compassionate Use Programms oder einer klinischen Studie (z. B. Venetoclax) „zur Verfügung“ standen. Dieser Effekt könnte zu einer Überschätzung des OS unter Ofatumumab geführt haben, was einer Verzerrung zu Ungunsten des zu bewertenden Arzneimittels gleichkäme (d h. die Ergebnisse könnten somit als konservativ betrachtet werden) [5]. Daher kann das Verzerrungspotential als niedrig bewertet werden.

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 zum OS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Gruppe	**N**	**n (%)**	**Medianes OS [95%-KI] (Monate)**	**Behandlungseffekt (Verumarm vs. Kontrollarm)**	
					adj. HR [95%-KI] [a]	**p-Wert [b]**
Fragestellung 1a: Patienten mit r/r CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist						
Studie GS-US-312-0119 (Teilpopulation der Chemotherapie-geeigneten Patienten)						
	Aktuelle Analyse (Datenschnitt: 1. September 2015)					
	Ide+Ofa	75	14 (18,7)	NR [NR;NR]	0,39 [0,17;0,87]	0,046
	Ofa	38	12 (31,6)	NR [16,8;NR]		
Fragestellung 1b: Patienten mit r/r CLL, für die eine Chemotherapie *nicht* angezeigt ist						
Studie GS-US-312-0116						
	Zweite Interimanalyse (Letzter verblindeter Datenschnitt: 9. Oktober 2013)					
	Ide+R	110	6 (5,5)	NR [NR;NR]	0,28 [0,11;0,69]	0,003
	Pbo+R	110	20 (18,2)	NR [NR;NR]		
	Analyse aus dem finalen CSR (Letzte Patientenbeobachtung: 20. April 2014)					
	Ide+R	110	17 (15,5)	NR [NR;NR]	0,34 [0,19;0,60]	$1{,}0 \cdot 10^{-4}$
	Pbo+R	110	40 (36,4)	NR [NR;NR]		
Studie GS-US-312-0117						
	Aktuelle Interimanalyse (Datenschnitt: 18. September 2015)					
	116: Ide+R (PD/o.PD) 117: Ide	110	30 (27,3)	NR [28,5;NR]	0,51 [0,32;0,80]	0,003
	116: Pbo+R (PD/o.PD) 117: Ide	110	48 (43,6)	24,8 [16,6;NR]		

adj. HR: adjustiertes Hazard Ratio; Ide: Idelalisib; KI: Konfidenzintervall; N: Zahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis (Tod); NA: Not applicable (Nicht zutreffend); NR: Not reached (Nicht erreicht); Ofa: Ofatumumab; o.PD: ohne Progress; OS: Overall Survival (Gesamtüberleben); Pbo: Placebo; PD: Progress; R: Rituximab; r/r: rezidivierend/refraktär; 116: Studie GS-US-312-0116; 117: Studie GS-US-312-0117

a: Hazard Ratio aus Cox-Regression mit Adjustierung für die Stratifikationsfaktoren (GS-US-312-0116/GS-US-312-0117: 17p-Deletion/TP53-Mutation und IGHV-Mutation; GS-US-312-0119: 17p-Deletion/TP53-Mutatio, IGHV-Mutation und Krankheitsstatus)

b: p-Wert aus Log-Rank-Test mit Adjustierung für die Stratifikationsfaktoren (GS-US-312-0116/GS-US-312-0117: 17p-Deletion/TP53-Mutation und IGHV-Mutation; GS-US-312-0119: 17p-Deletion/TP53-Mutation, IGHV-Mutation und Krankheitsstatus)

Fragestellung 1a

In der Teilpopulation der Chemotherapie-geeigneten Patienten der Studie GS-US-312-0119 waren bei der aktuellen Analyse 18,7% der Patienten im Verumarm und 31,6% im Kontrollarm verstorben. Für die Patienten im Verumarm ergab sich damit ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil: Das Sterblichkeitsrisiko war im Verumarm um 61% geringer als im Kontrollarm (adj. HR [95%-KI]: 0,39 [0,17;0,87]; p=0,046). Die mediane Überlebensdauer der Patienten wurde bis zum vorliegenden Datenschnitt weder im Verumarm

noch im Kontrollarm erreicht. Abbildung 10 zeigt die Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die beiden Studienarme.

Fragestellung 1b

Zum Zeitpunkt des letzten verblindeten Datenschnitts der Studie GS-US-312-0116 waren sechs Patienten aus dem Verumarm und 20 Patienten aus dem Kontrollarm verstorben. Die mediane Überlebensdauer war noch in keinem der beiden Studienarme erreicht. Das mittels Cox-Regression berechnete Sterblichkeitsrisiko im Verumarm war 72% geringer als im Kontrollarm (adj. HR [95%-KI]: 0,28 [0,11;0,69]; p=0,003); dieser Effekt ist statistisch signifikant. Die Analysen aus dem finalen CSR der Studie GS-US-312-0116 und der Extensionsstudie GS-US-312-0117 unterstützen diese Ergebnisse. Bei der aktuellen Interimanalyse der Studie GS-US-312-0117 war das mediane OS der Patienten aus dem ursprünglichen Verumarm nach wie vor nicht erreicht; die mediane Überlebensdauer der Patienten aus dem ursprünglichen Kontrollarm wurde auf 24,8 Monate geschätzt. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen war signifikant (p=0,003).

Abbildung 10: Fragestellung 1a - Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt OS basierend auf der aktuellen Analyse der Studie GS-US-312-0119 (Teilpopulation der Chemotherapie-geeigneten Patienten) (Datenschnitt: 1. September 2015)

Abbildung 11: Fragestellung 1b - Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt OS aus der zweiten Interimanalyse der Studie GS-US-312-0116 (Datenschnitt: 9. Oktober 2013)

Abbildung 12: Fragestellung 1b - Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt OS aus der aktuellen Interimanalyse der Studie GS-US-312-0117 (Datenschnitt: 18. September 2015)

Korrektur für Crossover in Studie GS-US-312-0116

Das Protokoll der Studie GS-US-312-0116 erlaubte den Patienten in der Kontrollgruppe nach Progress einen Wechsel in die Extensionsstudie GS-US-312-0117, um auch von einer

Therapie mit Idelalisib profitieren zu können. Bis zur Entblindung hatten 42 Patienten im Kontrollarm von dieser Möglichkeit Gebrauch gemacht. Nach dem vorzeitigen Stopp der Studie GS-US-312-0016 aufgrund der überragenden Wirksamkeitsergebnisse in den Interimanalysen wechselten zudem weitere 44 Patienten ohne vorherigen Progress in die Extensionsstudie, um eine Behandlung mit Idelalisib zu erhalten. Im besten Fall ist davon auszugehen, dass sich der Therapiewechsel positiv auf die Überlebensdauer dieser insgesamt 86 Patienten ausgewirkt hat. Da diese Patienten im Rahmen der Analyse gemäß der Randomisierung nach wie vor dem Kontrollarm zugeordnet werden, wird davon ausgegangen, dass das Crossover zu einer Unterschätzung des Behandlungseffektes des zu bewertenden Arzneimittels geführt hat.

Vor diesem Hintergrund wird nun eine korrigierte Analyse der Überlebensdaten unter Verwendung der Rank Preserving Structure Failure Time (RPSFT) Methode präsentiert (vgl. Ghia et al. [108]). Mit Hilfe dieser Analyse soll die Frage beantwortet werden: Wie wäre das OS im Kontrollarm ohne das Crossover der Therapiewechsler verlaufen?

Der Methode liegt die Annahme zu Grunde, dass die Behandlung mit Idelalisib das Überleben der Patienten proportional zur Behandlungsdauer verlängert. Somit kann durch die „Schrumpfung“ der Überlebensdauer der Verumpatienten um einen zu ermittelnden Faktor exp(φ) ihre „kontrafaktische“ Überlebensdauer modelliert werden, die unter der Kontrolltherapie anstelle von Idelalisib zu erwarten gewesen wäre (Rank Preserving Annahme). Wären die Patienten aus dem Verumarm anstelle von Idelalisib mit der Kontrolltherapie behandelt worden, dann wären keine systematischen Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zu erwarten gewesen. Daher wird der „Schrumpfungsfaktor“ exp(φ) derart bestimmt, dass die „geschrumpften“ Überlebensdauern im Verumarm insgesamt soweit wie möglich an die Überlebensdauern aus dem Kontrollarm angepasst werden. Anhand des gewonnenen „Schrumpfungsfaktors“ wird anschließend die theoretische Überlebensdauer der Therapiewechsler bestimmt, die ohne deren Therapiewechsel zu erwarten gewesen wäre. Hierzu wird ihre Überlebensdauer ab dem Zeitpunkt des Therapiewechsels entsprechend geschrumpft.

Abbildung 13: Korrektur der Überlebensdauer von Therapiewechslern mittels der Rank Preserving Structure Failure Time Methode (RPSFT)

Auf Basis der Daten zum Gesamtüberleben aus Studie GS-US-312-0116 bzw. der Extensionsstudie GS-US-312-0117 (Datenschnitt 15. Oktober 2014) wurde φ = -1,17 anhand einer systematischen Suche (Grid Search) ermittelt. Um die theoretische Überlebensdauer der Therapiewechsler zu bestimmen, die ohne Therapiewechsel zu erwarten gewesen wäre, wurde ihr Überleben ab dem Therapiewechsel um den entsprechenden Faktor „geschrumpft“. Ein Kaplan-Meier-Plot, der auch das korrigierte OS im Kontrollarm zeigt, ist in Abbildung 14 dargestellt. Die korrigierte Kaplan-Meier-Kurve fällt in den ersten ~10 Monaten merkbar steiler ab als die nicht korrigierte Kurve.

Tabelle 4-20 zeigt die korrigierten Ergebnisse im Vergleich zu den Ergebnissen einer nicht korrigierten Analyse sowie einer Analyse mit Zensierung ab Crossover.

Abbildung 14: Kaplan-Meier-Plot für das OS der Patienten aus Studie GS-US-312-0116 mit Korrektur mittels RPSFT Methode (Datenschnitt: 15. Oktober 2014)

Tabelle 4-21: Ergebnisse für das OS der Patienten aus Studie GS-US-312-0116 mit Korrektor mittels RPSFT Methode im Vergleich zu nicht korrigierten Ergebnissen

Methode	**HR [95%-KI]**	**Medianes OS [95%-KI] Monate**		**p-Wert**
		Ide+R	**Pbo+R**	
ITT-Analyse	0,38 [0,23;065]	NR [NR;NR]	20,8 [16,6;NR]	0,0002
Zensierung ab Crossover	0,44 [0,20;0,96]	NR [NR;NR]	NR [NR;NR]	0,0360
korrigierte Analyse	0,21 [0,11;0,35] [a]	NR [NR;NR]	12,2 [9,6;NR]	<0,0001

HR: Hazard Ratio; Ide: Idelalisib; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; NR: Not reached (Nicht erreicht); R: Rituximab

Studie GS-US-312-0116 bzw. GS-US-312-0117 (Datenschnitt: 15. Oktober 2014)

a: KI mittels Bootstrap Simulation bestimmt.

Mit Korrektur für Crossover ergab sich ein medianes OS von 12,2 Monaten in der Kontrollgruppe. Dies stimmt in etwa mit anderen Studien zur Monotherapie mit Anti-CD20-Antikörpern in der vorbehandelten CLL überein [109, 110]. Das korrigierte Hazard Ratio zeigt ein 80% geringeres Sterberisiko für Patienten im Verumarm.

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.

Da in jeder der im vorliegenden Dossier für die Nutzenbewertung erörterten Fragestellungen genau eine klinische Studie herangezogen wird, wurden keine Meta-Analysen durchgeführt. Eine allgemeine Erörterung zur Übertragung der Studiengegebenheiten auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

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

4.3.1.3.1.2 Gesamtansprechrate (ORR) – 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 4-22: Operationalisierung der ORR

Studie	Operationalisierung
GS-US-312-0116	Die ORR ist der Anteil der Patienten, die ein partielles oder komplettes Ansprechen zeigten. Als Baseline war in Studie GS-US-312-0116 der Zeitpunkt der Randomisierung definiert. Zur Beschreibung des Behandlungseffektes werden das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz verwendet. Beim Odds Ratio handelt es sich um den für die Stratifikationsfaktoren adjustierten Schätzer. Die anderen beiden Effektschätzer stammen aus eigener Berechnung und sind nicht adjustiert. Analysiert wurden alle randomisierten Patienten (ITT-Population).
GS-US-312-0117	Die ORR ist der Anteil der Patienten, die ein partielles oder komplettes Ansprechen zeigten. Für Patienten aus dem Verumarm der Studie GS-US-312-0116, die ohne vorherigen Progress in die Studie GS-US-312-0117 wechselten, war als Baseline der Zeitpunkt der Randomisierung in Studie GS-US-312-0116 definiert. Für die anderen Patienten war der Zeitpunkt der ersten Behandlung mit Idelalisib im Rahmen der Studie GS-US-312-0117 als Baseline definiert. Analysiert wurden alle Patienten, die in Studie GS-US-312-0116 oder GS-US-312-0117 mindestens eine Dosis Idelalisib erhalten hatten.
GS-US-312-0119	Die ORR ist der Anteil der Patienten, die ein partielles oder komplettes Ansprechen zeigten und das Ansprechen mindestens für acht Wochen beibehielten [a]. Zur Beschreibung des Behandlungseffektes werden das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz verwendet. Beim Odds Ratio handelt es sich um den für die Stratifikationsfaktoren adjustierten Schätzer. Die anderen beiden Effektschätzer stammen aus eigener Berechnung und sind nicht adjustiert. Analysiert wurden alle randomisierten Patienten (ITT-Population).
Generelles Vorgehen zur klinischen Bewertung des Ansprechens (betrifft alle drei Studien): Die zur Bewertung des Ansprechens notwendigen klinischen Untersuchungen wurden zu festgelegten Zeitpunkten während der Studie bis zum Studienabbruch durchgeführt (ca. alle 8-12 Wochen). Die Bewertung des Ansprechens beruhte auf den standardisierten IWCLL-Kriterien [57], die speziell für die vorliegenden Studien mit Idelalisib angepasst wurden, um aktuelle Empfehlungen, die den Wirkungsmechanismus von Idelalisib und ähnlichen Wirkstoffen berücksichtigen [56], aufzugreifen. Durchgeführt wurde die Bewertung sowohl von den Prüfärzten als auch von einem unabhängigen Reviewkomitee (IRC), dem die Evidenz	

vorgelegt wurde. Die durch das IRC bestimme ORR war der primäre Endpunkt der Studie (im Rahmen des Dossiers wird nur das IRC-bewertete Ansprechen dargestellt). Im Folgenden werden die verwendeten Kriterien – der Vollständigkeit halber – genau beschrieben.

Methodik zur Bewertung der Lymphadenopathie und des Krankheitsstatus der Patienten

Index-Läsionen

Für jeden Patienten wurden zu Baseline ≤6 Lymphknoten (soweit möglich in unterschiedlichen Regionen des Körpers) als Index-Läsionen zur Quantifizierung des Krankheitsstatus ausgewählt. Diese Index-Läsionen wurden zu Baseline sowie zu festgelegten Intervallen während der Behandlung vermessen, wobei der längste Durchschnitt (LD) und der längste zum LD senkrechte Durchschnitt (LPD) bestimmt wurden. Das Produkt des LD einer Index-Läsion mit dem LPD der Läsion (PPD) wurde verwendet, um das Wachstum der individuellen Index-Läsionen zu quantifizieren. Die Summe der PPD aller Index-Läsionen (SPD) wurde verwendet, um das Wachstum für alle Index-Läsionen zu quantifizieren (Einheit der SPD sowie des PPD ist Quadratzentimeter [cm^2]). Die Baseline-SPD stellte den Referenzwert zur Bestimmung eines Tumoransprechens während der Behandlung dar. Der Nadir-LD der individuellen Läsionen sowie die Nadir-SPD stellten die Referenzwerte zur Bestimmung einer Progression dar.

Nodale Massen konnten als nodale Index-Läsion ausgewählt werden, sofern sie zu Baseline sowohl abnormal als auch messbar waren. Eine nodale Läsion wurde als abnormal definiert, sofern sie im LD >1,0 cm maß. Eine nodale Läsion wurde als messbar definiert, sofern LD und LPD jeweils ≥1 cm und akkurat gemessen werden konnten.

Weil nodale Index-Läsionen, die <1,0 cm und >0 cm im LD oder LPD betrugen, nicht verlässlich gemessen werden können, wurde für alle Durchmesser, auf die dies zutraf, ein Fehlwert von 1,0 cm angenommen und bei der Berechnung des PPD und der SPD verwendet. Durch diese Konvention war es möglich, ein komplettes Ansprechen (CR) trotz einer SPD >0 cm^2 zu erreichen (falls alle Lymphknoten <1,0 cm^2 maßen).

Neue nodale Messungen, die entweder >1,5 cm im LD oder >1,0 cm und ≤1,5 cm im LD und >1,0 cm im LPD betrugen, bedingten eine Progression.

Milz und Leber

Milz und Leber wurden durch CT/MRT und körperliche Untersuchungen zu Baseline und zu den festgelegten Bewertungszeitpunkten während der Behandlung bewertet. Die Baseline- und die Nadir-Messung der längsten Vertikale (LVD) jedes Organs wurden als Referenzwerte für die Bewertung des Ansprechens während der Behandlung verwendet.

Die Milz wurde als vergrößert angesehen, wenn sie bei einer Bestimmung durch ein bildgebendes Verfahren in der LVD >12 cm maß.

Ein Rückgang von ≥50% (mindestens 2 cm) der LVD der Milz gegenüber Baseline oder ein Rückgang um ≥12 cm bedeutete ein Splenomegalie-Ansprechen. Eine Zunahme um >50% (mindestens 2 cm) der LVD der Milz gegenüber dem Nadir bedeutete eine Splenomegalie-Progression.

Die Leber wurde als vergrößert angesehen, wenn sie bei einer Bestimmung durch ein bildgebendes Verfahren in der LVD >18 cm maß.

Ein Rückgang von ≥50% (mindestens 2 cm) der LVD der Leber gegenüber Baseline oder ein Rückgang um ≥18 cm bedeutete ein Hepatomegalie-Ansprechen. Eine Zunahme um >50% (mindestens 2 cm) der LVD der Milz gegenüber dem Nadir bedeutete eine Hepatomegalie-Progression.

Non-Index-Läsionen

Alle abnormalen, messbaren nodalen oder extranodalen Läsionen, die nicht als Index-Läsionen ausgewählt wurden, konnten als Non-Index-Läsionen ausgewählt werden. Außerdem konnte auch nicht messbare Evidenz als Non-Index-Krankheitsanzeichen betrachtet werden, wie z. B. nodale oder extranodale Läsionen mit längstem Durchmesser <1,0 cm, Knochenläsionen, leptomeningeale Erkrankungen, Aszites, Pleura- oder Perikardergüsse, Lymphangitis der Haut oder der Lunge, nicht durch bildgebende Verfahren bestätigte abdominale Massen, zystische Läsionen, bereits bestrahlte Läsionen und Läsionen mit besonderen Auffälligkeiten.

Für jeden Patienten wurden zu Baseline ≤6 Non-Index-Läsionen ausgewählt. Diese Non-Index-Läsionen flossen in die Bewertung von (Tumor-)Ansprechen und Progression während der Behandlung mit ein. Messungen waren dazu nicht erforderlich: Zu den festgelegten Bewertungszeitpunkten während der Studie wurde ausschließlich das Vorhandensein bzw. Nichtvorhandensein dieser Läsionen bestimmt.

Definition des Ansprechens

Das Ansprechen wurde wie folgt klassifiziert:

- Komplettes Ansprechen (CR)
- Partielles Ansprechen (PR)
- Stabile Erkrankung (SD)
- Progressive Erkrankung (PD)

Zusätzlich gab es eine Kategorie „nicht bewertbar“ (NE) für Situationen, in denen keine adäquate Evidenz für eine andere Klassifizierung zur Verfügung stand. Eine Kategorie „keine Erkrankung“ (ND) war für Fälle ohne Anzeichen einer Erkrankung zu Baseline sowie während der Behandlung vorbehalten.

Das beste Ansprechen ist definiert als die beste Bewertung des Ansprechens, das vom Beginn der Behandlung bis zur Progression, bzw. bis zum Rezidiv gemessen wurde. Patienten mit NE und ND wurden in der Analyse als Nichtansprecher gezählt. Bei der Bewertung des Ansprechens konnten bildgebende Verfahren – soweit verfügbar – körperliche Untersuchungen überstimmen.

Komplettes Ansprechen (CR)

Für ein komplettes Ansprechen mussten folgende Kriterien erfüllt sein:

- Keine neuen Krankheitsanzeichen
- Lymphozytenzahl im peripheren Blut $<4 \cdot 10^9$/L
- Rückgang aller nodalen Index-Massen auf Normalgröße ≤1,5 cm im LD
- Normale Größe der Milz und der Leber
- Rückgang aller nodalen Non-Index-Krankheitsanzeichen auf ein Normalmaß und vollständiger Rückgang aller feststellbaren extranodalen Non-Index-Krankheitsanzeichen
- Negativer morphologischer Knochenmarksbefund (kernhaltige Zellen haben <30%-Anteil lymphoide Zellen; keine lymphoiden Tumorknoten in einer altersbezogen-normozellulären Knochenmarksprobe)
- Folgende Kriterien mussten bezüglich des peripheren Bluts erfüllt sein
    - Neutrophilenzahl $>1{,}5 \cdot 10^9$/L ohne Bedarf exogener Wachstumsfaktoren
    - Blutplättchenzahl $\geq 100 \cdot 10^9$/L ohne Bedarf exogener Wachstumsfaktoren
    - Hämoglobin ≥110 g/L (11,0 g/dL) ohne Transfusion roter Blutkörperchen oder Bedarf exogener Wachstumsfaktoren

Patienten, die alle Kriterien für ein komplettes Ansprechen erfüllten (einschließlich der Knochenmarkskriterien), die anhaltende Anämie, Thrombozytopenie, Neutropenie oder Hypozellularität aufgrund von anhaltender Arzneimitteltoxizität (nicht aufgrund der CLL-Erkrankung) zeigten, wurden als komplette Ansprecher mit unvollständiger Erholung des Knochenmarks gewertet.

Partielles Ansprechen (PR)

Für ein partielles Ansprechen mussten folgende Kriterien erfüllt sein:

- Keine neuen Krankheitsanzeichen
- Erfüllung von ≥2 der folgenden Kriterien (mit zwei Ausnahmen, in denen nur die Verbesserung hinsichtlich der Lymphadenopathie nötig war: (1) Zu Baseline zeigte der Patient nur Lymphadenopathie. (2) Zu Baseline zeigte der Patient nur Lymphadenopathie und Lymphozytose):
    - Bei Patienten mit Lymphozytose zu Baseline (Lymphozytenzahl $\geq 4 \cdot 10^9$/L): Eine Verringerung der Lymphozytenzahl im peripheren Blut um 50% gegenüber Baseline oder eine Verringerung von $<4 \cdot 10^9$/L
    - Eine Verringerung der SPD der nodalen Index-Läsionen um ≥50% gegenüber Baseline
    - Bei Patienten, deren Milz zu Baseline vergrößert war: Splenomegalie-Ansprechen
    - Bei Patienten, deren Leber zu Baseline vergrößert war: Hepatomegalie-Ansprechen
    - Eine 50%-ige Verringerung der Knochenmarksinfiltration oder der B-lymphoiden Tumorknoten gegenüber Baseline
- Keine Verschlechterung von Leber oder Milz betreffenden Krankheitsanzeichen oder Index-/Non-Index-Krankheitsanzeichen, die die Kriterien für eine Progression erfüllen

- Erfüllung von ≥1 Kriterium bezüglich des peripheren Bluts:
  - Neutrophilenzahl >1,5·10^9/L oder eine ≥50% Zunahme der Neutrophilenzahl gegenüber Baseline ohne Bedarf exogener Wachstumsfaktoren
  - Blutplättchenzahl ≥100·10^9/L oder eine ≥50% Zunahme der Blutplättchenzahl gegenüber Baseline ohne Bedarf exogener Wachstumsfaktoren
  - Hämoglobin ≥110 g/L (11,0 g/dL) oder eine ≥50% Zunahme des Hämoglobins gegenüber Baseline ohne Transfusion roter Blutkörperchen oder Bedarf exogener Wachstumsfaktoren

Stabile Erkrankung (SD)

Für eine stabile Erkrankung müssen alle der folgenden Kriterien erfüllt sein:

- Keine neuen Krankheitsanzeichen
- Weder ausreichender Tumorschwund gegenüber Baseline, um eine Klassifikation als PR zu rechtfertigen, noch genügend Evidenz für ein Tumorwachstum, um eine Klassifikation als PD zu rechtfertigen

Progression / Progrediente Erkrankung (PD)

Erfüllung eines einzigen der folgenden Kriterien bedingt eine Progression:

- Neue Krankheitsanzeichen:
  - Neuer Lymphknoten >1,5 cm im LD und >1,0 cm im LPD
  - Neue oder wieder auftretende Splenomegalie mit einer LVD von 14 cm
  - Neue oder wieder auftretende Hepatomegalie mit einer LVD von 20 cm
  - Eindeutiges Wiederauftreten einer extranodalen Läsion, die bereits vollständig zurückgegangen war
  - Neue, eindeutige extranodale Läsion (unabhängig von der Größe)
  - Neue Non-Index-Krankheitsanzeichen (z. B. Ergüsse, Aszites oder CLL-bedingte Organabnormalitäten); (Isolierte neue Ergüsse, Aszites oder Knochenläsionen allein genügen nicht als Evidenz einer Progression, solange sie nicht histologisch bestätigt sind. Daher sollte keine Progression ausgewiesen werden, wenn es sich dabei um die einzige Manifestation einer neuen Läsion handelt.)
- Anzeichen einer Verschlechterung des Zustands von Index-Läsionen, Milz, Leber oder Non-Index-Läsionen:
  - Vergrößerung der SPD der Index-Läsionen um ≥50% gegenüber dem Nadir
  - Vergrößerung des LD einer individuellen extranodalen Masse, die >1,5 cm im LD und >1,0 cm LPD maß, um ≥50% gegenüber dem Nadir
  - Splenomegalie-Progression
  - Hepatomegalie-Progression
  - Eindeutige Zunahme in der Größe von Non-Index-Krankheitsanzeichen (z. B. Ergüsse, Aszites oder CLL-bedingte Organabnormalitäten)
  - Durch Biopsie bestätigter Übergang zu einer aggressiveren Krankheitsform (z. B. Richter Syndrom) (In Studie GS-US-312-0119 konnte die Bestätigung auch durch eine Zytologie erfolgen)
- Abnahme der Blutplättchenzahl oder des Hämoglobinwerts, welche auf die CLL zurückgeführt werden konnte und nicht einem Autoimmunphänomen verschuldet war, mit Bestätigung durch eine Knochenmarksbiopsie, die eine Infiltration der klonalen CLL-Zellen zeigte
  - Bei einer Blutplättchenzahl von <100·10^9/L: Rückgang der Blutplättchenzahl um >50% gegenüber dem höchsten Wert innerhalb der Studie
  - Bei einem Hämoglobinwert <110 g/L (11,0 g/dL): Rückgang des Hämoglobinwerts um >20 g/L (2 g/dL) gegenüber dem höchsten Wert innerhalb der Studie

Bei Unsicherheit, ob wirklich eine Progression eingetreten war, konnte der Patient vorläufig weiter die Behandlung erhalten, bis das IRC die Progression bestätigte. Eine Verschlechterung von Symptomen, die den Allgemeinzustand betreffen, wurde, soweit keine objektive Evidenz der Verschlechterung der CLL vorlag, nicht als endgültige Progression betrachtet. Falls sich zu einem späteren Zeitpunkt eine vermutete Progression

bestätigte, wurde das Datum der Progression rückdatiert. *Nicht bewertbar (NE)* Sofern keine Anzeichen auf eine Progression vorlagen, bedingten folgende Kriterien die Klassifikation als „nicht bewertbar“: - Das Fehlen adäquater bildgebender Evidenz - Das Fehlen von Bildern der Leber und der Milz *Keine Erkrankung (ND)* Sofern keine Anzeichen auf eine Progression vorlagen, bedingte die Erfüllung der folgenden Kriterien eine Klassifikation als ND: - Keine Index-Krankheitsanzeichen sowohl zu Baseline als auch während der Behandlung - Keine Non-Index-Krankheitsanzeichen sowohl zu Baseline als auch während der Behandlung - Keine Vergrößerung der Leber oder der Milz sowohl zu Baseline als auch während der Behandlung Keine abnormalen Werte im peripheren Blut und keine Hinweise auf die CLL im Knochenmark (falls untersucht), sowohl zu Baseline als auch während der Behandlung
a: Das Kriterium, dass das Ansprechen mindestens acht Wochen beibehalten werden muss, bedeutet, dass das Ansprechen an zwei aufeinanderfolgenden Visiten bestätigt werden musste. Diese Vorgabe bestand in Studie GS-US-312-0116 noch nicht, wurde jedoch aufgrund einer Rückmeldung von der FDA in Studie GS-US-312-0119 ergänzt.

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

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

Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials der ORR 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**
GS-US-312-0116	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
GS-US-312-0117	NA	nur während der doppelt-verblindeten Phase	nein	ja	ja	NA
GS-US-312-0119	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
NA: Not applicable (Nicht zutreffend)						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

GS-US-312-0116 und GS-US-312-0119

Die ORR wurde in beiden Studien durch ein IRC nach den IWCLL-Kriterien beurteilt. Das IRC war bezüglich der Behandlungsgruppe der Patienten verblindet. Bei der Auswertung wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt; alle randomisierten Patienten wurden berücksichtigt. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte gemäß dem vorab erstellten Analyseplan. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte, existieren nicht und es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Endpunkt ORR weist daher sowohl in Studie GS-US-312-0116 als auch in Studie GS-US-312-0119 ein niedriges Verzerrungspotential auf.

GS-US-312-0117

In Studie GS-US-312-0117 erhalten alle Patienten eine Therapie mit Idelalisib. Die Studie kann daher nicht mehr herangezogen werden, um der ursprünglichen Fragestellung (im Sinne eines Vergleichs zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der Kontrolltherapie) beizukommen. Die Studie wird daher nur unterstützend, zusätzlich zu den Analysen der Studie GS-US-312-0116, dargestellt. Vor diesem Hintergrund wird – wie bereits auf Studienebene – von einer Bewertung des Verzerrungspotentials auf Endpunkebene abgesehen.

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 4-24: Ergebnisse zur ORR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Gruppe	**N**	**n**	**% [95%-KI]**	**Behandlungseffekt (Verumarm vs. Kontrollarm)**		
					adj. OR [a] [95%-KI] p-Wert	**RR [b] [95%-KI]**	**RD [b] [95%-KI]**
Fragestellung 1a: Patienten mit r/r CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist							
Studie GS-US-312-0119 (Teilpopulation der Chemotherapie-geeigneten Patienten)							
	Aktuelle Analyse (Datenschnitt: 1. September 2015)						
	Ide+Ofa	75	62	82,7 [72,2;90,4]	16,18 [4,90;53,5] <0,001 [b]	3,14 [1,83;5,40]	0,56 [0,40;0,73]
	Ofa	38	10	26,3 [13,4;43,1]			
Fragestellung 1b: Patienten mit r/r CLL, für die eine Chemotherapie *nicht* angezeigt ist							
Studie GS-US-312-0116							
	Zweite Interimanalyse (Letzter verblindeter Datenschnitt: 9. Oktober 2013)						
	Ide+R	110	82	74,5 [65,4;82,4]	17,28 8,66;34,46] $6{,}3 \cdot 10^{-19}$	5,13 [3,22;8,17]	0,60 [0,50;0,70]
	Pbo+R	110	16	14,5 [8,5;22,5]			
	Analyse aus dem finalen CSR (Letzte Patientenbeobachtung: 20. April 2014)						
	Ide+R	110	92	83,6 [75,4;90,0]	27,76 [13,40;57,49] $1{,}3 \cdot 10^{-23}$	5,41 [3,47;8,44]	0,68 [0,59;0,78]
	Pbo+R	110	17	15,5 [9,3;23,6]			
Studie GS-US-312-0117							
	Aktuelle Interimanalyse (Datenschnitt: 18. September 2015)						
	116: Ide+R (PD/o.PD) 117: Ide	110	94	85,5 [77,5;91,5]	NA	NA	NA
	116: Pbo+R (PD) 117: Ide	42	20	47,6 [32,0;63,6]			
	116: Pbo+R (o.PD) 117: Ide	44	30	68,2 [52,4;81,4]			

adj. OR: adjustiertes Odds Ratio; Ide: Idelalisib; KI: Konfidenzintervall; N: Zahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ansprechen; NA: Not applicable (Nicht zutreffend); Ofa: Ofatumumab; o.PD: ohne Progress; ORR: Overall Response Rate (Gesamtansprechrate); Pbo: Placebo; PD: Progress; R: Rituximab; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; r/r: rezidivierend/refraktär; 116: Studie GS-US-312-0116; 117: Studie GS-US-312-0117

a: OR, 95%-KI und p-Wert mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Chi-Quadrat-Test mit Adjustierung für die Stratifikationsfaktoren (GS-US-312-0116: 17p-Deletion/TP53-Mutation und IGHV-Mutation; GS-US-312-0119: 17p-Deletion/TP53-Mutation, IGHV-Mutation und Krankheitsstatus) berechnet.

b: p-Wert stammt aus eigener Berechnungen mittels Normal-Approximation (ohne Stratifizierung)

Fragestellung 1a

In der Chemotherapie-geeigneten Teilpopulation der Studie GS-US-312-0119 erreichten im Verumarm 82,7% der Patienten ein Ansprechen und im Kontrollarm 26,3%. Damit war das

Gesamtansprechen ORR unter Idelalisib+Ofatumumab signifikant höher als unter der Ofatumumab Monotherapie (adj OR: 16,18 [4,90;53,5]; p<0,001).

Fragestellung 1b

In Studie GS-US-312-0116 zeigte sich bei Patienten im Verumarm eine statistisch signifikant höhere ORR als bei Patienten im Kontrollarm (adj. OR [95%-KI]: 17,28 [8,66;34,46]; $p=6{,}3\cdot10^{-19}$). Es erreichten 74,5% der Patienten im Verumarm ein Ansprechen; dem gegenüber stehen 14,5% im Kontrollarm. Die Ergebnisse der finalen Analyse der GS-US-312-0116 Studie sind dazu weitgehend konsistent.

Die zur Verfügung stehende Interimanalyse der Extensionsstudie GS-US-312-0117 deutet darauf hin, dass die Patienten des ursprünglichen Kontrollarms von ihrem Therapiewechsel profitierten, da sich unter ihnen die Zahl derer mit Remission merkbar erhöhte. So erreichten 47,6% der Patienten der Kontrollgruppe, die nach einem vorherigen Progress in die Extensionsstudie gewechselt waren, ein Ansprechen. Bei den Patienten der Kontrollgruppe, die ohne vorherigen Progress nach dem frühzeitigem Stopp der Studie GS-US-312-0116 in die Studie GS-US-312-0117 eingeschlossen wurden, erreichten 68,2% der Patienten ein Ansprechen.

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.

Da in jeder der im vorliegenden Dossier für die Nutzenbewertung erörterten Fragestellungen genau eine klinische Studie herangezogen wird, wurden keine Meta-Analysen durchgeführt. Eine allgemeine Erörterung zur Übertragung der Studiengegebenheiten auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

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

4.3.1.3.1.3 Zeit bis zum Ansprechen (TTR) – 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 4-25: Operationalisierung der TTR

Studie	Operationalisierung
GS-US-312-0116	Die TTR ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten (partiellen oder kompletten) Ansprechen. Das Ansprechen wurde durch das IRC anhand festgelegter Kriterien bestimmt. Die Kriterien für ein Ansprechen wurden bereits im Rahmen der Operationalisierung des Endpunkts ORR (siehe Tabelle 4-22) beschrieben. Die Analyse erfolgte anhand deskriptiver Statistiken; ein Behandlungseffekt wurde nicht errechnet. Analysiert wurden alle randomisierten Patienten (ITT-Population), die ein Ansprechen zeigten.
GS-US-312-0117	Die TTR ist definiert als die Zeit von der Randomisierung in Studie GS-US-312-0116 bzw. der ersten Behandlung mit Idelalisib im Rahmen der Studie GS-US-312-0117 bis zum ersten (partiellen oder kompletten) Ansprechen. Für Patienten aus dem Verumarm der Studie GS-US-312-0116, die ohne vorherigen Progress in die Studie GS-US-312-0117 wechselten, war der Ausgangszeitpunkt der TTR die Randomisierung in Studie GS-US-312-0116. Für die anderen Patienten war der Ausgangszeitpunkt das Datum der ersten Behandlung mit Idelalisib im Rahmen der Studie GS-US-312-0117. Bewertung des Ansprechens und die Analyse der TTR erfolgten analog zu Studie GS-US-312-0116. Analysiert wurden alle Patienten, die in Studie GS-US-312-0116 oder GS-US-312-0117 mindestens eine Dosis Idelalisib erhalten hatten und ein Ansprechen zeigten.
GS-US-312-0119	Analog zu Studie GS-US-312-0116

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 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials der TTR 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**
GS-US-312-0116	niedrig	ja	nein [a]	ja	ja	niedrig
GS-US-312-0117	NA	nur während der doppelt-verblindeten Phase	nein [a]	ja	ja	NA
GS-US-312-0119	niedrig	ja	nein [a]	ja	ja	niedrig

NA: Not applicable (Nicht zutreffend)
a: Die Analyse der Zeit bis zum Ansprechen berücksichtigt nur Patienten, die ein Ansprechen zeigten.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

GS-US-312-0116 und GS-US-312-0119

Die Auswertung der TTR erfolgte zusätzlich zur Analyse der ORR und ermöglicht eine umfassendere Bewertung des Ansprechens in den beiden Studienarmen. Eingeschlossen in die Analyse wurden nur Patienten, die auch ein Ansprechen zeigten. Hiermit liegt zwar eine Verletzung des ITT-Prinzips vor, jedoch ergäbe sich ein Potential zur Verzerrung nur, wenn der Endpunkt TTR losgelöst von der Ansprecherrate berichtet würde. Daher ist trotz der Verletzung des ITT-Prinzips nicht von einem hohen Verzerrungspotential auszugehen.

GS-US-312-0117

In Studie GS-US-312-0117 erhalten alle Patienten eine Therapie mit Idelalisib. Die Studie kann daher nicht mehr herangezogen werden, um der ursprünglichen Fragestellung (im Sinne eines Vergleichs zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der Kontrolltherapie) beizukommen. Die Studie wird daher nur unterstützend, zusätzlich zu den Analysen der Studie GS-US-312-0116, dargestellt. Vor diesem Hintergrund wird – wie bereits auf Studienebene – von einer Bewertung des Verzerrungspotentials auf Endpunkebene abgesehen.

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 4-27: Ergebnisse zur TTR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Gruppe	N [a]	Mediane TTR (Monate)	Behandlungseffekt (Verumarm vs. Kontrollarm)
Fragestellung 1a: Patienten mit r/r CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist			
Studie GS-US-312-0119 (Teilpopulation der Chemotherapie-geeigneten Patienten)			
Aktuelle Analyse (Datenschnitt: 1. September 2015)			
Ide+Ofa	62	1,7	NA
Ofa	10	1,7	
Fragestellung 1b: Patienten mit r/r CLL, für die eine Chemotherapie *nicht* angezeigt ist			
Studie GS-US-312-0116			
Zweite Interimanalyse (Letzter verblindeter Datenschnitt: 9. Oktober 2013)			
Ide+R	82	2,7	NA
Pbo+R	16	3,6	
Analyse aus dem finalen CSR (Letzte Patientenbeobachtung: 20. April 2014)			
Ide+R	92	2,1	NA
Pbo+R	17	2,8	
Studie GS-US-312-0117			
Aktuelle Interimanalyse (Datenschnitt: 18. September 2015)			
116: Ide+R (PD/o.PD) 117: Ide	94	2,1	NA
116: Pbo+R (PD) 117: Ide	20	3,6	
116: Pbo+R (o.PD) 117: Ide	30	2,8	

Ide: Idelalisib; KI: Konfidenzintervall; N: Zahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten; NA: Not applicable (Nicht zutreffend); Ofa: Ofatumumab; o.PD: ohne Progress; Pbo: Placebo; PD: Progress; R: Rituximab;
r/r: rezidivierend/refraktär; TTR: Time to response (Zeit bis zum Ansprechen); 116: Studie GS-US-312-0116; 117: Studie GS-US-312-0117

a: Analyse berücksichtigt nur Patienten, die ein Ansprechen zeigten

Fragestellung 1a

Bei der Chemotherapie-geeigneten Teilpopulation aus Studie GS-US-312-0119 betrug die mediane Zeit bis zum Ansprechen in beiden Studienarmen 1,7 Monate.

Fragestellung 1b

Auch bei den Patienten in Studie GS-US-312-0116 war die mediane Zeit bis zum Ansprechen mit 2,7 Monaten im Verumarm und 3,6 Monaten im Kontrollarm in beiden Studienarmen ähnlich.

Abbildung 15: Fragestellung 1a - Grafische Darstellung der TTR basierend auf der aktuellen Analyse der Studie GS-US-312-0119 (Teilpopulation der Patienten, für die eine Chemotherapie angezeigt ist) (Datenschnitt: 1. September 2015)

Abbildung 16: Fragestellung 1b - Grafische Darstellung der TTR aus der zweiten Interimanalyse der GS-US-312-0116 (Datenschnitt: 9. Oktober 2013)

Abbildung 17: Fragestellung 1b - Grafische Darstellung der TTR aus der aktuellen Interimanalyse der Studie GS-US-312-0117 (Datenschnitt: 18. September 2015)

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.

Da in jeder der im vorliegenden Dossier für die Nutzenbewertung erörterten Fragestellungen genau eine klinische Studie herangezogen wird, wurden keine Meta-Analysen durchgeführt. Eine allgemeine Erörterung zur Übertragung der Studiengegebenheiten auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

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

4.3.1.3.1.4 Dauer des Ansprechens (DOR) – 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 4-28: Operationalisierung der DOR

Studie	Operationalisierung
GS-US-312-0116	Die DOR ist definiert als die Zeit von der ersten Dokumentation eines Ansprechens (CR oder PR) bis zum früheren der beiden Ereignisse Progression und Tod, unabhängig von der Todesursache. Die Analyse erfolgte mittels Kaplan-Meier-Methode. Analysiert wurden alle randomisierten Patienten (ITT-Population), die ein Ansprechen zeigten. Daten von überlebenden Patienten ohne Progress wurden ab dem früheren von zwei Zeitpunkten zensiert: Entweder ab dem spätesten Zeitpunkt, zu dem ein PFS zuletzt dokumentiert wurde oder ab dem Zeitpunkt, zu dem eine andere gegen den Tumor gerichtete Therapie (d. h. nicht Studienmedikation) eingeleitet wurde. Dargestellt ist, soweit erreicht, die mediane DOR; ein Behandlungseffekt wird analog zu den Analysen im CSR nicht dargestellt.
GS-US-312-0117	Die DOR ist definiert als die Zeit von der ersten Dokumentation eines Ansprechens (CR oder PR) bis zum früheren der beiden Ereignisse Progression und Tod, unabhängig von der Todesursache. Bei Patienten aus dem Verumarm der Studie GS-US-312-0116, die ohne vorherigen Progress in die Studie GS-US-312-0117 wechselten, war der Ausgangzeitpunkt der Bewertung die Randomisierung in Studie GS-US-312-0116. Die anderen Patienten wurden ab dem Datum der ersten Behandlung mit Idelalisib im Rahmen der Studie GS-US-312-0117 berücksichtigt. Analysiert wurden alle Patienten, die in Studie GS-US-312-0116 oder GS-US-312-0117 mindestens eine Dosis Idelalisib erhalten hatten und ein Ansprechen zeigten.
GS-US-312-0119	Analog zu Studie GS-US-312-0116

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

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

Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials der DOR 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**
GS-US-312-0116	niedrig	ja	nein [a]	ja	ja	niedrig
GS-US-312-0117	NA	nur während der doppelt-verblindeten Phase	nein [a]	ja	ja	NA
GS-US-312-0119	niedrig	ja	nein [a]	ja	ja	niedrig

NA: Not applicable (Nicht zutreffend)
a: Die Analyse der Dauer des Ansprechens berücksichtigt nur Patienten, die ein Ansprechen erreichten.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

GS-US-312-0116 und GS-US-312-0119

Die Auswertung der DOR erfolgte zusätzlich zur Analyse der ORR und ermöglicht eine umfassendere Bewertung des Ansprechens in den beiden Studienarmen. Eingeschlossen in die Analyse wurden nur Patienten, die auch ein Ansprechen zeigten. Hiermit liegt zwar eine Verletzung des ITT-Prinzips vor, jedoch ergäbe sich ein Potential zur Verzerrung nur, wenn der Endpunkt DOR losgelöst von der Ansprecherrate berichtet würde. Daher ist trotz der Verletzung des ITT-Prinzips nicht von einem hohen Verzerrungspotential auszugehen.

GS-US-312-0117

In Studie GS-US-312-0117 erhalten alle Patienten eine Therapie mit Idelalisib. Die Studie kann daher nicht mehr herangezogen werden, um der ursprünglichen Fragestellung (im Sinne eines Vergleichs zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der Kontrolltherapie) beizukommen. Die Studie wird daher nur unterstützend, zusätzlich zu den Analysen der Studie GS-US-312-0116, dargestellt. Vor diesem Hintergrund wird – wie bereits auf Studienebene – von einer Bewertung des Verzerrungspotentials auf Endpunkebene abgesehen.

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 4-30: Ergebnisse zur DOR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Gruppe	N[a]	Mediane DOR [95%-KI] (Monate)	Behandlungseffekt (Verumarm vs. Kontrollarm)
Fragestellung 1a: Patienten mit r/r CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist			
Studie GS-US-312-0119 (Teilpopulation der Chemotherapie-geeigneten Patienten)			
Aktuelle Analyse (Datenschnitt: 1. September 2015)			
Ide+Ofa	62	20,0 [14,8;NR]	NA
Ofa	10	7,6 [5,4;15,0]	
Fragestellung 1b: Patienten mit r/r CLL, für die eine Chemotherapie *nicht* angezeigt ist			
Studie GS-US-312-0116			
Zweite Interimanalyse (Letzter verblindeter Datenschnitt: 9. Oktober 2013)			
Ide+R	82	NR [10,4;NR]	NA
Pbo+R	16	5,6 [2,8;6,4]	
Analyse aus dem finalen CSR (Letzte Patientenbeobachtung: 20. April 2014)			
Ide+R	92	NR [12,0;NR]	NA
Pbo+R	17	6,2 [2,8;6,5]	
Studie GS-US-312-0117			
Aktuelle Interimanalyse (Datenschnitt: 18. September 2015)			
116: Ide+R (PD/o.PD) 117: Ide	94	20,1 [16,1;26,0]	NA
116: Pbo+R (PD) 117: Ide	20	11,0 [3,3;NR]	
116: Pbo+R (o.PD) 117: Ide	30	17,6 [13,2;NR]	

DOR: Duration of response (Dauer des Ansprechens); Ide: Idelalisib; KI: Konfidenzintervall; N: Zahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten; NA: Not applicable (Nicht zutreffend); NR: Not reached (Nicht erreicht); Ofa: Ofatumumab; o.PD: ohne Progress; Pbo: Placebo; PD: Progress; R: Rituximab; r/r: rezidivierend/refraktär; 116: Studie GS-US-312-0116; 117: Studie GS-US-312-0117

a: Analyse berücksichtigt nur Patienten, die ein Ansprechen zeigten

Fragestellung 1a

Bei den Chemotherapie-geeigneten Patienten der Studie GS-US-312-0119 dauerte das Ansprechen im Median 20 Monate an (95%-KI: [14,8;NR]). Im Kontrollarm endete das Ansprechen dagegen im Median nach 7,6 Monaten (95%-KI: [5,4;15,0]).

Fragestellung 1b

In Studie GS-US-312-0116 war die mediane DOR weder bei der zweiten Interimanalyse noch bei der finalen Analyse erreicht worden. Im Kontrollarm wurde die mediane Dauer des Ansprechens dagegen auf 5,6 (95%-KI: [2,8;6,4]) bzw. 6,2 (95%-KI: [2,8;6,5]) Monate geschätzt.

Bei der Interimanalyse der Studie GS-US-312-0117 konnte mit 20,1 (95%-KI: [16,1;26,0]) Monaten schließlich auch die mediane Dauer des Ansprechens der Patienten aus dem ursprünglichen Verumarm bestimmt werden.

Abbildung 18: Fragestellung 1a - Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt DOR basierend auf der aktuellen Analyse der Studie GS-US-312-0119 (Teilpopulation der Patienten, für die eine Chemotherapie angezeigt ist) (Datenschnitt: 1. September 2015)

Abbildung 19: Fragestellung 1b - Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt DOR aus der zweiten Interimanalyse der Studie GS-US-312-0116 (Datenschnitt: 9. Oktober 2013)

Abbildung 20: Fragestellung 1b - Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt DOR aus der aktuellen Interimanalyse der Studie GS-US-312-0117 (Datenschnitt: 18. September 2015)

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.

Da in jeder der im vorliegenden Dossier für die Nutzenbewertung erörterten Fragestellungen genau eine klinische Studie herangezogen wird, wurden keine Meta-Analysen durchgeführt. Eine allgemeine Erörterung zur Übertragung der Studiengegebenheiten auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

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

4.3.1.3.1.5 Progressionsfreies Überleben (PFS) – 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 4-31: Operationalisierung des PFS

Studie	Operationalisierung
GS-US-312-0116	Das PFS ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum früheren der beiden Ereignisse Progression und Tod, unabhängig von der Todesursache. Progresse wurden durch das IRC anhand fester Kriterien bestimmt. Die Kriterien für eine Progression wurden bereits im Rahmen der Operationalisierung des Endpunkts ORR (siehe Tabelle 4-22) beschrieben. Daten von Patienten, die vor einem Progress oder ihrem Tod bei ≥2 aufeinanderfolgenden Tumoruntersuchungen fehlten, wurden ab dem spätesten Zeitpunkt zensiert, zu dem ihre Progressionsfreiheit zuletzt bestätigt worden war. Die Analyse erfolge mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode. Der Vergleich der Behandlungsarme wurde mit einem stratifizierten Log-Rank-Test durchgeführt und bezüglich der Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung adjustiert. Wenn erreicht, so wurden auf der Basis von Kaplan-Meier-Analysen mediane Überlebenszeiten für beide Behandlungsarme angegeben. Behandlungseffekte wurde anhand des HR und des entsprechenden 95%-KI beurteilt. Die Berechnung erfolgte durch eine Cox-Regression. Daten von überlebenden Patienten ohne Progress wurden ab dem früheren von zwei Zeitpunkten zensiert: Entweder ab dem spätesten Zeitpunkt, zu dem ein PFS zuletzt dokumentiert worden war oder ab dem Zeitpunkt, zu dem eine andere gegen den Tumor gerichtete Therapie eingeleitet wurde. Analysiert wurden alle randomisierten Patienten (ITT-Analyse).
GS-US-312-0117	Das PFS ist definiert als die Zeit von der Randomisierung in Studie GS-US-312-0116 bzw. der ersten Behandlung mit Idelalisib im Rahmen der Studie GS-US-312-0117 bis zum früheren der beiden Ereignisse Progression und Tod, unabhängig von der Todesursache. Für Patienten aus dem Verumarm der Studie GS-US-312-0116, die ohne vorherigen Progress in die Studie GS-US-312-0117 wechselten, war der Ausgangszeitpunkt des PFS die Randomisierung in Studie GS-US-312-0116. Für die anderen Patienten war der Ausgangszeitpunkt das Datum der ersten Behandlung mit Idelalisib im Rahmen der Studie GS-US-312-0117. Bewertung des Ansprechens und die Analyse der PFS erfolgten analog zu Studie GS-US-312-0116, jedoch wurden keine Effektschätzer berechnet. Analysiert wurden alle Patienten, die in Studie GS-US-312-0116 oder GS-US-312-0117 mindestens eine Dosis Idelalisib erhalten hatten.
GS-US-312-0119	Analog zu Studie GS-US-312-0116

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 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials des PFS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
GS-US-312-0116	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
GS-US-312-0117	NA	nur während der doppelt-verblindeten Phase	NA	ja	ja	NA
GS-US-312-0119	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
NA: Not applicable (Nicht zutreffend) a: Die Analyse der Dauer des Ansprechens berücksichtigt nur Patienten, die ein Ansprechen erreichten.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

GS-US-312-0116 und GS-US-312-0119

Der Endpunkt PFS wurde in beiden Studien anhand der IWCLL-Kriterien durch ein verblindetes IRC bewertet. Es gibt keine Hinweise auf irgendwelche verzerrenden Aspekte. Das Verzerrungspotential ist daher für beide Studien als gering zu bewerten.

GS-US-312-0117

In Studie GS-US-312-0117 erhalten alle Patienten eine Therapie mit Idelalisib. Die Studie kann daher nicht mehr herangezogen werden, um der ursprünglichen Fragestellung (im Sinne eines Vergleichs zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der Kontrolltherapie) beizukommen. Die Studie wird daher nur unterstützend, zusätzlich zu den Analysen der Studie GS-US-312-0116, dargestellt. Vor diesem Hintergrund wird – wie bereits auf Studienebene – von einer Bewertung des Verzerrungspotentials auf Endpunkebene abgesehen.

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 4-33: Ergebnisse zum PFS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Gruppe	N	n (%)	Median [95%-KI] (Monate)	Behandlungseffekt (Verumarm vs. Kontrollarm)	
				adj. HR [95%-KI] [a]	p-Wert [b]
Fragestellung 1a: Patienten mit r/r CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist					
Studie GS-US-312-0119 (Teilpopulation der Chemotherapie-geeigneten Patienten)					
Aktuelle Analyse (Datenschnitt: 1. September 2015)					
Ide+Ofa	75	36 (48,0)	21,6 [15,9;24,9]	0,18 [0,10;0,30]	$1{,}4 \cdot 10^{-9}$
Ofa	38	29 (76,3)	8,1 [5,7;8,5]		
Fragestellung 1b: Patienten mit r/r CLL, für die eine Chemotherapie *nicht* angezeigt ist					
Studie GS-US-312-0116					
Zweite Interimanalyse (Letzter verblindeter Datenschnitt: 9. Oktober 2013)					
Ide+R	110	16 (14,5)	NR [10,7;NR]	0,18 [0,10;0,32]	$6{,}0 \cdot 10^{-11}$
Pbo+R	110	59 (53,6)	5,5 [3,8;7,1]		
Analyse aus dem finalen CSR (Letzte Patientenbeobachtung: 20. April 2014)					
Ide+R	110	25 (22,7)	19,4 [12,3;NR]	0,15 [0,09;0,24]	$1{,}6 \cdot 10^{-16}$
Pbo+R	110	70 (63,6)	6,5 [4,0;7,3]		
Studie GS-US-312-0117					
Aktuelle Interimanalyse (Datenschnitt: 18. September 2015)					
116: Ide+R (PD/o.PD) 117: Ide	110	57 (51,8)	19,9 [16,8;24,9]	NA	NA
116: Pbo+R (PD) 117: Ide	42	30 (71,4)	6,9 [4,1;12,5]		
116: Pbo+R (o.PD) 117: Ide	44	22 (50,0)	19,0 [8,8;NR]		

adj. HR: adjustiertes Hazard Ratio; Ide: Idelalisib; KI: Konfidenzintervall; N: Zahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis (Progress oder Tod); NA: Not applicable (Nicht zutreffend); NR: Not reached (Nicht erreicht); Ofa: Ofatumumab; o.PD: ohne Progress; Pbo: Placebo; PD: Progress; PFS: Progression-free survival (Progressionsfreies Überleben); R: Rituximab; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; 116: Studie GS-US-312-0116; 117: Studie GS-US-312-0117

a: Hazard Ratio aus Cox-Regression mit Adjustierung für die Stratifikationsfaktoren (GS-US-312-0116: 17p-Deletion/TP53-Mutation und IGHV-Mutation; GS-US-312-0119: 17p-Deletion/TP53-Mutation, IGHV-Mutation und Krankheitsstatus)

b: p-Wert aus Log-Rank-Test mit Adjustierung für die Stratifikationsfaktoren (GS-US-312-0116: 17p-Deletion/TP53-Mutation und IGHV-Mutation; GS-US-312-0119: 17p-Deletion/TP53-Mutatio, IGHV-Mutation und Krankheitsstatus)

Fragestellung 1a

In der Studie GS-US-312-0119 zeigte sich für Chemotherapie-geeignete Patienten ein hochsignifikanter Vorteil für die Therapie mit Idelalisib in Kombination mit Ofatumumab (adj. HR [95%-KI]: 0,18 [0,10;0,30]; $p=1{,}4 \cdot 10^{-9}$). Das Risiko eines PFS-Ereignisses (Progression oder Tod) war bei Patienten im Verumarm 82% geringer als bei Patienten im Kontrollarm. Im Verumarm wurde die mediane Dauer des progressionsfreien Überlebens auf

21,6 Monate geschätzt (95%-KI: [15,9;24,9]), im Kontrollarm auf 8,1 Monate (95%-KI: [5,7;8,5]).

Fragestellung1b

In der Studie GS-US-312-0116 war das mittels Cox-Regression berechnete Risiko eines PFS-Ereignisses (Progression oder Tod) bei Patienten im Verumarm 82% geringer als bei Patienten im Kontrollarm (adj. HR [95%-KI]: 0,18 [0,10;0,32]; $p=6{,}0\cdot10^{-11}$); dieser Unterschied ist statistisch hochsignifikant. Im Kontrollarm betrug das mediane PFS 5,5 Monate (95%-KI: [3,8;7,1]). Im Verumarm wurde das mediane Überleben nicht erreicht (95%-KI: [10,7;NR]).

Bei der Interimanalyse der Studie GS-US-312-0117 konnte die mediane Dauer des progressionsfreien Überlebens der Patienten aus dem ursprünglichen Verumarm schließlich auf 19,9 Monate (95%-KI: [16,8;24,9]) geschätzt werden.

Abbildung 21: Fragestellung 1a - Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt PFS basierend auf der aktuellen Analyse der Studie GS-US-312-0119 (Teilpopulation der Patienten, für die eine Chemotherapie angezeigt ist) (Datenschnitt: 1. September 2015)

Abbildung 22: Fragestellung 1b - Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt PFS aus der zweiten Interimanalyse der Studie GS-US-312-0116 (Datenschnitt: 9. Oktober 2013)

Abbildung 23: Fragestellung 1b - Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt PFS aus der aktuellen Interimanalyse der Studie GS-US-312-0117 (Datenschnitt: 18. September 2015)

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.

Da in jeder der im vorliegenden Dossier für die Nutzenbewertung erörterten Fragestellungen genau eine klinische Studie herangezogen wird, wurden keine Meta-Analysen durchgeführt. Eine allgemeine Erörterung zur Übertragung der Studiengegebenheiten auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

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

4.3.1.3.1.6 Lymph node response rate (LNR) – 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 4-34: Operationalisierung der LNR

Studie	Operationalisierung
GS-US-312-0116	Die LNR ist definiert als der Anteil der Patienten, die eine ≥50% Reduktion der SPD erreichen. Die SPD, ein stetiges Maß, welches verwendet wird, um die Größe ausgewählter Index-Läsionen zu quantifizieren, wurde bereits im Rahmen der Operationalisierung der ORR (siehe Tabelle 4-22) definiert. Vereinfachend kann die SPD als Fläche der Index-Läsionen betrachtet werden. Als Index-Läsionen konnten in der vorliegenden Studie ausschließlich Lymphknoten ausgewählt werden. Die Analyse berücksichtigt nur Patienten mit ≥1 auswertbarer Baseline-SPD-Messung und ≥1 auswertbare Post-Baseline-SPD-Messung. Zur Beschreibung des Behandlungseffektes werden das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz verwendet. Beim Odds Ratio handelt es sich um den für die Stratifikationsfaktoren adjustierten Schätzer. Die anderen beiden Effektschätzer stammen aus eigener Berechnung und sind nicht adjustiert. Analysiert wurden alle randomisierten Patienten (ITT-Population) mit auswertbarer Baseline-SPD-Messung und mindestens einer auswertbaren Post-Baseline-SPD-Messung.
GS-US-312-0117	Die Operationalisierung des LNR erfolgte in Studie GS-US-312-0117 analog zu Studie GS-US-312-0116. Für Patienten aus dem Verumarm der Studie GS-US-312-0116, die ohne vorherigen Progress in die Studie GS-US-312-0117 wechselten, war als Baseline der Zeitpunkt der Randomisierung in Studie GS-US-312-0116 definiert. Für die anderen Patienten war der Zeitpunkt der ersten Behandlung mit Idelalisib im Rahmen der Studie GS-US-312-0117 als Baseline definiert. Analysiert wurden alle Patienten, die in Studie GS-US-312-0116 oder GS-US-312-0117 mindestens eine Dosis Idelalisib erhalten hatten und für die ≥1 Baseline-SPD-Messung und ≥1 Post-Baseline-SPD-Messung vorlag.
GS-US-312-0119	Analog zu Studie GS-US-312-0116

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 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials der LNR 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**
GS-US-312-0116	niedrig	ja	nein [a]	ja	ja	niedrig
GS-US-312-0117	NA	nur während der doppelt-verblindeten Phase	nein [a]	ja	ja	NA
GS-US-312-0119	niedrig	ja	nein [a]	ja	ja	niedrig

NA: Not applicable (Nicht zutreffend)
a: Es konnten nur Patienten mit ≥1 Baseline-SPD-Messung und ≥1 Post-Baseline-SPD-Messung ausgewertet werden.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

GS-US-312-0116 und GS-US-312-0119

Der Endpunkt LNR wurde in beiden Studien anhand der IWCLL-Kriterien durch ein verblindetes IRC erhoben. In die Analyse eingeschlossen werden, konnten nur Patienten mit mindestens einer Baseline-Bewertung und mindestens einer Post-Baseline-Bewertung der SPD. Somit liegt – zumindest theoretisch – eine Verletzung des ITT-Prinzips vor. Allerdings ist die Zahl der dadurch verlorengegangenen Patienten gering (GS-US-312-0116: im Verumarm acht Patienten, im Kontrollarm neun Patienten; Chemotherapie-geeignete Teilpopulation der Studie GS-US-312-0119: im Verumarm drei Patienten, im Kontrollarm ein Patient). Da ansonsten in keiner der beiden Studien verzerrende Aspekte vorliegen, ist das Verzerrungspotential für beide Studien als niedrig zu bewerten.

GS-US-312-0117

In Studie GS-US-312-0117 erhalten alle Patienten eine Therapie mit Idelalisib. Die Studie kann daher nicht mehr herangezogen werden, um der ursprünglichen Fragestellung (im Sinne eines Vergleichs zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der Kontrolltherapie) beizukommen. Die Studie wird daher nur unterstützend, zusätzlich zu den Analysen der Studie GS-US-312-0116, dargestellt. Vor diesem Hintergrund wird – wie bereits auf Studienebene – von einer Bewertung des Verzerrungspotentials auf Endpunkebene abgesehen.

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 4-36: Ergebnisse zur LNR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Gruppe	N [a]	n	% [95%-KI]	Behandlungseffekt (Verumarm vs. Kontrollarm)		
				OR [b] [95%-KI] p-Wert	RR [c] [95%-KI]	RD [c] [95%-KI]
Fragestellung 1a: Patienten mit r/r CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist						
Studie GS-US-312-0119 (Teilpopulation der Chemotherapie-geeigneten Patienten)						
Aktuelle Analyse (Datenschnitt: 1. September 2015)						
Ide+Ofa	72	68	94,4 [86,4;98,5]	109,32 [21,54;554,8] $8{,}1 \cdot 10^{-17}$	17,47 [4,53; 67,34]	0,89 [0,80; 0,98]
Ofa	37	2	5,4 [0,7;18,2]			
Fragestellung 1b: Patienten mit r/r CLL, für die eine Chemotherapie *nicht* angezeigt ist						
Studie GS-US-312-0116						
Zweite Interimanalyse (Letzter verblindeter Datenschnitt: 9. Oktober 2013)						
Ide+R	102	94	92,2 [85,1;96,6]	165,5 [52,17;524,98] $4{,}1 \cdot 10^{-34}$	15,51 [7,12;33,78]	0,86 [0,79;0,93]
Pbo+R	101	6	5,9 [2,2;12,5]			
Analyse aus dem finalen CSR (Letzte Patientenbeobachtung: 20. April 2014)						
Ide+R	106	102	96,2 [90,6;99,0]	225,83 [65,56;777,94] $8{,}5 \cdot 10^{-38}$	14,30 [6,98;29,27]	0,89 [0,83;0,96]
Pbo+R	104	7	6,7 [2,7;13,4]			
Studie GS-US-312-0117						
Aktuelle Interimanalyse (Datenschnitt: 18. September 2015)						
116: Ide+R (PD/o.PD) 117: Ide	106	103	97,2 [92,0;99,4]	NA	NA	NA
116: Pbo+R (PD) 117: Ide	36	28	77,8 [60,8;89,9]			
116: Pbo+R (o.PD) 117: Ide	43	36	83,7 [69,3;93,2]			

adj. OR: adjustiertes Odds Ratio; Ide: Idelalisib; KI: Konfidenzintervall; LNR: Lymph Node Response rate (Anteil der Patienten mit einer ≥50% Reduktion der SPD); N: Zahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten; n: Anzahl der Patienten mit einem Ansprechen bzgl. der Lymphadenopathien (Lymph Node Response); NA: Not applicable (Nicht zutreffend); Ofa: Ofatumumab; o.PD: ohne Progress; Pbo: Placebo; PD: Progress; R: Rituximab; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; r/r: rezidivierend/refraktär; SPD: Sum of products of greatest perpendicular diameters (Summe der wechselseitig senkrechten Durchmesser der Index-Läsionen); 116: Studie GS-US-312-0116; 117: Studie GS-US-312-0117

a: Die Analyse berücksichtigt nur Patienten mit auswertbarer Baseline-SPD-Messung und mindestens einer auswertbaren Post-Baseline-SPD-Messung.

b: OR, 95%-KI und p-Wert mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Chi-Quadrat-Test mit Adjustierung für die Stratifikationsfaktoren (GS-US-312-0116: 17p-Deletion/TP53-Mutation und IGHV-Mutation; GS-US-312-0119: 17p-Deletion/TP53-Mutation, IGHV-Mutation und Krankheitsstatus) berechnet.

c: Eigene Berechnungen mittels Normal-Approximation (ohne Stratifizierung)

Fragestellung 1a

Für die Chemotherapie-geeigneten Patienten der Studie GS-US-312-0119 war die LNR im Verumarm statistisch signifikant höher als im Kontrollarm (adj. OR [95%-KI]: 109,32 [21,54;554,8]; $p=8{,}1\cdot10^{-17}$). Es erreichten 94,4% der Patienten im Verumarm und 5,4% der Patienten im Kontrollarm eine ≥50% Reduktion der SPD, d. h. ein Ansprechen bezüglich der Lymphadenopathien.

Fragestellung 1b

In Studie GS-US-312-0116 war die LNR im Verumarm ebenfalls statistisch signifikant höher als im Kontrollarm (adj. OR [95%-KI]: 165,5 [52,17;524,98]; $p=4{,}1\cdot10^{-34}$). Im Verumarm betrug der Anteil der Responder 92,2%, im Kontrollarm 5,9%. Der Responderanteil im Verumarm ist weitgehend konsistent mit der finalen Analyse der GS-US-312-0116 und der vorliegenden Interimanalyse der GS-US-312-0117.

Von den Patienten des ursprünglichen Kontrollarms erreichten bei der Interimanalyse der Extensionsstudie 77,8% der Patienten mit vorherigem Progress und 83,7% der Patienten ohne vorherigen Progress eine ≥50% Reduktion der SPD. Dies zeigt deutlich, dass auch diese Patienten – durch ihren Therapiewechsel – von der Kombinationsbehandlung mit Idelalisib plus Rituximab profitieren konnten.

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.

Da in jeder der im vorliegenden Dossier für die Nutzenbewertung erörterten Fragestellungen genau eine klinische Studie herangezogen wird, wurden keine Meta-Analysen durchgeführt. Eine allgemeine Erörterung zur Übertragung der Studiengegebenheiten auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

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

4.3.1.3.1.7 Lymphadenopathien als stetiges Merkmal (SPD) – 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 4-37: Operationalisierung der SPD

Studie	Operationalisierung
GS-US-312-0116	Die SPD ist ein stetiges Maß, welches verwendet wurde, um die Größe aller Index-Läsionen zu quantifizieren; sie wurde zu festgelegten Bewertungszeitpunkten während der Studie erhoben. Die Definition der SPD wurde bereits im Rahmen der Operationalisierung der ORR (Tabelle 4-22) erläutert. Vereinfachend kann die SPD als Fläche der Index-Läsionen betrachtet werden. Als Index-Läsionen konnten in der vorliegenden Studie ausschließlich Lymphknoten ausgewählt werden. Die Analyse basiert auf der besten prozentualen Änderung der SPD, d. h. die prozentuale Änderung von der Baseline-SPD zur niedrigsten SPD-Messung während der Studie; als Behandlungseffekt wurde die Mittelwertdifferenz sowie das zugehörige 95%-KI berechnet. Analysiert wurden alle randomisierten Patienten (ITT-Population) mit auswertbarer Baseline-SPD-Messung und mindestens einer auswertbaren Post-Baseline-SPD-Messung.
GS-US-312-0117	Die Operationalisierung der SPD erfolgte in Studie GS-US-312-0117 analog zu Studie GS-US-312-0116. Für Patienten aus dem Verumarm der Studie GS-US-312-0116, die ohne vorherigen Progress in die Studie GS-US-312-0117 wechselten, war als Baseline der Zeitpunkt der Randomisierung in Studie GS-US-312-0116 definiert. Für die anderen Patienten war der Zeitpunkt der ersten Behandlung mit Idelalisib im Rahmen der Studie GS-US-312-0117 als Baseline definiert. Analysiert wurden alle Patienten, die in Studie GS-US-312-0116 oder GS-US-312-0117 mindestens eine Dosis Idelalisib erhalten hatten und für die ≥1 Baseline-SPD-Messung und ≥1 Post-Baseline-SPD-Messung vorlag.
GS-US-312-0119	Analog zu Studie GS-US-312-0116

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

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

Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials der SPD 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**
GS-US-312-0116	niedrig	ja	nein [a]	ja	ja	niedrig
GS-US-312-0117	NA	nur während der doppelt-verblindeten Phase	nein [a]	ja	ja	NA
GS-US-312-0119	niedrig	ja	nein [a]	ja	ja	niedrig
a: Es konnten nur Patienten mit ≥1 Baseline-SPD-Messung und ≥1 Post-Baseline-SPD-Messung ausgewertet werden.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

GS-US-312-0116 und GS-US-312-0119

Der Endpunkt LNR wurde in beiden Studien anhand der IWCLL-Kriterien durch ein verblindetes IRC erhoben. In die Analyse eingeschlossen werden, konnten nur Patienten mit mindestens einer Baseline-Bewertung und mindestens einer Post-Baseline-Bewertung der SPD. Somit liegt – zumindest theoretisch – eine Verletzung des ITT-Prinzips vor. Allerdings ist die Zahl der dadurch verlorengegangenen Patienten gering (GS-US-312-0116: im Verumarm acht Patienten, im Kontrollarm neun Patienten; Chemotherapie-geeignete Teilpopulation der Studie GS-US-312-0116: im Verumarm drei Patienten, im Kontrollarm ein Patient). Da ansonsten in keiner der beiden Studien verzerrende Aspekte vorliegen, ist das Verzerrungspotential für beide Studien als niedrig zu bewerten.

GS-US-312-0117

In Studie GS-US-312-0117 erhalten alle Patienten eine Therapie mit Idelalisib. Die Studie kann daher nicht mehr herangezogen werden, um der ursprünglichen Fragestellung (im Sinne eines Vergleichs zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der Kontrolltherapie) beizukommen. Die Studie wird daher nur unterstützend, zusätzlich zu den Analysen der Studie GS-US-312-0116, dargestellt. Vor diesem Hintergrund wird – wie bereits auf Studienebene – von einer Bewertung des Verzerrungspotentials auf Endpunkebene abgesehen.

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 4-39: Ergebnisse zur SPD aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Gruppe	Baseline-Wert		Beste prozentuale Änderung [a]		Behandlungseffekt (Verumarm vs. Kontrollarm)
	N	Mittel (STD)	N [b]	Mittel (STD)	MWD [c] [95%-KI] p-Wert
Fragestellung 1a: Patienten mit r/r CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist					
Studie GS-US-312-0119 (Teilpopulation der Chemotherapie-geeigneten Patienten)					
Aktuelle Analyse (Datenschnitt: 1. September 2015)					
Ide+Ofa	75	5.946,8 (4490,23)	72	-74,0 (13,59)	-59,90 [-69,75;-50,05] <0,001
Ofa	38	8.074,2 (8.116,93)	37	-14,1 (28,99)	
Fragestellung 1b: Patienten mit r/r CLL, für die eine Chemotherapie *nicht* angezeigt ist					
Studie GS-US-312-0116					
Zweite Interimanalyse (Letzter verblindeter Datenschnitt: 9. Oktober 2013)					
Ide+R	110	7.443,6 (5.840,15)	102	-71,2 (12,86)	-64,20 [-70,30;-58,10] <0,001
Pbo+R	110	6.932,9 (6.065,30)	101	-7,0 (28,52)	
Analyse aus dem finalen CSR (Letzte Patientenbeobachtung: 20. April 2014)					
Ide+R	110	7.790,4 (6.183,72)	106	-74,6 (11,20)	-67,30 [-73,24;-61,36] <0,001
Pbo+R	110	6.744,8 (5.626,17)	104	-7,3 (28,82)	
Studie GS-US-312-0117					
Aktuelle Interimanalyse (Datenschnitt: 18. September 2015)					
116: Ide+R (PD/o.PD) 117: Ide	110	7.555,5 (5.947,69)	106	-77,1 (11,61)	NA
116: Pbo+R (PD) 117: Ide	42	11.276,6 (9.929,57)	36	-64,8 (21,49)	
116: Pbo+R (o.PD) 117: Ide	44	7.384,8 (7.221,71)	43	-68,2 (18,09)	

Ide: Idelalisib; KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Zahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten; Ofa: Ofatumumab; Pbo: Placebo; R: Rituximab; r/r: rezidivierend/refraktär; SPD: Sum of products of greatest perpendicular diameters (Summe der wechselseitig senkrechten Durchmesser der Index-Läsionen); STD: Standardabweichung

a: Beste prozentuale Änderung vom Baseline-Wert zum besten Wert innerhalb der Studie (eine negative Änderung bedeutet eine Verringerung der Lymphadenopathie)

b: Die Analyse berücksichtigt nur Patienten mit auswertbarer Baseline-SPD-Messung und mindestens einer auswertbaren Post-Baseline-SPD-Messung.

c: Eigene Berechnungen

Fragestellung 1a

Bei den Chemotherapie-geeigneten Patienten aus Studie GS-US-312-0119 zeigten die Patienten des Verumarms bei ihrer besten Messung im Mittel eine 74,0%-ige Verringerung ihrer SPD gegenüber ihrem jeweiligen Ausgangswert, die Patienten des Kontrollarms im Mittel eine 14,1%-ige Verringerung. Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen war statistisch hochsignifikant (p<0,001). Abbildung 24 zeigt die individuellen SPD-Änderungen der Patienten in beiden Studienarmen. Im Verumarm waren ausschließlich Verbesserungen in der SPD zu beobachten; im Kontrollarm bei einem Teil der Patienten eine Verschlechterung.

Fragestellung 1b

In der Studie GS-US-312-0116 erreichten die Patienten des Verumarms im Mittel eine 71,2%-ige Verringerung ihrer SPD gegenüber ihrem jeweiligen Ausgangswert, die Patienten des Kontrollarms im Mittel eine 7,0%-ige Verringerung. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch hochsignifikant (<0,001). Die Ergebnisse der finalen Analyse der Studie GS-US-312-0116 sind mit der zweiten Interimanalyse weitgehend übereinstimmend. Abbildung 25 zeigt die individuellen SPD-Änderungen der Patienten in beiden Studienarmen. Wie in Studie GS-US-312-0119 wurden auch hier bei den Patienten im Verumarm ausschließlich Verbesserungen beobachtet, während von den Kontrollpatienten wiederum ein Teil eine Verschlechterung aufwies.

Wie die Interimanalyse der Extensionsstudie GS-US-312-0117 zeigt, erreichten nach dem Wechsel zur Idelalisib-Therapie alle Patienten eine Verringerung ihrer SPD gegenüber ihrem jeweiligen Ausgangswert (Abbildung 26). Im Mittel verringerte sich die SPD in der Gruppe der Patienten, die nach einem vorherigen Progress in die Extensionsstudie wechselten, um 64,8% und bei den Patienten, die nach dem vorzeitigen Stopp der Studie GS-US-312-0116 in die Extensionsstudie wechselten, um 68,2%.

Abbildung 24: Fragestellung 1a - Grafische Darstellung der individuellen besten prozentualen Änderungen der SPD basierend auf der aktuellen Analyse der GS-US-312-0119 (Teilpopulation der Patienten, für die eine Chemotherapie angezeigt ist) (Datenschnitt: 1. September 2015)

Abbildung 25: Fragestellung 1b - Grafische Darstellung der individuellen besten prozentualen Änderungen der SPD aus der zweiten Interimanalyse der Studie GS-US-312-0116 (Datenschnitt: 9. Oktober 2013)

Abbildung 26: Fragestellung 1b - Grafische Darstellung der individuellen besten prozentualen Änderungen der SPD aus der aktuellen Interimanalyse der Studie GS-US-312-0117 (Datenschnitt: 18. September 2015)

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.

Da in jeder der im vorliegenden Dossier für die Nutzenbewertung erörterten Fragestellungen genau eine klinische Studie herangezogen wird, wurden keine Meta-Analysen durchgeführt. Eine allgemeine Erörterung zur Übertragung der Studiengegebenheiten auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

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

4.3.1.3.1.8 Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des FACT-Leu – 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 4-40: Operationalisierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des FACT-Leu

Studie	**Operationalisierung**
GS-US-312-0116	Die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten wurde mithilfe des krankheitsspezifischen Messinstruments FACT-Leu zu festgelegten Zeitpunkten während der Studie erhoben. Der FACT-Leu-Fragebogen umfasst fünf Subskalen: • Körperliches Wohlbefinden (PWB) • Soziales/familiäres Wohlbefinden (SWB) • Emotionales Wohlbefinden (EWB) • Funktionelles Wohlbefinden (FWB) • Zusätzliche Leukämie-spezifische Belange (LeuS) Für jede Subskala wird eine Responderanalyse (Anteil der Patienten mit relevanter Verbesserung während der Studie) dargestellt. Eine relevante Verbesserung beträgt fünf Punkte auf der LeuS-Subskala und drei Punkte auf den anderen Subskalen (PWB, SWB, EWB, FWB), jeweils betrachtet gegenüber dem Baseline-Wert [79]. Zur Beschreibung des Behandlungseffektes sind das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz dargestellt. Diese stammen aus eigener Berechnung, da sie im CSR nicht verfügbar waren. Die Analyse erfolgte auf Basis der randomisierten Patienten (ITT-Population), wobei bei jeder Subskala nur die Patienten mit ausreichendem Verbesserungsspielraum berücksichtigt wurden (d. h. für die Subskalen PWB, SWB und FWB ein Baseline-Wert von jeweils ≤25, für die Subskala EWB ein Baseline-Wert von ≤21 und für die Subskala LeuS ein Baseline-Wert von ≤55).
GS-US-312-0117	*Endpunkt nicht berichtet*
GS-US-312-0119	Die Operationalisierung des FACT-Leu erfolgte in Studie GS-US-312-0119 analog zu Studie GS-US-312-0116. Die Analyse erfolgte auf Basis aller randomisierten Patienten (ITT-Population).
Anmerkung: Die zusammengesetzten Scores FACT-Leu Total (=PWB+SWB+EWB+FWB+LeuS) und FACT-Leu Trail Outcome Index (=PWB+FWB+LeuS) und FACT-G (=PWB+SWB+EWB+FWB) werden nicht dargestellt. Für den FACT-Leu Total und den FACT-Leu Trail Outome Index waren keine relevanten Schwellenwerte für eine Verbesserung definiert. Der FACT-G wird in den CSRs nicht berichtet, da es sich hierbei um ein allgemeines nicht CLL-spezifisches Messinstrument handelt.	

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 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des FACT-Leu 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**
GS-US-312-0116	niedrig	ja [a]	ja / nein [b]	ja	ja	hoch / niedrig [b]
GS-US-312-0119	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

a: Eine Verblindung der Patienten war bis zur Entblindung der Studie einschließlich des letzten verblindeten Datenschnitts sichergestellt.

b: Der Nichtberücksichtigungsanteil variiert zwischen den Subskalen mit 35% beim PWB, 39% beim SWB, 29% beim EWB, 20% beim FWB und 8% beim LeuS.

PWB: Pysical Well-Being (Körperliches Wohlbefinden); SWB: Social / family Well-Being (Soziales/familiäres Wohlbefinden); EWB: Emotional Well-Being (Emotionales Wohlbefinden); FWB (Functional Well-Being: Funktionelles Wohlbefinden); LeuS: Leukemia specific additional concerns (Zusätzliche Leukämie-spezifische Belange)

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

GS-US-312-0116

Die Rücklaufquote des FACT-Leu-Fragebogens in der Studie GS-US-312-0116 betrug zu den verschiedenen Bewertungszeitpunkten zwischen Woche 2 und 48 stets über 75%, jeweils bezogen auf die Zahl der Patienten, die sich noch in der Studie befanden. Aufgrund der unterschiedlich hohen Nichtberücksichtigungsanteile in der Analyse der Subskalen wird das Verzerrungspotential für die Subskalen PWB, SWB und EWB als hoch betrachtet, beim FWB und LeuS dagegen als niedrig.

Anmerkung: Studie GS-US-312-0116 dient im vorliegenden Dossier nur als Proxy für einen direkten Vergleich zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und BSC [1]. Ohne die zusätzliche Gabe von Rituximab als Teil der Kontrollintervention wäre im Kontrollarm von einer niedrigeren Wirksamkeit als der vorliegenden auszugehen. Die Auswirkungen von Rituximab auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität können hingegen nicht abgeschätzt werden (sowohl in qualitativer als auch in quantitativer Hinsicht). Die interne Validität der Studie und des Endpunkts sind hiervon unberührt. Hinsichtlich der Fragestellung der Teilpopulation 1b (Vergleich zu BSC) sollte jedoch beachtet werden, dass für diesen Endpunkt eine zusätzliche Unsicherheit besteht.

GS-US-312-0119

Da keine Verblindung der Patienten vorlag, kann nicht ausgeschlossen werden, dass es zu einer verzerrten Bewertung der Lebensqualität durch die Patienten kam. Das Verzerrungspotential des Endpunkts ist daher als hoch einzuschätzen.

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 4-42: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des FACT-Leu (Responderanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Gruppe	**N**	**n**	**% [95%-KI]** [a]	**Behandlungseffekt (Verumarm vs. Kontrollarm)**		
					OR [b] **[95%-KI] p-Wert**	**RR** [b] **[95%-KI]**	**RD** [b] **[95%-KI]**
Fragestellung 1a: Patienten mit r/r CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist							
Studie GS-US-312-0119 (Teilpopulation der Chemotherapie-geeigneten Patienten)							
	Aktuelle Analyse (Datenschnitt: 1. September 2015)						
	PWB (Körperliches Wohlbefinden)						
	Ide+Ofa	75	37	49,3 [37,6;61,1]	2,73 [1,16;6,39] 0,021	1,87 [1,05; 3,35]	0,23 [0,05;0,41]
	Ofa	38	10	26,3 [13,4;43,1]			
	SWB (Soziales/familiäres Wohlbefinden)						
	Ide+Ofa	75	24	32,0 [21,7;43,8]	1,02 [0,44;2,36] 0,964	1,01 [0,57; 1,80]	0,00 [-0,18;0,19]
	Ofa	38	12	31,6 [17,5;48,7]			
	EWB (Emotionales Wohlbefinden)						
	Ide+Ofa	75	42	56,0 [44,1;67,5]	1,57 [0,72;3,45] 0,259	1,25 [0,83; 1,88]	0,11 [-0,08;0,31]
	Ofa	38	17	44,7 [28,6;61,7]			
	FWB (Funktionelles Wohlbefinden)						
	Ide+Ofa	75	40	53,3 [41,4;64,9]	2,20 [0,98;4,94] 0,057	1,56 [0,96; 2,54]	0,19 [0,00;0,38]
	Ofa	38	13	34,2 [19,6;51,4]			
	LeuS (Zusätzliche Leukämie-spezifische Belange)						
	Ide+Ofa	75	60	80,0 [69,2;88,4]	1,43 [0,57;3,58] 0,446	1,09 [0,87; 1,35]	0,06 [-0,10;0,23]
	Ofa	38	28	73,7 [56,9;86,6]			

Gruppe	N	n	% [95%-KI] [a]	Behandlungseffekt (Verumarm vs. Kontrollarm)		
				OR [b] [95%-KI] p-Wert	RR [b] [95%-KI]	RD [b] [95%-KI]
Fragestellung 1b: Patienten mit r/r CLL, für die eine Chemotherapie *nicht* angezeigt ist						
Studie GS-US-312-0116						
Zweite Interimanalyse (Letzter verblindeter Datenschnitt: 9. Oktober 2013)						
PWB (Körperliches Wohlbefinden)						
Ide+R	72	45	62,5 [50,3;73,6]	0,85 [0,43;1,69] 0,645	0,94 [0,74;1,21]	-0,04 [-0,19;0,12]
Pbo+R	71	47	66,2 [54,0;77,0]			
SWB (Soziales/familiäres Wohlbefinden)						
Ide+R	69	37	53,6 [41,2;65,7]	1,16 [0,59;2,27] 0,674	1,07 [0,77;1,49]	0,04 [-0,13;0,20]
Pbo+R	66	33	50,0 [37,4;62,3]			
EWB (Emotionales Wohlbefinden)						
Ide+R	72	46	63,9 [51,7;74,9]	1,46 [0,77;2,79] 0,249	1,17 [0,90;1,51]	0,09 [-0,06;0,25]
Pbo+R	84	46	54,8 [43,5;65,6]			
FWB (Funktionelles Wohlbefinden)						
Ide+R	88	57	64,8 [53,7;74,6]	2,26 [1,23;4,16] 0,008	1,44 [1,09;1,91]	0,20 [0,05;0,34]
Pbo+R	87	39	44,8 [34,2;55,9]			
LeuS (Zusätzliche Leukämie-spezifische Belange)						
Ide+R	104	77	74,0 [64,5;82,1]	1,43 [0,78;2,61] 0,251	1,11 [0,93;1,33]	0,07 [-0,05;0,20]
Pbo+R	99	66	66,7 [56,5;75,8]			

Gruppe	N	n	% [95%-KI] [a]	Behandlungseffekt (Verumarm vs. Kontrollarm) OR [b] [95%-KI] p-Wert	RR [b] [95%-KI]	RD [b] [95%-KI]
Studie GS-US-312-0116						
Analyse aus dem finalen CSR (Letzte Patientenbeobachtung: 20. April 2014)						
PWB (Körperliches Wohlbefinden)						
Ide+R	72	46	63,9 [51,7;74,9]	0,85 [0,42;1,69] 0,640	0,95 [0,75;1,20]	-0,04 [-0,19;0,12]
Pbo+R	71	48	67,6 [55,5;78,2]			
SWB (Soziales/familiäres Wohlbefinden)						
Ide+R	69	41	59,4 [46,9;71,1]	1,46 [0,74;2,89] 0,272	1,19 [0,87;1,62]	0,09 [-0,07;0,26]
Pbo+R	66	33	50,0 [37,4;62,6]			
EWB (Emotionales Wohlbefinden)						
Ide+R	72	50	64,9 [53,2;75,5]	1,79 [0,92;3,47] 0,084	1,24 [0,97;1,58]	0,13 [-0,02;0,29]
Pbo+R	84	47	56,0 [44,7;66,8]			
FWB (Funktionelles Wohlbefinden)						
Ide+R	88	60	68,2 [57,2;77,7]	2,64 [1,42;4,88] 0,002	1,52 [1,52;2,00]	0,23 [0,09;0,38]
Pbo+R	87	39	44,8 [34,2;55,9]			
LeuS (Zusätzliche Leukämie-spezifische Belange)						
Ide+R	104	80	76,9 [67,6;84,6]	1,67 [0,90;3,09] 0,106	1,15 [0,97;1,37]	0,10 [-0,02;0,23]
Pbo+R	99	66	66,7 [56,5;75,8]			

Ide: Idelalisib; KI: Konfidenzintervall; N: Zahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten; n: Anzahl der Patienten mit einer relevanten Verbesserung während der Studie; Ofa: Ofatumumab; OR: Odds Ratio; Pbo: Placebo; PD: Progress; R: Rituximab; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; r/r: rezidivierend/refraktär

a: Eigene Berechnungen (exakte Methode)

b: Eigene Berechnungen mittels Normal-Approximation (ohne Stratifizierung)

Fragestellung 1a

Für die Chemotherapie-geeigneten Patienten in Studie GS-US-312-0119 ergab sich auf der Subskala PWB ein signifikanter Vorteil für die Therapie mit Idelalisib gegenüber der Therapie ohne Idelalisib (p=0,021). Im Verumarm erreichten 49,3% der Patienten eine relevante Verbesserung des körperlichen Wohlbefindens; dem gegenüber stehen 26,3% im Kontrollarm. Auf den anderen Skalen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Fragestellung 1b

Bei der zweiten Interimanalyse der Studie GS-US-312-0116 zeigte sich im Verumarm eine signifikant höhere Chance einer Verbesserung auf der Subskala FWB als im Kontrollarm (p=0,008). So zeigten 64,8% Patienten im Kontrollarm eine relevante Verbesserung des funktionellen Wohlbefindens und 44,8% der Patienten im Kontrollarm. Auf den anderen Skalen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Die finale Analyse der Studie GS-US-312-0116 bestätigt diese Ergebnisse.

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.

Da in jeder der im vorliegenden Dossier für die Nutzenbewertung erörterten Fragestellungen genau eine klinische Studie herangezogen wird, wurden keine Meta-Analysen durchgeführt. Eine allgemeine Erörterung zur Übertragung der Studiengegebenheiten auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

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

4.3.1.3.1.9 Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des EQ-5D – 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 4-43: Operationalisierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des EQ-5D

Studie	Operationalisierung
GS-US-312-0116	Der EQ-5D Fragebogen umfasst fünf Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität: • Angst/Niedergeschlagenheit • Beweglichkeit/Mobilität • Schmerzen/körperliche Beschwerden • Fähigkeit, für sich selbst zu sorgen • Alltägliche Tätigkeiten In jeder Dimension stehen den Patienten drei Antwortkategorien zur Verfügung: • Keine Probleme (Level 1) • Moderate Probleme (Level 2) • Schwere Probleme (Level 3) Zusätzlich bewerteten die Patienten im Rahmen des EQ-5D auch ihre gesundheitsbezogene Lebensqualität auf einer visuellen Analogskala (VAS). Erfasst wurde der EQ-5D in regelmäßigen Abständen während der Studie. Ergebnisse werden im Dossier nur für Baseline, Woche 24 und Woche 36 dargestellt. Nach Woche 36 stehen Ergebnisse nur für einen geringen Anteil an Patienten zur Verfügung (Studie GS-US-312-0116: im Verumarm <25% der ITT-Population, im Kontrollarm <10% der ITT-Population), so dass die Aussagekraft als gering eingeschätzt wird. Die Analyse ist rein deskriptiv. Präsentiert wird für jede Dimension der Anteil der Patienten pro Antwortkategorie. Der Gesundheitszustand gemäß VAS wird als stetiger Endpunkt anhand von Mittelwerten mit 95%-KI berichtet. Zusätzlich wird der Verlauf der Lebensqualität in beiden Studienarmen graphisch dargestellt. Analysiert wurden jeweils alle randomisierten Patienten (ITT-Population), für die Werte erfasst worden waren.
GS-US-312-0117	*Endpunkt nicht berichtet*
GS-US-312-0119	Analog zu Studie GS-US-312-0116.

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 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand EQ-5D 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**
GS-US-312-0116	niedrig	ja [a]	nein	ja	ja	hoch
GS-US-312-0119	niedrig	nein	nein	ja	ja	hoch
a: Eine Verblindung der Patienten war bis zur Entblindung der Studie einschließlich des letzten verblindeten Datenschnitts sichergestellt.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

GS-US-312-0116

In der Studie GS-US-312-0116 waren insbesondere zu den späteren Erhebungszeitpunkten nicht von allen Patienten Ergebnisse für den EQ-5D verfügbar. Bei der Auswertung konnte somit z. T. ein relevanter Anteil der Patienten nicht berücksichtigt werden. Hierin besteht eine Verletzung des ITT-Prinzips. Das Verzerrungspotential für den FACT-Leu in Studie GS-US-312-0116 ist daher als hoch anzunehmen.

Anmerkung: Studie GS-US-312-0116 dient im vorliegenden Dossier nur als Proxy für einen direkten Vergleich zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und BSC [1]. Ohne die zusätzliche Gabe von Rituximab als Teil der Kontrollintervention wäre im Kontrollarm von einer niedrigeren Wirksamkeit als der vorliegenden auszugehen. Die Auswirkungen von Rituximab auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität können hingegen nicht abgeschätzt werden (sowohl in qualitativer als auch in quantitativer Hinsicht). Die interne Validität der Studie und des Endpunkts sind hiervon unberührt. Hinsichtlich der Fragestellung der Teilpopulation 1b (Vergleich zu BSC) sollte jedoch beachtet werden, dass für diesen Endpunkt eine zusätzliche Unsicherheit besteht.

GS-US-312-0119

Auch in der Studie GS-US-312-0119 waren insbesondere zu den späteren Erhebungszeitpunkten nicht von allen Patienten Ergebnisse für den EQ-5D verfügbar. Bei der Auswertung konnte somit z. T. ein relevanter Anteil der Patienten nicht berücksichtigt werden. Hierin besteht eine Verletzung des ITT-Prinzips.

Da keine Verblindung der Patienten vorlag, kann zudem nicht ausgeschlossen werden, dass es zu einer verzerrten Bewertung der Lebensqualität durch die Patienten kam. Das Verzerrungspotential des Endpunkts ist daher als hoch einzuschätzen.

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 4-45: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des EQ-5D aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Gruppe	**BASELINE**				**WOCHE 24**				**WOCHE 36**			
Fragestellung 1a: Patienten mit r/r CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist												
Studie GS-US-312-0119 (Teilpopulation der Chemotherapie-geeigneten Patienten)												
Aktuelle Analyse (Datenschnitt: 1. September 2015)												
Fünf Dimensionen des EQ5D												
Gruppe	N	n (%)			N	n (%)			N	n (%)		
		Level 1 [a]	Level 2 [a]	Level 3 [a]		Level 1 [a]	Level 2 [a]	Level 3 [a]		Level 1 [a]	Level 2 [a]	Level 3 [a]
Angst/Niedergeschlagenheit												
Ide+Ofa	74	43 (58,1)	31 (41,9)	0	65	42 (64,6)	23 (35,4)	0	61	40 (65,6)	21 (34,4)	0
Ofa	36	22 (61,1)	14 (38,9)	0	22	14 (63,6)	8 (36,4)	0	14	8 (57,1)	6 (42,9)	0
Beweglichkeit/Mobilität												
Ide+Ofa	74	56 (75,7)	18 (24,3)	0	65	56 (86,2)	9 (13,8)	0	61	52 (85,2)	9 (14,8)	0
Ofa	37	27 (73)	10 (27)	0	22	21 (95,5)	1 (4,5)	0	14	13 (92,9)	1 (7,1)	0
Schmerzen/körperliche Beschwerden												
Ide+Ofa	74	42 (56,8)	30 (40,5)	2 (2,7)	64	40 (62,5)	23 (35,9)	1 (1,6)	61	33 (54,1)	26 (42,6)	2 (3,3)
Ofa	37	26 (70,3)	11 (29,7)	0	22	14 (63,6)	8 (36,4)	0	14	9 (64,3)	5 (35,7)	0
Fähigkeit, für sich selbst zu sorgen												
Ide+Ofa	74	71 (95,9)	3 (4,1)	0	65	62 (95,4)	3 (4,6)	0	61	59 (96,7)	2 (3,3)	0
Ofa	37	35 (94,6)	2 (5,4)	0	22	21 (95,5)	1 (4,5)	0	14	14 (100)	0	0
Alltägliche Tätigkeiten												
Ide+Ofa	74	46 (62,2)	24 (32,4)	4 (5,4)	65	44 (67,7)	19 (29,2)	2 (3,1)	61	41 (67,2)	17 (27,9)	3 (4,9)
Ofa	37	24 (64,9)	13 (35,1)	0	22	16 (72,7)	6 (27,3)	0	14	10 (71,4)	4 (28,6)	0
Visuelle Analogskala des EQ5D [b]												
Gruppe	tatsächlicher Wert		Veränderung [c]		tatsächlicher Wert		Veränderung [c]		tatsächlicher Wert		Veränderung [c]	
	N	Mittel [95%-KI]	N	Mittel [95%-KI]	N	Mittel [95%-KI]	N	Mittel [95%-KI]	N	Mittel [95%-KI]	N	Mittel [95%-KI]
Ide+Ofa	70	70,7 [66,0;75,4]	–	NA	65	80,9 [77,5;84,3]	60	9,1 [4,7;13,6]	60	81,6 [77,8;85,4]	55	7,7 [2,9;12,5]
Ofa	37	66,9 [61,0;72,8]	–	NA	22	72,4 [63,0;81,8]	21	2,7 [-7,1;12,4]	15	73,9 [65,6;82,3]	15	4,5 [-4,4;13,4]

Gruppe	BASELINE				WOCHE 24				WOCHE 36			
Fragestellung 1b: Patienten mit r/r CLL, für die eine Chemotherapie *nicht* angezeigt ist												
Studie GS-US-312-0116												
Zweite Interimanalyse (Letzter verblindeter Datenschnitt: 9. Oktober 2013)												
Fünf Dimensionen des EQ5D												
Gruppe	N	n (%)			N	n (%)			N	n (%)		
		Level 1 [a]	Level 2 [a]	Level 3 [a]		Level 1 [a]	Level 2 [a]	Level 3 [a]		Level 1 [a]	Level 2 [a]	Level 3 [a]
Angst/Niedergeschlagenheit												
Ide+R	108	76 (70,4)	31 (28,7)	1 (0,9)	50	41 (82)	8 (16)	1 (2)	29	23 (79,3)	6 (20,7)	0
Pbo+R	104	62 (59,6)	42 (40,4)	0	31	24 (77,4)	7 (22,6)	0	18	11 (61,1)	7 (38,9)	0
Beweglichkeit/Mobilität												
Ide+R	108	65 (60,2)	43 (39,8)	0	50	34 (68)	16 (32)	0	29	19 (65,5)	10 (34,5)	0
Pbo+R	104	58 (55,8)	46 (44,2)	0	31	21 (67,7)	10 (32,3)	0	18	11 (61,1)	7 (38,9)	0
Schmerzen/körperliche Beschwerden												
Ide+R	109	57 (52,3)	43 (39,4)	9 (8,3)	50	30 (60)	19 (38)	1 (2)	29	18 (62,1)	11 (37,9)	0
Pbo+R	104	55 (52,9)	45 (43,3)	4 (3,8)	32	18 (56,3)	10 (31,3)	4 (12,5)	18	11 (61,1)	6 (33,3)	1 (5,6)
Fähigkeit, für sich selbst zu sorgen												
Ide+R	108	98 (90,7)	10 (9,3)	0	50	47 (94)	2 (4)	1 (2)	29	28 (96,6)	1 (3,4)	0
Pbo+R	103	90 (87,4)	13 (12,6)	0	32	30 (93,8)	2 (6,3)	0	18	16 (88,9)	2 (11,1)	0
Alltägliche Tätigkeiten												
Ide+R	108	61 (56,5)	39 (36,1)	8 (7,4)	49	36 (73,5)	12 (24,5)	1 (2)	29	20 (69)	8 (27,6)	1 (3,4)
Pbo+R	104	46 (44,2)	53 (51)	5 (4,8)	30	22 (73,3)	7 (23,3)	1 (3,3)	18	8 (44,4)	9 (50)	1 (5,6)
Visuelle Analogskala des EQ5D [b]												
Gruppe	tatsächlicher Wert		Veränderung [c]		tatsächlicher Wert		Veränderung [c]		tatsächlicher Wert		Veränderung [c]	
	N	Mittel [95%-KI]	N	Mittel [95%-KI]	N	Mittel [95%-KI]	N	Mittel [95%-KI]	N	Mittel [95%-KI]	N	Mittel [95%-KI]
Ide+Ofa	103	67,4 [63,3;71,5]	–	NA	49	78,1 [73,1;83,0]	47	9,8 [3,7; 15,9]	30	79,5 [72,4;86,5]	29	11,1 [2,2; 20,0]
Ofa	103	62,3 [57,7;66,8]	–	NA	29	74,0 [66,4;81,6]	28	6,9 [0,6; 13,3]	18	68,9 [57,2;80,6]	17	2,9 [-6,8; 12,6]

Gruppe	BASELINE				WOCHE 24				WOCHE 36			
Studie GS-US-312-0116												
Analyse aus dem finalen CSR (Letzte Patientenbeobachtung: 20. April 2014)												
Fünf Dimensionen des EQ5D												
Gruppe	**N**	**n (%)**			**N**	**n (%)**			**N**	**n (%)**		
		Level 1 [a]	**Level 2 [a]**	**Level 3 [a]**		**Level 1 [a]**	**Level 2 [a]**	**Level 3 [a]**		**Level 1 [a]**	**Level 2 [a]**	**Level 3 [a]**
Angst/Niedergeschlagenheit												
Ide+R	108	76 (70,4)	31 (28,7)	1 (0,9)	81	66 (81,5)	14 (17,3)	1 (1,2)	54	44 (81,5)	9 (16,7)	1 (1,9)
Pbo+R	104	62 (59,6)	42 (40,4)	0	44	30 (68,2)	13 (29,5)	1 (2,3)	24	17 (70,8)	7 (29,2)	0
Beweglichkeit/Mobilität												
Ide+R	108	65 (60,2)	43 (39,8)	0	81	57 (70,4)	24 (29,6)	0	54	34 (63)	20 (37)	0
Pbo+R	104	58 (55,8)	46 (44,2)	0	44	30 (68,2)	14 (31,8)	0	24	14 (58,3)	10 (41,7)	0
Schmerzen/körperliche Beschwerden												
Ide+R	107	57 (53,3)	42 (39,3)	8 (7,5)	81	50 (61,7)	29 (35,8)	2 (2,5)	54	36 (66,7)	16 (29,6)	2 (3,7)
Pbo+R	104	55 (52,9)	45 (43,3)	4 (3,8)	43	24 (55,8)	16 (37,2)	3 (7)	24	13 (54,2)	9 (37,5)	2 (8,3)
Fähigkeit, für sich selbst zu sorgen												
Ide+R	108	98 (90,7)	10 (9,3)	0	81	75 (92,6)	5 (6,2)	1 (1,2)	54	50 (92,6)	3 (5,6)	1 (1,9)
Pbo+R	103	90 (87,4)	13 (12,6)	0	43	40 (93)	3 (7)	0	24	21 (87,5)	3 (12,5)	0
Alltägliche Tätigkeiten												
Ide+R	108	61 (56,5)	39 (36,1)	8 (7,4)	80	56 (70)	22 (27,5)	2 (2,5)	54	35 (64,8)	16 (29,6)	3 (5,6)
Pbo+R	104	46 (44,2)	53 (51)	5 (4,8)	43	28 (65,1)	14 (32,6)	1 (2,3)	24	12 (50)	11 (45,8)	1 (4,2)
Visuelle Analogskala des EQ5D [b]												
Gruppe	tatsächlicher Wert		Veränderung [c]		tatsächlicher Wert		Veränderung [c]		tatsächlicher Wert		Veränderung [c]	
	N	Mittel [95%-KI]	N	Mittel [95%-KI]	N	Mittel [95%-KI]	N	Mittel [95%-KI]	N	Mittel [95%-KI]	N	Mittel [95%-KI]
Ide+Ofa	104	67,7 [63,6;71,8]	–	NA	81	79,3 [75,6;83,0]	77	9,5 [5,3; 13,7]	55	78,8 [73,2;84,4]	52	7,3 [0,1; 14,6]
Ofa	103	62,3 [57,7;66,8]	–	NA	42	73,2 [66,9;79,5]	41	5,3 [-0,4; 11,0]	24	72,4 [63,2;81,6]	23	5,8 [-2,3; 13,8

EQ-5D: EuroQol Questionnaire-5 Dimensions; Ide: Idelalisib; KPS: Karnofsky-Performance-Status; KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Zahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten; Ofa: Ofatumumab; Pbo: Placebo; R: Rituximab; r/r: rezidivierend/refraktär; STD: Standardabweichung; NA: Nicht zutreffend
a: Level 1: keine Probleme; Level 2: moderate Probleme; Level 3: schwere Probleme
b: Visuelle Analogskala von 0 (schlechtester Gesundheitszustand) bis 100 (bester Gesundheitszustand).
c: Änderung gegenüber dem Ausgangswert

Fragestellung 1a und 1b

Aus den Daten der fünf Dimensionen des EQ-5D sind keine offensichtlichen Unterschiede zwischen dem Verum- und dem Kontrollarm bezüglich Änderungen der Lebensqualität erkennbar, weder für die Chemotherapie-geeignete Teilpopulation aus Studie GS-US-312-0119 (Fragestellung 1a), noch für die Patienten der Studie GS-US-312-0116 (Fragestellung 1b). Die graphische Darstellung der VAS deutet jeweils für beide Studien darauf hin, dass die mittlere Änderung der Lebensqualität im Verumarm zu den meisten Zeitpunkten positiver war als im Kontrollarm; über die statistische Bedeutsamkeit der Unterschiede kann jedoch keine verlässliche Aussage getroffen werden.

Abbildung 27: Fragestellung 1a - Grafische Darstellung Änderung gegenüber dem Ausgangswert der Lebensqualität gemäß visueller Analogskala basierend auf der aktuellen Analyse der Studie GS-US-312-0119 (Teilpopulation der Patienten, für die eine Chemotherapie angezeigt ist) (Datenschnitt: 1. September 2015)

Abbildung 28: Fragestellung 1b - Grafische Darstellung Änderung gegenüber dem Ausgangswert der der Lebensqualität gemäß visueller Analogskala aus der zweiten Interimanalyse der Studie GS-US-312-0116 (Datenschnitt: 9. Oktober 2013)

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.

Da in jeder der im vorliegenden Dossier für die Nutzenbewertung erörterten Fragestellungen genau eine klinische Studie herangezogen wird, wurden keine Meta-Analysen durchgeführt. Eine allgemeine Erörterung zur Übertragung der Studiengegebenheiten auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

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

4.3.1.3.1.10 Karnofsky-Performance-Status (KPS) – 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 4-46: Operationalisierung der besten Änderung des KPS

Studie	Operationalisierung
GS-US-312-0116	Der KPS wurde zu festgelegten Bewertungszeitpunkten während der Studie erhoben. Für die Analyse wurde die beste Änderung des KPS gegenüber Baseline während der Studie ausgewertet, d. h. die absolute Änderung vom Baseline-KPS zum höchsten KPS während der Studie. Zur Quantifizierung des Behandlungseffektes werden die Mittelwertdifferenz und die standardisierte Mittelwertdifferenz, jeweils mit entsprechendem 95%-KI, dargestellt. Analysiert wurden alle randomisierten Patienten (ITT-Analyse).
GS-US-312-0117	Die Operationalisierung des KPS erfolgte in Studie GS-US-312-0117 analog zu Studie GS-US-312-0116. Für Patienten aus dem Verumarm der Studie GS-US-312-0116, die ohne vorherigen Progress in die Studie GS-US-312-0117 wechselten, war als Baseline der Zeitpunkt der Randomisierung in Studie GS-US-312-0116 definiert. Für die anderen Patienten war der Zeitpunkt der ersten Behandlung mit Idelalisib im Rahmen der Studie GS-US-312-0117 als Baseline definiert. Analysiert wurden alle Patienten, die in Studie GS-US-312-0116 oder GS-US-312-0117 mindestens eine Dosis Idelalisib erhielten).
GS-US-312-0119	Analog zu Studie GS-US-312-0116

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

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

Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials des KPS 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
GS-US-312-0116	niedrig	ja [a]	ja	ja	ja	niedrig
GS-US-312-0117	NA	nur während der doppelt-verblindeten Phase	NA	ja	ja	NA
GS-US-312-0119	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

a: Eine Verblindung der Endpunkterheber war bis zur Entblindung der Studie einschließlich des letzten verblindeten Datenschnitts sichergestellt.
NA: Not applicable (Nicht zutreffend)

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

GS-US-312-0116

In der Analyse des KPS konnten nur Patienten mit ≥1 Baseline-Messung und ≥1 Post-Baseline-Messung ausgewertet werden konnten. Daher liegt der Analyse nicht die vollständige ITT-Population zu Grunde. Allerdings ist die Zahl der dadurch verloren gegangenen Patienten – mit zwei Patienten im Verumarm und fünf Patienten im Kontrollarm – vernachlässigbar gering. Deshalb wird hierin keine Verletzung des ITT-Prinzips gesehen.

Anmerkung: Studie GS-US-312-0116 dient im vorliegenden Dossier nur als Proxy für einen direkten Vergleich zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und BSC [1]. Ohne die zusätzliche Gabe von Rituximab als Teil der Kontrollintervention wäre im Kontrollarm von einer niedrigeren Wirksamkeit als der vorliegenden auszugehen. Die Auswirkungen von Rituximab auf den Gesundheitszustand können hingegen nicht abgeschätzt werden (sowohl in qualitativer als auch in quantitativer Hinsicht). Die interne Validität der Studie und des Endpunkts sind hiervon unberührt. Das Verzerrungspotential der Studie wurde daher als niedrig bewertet. Hinsichtlich der Fragestellung der Teilpopulation 1b (Vergleich zu BSC) sollte jedoch beachtet werden, dass für diesen Endpunkt eine zusätzliche Unsicherheit besteht.

GS-US-312-0117

In Studie GS-US-312-0117 erhalten alle Patienten eine Therapie mit Idelalisib. Die Studie kann daher nicht mehr herangezogen werden, um der ursprünglichen Fragestellung (im Sinne eines Vergleichs zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der Kontrolltherapie) beizukommen. Die Studie wird daher nur unterstützend, zusätzlich zu den Analysen der GS-US-312-0116, dargestellt. Vor diesem Hintergrund wird – wie bereits auf Studienebene – von einer Bewertung des Verzerrungspotentials auf Endpunkebene abgesehen.

GS-US-312-0119

Aufgrund des offenen Designs waren die Bewerter des Endpunkts KPS nicht verblindet. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass es hierdurch zu einer verzerrten Bewertung kam. Das Verzerrungspotential des Endpunkts ist daher als hoch einzuschätzen.

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

Tabelle 4-48: Ergebnisse zum KPS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Gruppe	Baseline-Wert		Bester Wert		Änderung [a]		Behandlungseffekt (Verumarm vs. Kontrollarm)	
	N	Mittel (STD)	N	Mittel (STD)	N	Mittel (STD)	MWD [b] [95%-KI] p-Wert	SMWD [b] [95%-KI]
Fragestellung 1a: Patienten mit r/r CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist								
Studie GS-US-312-0119 (Teilpopulation der Chemotherapie-geeigneten Patienten)								
Aktuelle Analyse (Datenschnitt: 1. September 2015)								
Ide+Ofa	74	86,4 (10,41)	75	93,3 (8,27)	75	7,1 (10,63)	1,80 [-2,06;5,66] 0,381	0,17 [-0,22;0,57]
Ofa	38	85,8 (9,76)	38	91,1 (10,34)	38	5,3 (9,51)		
Fragestellung 1b: Patienten mit r/r CLL, für die eine Chemotherapie *nicht* angezeigt ist								
Studie GS-US-312-0116								
Zweite Interimanalyse (Letzter verblindeter Datenschnitt: 9. Oktober 2013)								
Ide+R	110	80,7 (12,47)	108	89,8 (11,19)	108	9,2 (9,87)	5,10 [2,17;8,03] <0,001	0,47 [0,19;0,74]
Pbo+R	110	81,4 (12,23)	105	85,5 (15,69)	105	4,1 (11,82)		
Analyse aus dem finalen CSR (Letzte Patientenbeobachtung: 20. April 2014)								
Ide+R	110	80,7 (12,47)	108	91,4 (10,80)	108	10,7 (10,39)	6,50 [3,52;9,48] <0,001	0,58 [0,31;0,85]
Pbo+R	110	81,5 (12,25)	108	85,7 (15,74)	108	4,2 (11,91)		
Studie GS-US-312-0117								
Aktuelle Interimanalyse (Datenschnitt: 18. September 2015)								
116: Ide+R (PD/o.PD) 117: Ide	110	80,7 (12,47)	105	92,2 (10,28)	105	11,0 (10,31)	NA	NA
116: Pbo+R (PD) 117: Ide	42	78,1 (14,18)	38	87,4 (12,23)	38	7,1 (8,67)		
116: Pbo+R (o.PD) 117: Ide	44	86,8 (8,83)	34	90,0 (8,53)	34	3,8 (6,52)		

Ide: Idelalisib; KPS: Karnofsky-Performance-Status; KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Zahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten; NA: Not applicable (Nicht zutreffend); Ofa: Ofatumumab; Pbo: Placebo; R: Rituximab; r/r: rezidivierend/refraktär; SMWD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; STD: Standardabweichung

a: Sofern kein Wert von der eigentlichen Baseline-Visite zur Verfügung stand, konnte gemäß statistischem Analyseplan als Ausgangswert zur Berechnung der besten Änderung ggf. auch ein Wert von einer außerplanmäßigen Visite vor Behandlungsbeginn herangezogen werden.

b: Eigene Berechnungen

Fragestellung 1a

In der Chemotherapie-geeigneten Teilpopulation der Studie GS-US-312-0119 zeigten die Patienten des Verumarms bei ihrer besten Messung im Mittel eine Verbesserung um 7,1 Skalenpunkte auf dem KPS gegenüber dem Ausgangswert, die Patienten des Kontrollarms eine Verbesserung um 5,3 Skalenpunkte. Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen ist nicht signifikant (p=0,381).

Fragestellung 1b

In Studie GS-US-312-0116 ergab sich im Verumarm im Mittel bei der besten Messung der Patienten eine Verbesserung um 9,2 Skalenpunkte gegenüber dem Ausgangswert und im Kontrollarm eine Verbesserung um 4,1 Skalenpunkte. Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen war statistisch signifikant (SMWD [95%-KI]: 0,47 [0,19;0,74]; p<0,001).

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.

Da in jeder der im vorliegenden Dossier für die Nutzenbewertung erörterten Fragestellungen genau eine klinische Studie herangezogen wird, wurden keine Meta-Analysen durchgeführt. Eine allgemeine Erörterung zur Übertragung der Studiengegebenheiten auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

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

4.3.1.3.1.11 Unerwünschte Ereignisse (gesamt) – 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 4-49: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse (gesamt)

Studie	Operationalisierung
GS-US-312-0116	Unerwünschte Ereignisse sind unerwünschte oder unbeabsichtigte Beobachtungen (inkl. abnormaler Laborergebnisse), sowie unerwünschte oder unbeabsichtigte Symptome und Krankheiten, die bei Patienten in der Studie auftraten, unabhängig davon, ob sie kausal in Verbindung mit der Studienmedikation stehen oder nicht. Dargestellt wird die kumulative Inzidenz aller unter Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse (treatment-emergent adverse events[a]). Zur Beschreibung des Behandlungseffektes werden das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz berichtet. Diese waren im CSR nicht verfügbar und stammen aus eigener Berechnung. Die Analyse erfolgte auf der Basis der Safety-Population, d. h. unter Berücksichtigung aller Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (Idelalisib / Placebo oder Rituximab) erhielten.
GS-US-312-0117	Die Operationalisierung des Endpunktes Unerwünschte Ereignisse (gesamt) erfolgte in Studie GS-US-312-0117 analog zu Studie GS-US-312-0116, wobei bei Patienten aus dem Verumarm alle UE ab der ersten Dosis Idelalisib in Studie GS-US-312-0116 einbezogen wurden und bei Patienten aus dem Kontrollarm alle UE ab der ersten Dosis Idelalisib in Studie GS-US-312-0117 einbezogen wurden. Die Analyse erfolgte unter Berücksichtigung aller Patienten, die in Studie GS-US-312-0116 oder GS-US-312-0117 mindestens eine Dosis Idelalisib erhielten.
GS-US-312-0119	Unerwünschte Ereignisse sind analog zu Studie GS-US-312-0116 definiert. Dargestellt wird die Inzidenzdichte aller unter Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse (treatment-emergent adverse events[a]). Die Inzidenzdichte ist definiert als die Anzahl der Patienten mit mindestens einem entsprechenden UE geteilt durch die Summe der Expositionsdauer in Patientenjahren. Dabei umfasst die Expositionsdauer für jeden Patienten die Zeit unter Behandlung bis zum erstmaligen Auftreten des UE bei dem Patienten. Bei Patienten ohne ein entsprechendes UE erfolgte die Zensierung ihrer Expositionsdauer 30 Tage nach ihrer letzten Dosis der Studienmedikation bzw. ab dem Datenschnitt, je nachdem welches Datum früher lag. Zur Beschreibung des Behandlungseffektes werden der Inzidenzdichtequotient und die Inzidenzdichtedifferenz berichtet. Diese waren im CSR nicht verfügbar und stammen aus eigener Berechnung. Die Analyse erfolgte auf der Basis der Safety-Population, d. h. unter Berücksichtigung aller Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (Idelalisib oder Ofatumumab) erhielten.
a: Unerwünschte Ereignisse, die im Zeitraum von der ersten Gabe der Studienmedikation bis 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation auftraten oder sich verschlechterten.	

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 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse (gesamt) 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**
GS-US-312-0116	niedrig	ja [a]	ja	ja	ja/nein [b]	niedrig/hoch
GS-US-312-0117	NA	nur während der doppelt-verblindeten Phase	NA	ja	nein [c]	NA
GS-US-312-0119	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

NA: Not applicable (Nicht zutreffend)

a: Eine Verblindung der Endpunkterheber war bis zur Entblindung der Studie einschließlich des letzten verblindeten Datenschnitts sichergestellt.

b: In Studie GS-US-312-0116 liegen in den beiden Behandlungsarmen unterschiedliche Beobachtungsdauern bzgl. unerwünschter Ereignisse vor. Dies betrifft insbesondere die Analysen aus dem finalen CSR (Letzte Patientenbeobachtung: 20. April 2014).

c: Unerwünschte Ereignisse wurden bei Patienten aus dem Verumarm ab der ersten Dosis Idelalisib in Studie GS-US-312-0116 berücksichtigt, bei Patienten aus dem Kontrollarm ab der ersten Dosis Idelalisib in Studie GS-US-312-0117.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

GS-US-312-0116

In der Studie GS-US-312-0116 wurde für die Analyse der unerwünschten Ereignisse die Safety-Population (alle Patienten mit ≥1 Dosis der Studienmedikation) herangezogen. Allerdings stimmt die Safety-Population weitgehend mit der ITT-Population überein (bis auf zwei Patienten aus dem Kontrollarm, die randomisiert wurden, aber die Behandlung bereits vor ihrem Beginn abbrachen). Somit liegt keine Verletzung des ITT-Prinzips vor. Die Erfassung und Kategorisierung unerwünschter Ereignisse erfolgte standardisiert nach GCP-Vorgaben.

Die Verblindung in der Studie wurde bis zum Datenschnitt der zweiten Interimanalyse aufrechtgehalten. Dieser Datenschnitt wird daher als maßgeblich für die Nutzenbewertung betrachtet. Die Analysen aus dem finalen CSR werden jedoch zur Vollständigkeit zusätzlich präsentiert.

Berücksichtigt werden muss beim Vergleich zwischen den Studienarmen bezüglich unerwünschter Ereignisse, dass diese in der Studie nur während der Therapie (bis einschließlich 30 Tage nach Therapieende) erfasst wurden. Die Therapiedauer unterscheidet sich jedoch zwischen den Studienarmen. Die Therapie mit Rituximab war maximal auf 20 Wochen (acht Dosen) begrenzt. Die Therapie mit Idelalisib bzw. Placebo erfolgte dagegen

fortwährend bis zum Progress oder einem Abbruch aus anderweitigen Gründen. Bei der zweiten Interimanalyse hatten die Patienten im Verumarm im Median alle acht Dosen Rituximab erhalten und waren fünf Monate mit Idelalisib behandelt worden; die Patienten im Kontrollarm hatten im Median nur sechs Dosen Rituximab erhalten und hatten 3,7 Monate lang Placebo eingenommen (Datenschnitt: 9. Oktober 2013). Bei der Analyse aus dem finalen CSR hatten die Patienten in beiden Studienarmen im Median alle acht Dosen Rituximab erhalten; die Patienten im Verumarm hatten im Median 8,1 Monate Idelalisib eingenommen, die Patienten im Kontrollarm 4,6 Monate Placebo (Letzte Patientenbeobachtung: 20. April 2014).

Anmerkung: Studie GS-US-312-0116 dient im vorliegenden Dossier nur als Proxy für einen direkten Vergleich zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und BSC [1]. Ohne die zusätzliche Gabe von Rituximab als Teil der Kontrollintervention wäre im Kontrollarm von einer niedrigeren Wirksamkeit als der vorliegenden auszugehen. Die Auswirkungen von Rituximab auf das Auftreten unerwünschter Ereignisse können hingegen nicht abgeschätzt werden (sowohl in qualitativer als auch in quantitativer Hinsicht), da sowohl therapie- als auch krankheitsbedingte Ereignisse zu berücksichtigen wären. Die interne Validität der Studie und des Endpunkts sind hiervon unberührt. Das Verzerrungspotential der Studie wurde daher als niedrig bewertet. Hinsichtlich der Fragestellung der Teilpopulation 1b (Vergleich zu BSC) sollte jedoch beachtet werden, dass für diesen Endpunkt eine zusätzliche Unsicherheit besteht.

GS-US-312-0117

In Studie GS-US-312-0117 erhalten alle Patienten eine Therapie mit Idelalisib. Die Studie kann daher nicht mehr herangezogen werden, um der ursprünglichen Fragestellung (im Sinne eines Vergleichs zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der Kontrolltherapie) beizukommen. Die Studie wird daher nur unterstützend, zusätzlich zu den Analysen der GS-US-312-0116, dargestellt. Vor diesem Hintergrund wird – wie bereits auf Studienebene – von einer Bewertung des Verzerrungspotentials auf Endpunkebene abgesehen.

GS-US-312-0119

In der Studie GS-US-312-0119 wurde für die Analyse der unerwünschten Ereignisse die Safety-Population (alle Patienten mit ≥1 Dosis der Studienmedikation) herangezogen. Allerdings stimmt die Safety-Population mit der ITT-Population überein. Somit liegt keine Verletzung des ITT-Prinzips vor. Die Erfassung und Kategorisierung unerwünschter Ereignisse erfolgte standardisiert nach GCP-Vorgaben. Es kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass die mangelnde Verblindung der Prüfärzte und der Patienten zu Verzerrungen beim Berichten der unerwünschten Ereignisse geführt hat.

Da unerwünschte Ereignisse nur während der Therapie (bis einschließlich 30 Tage nach Therapieende) erfasst wurden, muss berücksichtigt werden, dass sich die Therapiedauer zwischen den beiden Studienarmen unterscheidet. Aus diesem Grund werden anstelle naiver prozentualer Anteile (kumulativer Inzidenzen) Inzidenzraten pro Patientenjahr (Inzidenzdichten) dargestellt.

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 4-51: Ergebnisse zum Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gesamt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Fragestellung 1a: Patienten mit r/r CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist						
Gruppe	**Expositions-dauer (Patienten-jahre)**	**n**	**Inzidenzdichte [95%-KI]**	**Behandlungseffekt**		
				IRR [a] [95%-KI] p-Wert	**IRD [a] [95%-KI]**	
Studie GS-US-312-0119 (Teilpopulation der Chemotherapie-geeigneten Patienten)						
Aktuelle Analyse (Datenschnitt: 1. September 2015)						
Ide+Ofa	8,9	75	8,44 [6,64;10,59]	0,39 [0,26;0,57] <0,001	-13,34 [-20,61;-6,07]	
Ofa	1,7	37	21,83 [15,37;30,09]			
Fragestellung 1b: Patienten mit r/r CLL, für die eine Chemotherapie *nicht* angezeigt ist						
Gruppe	**N**	**n**	**% [95%-KI] [b]**	**Behandlungseffekt**		
				OR [a] [95%-KI] p-Wert	**RR [a] [95%-KI]**	**RD [a] [95%-KI]**
Studie GS-US-312-0116						
Zweite Interimanalyse (Letzter verblindeter Datenschnitt: 9. Oktober 2013)						
Ide+R	110	106	96,4 [91,0;99,0]	0,50 [0,09;2,79] 0,429	0,98 [0,94;1,03]	-0,02 [-0,06;0,03]
Pbo+R	108	106	98,1 [93,5;99,8]			
Analyse aus dem finalen CSR (Letzte Patientenbeobachtung: 20. April 2014)						
Ide+R	110	108	98,2 [93,5;99,8]	1,02 [0,14;7,37] 0,985	1,00 [0,96;1,04]	0,00 [-0,04;0,04]
Pbo+R	108	106	98,1 [93,5;99,8]			
Studie GS-US-312-0117						
Aktuelle Interimanalyse (Datenschnitt:18. September 2015)						
116: Ide+R (PD/o.PD) 117: Ide	110	108	98,2 [93,6;99,8]	NA	NA	NA
116: Pbo+R (PD) 117: Ide	42	42	100,0 [91,6;100,0]			
116: Pbo+R (o.PD) 117: Ide	44	43	97,7 [88,0;99,9]			

Ide: Idelalisib; IRR: Inzidenzdichtequotient; IRD: Inzidenzdichtedifferenz; KI: Konfidenzintervall; N: Zahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NA: Not applicable (Nicht zutreffend); Ofa: Ofatumumab; o.PD: ohne Progress; OR: adjustiertes Odds Ratio; Pbo: Placebo; PD: Progress; R: Rituximab; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; r/r: rezidivierend/refraktär; UE: Unerwünschtes Ereignis; 116: Studie GS-US-312-0116; 117: Studie GS-US-312-0117

a: Eigene Berechnungen mittels Normal-Approximation (ohne Stratifizierung)

b: Eigene Berechnungen (exakte Methode)

Fragestellung 1a

Fast alle Patienten in der Chemotherapie-geeigneten Teilpopulation der Studie GS-US-312-0119 zeigten mindestens ein UE. Die Inzidenzdichte war im Verumarm mit 8,44 UE pro Patientenjahr signifikant niedriger als im Kontrollarm mit 21,83 UE pro Patientenjahr (IRR [95%-KI]: 0,39 [0,26;0,57]).

Fragestellung 1b

Fast alle Patienten in Studie GS-US-312-0116 zeigten mindestens ein unerwünschtes Ereignis. Relevante Unterschiede zwischen den Studienarmen wurden nicht festgestellt.

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.

Da in jeder der im vorliegenden Dossier für die Nutzenbewertung erörterten Fragestellungen genau eine klinische Studie herangezogen wird, wurden keine Meta-Analysen durchgeführt. Eine allgemeine Erörterung zur Übertragung der Studiengegebenheiten auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

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

4.3.1.3.1.12 Unerwünschte Ereignisse von CTCAE-Grad ≥3 – 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 4-52: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschten Ereignisse von CTCAE-Grad ≥3

Studie	Operationalisierung
GS-US-312-0116	Unerwünschte Ereignisse sind unerwünschte oder unbeabsichtigte Beobachtungen (inkl. abnormaler Laborergebnisse), sowie unerwünschte oder unbeabsichtigte Symptome und Krankheiten, die bei Patienten in der Studie auftraten, unabhängig davon, ob sie kausal in Verbindung mit der Studienmedikation stehen oder nicht. Die Bewertung der Intensität/Schwere von unerwünschten Ereignissen erfolgte anhand der standardisierten *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE), Version 4.03. Dargestellt wird die kumulative Inzidenz der unter Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse (treatment-emergent adverse events[a]) von CTCAE-Grad 3 oder höher. Zur Beschreibung des Behandlungseffektes werden das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz berichtet. Diese waren im CSR nicht verfügbar und stammen aus eigener Berechnung. Die Analyse erfolgte auf der Basis der Safety-Population, d. h. unter Berücksichtigung aller Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (Idelalisib / Placebo oder Rituximab) erhielten.
GS-US-312-0117	Die Operationalisierung des Endpunktes Unerwünschte Ereignisse von CTCAE-Grad ≥3 erfolgte in Studie GS-US-312-0117 analog zu Studie GS-US-312-0116, wobei bei Patienten aus dem Verumarm alle UE ab der ersten Dosis Idelalisib in Studie GS-US-312-0116 einbezogen wurden und bei Patienten aus dem Kontrollarm alle UE ab der ersten Dosis Idelalisib in Studie GS-US-312-0117 einbezogen wurden. Die Analyse erfolgte unter Berücksichtigung aller Patienten, die in Studie GS-US-312-0116 oder GS-US-312-0117 mindestens eine Dosis Idelalisib erhielten.
GS-US-312-0119	Unerwünschte Ereignisse sind analog zu Studie GS-US-312-0116 definiert; die Bewertung der Intensität/Schwere von unerwünschten Ereignissen erfolgte ebenfalls anhand der standardisierten *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE), Version 4.03. Dargestellt wird die Inzidenzdichte aller unter Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse (treatment-emergent adverse events[a]) von CTCAE-Grad 3 oder höher. Die Inzidenzdichte ist definiert als die Anzahl der Patienten mit mindestens einem entsprechenden UE geteilt durch die Summe der Expositionsdauer in Patientenjahren. Dabei umfasst die Expositionsdauer für jeden Patienten die Zeit unter Behandlung bis zum erstmaligen Auftreten des UE bei dem Patienten. Bei Patienten ohne ein entsprechendes UE erfolgte die Zensierung ihrer Expositionsdauer 30 Tage nach ihrer letzten Dosis der Studienmedikation bzw. ab dem Datenschnitt, je nachdem welches Datum früher lag. Zur Beschreibung des Behandlungseffektes werden der Inzidenzdichtequotient und die Inzidenzdichtedifferenz berichtet. Diese waren im CSR nicht verfügbar und stammen aus eigener Berechnung. Die Analyse erfolgte auf der Basis der Safety-Population, d. h. unter Berücksichtigung aller Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (Idelalisib oder Ofatumumab) erhielten.
a: Unerwünschte Ereignisse, die im Zeitraum von der ersten Gabe der Studienmedikation bis 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation auftraten oder sich verschlechterten.	

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 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunkts Unerwünschten Ereignisse von CTCAE-Grad ≥3 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**
GS-US-312-0116	niedrig	ja [a]	ja	ja	ja/nein [b]	niedrig/hoch
GS-US-312-0117	NA	nur während der doppelt-verblindeten Phase	NA	ja	nein [c]	NA
GS-US-312-0119	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

NA: Not applicable (Nicht zutreffend)

a: Eine Verblindung der Endpunkterheber war bis zur Entblindung der Studie einschließlich des letzten verblindeten Datenschnitts sichergestellt.

b: In Studie GS-US-312-0116 liegen in den beiden Behandlungsarmen unterschiedliche Beobachtungsdauern bzgl. unerwünschter Ereignisse vor. Dies betrifft insbesondere die Analysen aus dem finalen CSR (Letzte Patientenbeobachtung: 20. April 2014).

c: Unerwünschte Ereignisse wurden bei Patienten aus dem Verumarm ab der ersten Dosis Idelalisib in Studie GS-US-312-0116 berücksichtigt, bei Patienten aus dem Kontrollarm ab der ersten Dosis Idelalisib in Studie GS-US-312-0117.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

GS-US-312-0116

In der Studie GS-US-312-0116 wurde für die Analyse der unerwünschten Ereignisse die Safety-Population (alle Patienten mit ≥1 Dosis der Studienmedikation) herangezogen. Allerdings stimmt die Safety-Population weitgehend mit der ITT-Population überein (bis auf zwei Patienten aus dem Kontrollarm, die randomisiert wurden, aber die Behandlung bereits vor ihrem Beginn abbrachen). Somit liegt keine Verletzung des ITT-Prinzips vor. Die Erfassung und Kategorisierung unerwünschter Ereignisse erfolgte standardisiert nach GCP-Vorgaben.

Die Verblindung in der Studie wurde bis zum Datenschnitt der zweiten Interimanalyse aufrechtgehalten. Dieser Datenschnitt wird daher als maßgeblich für die Nutzenbewertung betrachtet. Die Analysen aus dem finalen CSR werden jedoch zur Vollständigkeit zusätzlich präsentiert.

Berücksichtigt werden muss beim Vergleich zwischen den Studienarmen bezüglich unerwünschter Ereignisse, dass diese in der Studie nur während der Therapie (bis einschließlich 30 Tage nach Therapieende) erfasst wurden. Die Therapiedauer unterscheidet

sich jedoch zwischen den Studienarmen. Die Therapie mit Rituximab war maximal auf 20 Wochen (acht Dosen) begrenzt. Die Therapie mit Idelalisib bzw. Placebo erfolgte dagegen fortwährend bis zum Progress oder einem Abbruch aus anderweitigen Gründen. Bei der zweiten Interimanalyse Analyse hatten die Patienten im Verumarm im Median alle acht Dosen Rituximab erhalten und waren fünf Monate mit Idelalisib behandelt worden; die Patienten im Kontrollarm hatten im Median nur sechs Dosen Rituximab erhalten und hatten 3,7 Monate lang Placebo eingenommen (Datenschnitt: 9. Oktober 2013). Bei der Analyse aus dem finalen CSR hatten die Patienten in beiden Studienarmen im Median alle acht Dosen Rituximab erhalten; die Patienten im Verumarm waren im Median 8,1 Monate Idelalisib eingenommen, die Patienten im Kontrollarm 4,6 Monate Placebo (Letzte Patientenbeobachtung: 20. April 2014).

Anmerkung: Studie GS-US-312-0116 dient im vorliegenden Dossier nur als Proxy für einen direkten Vergleich zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und BSC [1]. Ohne die zusätzliche Gabe von Rituximab als Teil der Kontrollintervention wäre im Kontrollarm von einer niedrigeren Wirksamkeit als der vorliegenden auszugehen. Die Auswirkungen von Rituximab auf das Auftreten unerwünschter Ereignisse können hingegen nicht abgeschätzt werden (sowohl in qualitativer als auch in quantitativer Hinsicht), da sowohl therapie- als auch krankheitsbedingte Ereignisse zu berücksichtigen wären. Die interne Validität der Studie und des Endpunkts sind hiervon unberührt. Das Verzerrungspotential der Studie wurde daher als niedrig bewertet. Hinsichtlich der Fragestellung der Teilpopulation 1b (Vergleich zu BSC) sollte jedoch beachtet werden, dass für diesen Endpunkt eine zusätzliche Unsicherheit besteht.

GS-US-312-0117

In Studie GS-US-312-0117 erhalten alle Patienten eine Therapie mit Idelalisib. Die Studie kann daher nicht mehr herangezogen werden, um der ursprünglichen Fragestellung (im Sinne eines Vergleichs zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der Kontrolltherapie) beizukommen. Die Studie wird daher nur unterstützend, zusätzlich zu den Analysen der GS-US-312-0116, dargestellt. Vor diesem Hintergrund wird – wie bereits auf Studienebene – von einer Bewertung des Verzerrungspotentials auf Endpunkebene abgesehen.

GS-US-312-0119

In der Studie GS-US-312-0119 wurde für die Analyse der unerwünschten Ereignisse die Safety-Population (alle Patienten mit ≥1 Dosis der Studienmedikation) herangezogen. Allerdings stimmt die Safety-Population mit der ITT-Population überein. Somit liegt keine Verletzung des ITT-Prinzips vor. Die Erfassung und Kategorisierung unerwünschter Ereignisse erfolgte standardisiert nach GCP-Vorgaben. Da der Endpunkt ausschließlich unerwünschte Ereignisse von CTCAE-Grad ≥3 umfasst (d. h. UE von mindestens schwerer Intensität), wird nicht von einer relevanten Verzerrung durch die fehlende Verblindung ausgegangen. Unerwünschte Ereignisse dieses Schweregrads sind objektiv erfassbar; ihre Definition erfolgt anhand von festgelegten Kriterien.

Da unerwünschte Ereignisse nur während der Therapie (bis einschließlich 30 Tage nach Therapieende) erfasst wurden, muss berücksichtigt werden, dass sich die Therapiedauer

zwischen den beiden Studienarmen unterscheidet. Aus diesem Grund werden anstelle naiver prozentualer Anteile (kumulativer Inzidenzen) Inzidenzraten pro Patientenjahr (Inzidenzdichten) dargestellt.

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 4-54: Ergebnisse zum Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von CTCAE-Grad ≥3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Fragestellung 1a: Patienten mit r/r CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist						
Gruppe	**Expositions-dauer (Patienten-jahre)**	**n**	**Inzidenzdichte [95%-KI]**	**Behandlungseffekt**		
				IRR [a] [95%-KI] p-Wert	**IRD [a] [95%-KI]**	
Studie GS-US-312-0119 (Teilpopulation der Chemotherapie-geeigneten Patienten)						
Aktuelle Analyse (Datenschnitt: 1. September 2015)						
Ide+Ofa	40,0	64	1,60 [1,23;2,04]	0,93 [0,56;1,55] 0,769	-0,13 [-1,00;0,74]	
Ofa	11,0	19	1,72 [1,04;2,69]			
Fragestellung 1b: Patienten mit r/r CLL, für die eine Chemotherapie *nicht* angezeigt ist						
Gruppe	**N**	**n**	**% [95%-KI] [b]**	**Behandlungseffekt**		
				OR [a] [95%-KI] p-Wert	**RR [a] [95%-KI]**	**RD [a] [95%-KI]**
Studie GS-US-312-0116						
Zweite Interimanalyse (Letzter verblindeter Datenschnitt: 9. Oktober 2013)						
Ide+R	110	70	63,6 [53,9;72,6]	1,63 [0,95;2,79] 0,079	1,23 [0,97;1,54]	0,12 [-0,01;0,25]
Pbo+R	108	56	51,9 [42,0;61,6]			
Analyse aus dem finalen CSR (Letzte Patientenbeobachtung: 20. April 2014)						
Ide+R	110	81	73,6 [64,4;81,6]	2,41 [1,36;4,25] 0,002	1,37 [1,11;1,69]	0,20 [0,07;0,32]
Pbo+R	108	58	52,7 [43,0;62,3]			
Studie GS-US-312-0117						
Aktuelle Interimanalyse (Datenschnitt: 18. September 2015)						
116: Ide+R (PD/o.PD) 117: Ide	110	97	88,2 [80,6;93,6]	NA	NA	NA
116: Pbo+R (PD) 117: Ide	42	35	83,3 [68,6;93,0]			
116: Pbo+R (o.PD) 117: Ide	44	36	81,8 [67,3;91,8]			

Ide: Idelalisib; IRR: Inzidenzdichtequotient; IRD: Inzidenzdichtedifferenz; KI: Konfidenzintervall; N: Zahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NA: Not applicable (Nicht zutreffend); Ofa: Ofatumumab; o.PD: ohne Progress; OR: adjustiertes Odds Ratio; Pbo: Placebo; PD: Progress; R: Rituximab; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; r/r: rezidivierend/refraktär; UE: Unerwünschtes Ereignis; 116: Studie GS-US-312-0116; 117: Studie GS-US-312-0117

a: Eigene Berechnungen mittels Normal-Approximation (ohne Stratifizierung)

b: Eigene Berechnungen (exakte Methode)

Fragestellung 1a

In der Chemotherapie-geeigneten Teilpopulation der Studie GS-US-312-0119 war die Inzidenzdichte der UE von CTCAE-Grad ≥3 im Verumarm mit (1,60 Ereignisse pro Patientenjahr) und im Kontrollarm (1,72 Ereignisse pro Patientenjahr) vergleichbar (IRR [95%-KI: 0,93 [0,56;1,55]).

Fragestellung 1b

In Studie GS-US-312-0116 unterschied sich die Inzidenz der UE von CTCAE-Grad ≥3 im Verumarm mit 63,6% und im Kontrollarm mit 51,9% nicht signifikant zwischen den Behandlungsgruppen (OR [95%-KI]: 1,63 [0,95;2,79]). Bei der Analyse aus dem finalen CSR waren die Inzidenzen auf 73,6% und im Verumarm auf 52,7% im Kontrollarm gestiegen, wodurch sich ein signifikanter Gruppenunterschied ergab (OR [95%-KI]: 2,41 [1,36;4,25]).

Zu beachten ist wiederum, dass sich die Beobachtungsdauer bezüglich UE in den beiden Studienarmen unterschied. Bei der Analyse aus dem finalen CSR hatten die Patienten im Median ihre primäre Studienmedikation (Idelalisib bzw. Placebo) im Verumarm 8,1 Monate erhalten, im Kontrollarm nur 4,6 Monate.

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.

Da in jeder der im vorliegenden Dossier für die Nutzenbewertung erörterten Fragestellungen genau eine klinische Studie herangezogen wird, wurden keine Meta-Analysen durchgeführt. Eine allgemeine Erörterung zur Übertragung der Studiengegebenheiten auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

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

4.3.1.3.1.13 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – 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 4-55: Operationalisierung des Endpunkts Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
GS-US-312-0116	Unerwünschte Ereignisse sind unerwünschte oder unbeabsichtigte Beobachtungen (inkl. abnormaler Laborergebnisse), sowie unerwünschte oder unbeabsichtigte Symptome und Krankheiten, die bei Patienten in der Studie auftraten, unabhängig davon, ob sie kausal in Verbindung mit der Studienmedikation stehen oder nicht. Als schwerwiegend wurden (unter Verwendung der Standarddefinition) alle unerwünschten Ereignisse eingestuft, die den Tod des Patienten zur Folge hatten, die zu einer lebensbedrohlichen Situation führten, zu einem Krankenhausaufenthalt oder der Verlängerung eines Krankenhausaufenthalts führten, die eine signifikante Behinderung oder Invalidität zur Folge hatten, die eine kongenitale Anomalie oder einen Geburtsfehler nach sich zogen, oder sonstige medizinisch signifikante Ereignisse, die den Patienten gefährdeten und eine Intervention erforderten (z. B. allergische Bronchospasmen, neue Krebserkrankungen, etc.). Dargestellt wird die kumulative Inzidenz der unter Behandlung aufgetretenen schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (treatment-emergent adverse events[a]). Zur Beschreibung des Behandlungseffektes werden das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz berichtet. Diese waren im CSR nicht verfügbar und stammen aus eigener Berechnung. Die Analyse erfolgte auf der Basis der Safety-Population, d. h. unter Berücksichtigung aller Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (Idelalisib / Placebo oder Rituximab) erhielten.
GS-US-312-0117	Die Operationalisierung des Endpunktes Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse erfolgte in Studie GS-US-312-0117 analog zu Studie GS-US-312-0116, wobei bei Patienten aus dem Verumarm alle UE ab der ersten Dosis Idelalisib in Studie GS-US-312-0116 einbezogen wurden und bei Patienten aus dem Kontrollarm alle UE ab der ersten Dosis Idelalisib in Studie GS-US-312-0117 einbezogen wurden. Die Analyse erfolgte unter Berücksichtigung aller Patienten, die in Studie GS-US-312-0116 oder GS-US-312-0117 mindestens eine Dosis Idelalisib erhielten.
GS-US-312-0119	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse sind analog zu Studie GS-US-312-0116 definiert. Dargestellt wird die Inzidenzdichte aller unter Behandlung aufgetretenen schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (treatment-emergent adverse events[a]). Die Inzidenzdichte ist definiert als die Anzahl der Patienten mit mindestens einem entsprechenden UE geteilt durch die Summe der Expositionsdauer in Patientenjahren. Dabei umfasst die Expositionsdauer für jeden Patienten die Zeit unter Behandlung bis zum erstmaligen Auftreten des UE bei dem Patienten. Bei Patienten ohne ein entsprechendes UE erfolgte die Zensierung ihrer Expositionsdauer 30 Tage nach ihrer letzten Dosis der Studienmedikation bzw. ab dem Datenschnitt, je nachdem welches Datum früher lag. Zur Beschreibung des Behandlungseffektes werden der Inzidenzdichtequotient und die Inzidenzdichtedifferenz berichtet. Diese waren im CSR nicht verfügbar und stammen aus eigener Berechnung. Die Analyse erfolgte auf der Basis der Safety-Population, d. h. unter Berücksichtigung aller Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (Idelalisib oder Ofatumumab) erhielten.
a: Unerwünschte Ereignisse, die im Zeitraum von der ersten Gabe der Studienmedikation bis 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation auftraten oder sich verschlechterten.	

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 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunkts Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse 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**
GS-US-312-0116	niedrig	ja	ja	ja	ja/nein [b]	niedrig/hoch
GS-US-312-0117	NA	nur während der doppelt-verblindeten Phase	NA	ja	nein [c]	NA
GS-US-312-0119	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

NA: Not applicable (Nicht zutreffend)

a: Eine Verblindung der Endpunkterheber war bis zur Entblindung der Studie einschließlich des letzten verblindeten Datenschnitts sichergestellt.

b: In Studie GS-US-312-0116 liegen in den beiden Behandlungsarmen unterschiedliche Beobachtungsdauern bzgl. unerwünschter Ereignisse vor. Dies betrifft insbesondere die Analysen aus dem finalen CSR (Letzte Patientenbeobachtung: 20. April 2014).

c: Unerwünschte Ereignisse wurden bei Patienten aus dem Verumarm ab der ersten Dosis Idelalisib in Studie GS-US-312-0116 berücksichtigt, bei Patienten aus dem Kontrollarm ab der ersten Dosis Idelalisib in Studie GS-US-312-0117.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

GS-US-312-0116

In der Studie GS-US-312-0116 wurde für die Analyse der unerwünschten Ereignisse die Safety-Population (alle Patienten mit ≥1 Dosis der Studienmedikation) herangezogen. Allerdings stimmt die Safety-Population weitgehend mit der ITT-Population überein (bis auf zwei Patienten aus dem Kontrollarm, die randomisiert wurden, aber die Behandlung bereits vor ihrem Beginn abbrachen). Somit liegt keine Verletzung des ITT-Prinzips vor. Die Erfassung und Kategorisierung unerwünschter Ereignisse erfolgte standardisiert nach GCP-Vorgaben.

Die Verblindung in der Studie wurde bis zum Datenschnitt der zweiten Interimanalyse aufrechtgehalten. Dieser Datenschnitt wird daher als maßgeblich für die Nutzenbewertung betrachtet. Die Analysen aus dem finalen CSR werden jedoch zur Vollständigkeit zusätzlich präsentiert.

Berücksichtigt werden muss beim Vergleich zwischen den Studienarmen bezüglich unerwünschter Ereignisse, dass diese in der Studie nur während der Therapie (bis einschließlich 30 Tage nach Therapieende) erfasst wurden. Die Therapiedauer unterscheidet sich jedoch zwischen den Studienarmen. Die Therapie mit Rituximab war maximal auf 20 Wochen (acht Dosen) begrenzt. Die Therapie mit Idelalisib bzw. Placebo erfolgte dagegen fortwährend bis zum Progress oder einem Abbruch aus anderweitigen Gründen. Bei der zweiten Interimanalyse hatten die Patienten im Verumarm im Median alle acht Dosen Rituximab erhalten und waren fünf Monate mit Idelalisib behandelt worden; die Patienten im Kontrollarm hatten im Median nur sechs Dosen Rituximab erhalten und hatten 3,7 Monate lang Placebo eingenommen (Datenschnitt: 9. Oktober 2013). Bei der Analyse aus dem finalen CSR hatten die Patienten in beiden Studienarmen im Median alle acht Dosen Rituximab erhalten; die Patienten im Verumarm hatten im Median 8,1 Monate Idelalisib eingenommen, die Patienten im Kontrollarm 4,6 Monate Placebo (Letzte Patientenbeobachtung: 20. April 2014).

Anmerkung: Studie GS-US-312-0116 dient im vorliegenden Dossier nur als Proxy für einen direkten Vergleich zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und BSC [1]. Ohne die zusätzliche Gabe von Rituximab als Teil der Kontrollintervention wäre im Kontrollarm von einer niedrigeren Wirksamkeit als der vorliegenden auszugehen. Die Auswirkungen von Rituximab auf das Auftreten unerwünschter Ereignisse können hingegen nicht abgeschätzt werden (sowohl in qualitativer als auch in quantitativer Hinsicht), da sowohl therapie- als auch krankheitsbedingte Ereignisse zu berücksichtigen wären. Die interne Validität der Studie und des Endpunkts sind hiervon unberührt. Das Verzerrungspotential der Studie wurde daher als niedrig bewertet. Hinsichtlich der Fragestellung der Teilpopulation 1b (Vergleich zu BSC) sollte jedoch beachtet werden, dass für diesen Endpunkt eine zusätzliche Unsicherheit besteht.

GS-US-312-0117

In Studie GS-US-312-0117 erhalten alle Patienten eine Therapie mit Idelalisib. Die Studie kann daher nicht mehr herangezogen werden, um der ursprünglichen Fragestellung (im Sinne eines Vergleichs zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der Kontrolltherapie) beizukommen. Die Studie wird daher nur unterstützend, zusätzlich zu den Analysen der GS-US-312-0116, dargestellt. Vor diesem Hintergrund wird – wie bereits auf Studienebene – von einer Bewertung des Verzerrungspotentials auf Endpunkebene abgesehen.

GS-US-312-0119

In der Studie GS-US-312-0119 wurde für die Analyse der unerwünschten Ereignisse die Safety-Population (alle Patienten mit ≥1 Dosis der Studienmedikation) herangezogen. Allerdings stimmt die Safety-Population mit der ITT-Population überein. Somit liegt keine Verletzung des ITT-Prinzips vor. Die Erfassung und Kategorisierung unerwünschter Ereignisse erfolgte standardisiert nach GCP-Vorgaben. Da der Endpunkt ausschließlich schwerwiegende unerwünschte Ereignisse umfasst, wird nicht von einer relevanten Verzerrung durch die fehlende Verblindung ausgegangen. Aufgrund der klaren Kriterien für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse sind diese objektiv erfassbar.

Da unerwünschte Ereignisse nur während der Therapie (bis einschließlich 30 Tage nach Therapieende) erfasst wurden, muss berücksichtigt werden, dass sich die Therapiedauer zwischen den beiden Studienarmen unterscheidet. Aus diesem Grund werden anstelle naiver prozentualer Anteile (kumulativer Inzidenzen) Inzidenzraten pro Patientenjahr (Inzidenzdichten) dargestellt.

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 4-57: Ergebnisse zum Endpunkt Schwerwiegende unerwünschten Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Fragestellung 1a: Patienten mit r/r CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist						
Gruppe	**Expositions-dauer (Patienten-jahre)**	**n**	**Inzidenzdichte [95%-KI]**	**Behandlungseffekt**		
				IRR [a] [95%-KI] p-Wert	**IRD [a] [95%-KI]**	
Studie GS-US-312-0119 (Teilpopulation der Chemotherapie-geeigneten Patienten)						
Aktuelle Analyse (Datenschnitt: 1. September 2015)						
Ide+Ofa	66,2	47	0,71 [0,52;0,94]	0,55 [0,31;0,96] 0,034	-0,59 [-1,26;0,08]	
Ofa	12,3	16	1,30 [0,74;2,11]			
Fragestellung 1b: Patienten mit r/r CLL, für die eine Chemotherapie *nicht* angezeigt ist						
Gruppe	**N**	**n**	**% [95%-KI] [b]**	**Behandlungseffekt**		
				OR [a] [95%-KI] p-Wert	**RR [a] [95%-KI]**	**RD [a] [95%-KI]**
Studie GS-US-312-0116						
Zweite Interimanalyse (Letzter verblindeter Datenschnitt: 9. Oktober 2013)						
Ide+R	110	54	49,1 [39,4;58,8]	1,58 [0,92;2,70] 0,098	1,29 [0,95;1,76]	0,11 [-0,02;0,24]
Pbo+R	108	41	38,0 [28,8;47,8]			
Analyse aus dem finalen CSR (Letzte Patientenbeobachtung: 20. April 2014)						
Ide+R	110	65	59,1 [49,3;68,4]	2,18 [1,27;3,75] 0,005	1,48 [1,12;1,96]	0,19 [0,06;0,32]
Pbo+R	108	43	39,8 [30,5;49,7]			
Studie GS-US-312-0117						
Aktuelle Interimanalyse (Datenschnitt: 18. September 2015)						
116: Ide+R (PD/o.PD) 117: Ide	110	86	78,2 [69,3;85,5]	NA	NA	NA
116: Pbo+R (PD) 117: Ide	42	32	76,2 [60,5;87,9]			
116: Pbo+R (o.PD) 117: Ide	44	30	68,2 [52,4;81,4]			

Ide: Idelalisib; IRR: Inzidenzdichtequotient; IRD: Inzidenzdichtedifferenz; KI: Konfidenzintervall; N: Zahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NA: Not applicable (Nicht zutreffend); Ofa: Ofatumumab; o.PD: ohne Progress; OR: adjustiertes Odds Ratio; Pbo: Placebo; PD: Progress; R: Rituximab; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; r/r: rezidivierend/refraktär; UE: Unerwünschtes Ereignis; 116: Studie GS-US-312-0116; 117: Studie GS-US-312-0117

a: Eigene Berechnungen mittels Normal-Approximation (ohne Stratifizierung)

b: Eigene Berechnungen (exakte Methode)

Fragestellung 1a

In der Chemotherapie-geeigneten Teilpopulation der Studie GS-US-312-0119 ergab sich bezüglich schwerwiegender UE mit 0,71 gegenüber 1,30 Ereignissen pro Patientenjahreine statistisch signifikant niedrigere Inzidenzdichte im Verumarm als im Kontrollarm (IRR [95%-KI]: 0,55 [0,31;0,96]).

Fragestellung 1b

In Studie GS-US-312-0116 zeigte sich bei der letzten verblindeten Analyse bezüglich der Inzidenz schwerwiegender UE zwischen dem Verumarm (49,1%) und dem Kontrollarm (38,0%) kein signifikanter Unterschied (OR [95%-KI]: 1,58 [0,92;2,70]). Bei der Analyse aus dem finalen CSR betrugen die Inzidenzen im Verumarm 59,1% und im Kontrollarm 39,8%, wodurch sich ein signifikanter Gruppenunterschied ergab (OR [95%-KI]: 2,18 [1,27;3,75]).

Zu beachten ist wiederum, dass sich die Beobachtungsdauer bezüglich UE in den beiden Studienarmen unterschied. Bei der Analyse aus dem finalen CSR hatten die Patienten im Median ihre primäre Studienmedikation (Idelalisib bzw. Placebo) im Verumarm 8,1 Monate erhalten, im Kontrollarm nur 4,6 Monate.

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.

Da in jeder der im vorliegenden Dossier für die Nutzenbewertung erörterten Fragestellungen genau eine klinische Studie herangezogen wird, wurden keine Meta-Analysen durchgeführt. Eine allgemeine Erörterung zur Übertragung der Studiengegebenheiten auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

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

4.3.1.3.1.14 Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten – 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 4-58: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten

Studie	Operationalisierung
GS-US-312-0116	Unerwünschte Ereignisse sind unerwünschte oder unbeabsichtigte Beobachtungen (inkl. abnormaler Laborergebnisse), sowie unerwünschte oder unbeabsichtigte Symptome und Krankheiten, die bei Patienten in der Studie auftraten, unabhängig davon, ob sie kausal in Verbindung mit der Studienmedikation stehen oder nicht. Dargestellt wird die kumulative Inzidenz der unter Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse (treatment-emergent adverse events[a]), die zu einem permanenten Absetzen von Idelalisib bzw. Placebo führten. Zur Beschreibung des Behandlungseffektes werden das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz berichtet. Diese waren im CSR nicht verfügbar und stammen aus eigener Berechnung. Die Analyse erfolgte auf der Basis der Safety-Population, d. h. unter Berücksichtigung aller Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (Idelalisib / Placebo oder Rituximab) erhielten.
GS-US-312-0117	Unerwünschte Ereignisse sind analog zu Studie GS-US-312-0116 definiert. Dargestellt wird die kumulative Inzidenz der unter Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse (treatment-emergent adverse events[a]), die zu einem permanenten Absetzen von Idelalisib bzw. Placebo führten. Einbezogen wurden bei den Patienten aus dem Verumarm alle UE ab der ersten Dosis Idelalisib in Studie GS-US-312-0116 und bei Patienten aus dem Kontrollarm alle UE ab der ersten Dosis Idelalisib in Studie GS-US-312-0117. Die Analyse erfolgte unter Berücksichtigung aller Patienten, die in Studie GS-US-312-0116 oder GS-US-312-0117 mindestens eine Dosis Idelalisib erhielten.
GS-US-312-0119	Unerwünschte Ereignisse sind analog zu Studie GS-US-312-0116 definiert. Dargestellt wird die kumulative Inzidenz der unter Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse (treatment-emergent adverse events[a]), die zu einem permanenten Absetzen von Idelalisib führten. Entsprechende Ereignisse konnten bei den Patienten im Kontrollarm, die kein Idelalisib erhielten, nicht auftreten. Ein vergleichendes Effektmaß kann somit nicht berechnet werden. Die Analyse ist rein deskriptiv. Die Analyse erfolgte auf der Basis der Safety-Population, d. h. unter Berücksichtigung aller Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (Idelalisib oder Ofatumumab) erhielten.
a: Unerwünschte Ereignisse, die im Zeitraum von der ersten Gabe der Studienmedikation bis 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation auftraten oder sich verschlechterten.	

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 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, 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**
GS-US-312-0116	niedrig	ja [a]	ja	ja	ja/nein [b]	niedrig/hoch
GS-US-312-0117	NA	nur während der doppelt-verblindeten Phase	NA	ja	nein [c]	NA
GS-US-312-0119	niedrig	nein	ja	ja	ja	NA [d]

NA: Not applicable (Nicht zutreffend)

a: Eine Verblindung der Endpunkterheber war bis zur Entblindung der Studie einschließlich des letzten verblindeten Datenschnitts sichergestellt.

b: In Studie GS-US-312-0116 liegen in den beiden Behandlungsarmen unterschiedliche Beobachtungsdauern bzgl. unerwünschter Ereignisse vor. Dies betrifft insbesondere die Analysen aus dem finalen CSR (Letzte Patientenbeobachtung: 20. April 2014).

c: Unerwünschte Ereignisse wurden bei Patienten aus dem Verumarm ab der ersten Dosis Idelalisib in Studie GS-US-312-0116 berücksichtigt, bei Patienten aus dem Kontrollarm ab der ersten Dosis Idelalisib in Studie GS-US-312-0117.

d: Dargestellt wird für Studie GS-US-312-0119 die Inzidenz der unerwünschten Ereignisse, die zu einem permanenten Absetzen von Idelalisib führten. Entsprechende Ereignisse konnten bei den Patienten im Kontrollarm, die kein Idelalisib erhielten, nicht auftreten. Somit ist kein Vergleich zwischen den Studienarmen möglich.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

GS-US-312-0116

In der Studie GS-US-312-0116 wurde für die Analyse der unerwünschten Ereignisse die Safety-Population (alle Patienten mit ≥1 Dosis der Studienmedikation) herangezogen. Allerdings stimmt die Safety-Population weitgehend mit der ITT-Population überein (bis auf zwei Patienten aus dem Kontrollarm, die randomisiert wurden, aber die Behandlung bereits vor ihrem Beginn abbrachen). Somit liegt keine Verletzung des ITT-Prinzips vor. Die Erfassung und Kategorisierung unerwünschter Ereignisse erfolgte standardisiert nach GCP-Vorgaben.

Die Verblindung in der Studie wurde bis zum Datenschnitt der zweiten Interimanalyse aufrechtgehalten. Dieser Datenschnitt wird daher als maßgeblich für die Nutzenbewertung betrachtet. Die Analysen aus dem finalen CSR werden jedoch zur Vollständigkeit zusätzlich präsentiert.

Berücksichtigt werden muss beim Vergleich zwischen den Studienarmen bezüglich unerwünschter Ereignisse, dass diese in der Studie nur während der Therapie (bis einschließlich 30 Tage nach Therapieende) erfasst wurden. Die Therapiedauer unterscheidet

sich jedoch zwischen den Studienarmen. Die Therapie mit Rituximab war maximal auf 20 Wochen (acht Dosen) begrenzt. Die Therapie mit Idelalisib bzw. Placebo erfolgte dagegen fortwährend bis zum Progress oder einem Abbruch aus anderweitigen Gründen. Bei der zweiten Interimanalyse Analyse hatten die Patienten im Verumarm im Median alle acht Dosen Rituximab erhalten und waren fünf Monate mit Idelalisib behandelt worden; die Patienten im Kontrollarm hatten im Median nur sechs Dosen Rituximab erhalten und hatten 3,7 Monate lang Placebo eingenommen (Datenschnitt: 9. Oktober 2013). Bei der Analyse aus dem finalen CSR hatten die Patienten in beiden Studienarmen im Median alle acht Dosen Rituximab erhalten; die Patienten im Verumarm hatten im Median 8,1 Monate Idelalisib eingenommen, die Patienten im Kontrollarm 4,6 Monate Placebo (Letzte Patientenbeobachtung: 20. April 2014).

Anmerkung: Studie GS-US-312-0116 dient im vorliegenden Dossier nur als Proxy für einen direkten Vergleich zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und BSC [1]. Ohne die zusätzliche Gabe von Rituximab als Teil der Kontrollintervention wäre im Kontrollarm von einer niedrigeren Wirksamkeit als der vorliegenden auszugehen. Die Auswirkungen von Rituximab auf das Auftreten unerwünschter Ereignisse können hingegen nicht abgeschätzt werden (sowohl in qualitativer als auch in quantitativer Hinsicht), da sowohl therapie- als auch krankheitsbedingte Ereignisse zu berücksichtigen wären. Die interne Validität der Studie und des Endpunkts sind hiervon unberührt. Das Verzerrungspotential der Studie wurde daher als niedrig bewertet. Hinsichtlich der Fragestellung der Teilpopulation 1b (Vergleich zu BSC) sollte jedoch beachtet werden, dass für diesen Endpunkt eine zusätzliche Unsicherheit besteht.

GS-US-312-0117

In Studie GS-US-312-0117 erhalten alle Patienten eine Therapie mit Idelalisib. Die Studie kann daher nicht mehr herangezogen werden, um der ursprünglichen Fragestellung (im Sinne eines Vergleichs zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der Kontrolltherapie) beizukommen. Die Studie wird daher nur unterstützend, zusätzlich zu den Analysen der GS-US-312-0116, dargestellt. Vor diesem Hintergrund wird – wie bereits auf Studienebene – von einer Bewertung des Verzerrungspotentials auf Endpunkebene abgesehen.

GS-US-312-0119

In der Studie GS-US-312-0119 wurde für die Analyse der unerwünschten Ereignisse die ITT-Population (randomisierte Patienten), sondern die Safety-Population (Patienten mit ≥1 Dosis Studienmedikation) verwendet. Jedoch stimmen hier beide Populationen überein. Somit liegt keine Verletzung des ITT-Prinzips vor.

Dargestellt wird die Inzidenz der unter Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse (treatment-emergent adverse events), die zu einem permanenten Absetzen von Idelalisib führten. Entsprechende Ereignisse konnten bei den Patienten im Kontrollarm, die kein Idelalisib erhielten, nicht auftreten. Ein vergleichendes Effektmaß kann somit nicht berechnet werden. Die Analyse ist rein deskriptiv. Somit wird von einer Bewertung des Verzerrungspotentials abgesehen.

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

Tabelle 4-60: Ergebnisse zum Endpunkt Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Gruppe	N	n	% [95%-KI] [a]	Behandlungseffekt (Verumarm vs. Kontrollarm)		
				OR [b] [95%-KI] p-Wert	RR [b] [95%-KI]	RD [b] [95%-KI]
Fragestellung 1a: Patienten mit r/r CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist						
Studie GS-US-312-0119 (Teilpopulation der Chemotherapie-geeigneten Patienten)						
Aktuelle Analyse (Datenschnitt: 1. September 2015)						
Ide+Ofa [c]	75	23	30,7 [20,5;42,4]	NA	NA	NA
Ofa [c]	NA	NA	NA			
Fragestellung 1b: Patienten mit r/r CLL, für die eine Chemotherapie *nicht* angezeigt ist						
Studie GS-US-312-0116						
Zweite Interimanalyse (Letzter verblindeter Datenschnitt: 9. Oktober 2013)						
Ide+R [d]	110	11	10,0 [5,1;17,2]	0,81 [0,35;1,90] 0,631	0,83 [0,39;1,77]	-0,02 [-0,10;0,06]
Pbo+R [d]	108	13	12,0 [6,6;19,7]			
Analyse aus dem finalen CSR (Letzte Patientenbeobachtung: 20. April 2014)						
Ide+R [d]	110	19	17,3 [10,7;25,7]	1,53 [0,71;3,27] 0,277	1,43 [0,75;2,76]	0,05 [-0,04;0,15]
Pbo+R [d]	108	13	12,0 [6,6;19,7]			
Studie GS-US-312-0117						
Aktuelle Interimanalyse (Datenschnitt: 18. September 2015)						
116: Ide+R (PD/o.PD) 117: Ide	110	45	40,9 [31,6;50,7]	NA	NA	NA
116: Pbo+R (PD) 117: Ide	42	24	57,1 [41,0;72,3]			
116: Pbo+R (o.PD) 117: Ide	44	22	50,0 [34,6;65,4]			

Ide: Idelalisib; KI: Konfidenzintervall; N: Zahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten; NA: Not applicable (Nicht zutreffend); Ofa: Ofatumumab; o.PD: ohne Progress; OR: adjustiertes Odds Ratio; Pbo: Placebo; PD: Progress; R: Rituximab; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; r/r: rezidivierend/refraktär; UE: Unerwünschtes Ereignis; 116: Studie GS-US-312-0116; 117: Studie GS-US-312-0117

a: Eigene Berechnungen (exakte Methode)

b: Eigene Berechnungen mittels Normal-Approximation (ohne Stratifizierung)

c: GS-US-312-0119: Die dargestellten Zahlen beziehen sich auf einen Abbruch von Idelalisib. Die Ofatumumab-Therapie brachen bis zur finalen Analyse im Verumarm vier Patienten (5,3%) und im Kontrollarm neun Patienten (23,7%) ab.

d: GS-US-312-0116: Die dargestellten Zahlen beziehen sich auf einen Abbruch von Idelalisib bzw. Placebo.

Fragestellung 1a

In der Chemotherapie-geeigneten Teilpopulation der Studie GS-US-312-0119 brachen bis zur aktuellen Analyse 30,7% der Patienten des Verumarms die Therapie mit Idelalisib aufgrund eines unerwünschten Ereignisses ab. Die Patienten im Kontrollarm erhielten kein Idelalisib, sondern ausschließlich Ofatumumab.

UE, die zum Abbruch der Therapie mit Ofatumumab führten, gab es im Verumarm bei 5,3% der Patienten und im Kontrollarm bei 23,7% der Patienten.

Fragestellung 1b

In Studie GS-US-312-0116 brachen aufgrund eines unerwünschten Ereignisses bis zur letzten verblindeten Analyse 10,0% der Patienten im Verumarm Idelalisib ab und 12,0% der Patienten des Kontrollarms Placebo. Somit unterschied sich die Inzidenz der Abbrüche bezüglich Idelalisib bzw. Placebo nicht signifikant zwischen den Studienarmen (OR [95%-KI]: 0,81 [0,35;1,90]). Auch bei der finalen Analyse ergab sich kein signifikanter Unterschied, wenngleich sich die Inzidenz der Abbrüche von Idelalisib aufgrund unerwünschter Ereignisse auf 17,3% erhöht hatte und die Inzidenz der Abbrüche von Placebo aufgrund von unerwünschter Ereignisse unverändert blieb.

Zu beachten ist wiederum, dass sich die Beobachtungsdauer bezüglich UE in den beiden Studienarmen unterschied. Bei der Analyse aus dem finalen CSR hatten die Patienten im Median ihre primäre Studienmedikation (Idelalisib bzw. Placebo) im Verumarm 8,1 Monate erhalten, im Kontrollarm nur 4,6 Monate.

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.

Da in jeder der im vorliegenden Dossier für die Nutzenbewertung erörterten Fragestellungen genau eine klinische Studie herangezogen wird, wurden keine Meta-Analysen durchgeführt. Eine allgemeine Erörterung zur Übertragung der Studiengegebenheiten auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

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

4.3.1.3.1.15 Erhöhte Transaminasen – 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 4-61: Operationalisierung des Endpunkts Erhöhte Transaminasen

Studie	Operationalisierung
GS-US-312-0116	Unerwünschte Ereignisse sind unerwünschte oder unbeabsichtigte Beobachtungen (inkl. abnormaler Laborergebnisse), sowie unerwünschte oder unbeabsichtigte Symptome und Krankheiten, die bei Patienten in der Studie auftraten, unabhängig davon, ob sie kausal in Verbindung mit der Studienmedikation stehen oder nicht. Dargestellt wird die kumulative Inzidenz aller unter Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse (treatment-emergent adverse events[a]) mit dem MedDRA Preferred Term "transaminases increased". Zur Beschreibung des Behandlungseffektes werden das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz berichtet. Diese waren im CSR nicht verfügbar und stammen aus eigener Berechnung. [b] Die Analyse erfolgte auf der Basis der Safety-Population, d. h. unter Berücksichtigung aller Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (Idelalisib / Placebo oder Rituximab) erhielten.
GS-US-312-0117	Die Operationalisierung des Endpunktes Erhöhte Transaminasen erfolgte in Studie GS-US-312-0117 analog zu Studie GS-US-312-0116, wobei bei Patienten aus dem Verumarm alle UE ab der ersten Dosis Idelalisib in Studie GS-US-312-0116 einbezogen wurden und bei Patienten aus dem Kontrollarm alle UE ab der ersten Dosis Idelalisib in Studie GS-US-312-0117 einbezogen wurden. [b] Die Analyse erfolgte unter Berücksichtigung aller Patienten, die in Studie GS-US-312-0116 oder GS-US-312-0117 mindestens eine Dosis Idelalisib erhielten.
GS-US-312-0119	Unerwünschte Ereignisse sind analog zu Studie GS-US-312-0116 definiert. Dargestellt wird die Inzidenzdichte aller unter Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse (treatment-emergent adverse events[a]) mit dem MedDRA Preferred Term "transaminases increased". Die Inzidenzdichte ist definiert als die Anzahl der Patienten mit mindestens einem entsprechenden UE geteilt durch die Summe der Expositionsdauer in Patientenjahren. Dabei umfasst die Expositionsdauer für jeden Patienten die Zeit unter Behandlung bis zum erstmaligen Auftreten des UE bei dem Patienten. Bei Patienten ohne ein entsprechendes UE erfolgte die Zensierung ihrer Expositionsdauer 30 Tage nach ihrer letzten Dosis der Studienmedikation bzw. ab dem Datenschnitt, je nachdem welches Datum früher lag. Zur Beschreibung des Behandlungseffektes werden der Inzidenzdichtequotient und die Inzidenzdichtedifferenz berichtet. Diese waren im CSR nicht verfügbar und stammen aus eigener Berechnung. Die Analyse erfolgte auf der Basis der Safety-Population, d. h. unter Berücksichtigung aller Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (Idelalisib oder Ofatumumab) erhielten.
a: Unerwünschte Ereignisse, die im Zeitraum von der ersten Gabe der Studienmedikation bis 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation auftraten oder sich verschlechterten. b: In Studie GS-US-312-0116 und GS-US-312-0117 sind für die Endpunkte, die unerwünschte Ereignisse betreffen, i. d. R. nur kumulative Inzidenzen (naive Prozentangaben) verfügbar. Für diese beiden Studien werden daher alle betreffenden Endpunkte anhand kumulativer Inzidenzen dargestellt. Für Erhöhte Transaminasen liegen in den CSRs zusätzlich auch Inzidenzdichten vor und werden ergänzend berichtet.	

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 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunkts Erhöhte Transaminasen 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**
GS-US-312-0116	niedrig	ja [a]	ja	ja	ja/nein [b]	niedrig/hoch
GS-US-312-0117	NA	nur während der doppelt-verblindeten Phase	NA	ja	nein [c]	NA
GS-US-312-0119	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

NA: Not applicable (Nicht zutreffend)

a: Eine Verblindung der Endpunkterheber war bis zur Entblindung der Studie einschließlich des letzten verblindeten Datenschnitts sichergestellt.

b: In Studie GS-US-312-0116 liegen in den beiden Behandlungsarmen unterschiedliche Beobachtungsdauern bzgl. unerwünschter Ereignisse vor. Dies betrifft insbesondere die Analysen aus dem finalen CSR (Letzte Patientenbeobachtung: 20. April 2014).

c: Unerwünschte Ereignisse wurden bei Patienten aus dem Verumarm ab der ersten Dosis Idelalisib in Studie GS-US-312-0116 berücksichtigt, bei Patienten aus dem Kontrollarm ab der ersten Dosis Idelalisib in Studie GS-US-312-0117.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

GS-US-312-0116

In der Studie GS-US-312-0116 wurde für die Analyse der unerwünschten Ereignisse die Safety-Population (alle Patienten mit ≥1 Dosis der Studienmedikation) herangezogen. Allerdings stimmt die Safety-Population weitgehend mit der ITT-Population überein (bis auf zwei Patienten aus dem Kontrollarm, die randomisiert wurden, aber die Behandlung bereits vor ihrem Beginn abbrachen). Somit liegt keine Verletzung des ITT-Prinzips vor. Die Erfassung und Kategorisierung unerwünschter Ereignisse erfolgte standardisiert nach GCP-Vorgaben.

Die Verblindung in der Studie wurde bis zum Datenschnitt der zweiten Interimanalyse aufrechtgehalten. Dieser Datenschnitt wird daher als maßgeblich für die Nutzenbewertung betrachtet. Die Analysen aus dem finalen CSR werden jedoch zur Vollständigkeit zusätzlich präsentiert.

Berücksichtigt werden muss beim Vergleich zwischen den Studienarmen bezüglich unerwünschter Ereignisse, dass diese in der Studie nur während der Therapie (bis einschließlich 30 Tage nach Therapieende) erfasst wurden. Die Therapiedauer unterscheidet

sich jedoch zwischen den Studienarmen. Für diesen Endpunkt sind allerdings neben kumulativen Inzidenzen zusätzlich auch Inzidenzdichten verfügbar – also Analysen, die hinsichtlich der verschiedenen Behandlungsdauern adjustiert sind. Diese werden ergänzend berichtet.

Anmerkung: Studie GS-US-312-0116 dient im vorliegenden Dossier nur als Proxy für einen direkten Vergleich zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und BSC [1]. Ohne die zusätzliche Gabe von Rituximab als Teil der Kontrollintervention wäre im Kontrollarm von einer niedrigeren Wirksamkeit als der vorliegenden auszugehen. Die Auswirkungen von Rituximab auf das Auftreten unerwünschter Ereignisse können hingegen nicht abgeschätzt werden (sowohl in qualitativer als auch in quantitativer Hinsicht), da sowohl therapie- als auch krankheitsbedingte Ereignisse zu berücksichtigen wären. Die interne Validität der Studie und des Endpunkts sind hiervon unberührt. Das Verzerrungspotential der Studie wurde daher als niedrig bewertet. Hinsichtlich der Fragestellung der Teilpopulation 1b (Vergleich zu BSC) sollte jedoch beachtet werden, dass für diesen Endpunkt eine zusätzliche Unsicherheit besteht.

GS-US-312-0117

In Studie GS-US-312-0117 erhalten alle Patienten eine Therapie mit Idelalisib. Die Studie kann daher nicht mehr herangezogen werden, um der ursprünglichen Fragestellung (im Sinne eines Vergleichs zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der Kontrolltherapie) beizukommen. Die Studie wird daher nur unterstützend, zusätzlich zu den Analysen der GS-US-312-0116, dargestellt. Vor diesem Hintergrund wird – wie bereits auf Studienebene – von einer Bewertung des Verzerrungspotentials auf Endpunkebene abgesehen.

GS-US-312-0119

In der Studie GS-US-312-0119 wurde für die Analyse der unerwünschten Ereignisse die Safety-Population (alle Patienten mit ≥1 Dosis der Studienmedikation) herangezogen. Allerdings stimmt die Safety-Population mit der ITT-Population überein. Somit liegt keine Verletzung des ITT Prinzips vor. Die Erfassung und Kategorisierung unerwünschter Ereignisse erfolgte standardisiert nach GCP-Vorgaben. Da erhöhte Transaminasen objektiv auf Basis von Laborwerten bestimmt werden können, wird nicht von einer relevanten Verzerrung durch die fehlende Verblindung ausgegangen.

Da unerwünschte Ereignisse nur während der Therapie (bis einschließlich 30 Tage nach Therapieende) erfasst wurden, muss berücksichtigt werden, dass sich die Therapiedauer zwischen den beiden Studienarmen unterscheidet. Aus diesem Grund werden anstelle naiver prozentualer Anteile (kumulativer Inzidenzen) Inzidenzraten pro Patientenjahr (Inzidenzdichten) dargestellt.

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 4-63: Ergebnisse zum Endpunkt Erhöhte Transaminasen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Fragestellung 1a: Patienten mit r/r CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist						
Gruppe	**Expositions-dauer (Patienten-jahre)**	**n**	**Inzidenzdichte [95%-KI]**	**Behandlungseffekt**		
				IRR [a] [95%-KI] p-Wert	**IRD [a] [95%-KI]**	
Studie GS-US-312-0119 (Teilpopulation der Chemotherapie-geeigneten Patienten)						
Aktuelle Analyse (Datenschnitt: 1. September 2015)						
Ide+Ofa	101,6	3	0,03 [0,01;0,09]	1,26 [0,06;24,87] 0,877	0,04 [-0,00;0,08]	
Ofa	15,8	0	0 [0;0,23]			
Fragestellung 1b: Patienten mit r/r CLL, für die eine Chemotherapie *nicht* angezeigt ist						
Gruppe	**N**	**n**	**% [95%-KI] [b]**	**Behandlungseffekt**		
				OR [c] [95%-KI] p-Wert	**RR [c] [95%-KI]**	**RD [c] [95%-KI]**
Studie GS-US-312-0116						
Zweite Interimanalyse (Letzter verblindeter Datenschnitt: 9. Oktober 2013)						
Ide+R	110	4	3,6 [1,0;9,1]	3,33 [(p)] [0,57;19,56] 0,182	3,93 [0,45;34,57]	0,03 [-0,01;0,07]
Pbo+R	108	1	0,9 [0,0;5,1]			
Analyse aus dem finalen CSR (Letzte Patientenbeobachtung: 20. April 2014)						
Ide+R	110	5	4,5 [1,5;10,3]	3,84 [(p)] [0,76;19,40] 0,103	4,91 [0,58;41,33]	0,04 [-0,01;0,08]
Pbo+R	108	1	0,9 [0,0;5,1]			
Studie GS-US-312-0117						
Aktuelle Interimanalyse (Datenschnitt: 18. September 2015)						
116: Ide+R (PD/o.PD) 117: Ide	110	4	3,6 [1,0;9,0]	NA	NA	NA
116: Pbo+R (PD) 117: Ide	42	3	7,1 [1,5;19,5]			
116: Pbo+R (o.PD) 117: Ide	44	1	2,3 [0,1;12,0]			

Ide: Idelalisib; KI: Konfidenzintervall; N: Zahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten; NA: Not applicable (Nicht zutreffend); Ofa: Ofatumumab; o.PD: ohne Progress; OR: adjustiertes Odds Ratio; Pbo: Placebo; PD: Progress; R: Rituximab; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; r/r: rezidivierend/refraktär; UE: Unerwünschtes Ereignis; 116: Studie GS-US-312-0116; 117: Studie GS-US-312-0117

a: Eigene Berechnungen mittels Normal-Approximation (ohne Stratifizierung). Bei Nullereignissen wurde eine Korrektur von 0,5 vorgenommen.

b: Eigene Berechnungen (exakte Methode)

c: Eigene Berechnungen mittels Normal-Approximation (ohne Stratifizierung). Bei <1% Patienten in einer Zelle, wurde zur Berechnung des Odds Ratios die Peto-Methode verwendet – gekennzeichnet durch: [(p)]

Fragestellung 1a

In der Chemotherapie-geeigneten Teilpopulation der Studie GS-US-312-0119 zeigten im Verumarm bei einer Expositionsdauer von insgesamt 101,6 Patientenjahren drei der Patienten erhöhte Transaminasen (Inzidenzdichte: 0,03 Ereignisse pro Patientenjahr), während es im Kontrollarm bei einer Expositionsdauer von insgesamt 15,8 Patientenjahren keine entsprechenden UE gab. Dieser Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist nicht statistisch signifikant (IRR [95%-KI]: 1,26 [0,06;24,87]).

Fragestellung 1b

In Studie GS-US-312-0116 unterschied sich die Inzidenz erhöhter Transaminasen nicht zwischen den Studienarmen (Peto-OR [95%-KI]: 3,33 [0,57;19,56]). Im Verumarm zeigten bei der letzten verblindeten Analyse 3,6% der Patienten ein entsprechendes UE, im Kontrollarm 0,9%. Zusätzlich sind für diesen Endpunkt Inzidenzdichten verfügbar: Im Verumarm betrug die Inzidenzdichte [95%-KI] bei einer Expositionsdauer von 58,3 Patientenjahren 0,07 [0,02;0,18] und im Kontrollarm bei einer Expositionsdauer von 45,8 Patientenjahren 0,02 [0,00;0,12].

Diese Ergebnisse sind konsistent mit den Ergebnissen aus dem finalen CSR. Bei letzteren bestand eine Inzidenzdichte [95%-KI] von 0,06 [0,02;0,14] im Verumarm (Expositionsdauer: 84,9 Patientenjahre) und 0,02 [0,00;0,10] im Kontrollarm (Expositionsdauer: 53,7 Patientenjahre).

Bei der Interimanalyse der Studie GS-US-312-0117 ergab sich eine Inzidenzdichte [95%-KI] von 0,03 [0,01;0,07] für die Patienten aus dem Verumarm (Expositionsdauer: 156,0 Patientenjahre), von 0,10 [0,02;0,28] für die Patienten aus dem Kontrollarm, die nach einem Progress in die Extensionsstudie gewechselt waren (Expositionsdauer: 30,9 Patientenjahre), und von 0,02 [0,00;0,12] für die Patienten aus dem Kontrollarm, die nach dem Stopp der Studie GS-US-312-0116 in die Extensionsstudie gewechselt waren (Expositionsdauer: 46,0 Patientenjahre).

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.

Da in jeder der im vorliegenden Dossier für die Nutzenbewertung erörterten Fragestellungen genau eine klinische Studie herangezogen wird, wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

Eine allgemeine Erörterung zur Übertragung der Studiengegebenheiten auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

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

4.3.1.3.1.16 Diarrhöen – 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 4-64: Operationalisierung des Endpunkts Diarrhöen

Studie	Operationalisierung
GS-US-312-0116	Unerwünschte Ereignisse sind unerwünschte oder unbeabsichtigte Beobachtungen (inkl. abnormaler Laborergebnisse), sowie unerwünschte oder unbeabsichtigte Symptome und Krankheiten, die bei Patienten in der Studie auftraten, unabhängig davon, ob sie kausal in Verbindung mit der Studienmedikation stehen oder nicht. Dargestellt wird die kumulative Inzidenz aller unter Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse (treatment-emergent adverse events[a]) mit dem MedDRA Preferred Term "diarrhoea". Zur Beschreibung des Behandlungseffektes werden das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz berichtet. Diese waren im CSR nicht verfügbar und stammen aus eigener Berechnung. [b] Die Analyse erfolgte auf der Basis der Safety-Population, d. h. unter Berücksichtigung aller Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (Idelalisib / Placebo oder Rituximab) erhielten.
GS-US-312-0117	Die Operationalisierung des Endpunktes Diarrhöen erfolgte in Studie GS-US-312-0117 analog zu Studie GS-US-312-0116, wobei bei Patienten aus dem Verumarm alle UE ab der ersten Dosis Idelalisib in Studie GS-US-312-0116 einbezogen wurden und bei Patienten aus dem Kontrollarm alle UE ab der ersten Dosis Idelalisib in Studie GS-US-312-0117 einbezogen wurden. [b] Die Analyse erfolgte unter Berücksichtigung aller Patienten, die in Studie GS-US-312-0116 oder GS-US-312-0117 mindestens eine Dosis Idelalisib erhielten.
GS-US-312-0119	Unerwünschte Ereignisse sind analog zu Studie GS-US-312-0116 definiert. Dargestellt wird die Inzidenzdichte aller unter Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse (treatment-emergent adverse events[a]) mit dem MedDRA Preferred Term "diarrhoea". Die Inzidenzdichte ist definiert als die Anzahl der Patienten mit mindestens einem entsprechenden UE geteilt durch die Summe der Expositionsdauer in Patientenjahren. Dabei umfasst die Expositionsdauer für jeden Patienten die Zeit unter Behandlung bis zum erstmaligen Auftreten des UE bei dem Patienten. Bei Patienten ohne ein entsprechendes UE erfolgte die Zensierung ihrer Expositionsdauer 30 Tage nach ihrer letzten Dosis der Studienmedikation bzw. ab dem Datenschnitt, je nachdem welches Datum früher lag. Zur Beschreibung des Behandlungseffektes werden der Inzidenzdichtequotient und die Inzidenzdichtedifferenz berichtet. Diese waren im CSR nicht verfügbar und stammen aus eigener Berechnung. Die Analyse erfolgte auf der Basis der Safety-Population, d. h. unter Berücksichtigung aller Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (Idelalisib oder Ofatumumab) erhielten.

a: Unerwünschte Ereignisse, die im Zeitraum von der ersten Gabe der Studienmedikation bis 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation auftraten oder sich verschlechterten.

b: In Studie GS-US-312-0116 und GS-US-312-0117 sind für die Endpunkte, die unerwünschte Ereignisse betreffen, i. d. R. nur kumulative Inzidenzen (naive Prozentangaben) verfügbar. Für diese beiden Studien werden daher alle betreffenden Endpunkte anhand kumulativer Inzidenzen dargestellt. Für Diarrhöen liegen in den CSRs zusätzlich auch Inzidenzdichten vor und werden ergänzend berichtet.

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 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunkts Diarrhöen 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**
GS-US-312-0116	niedrig	ja [a]	ja	ja	ja/nein [b]	niedrig/hoch
GS-US-312-0117	NA	nur während der doppelt-verblindeten Phase	NA	ja	nein [c]	NA
GS-US-312-0119	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

NA: Not applicable (Nicht zutreffend)

a: Eine Verblindung der Endpunkterheber war bis zur Entblindung der Studie einschließlich des letzten verblindeten Datenschnitts sichergestellt.

b: In Studie GS-US-312-0116 liegen in den beiden Behandlungsarmen unterschiedliche Beobachtungsdauern bzgl. unerwünschter Ereignisse vor. Dies betrifft insbesondere die Analysen aus dem finalen CSR (Letzte Patientenbeobachtung: 20. April 2014).

c: Unerwünschte Ereignisse wurden bei Patienten aus dem Verumarm ab der ersten Dosis Idelalisib in Studie GS-US-312-0116 berücksichtigt, bei Patienten aus dem Kontrollarm ab der ersten Dosis Idelalisib in Studie GS-US-312-0117.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

GS-US-312-0116

In der Studie GS-US-312-0116 wurde für die Analyse der unerwünschten Ereignisse die Safety-Population (alle Patienten mit ≥1 Dosis der Studienmedikation) herangezogen. Allerdings stimmt die Safety-Population weitgehend mit der ITT-Population überein (bis auf zwei Patienten aus dem Kontrollarm, die randomisiert wurden, aber die Behandlung bereits vor ihrem Beginn abbrachen). Somit liegt keine Verletzung des ITT Prinzips vor. Die Erfassung und Kategorisierung unerwünschter Ereignisse erfolgte standardisiert nach GCP-Vorgaben.

Die Verblindung in der Studie wurde bis zum Datenschnitt der zweiten Interimanalyse aufrechtgehalten. Dieser Datenschnitt wird daher als maßgeblich für die Nutzenbewertung betrachtet. Die Analysen aus dem finalen CSR werden jedoch zur Vollständigkeit zusätzlich präsentiert.

Berücksichtigt werden muss beim Vergleich zwischen den Studienarmen bezüglich unerwünschter Ereignisse, dass diese in der Studie nur während der Therapie (bis einschließlich 30 Tage nach Therapieende) erfasst wurden. Die Therapiedauer unterscheidet sich jedoch zwischen den Studienarmen. Für diesen Endpunkt sind allerdings neben kumulativen Inzidenzen zusätzlich auch Inzidenzdichten verfügbar – also Analysen, die

hinsichtlich der verschiedenen Behandlungsdauern adjustiert sind. Diese werden ergänzend berichtet.

Anmerkung: Studie GS-US-312-0116 dient im vorliegenden Dossier nur als Proxy für einen direkten Vergleich zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und BSC [1]. Ohne die zusätzliche Gabe von Rituximab als Teil der Kontrollintervention wäre im Kontrollarm von einer niedrigeren Wirksamkeit als der vorliegenden auszugehen. Die Auswirkungen von Rituximab auf das Auftreten unerwünschter Ereignisse können hingegen nicht abgeschätzt werden (sowohl in qualitativer als auch in quantitativer Hinsicht), da sowohl therapie- als auch krankheitsbedingte Ereignisse zu berücksichtigen wären. Die interne Validität der Studie und des Endpunkts sind hiervon unberührt. Das Verzerrungspotential der Studie wurde daher als niedrig bewertet. Hinsichtlich der Fragestellung der Teilpopulation 1b (Vergleich zu BSC) sollte jedoch beachtet werden, dass für diesen Endpunkt eine zusätzliche Unsicherheit besteht.

GS-US-312-0117

In Studie GS-US-312-0117 erhalten alle Patienten eine Therapie mit Idelalisib. Die Studie kann daher nicht mehr herangezogen werden, um der ursprünglichen Fragestellung (im Sinne eines Vergleichs zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der Kontrolltherapie) beizukommen. Die Studie wird daher nur unterstützend, zusätzlich zu den Analysen der GS-US-312-0116, dargestellt. Vor diesem Hintergrund wird – wie bereits auf Studienebene – von einer Bewertung des Verzerrungspotentials auf Endpunkebene abgesehen.

GS-US-312-0119

In der Studie GS-US-312-0119 wurde für die Analyse der unerwünschten Ereignisse die Safety-Population (alle Patienten mit ≥1 Dosis der Studienmedikation) herangezogen. Allerdings stimmt die Safety-Population mit der ITT-Population überein. Somit liegt keine Verletzung des ITT-Prinzips vor. Die Erfassung und Kategorisierung unerwünschter Ereignisse erfolgte standardisiert nach GCP-Vorgaben. Es kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass die mangelnde Verblindung der Prüfärzte und der Patienten zu Verzerrungen beim Berichten der unerwünschten Ereignisse geführt hat.

Da unerwünschte Ereignisse nur während der Therapie (bis einschließlich 30 Tage nach Therapieende) erfasst wurden, muss berücksichtigt werden, dass sich die Therapiedauer zwischen den beiden Studienarmen unterscheidet. Aus diesem Grund werden anstelle naiver prozentualer Anteile (kumulativer Inzidenzen) Inzidenzraten pro Patientenjahr (Inzidenzdichten) dargestellt.

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 4-66: Ergebnisse zum Endpunkt Diarrhöen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Fragestellung 1a: Patienten mit r/r CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist						
Gruppe	**Expositions-dauer (Patienten-jahre)**	**n**	**Inzidenzdichte [95%-KI]**	**Behandlungseffekt**		
				IRR [a] [95%-KI] p-Wert	**IRD [a] [95%-KI]**	
Studie GS-US-312-0119 (Teilpopulation der Chemotherapie-geeigneten Patienten)						
Aktuelle Analyse (Datenschnitt: 1. September 2015)						
Ide+Ofa	69,2	36	0,52 [0,36;0,72]	0,58 [0,30;1,14] 0,111	-0,37 [-0,93;0,18]	
Ofa	12,3	11	0,89 [0,45;1,60]			
Fragestellung 1b: Patienten mit r/r CLL, für die eine Chemotherapie *nicht* angezeigt ist						
Gruppe	**N**	**n**	**% [95%-KI] [b]**	**Behandlungseffekt**		
				OR [a] [95%-KI] p-Wert	**RR [a] [95%-KI]**	**RD [a] [95%-KI]**
Studie GS-US-312-0116						
Zweite Interimanalyse (Letzter verblindeter Datenschnitt: 9. Oktober 2013)						
Ide+R	110	21	19,1 [12,2;27,7]	1,36 [0,67;2,77] 0,402	1,29 [0,71;2,33]	0,04 [-0,06;0,14]
Pbo+R	108	16	14,8 [8,7;22,9]			
Analyse aus dem finalen CSR (Letzte Patientenbeobachtung: 20. April 2014)						
Ide+R	110	32	29,1 [20,8;38,5]	1,92 [1,01;3,66] 0,047	1,65 [1,00;2,73]	0,11 [0,00;0,23]
Pbo+R	108	19	17,6 [10,9;26,1]			
Studie GS-US-312-0117						
Interimanalyse (Datenschnitt: 18. September 2015)						
116: Ide+R (PD/o.PD) 117: Ide	110	49	44,5 [35,1;54,3]	NA	NA	NA
116: Pbo+R (PD) 117: Ide	42	18	42,9 [27,7;59,0]			
116: Pbo+R (o.PD) 117: Ide	44	24	54,5 [38,8;69,6]			

Ide: Idelalisib; KI: Konfidenzintervall; N: Zahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten; NA: Not applicable (Nicht zutreffend); Ofa: Ofatumumab; o.PD: ohne Progress; OR: adjustiertes Odds Ratio; Pbo: Placebo; PD: Progress; R: Rituximab; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; r/r: rezidivierend/refraktär; UE: Unerwünschtes Ereignis; 116: Studie GS-US-312-0116; 117: Studie GS-US-312-0117

a: Eigene Berechnungen mittels Normal-Approximation (ohne Stratifizierung)

b: Eigene Berechnungen (exakte Methode)

Fragestellung 1a

In der Chemotherapie-geeigneten Teilpopulation der Studie GS-US-312-0119 wurde eine Inzidenzdichte von 0,52 Diarrhöen pro Patientenjahr im Verumarm und 0,89 Diarrhöen im Kontrollarm beobachtet. Dieser Unterschied ist nicht statistisch signifikant (IRR [95%-KI]: 0,58 [0,30;1,14]).

Fragestellung 1b

In Studie GS-US-312-0116 erfuhren bis zum letzten verblindeten Datenschnitt 19,1% der Patienten im Verumarm und 14,8% der Patienten im Kontrollarm eine Diarrhö. Folglich ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR [95%-KI]: 1,36 [0,67;2,77]). Zusätzlich sind für diesen Endpunkt Inzidenzdichten verfügbar: Im Verumarm belief sich die Inzidenzdichte [95%-KI] auf 0,43 [0,26;0,65] (Expositionsdauer: 49,3 Patientenjahre) und im Kontrollarm auf 0,39 [0,22;0,64] (Expositionsdauer: 40,9 Patientenjahre).

Bei der Analyse aus dem finalen CSR der Studie GS-US-312-0116 hatte sich die Inzidenz der Diarrhöen auf 29,1% im Verumarm und 17,6% im Kontrollarm erhöht. Dennoch war die Inzidenzdichte [95%-KI] in beiden Studienarmen mit 0,46 [0,32;0,65] im Verumarm (Expositionsdauer: 69,4 Patientenjahre) und 0,40 [0,24;0,62] im Kontrollarm (Expositionsdauer: 47,9 Patientenjahre) vergleichbar.

Bei der Interimanalyse der Studie GS-US-312-0117 ergab sich eine Inzidenzdichte [95%-KI] von 0,43 [0,32;0,57] für die Patienten aus dem Verumarm (Expositionsdauer: 113,3 Patientenjahre), von 0,92 [0,55;1,46] für die Patienten aus dem Kontrollarm, die nach einem Progress in die Extensionsstudie gewechselt waren (Expositionsdauer: 19,5 Patientenjahre), und von 0,82 [0,53;1,23] für die Patienten aus dem Kontrollarm, die nach dem Stopp der Studie GS-US-312-0116 in die Extensionsstudie gewechselt waren (Expositionsdauer: 29,1 Patientenjahre).

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.

Da in jeder der im vorliegenden Dossier für die Nutzenbewertung erörterten Fragestellungen genau eine klinische Studie herangezogen wird, wurden keine Meta-Analysen durchgeführt. Eine allgemeine Erörterung zur Übertragung der Studiengegebenheiten auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

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

4.3.1.3.1.17 Exantheme – 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 4-67: Operationalisierung des Endpunkts Exantheme

Studie	Operationalisierung
GS-US-312-0116	Unerwünschte Ereignisse sind unerwünschte oder unbeabsichtigte Beobachtungen (inkl. abnormaler Laborergebnisse), sowie unerwünschte oder unbeabsichtigte Symptome und Krankheiten, die bei Patienten in der Studie auftraten, unabhängig davon, ob sie kausal in Verbindung mit der Studienmedikation stehen oder nicht. Dargestellt wird die kumulative Inzidenz aller unter Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse (treatment-emergent adverse events[a]) mit den MedDRA Preferred Terms "dermatitis exfoliative", "drug eruption", "exfoliative rash", "rash", "rash erythematous", "rash generalized", "rash macular", "rash maculo-papular", "rash morbiliform", "rash papular" und "rash pruritic" (analog zum Vorgehen im CSR). [b] Zur Beschreibung des Behandlungseffektes werden das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz berichtet. Diese waren im CSR nicht verfügbar und stammen aus eigener Berechnung. Für die Subgruppen stehen jeweils keine aggregierten Inzidenzen aller UE mit den entsprechenden Preferred Terms zur Verfügung. Für die Subgruppenanalysen wurden die Inzidenzen daher jeweils durch Addition der Inzidenzen der einzelnen Preferred Terms berechnet. Es liegt daher bei den Subgruppenanalysen möglicherwiese eine leichte Überschätzung der Inzidenzen vor (aufgrund von Patienten, die mehr als eine Art von Exanthem aufwiesen). Die Analyse erfolgte auf der Basis der Safety-Population, d. h. unter Berücksichtigung aller Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (Idelalisib / Placebo oder Rituximab) erhielten.
GS-US-312-0117	Die Operationalisierung des Endpunktes Exantheme erfolgte in Studie GS-US-312-0117 analog zu Studie GS-US-312-0116, wobei bei Patienten aus dem Verumarm alle UE ab der ersten Dosis Idelalisib in Studie GS-US-312-0116 einbezogen wurden und bei Patienten aus dem Kontrollarm alle UE ab der ersten Dosis Idelalisib in Studie GS-US-312-0117 einbezogen wurden. [b] Die Analyse erfolgte unter Berücksichtigung aller Patienten, die in Studie GS-US-312-0116 oder GS-US-312-0117 mindestens eine Dosis Idelalisib erhielten.
GS-US-312-0119	Unerwünschte Ereignisse sind analog zu Studie GS-US-312-0116 definiert. Dargestellt wird die Inzidenzdichte aller unter Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse (treatment-emergent adverse events[a]) mit dem MedDRA Preferred Term mit den MedDRA Preferred Terms "dermatitis exfoliative", "drug eruption", "exfoliative rash", "rash", "rash erythematous", "rash generalized", "rash macular", "rash maculo-papular", "rash morbiliform", "rash papular" und "rash pruritic". Die Inzidenzdichte ist definiert als die Anzahl der Patienten mit mindestens einem entsprechenden UE geteilt durch die Summe der Expositionsdauer in Patientenjahren. Dabei umfasst die Expositionsdauer für jeden Patienten die Zeit unter Behandlung bis zum erstmaligen Auftreten des UE bei dem Patienten. Bei Patienten ohne ein entsprechendes UE erfolgte die Zensierung ihrer Expositionsdauer 30 Tage nach ihrer letzten Dosis der Studienmedikation bzw. ab dem Datenschnitt, je nachdem welches Datum früher lag. Zur Beschreibung des Behandlungseffektes werden der Inzidenzdichtequotient und die Inzidenzdichtedifferenz berichtet. Diese waren im CSR nicht verfügbar und stammen aus eigener Berechnung. Die Analyse erfolgte auf der Basis der Safety-Population, d. h. unter Berücksichtigung aller Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (Idelalisib oder Ofatumumab) erhielten.

a: Unerwünschte Ereignisse, die im Zeitraum von der ersten Gabe der Studienmedikation bis 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation auftraten oder sich verschlechterten.

b: In Studie GS-US-312-0116 und GS-US-312-0117 sind für die Endpunkte, die unerwünschte Ereignisse betreffen, i. d. R. nur kumulative Inzidenzen (naive Prozentangaben) verfügbar. Für diese beiden Studien werden daher alle betreffenden Endpunkte anhand kumulativer Inzidenzen dargestellt. Für Exantheme liegen in den CSRs (bei Studie GS-US-312-0116 nur für den finalen CSR) zusätzlich auch Inzidenzdichten vor und werden ergänzend berichtet.

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 4-68: Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunkts Exantheme 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**
GS-US-312-0116	niedrig	ja [a]	ja	ja	ja/nein [b]	niedrig/hoch
GS-US-312-0117	NA	nur während der doppelt-verblindeten Phase	NA	ja	nein [c]	NA
GS-US-312-0119	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

NA: Not applicable (Nicht zutreffend)

a: Eine Verblindung der Endpunkterheber war bis zur Entblindung der Studie einschließlich des letzten verblindeten Datenschnitts sichergestellt.

b: In Studie GS-US-312-0116 liegen in den beiden Behandlungsarmen unterschiedliche Beobachtungsdauern bzgl. unerwünschter Ereignisse vor. Dies betrifft insbesondere die Analysen aus dem finalen CSR (Letzte Patientenbeobachtung: 20. April 2014).

c: Unerwünschte Ereignisse wurden bei Patienten aus dem Verumarm ab der ersten Dosis Idelalisib in Studie GS-US-312-0116 berücksichtigt, bei Patienten aus dem Kontrollarm ab der ersten Dosis Idelalisib in Studie GS-US-312-0117.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

GS-US-312-0116

In der Studie GS-US-312-0116 wurde für die Analyse der unerwünschten Ereignisse die Safety-Population (alle Patienten mit ≥1 Dosis der Studienmedikation) herangezogen. Allerdings stimmt die Safety-Population weitgehend mit der ITT-Population überein (bis auf zwei Patienten aus dem Kontrollarm, die randomisiert wurden, aber die Behandlung bereits vor ihrem Beginn abbrachen). Somit liegt keine Verletzung des ITT-Prinzips vor. Die Erfassung und Kategorisierung unerwünschter Ereignisse erfolgte standardisiert nach GCP-Vorgaben.

Die Verblindung in der Studie wurde bis zum Datenschnitt der zweiten Interimanalyse aufrechtgehalten. Dieser Datenschnitt wird daher als maßgeblich für die Nutzenbewertung

betrachtet. Die Analysen aus dem finalen CSR werden jedoch zur Vollständigkeit zusätzlich präsentiert.

Berücksichtigt werden muss beim Vergleich zwischen den Studienarmen bezüglich unerwünschter Ereignisse, dass diese in der Studie nur während der Therapie (bis einschließlich 30 Tage nach Therapieende) erfasst wurden. Die Therapiedauer unterscheidet sich jedoch zwischen den Studienarmen. Die Therapie mit Rituximab war maximal auf 20 Wochen (acht Dosen) begrenzt. Die Therapie mit Idelalisib bzw. Placebo erfolgte dagegen fortwährend bis zum Progress oder einem Abbruch aus anderweitigen Gründen. Bei der zweiten Interimanalyse hatten die Patienten im Verumarm im Median alle acht Dosen Rituximab erhalten und waren fünf Monate mit Idelalisib behandelt worden; die Patienten im Kontrollarm hatten im Median nur sechs Dosen Rituximab erhalten und hatten 3,7 Monate lang Placebo eingenommen (Datenschnitt: 9. Oktober 2013). Für diesen Endpunkt sind allerdings neben kumulativen Inzidenzen zusätzlich auch Inzidenzdichten verfügbar – also Analysen, die hinsichtlich der verschiedenen Behandlungsdauern adjustiert sind. Diese werden ergänzend berichtet.

Anmerkung: Studie GS-US-312-0116 dient im vorliegenden Dossier nur als Proxy für einen direkten Vergleich zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und BSC [1]. Ohne die zusätzliche Gabe von Rituximab als Teil der Kontrollintervention wäre im Kontrollarm von einer niedrigeren Wirksamkeit als der vorliegenden auszugehen. Die Auswirkungen von Rituximab auf das Auftreten unerwünschter Ereignisse können hingegen nicht abgeschätzt werden (sowohl in qualitativer als auch in quantitativer Hinsicht), da sowohl therapie- als auch krankheitsbedingte Ereignisse zu berücksichtigen wären. Die interne Validität der Studie und des Endpunkts sind hiervon unberührt. Das Verzerrungspotential der Studie wurde daher als niedrig bewertet. Hinsichtlich der Fragestellung der Teilpopulation 1b (Vergleich zu BSC) sollte jedoch beachtet werden, dass für diesen Endpunkt eine zusätzliche Unsicherheit besteht.

GS-US-312-0117

In Studie GS-US-312-0117 erhalten alle Patienten eine Therapie mit Idelalisib. Die Studie kann daher nicht mehr herangezogen werden, um der ursprünglichen Fragestellung (im Sinne eines Vergleichs zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der Kontrolltherapie) beizukommen. Die Studie wird daher nur unterstützend, zusätzlich zu den Analysen der GS-US-312-0116, dargestellt. Vor diesem Hintergrund wird – wie bereits auf Studienebene – von einer Bewertung des Verzerrungspotentials auf Endpunkebene abgesehen.

GS-US-312-0119

In der Studie GS-US-312-0119 wurde für die Analyse der unerwünschten Ereignisse die Safety-Population (alle Patienten mit ≥1 Dosis der Studienmedikation) herangezogen. Allerdings stimmt die Safety-Population mit der ITT-Population überein. Somit liegt keine Verletzung des ITT-Prinzips vor. Die Erfassung und Kategorisierung unerwünschter Ereignisse erfolgte standardisiert nach GCP-Vorgaben. Es kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass die mangelnde Verblindung der Prüfärzte und der Patienten zu Verzerrungen beim Berichten der unerwünschten Ereignisse geführt hat.

Da unerwünschte Ereignisse nur während der Therapie (bis einschließlich 30 Tage nach Therapieende) erfasst wurden, muss berücksichtigt werden, dass sich die Therapiedauer zwischen den beiden Studienarmen unterscheidet. Aus diesem Grund werden anstelle naiver prozentualer Anteile (kumulativer Inzidenzen) Inzidenzraten pro Patientenjahr (Inzidenzdichten) dargestellt.

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 4-69: Ergebnisse zum Endpunkt Exantheme aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Fragestellung 1a: Patienten mit r/r CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist						
Gruppe	**Expositions-dauer (Patienten-jahre)**	**n**	**Inzidenzdichte [95%-KI]**	**Behandlungseffekt**		
				IRR [a] [95%-KI] p-Wert	**IRD [a] [95%-KI]**	
Studie GS-US-312-0119 (Teilpopulation der Chemotherapie-geeigneten Patienten)						
Aktuelle Analyse (Datenschnitt: 1. September 2015)						
Ide+Ofa	76,6	20	0,26 [0,16;0,40]	0,75 [0,28;2,00] 0,567	-0,09 [-0,41;0,24]	
Ofa	14,4	5	0,35 [0,11;0,81]			
Fragestellung 1b: Patienten mit r/r CLL, für die eine Chemotherapie *nicht* angezeigt ist						
Gruppe	**N**	**n**	**% [95%-KI] [b]**	**Behandlungseffekt**		
				OR [a] [95%-KI] p-Wert	**RR [a] [95%-KI]**	**RD [a] [95%-KI]**
Studie GS-US-312-0116						
Zweite Interimanalyse (Letzter verblindeter Datenschnitt: 9. Oktober 2013)						
Ide+R	110	17	15,5 [9,3;23,6]	3,11 [1,18;8,22] 0,022	2,78 [1,14;6,79]	0,10 [0,02;0,18]
Pbo+R	108	6	5,6 [2,1;11,7]			
Analyse aus dem finalen CSR (Letzte Patientenbeobachtung: 20. April 2014)						
Ide+R	110	27	24,5 [16,8;33,7]	4,69 [1,95;11,32] <0,001	3,79 [1,72;8,33]	0,18 [0,09;0,27]
Pbo+R	108	7	6,5 [2,6;12,9]			
Studie GS-US-312-0117						
Aktuelle Interimanalyse (Datenschnitt: 18. September 2015)						
116: Ide+R (PD/o.PD) 117: Ide	110	30	27,3 [19,2;36,6]	NA	NA	NA
116: Pbo+R (PD) 117: Ide	42	4	9,5 [2,7;22,6]			
116: Pbo+R (o.PD) 117: Ide	44	13	29,5 [16,8;45,2]			

Ide: Idelalisib; KI: Konfidenzintervall; N: Zahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten; NA: Not applicable (Nicht zutreffend); Ofa: Ofatumumab; o.PD: ohne Progress; OR: adjustiertes Odds Ratio; Pbo: Placebo; PD: Progress; R: Rituximab; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; r/r: rezidivierend/refraktär; UE: Unerwünschtes Ereignis; 116: Studie GS-US-312-0116; 117: Studie GS-US-312-0117

a: Eigene Berechnungen mittels Normal-Approximation (ohne Stratifizierung)

b: Eigene Berechnungen (exakte Methode)

Fragestellung 1a

In der Chemotherapie-geeigneten Teilpopulation der Studie GS-US-312-0119 zeigte sich im Verumarm eine Inzidenzdichte von 0,26 Exanthemen pro Patientenjahr, im Kontrollarm betrug die Inzidenzdichte 0,35 Exantheme pro Patientenjahr. Dieser Unterschied ist nicht statistisch signifikant (IRR [95%-KI]: 0,75 [0,28;2,00]).

Fragestellung 1b

In Studie GS-US-312-0116 war bei der letzten verblindeten Analyse die Inzidenz von Exanthemen im Verumarm signifikant höher als im Kontrollarm (OR [95%-KI]: 3,11 [1,18;8,22]). Im Verumarm traten bei 15,5% der Patienten Exantheme auf, im Kontrollarm bei 5,6%.

Bei der Analyse aus dem finalen CSR hatte sich der Unterschied zwischen den Studienarmen vergrößert (OR [95%-KI]: 4,69 [1,95;11,32]). Zusätzlich umfasst die Analyse aus dem finalen CSR die Inzidenzdichte der Exantheme [95%-KI]; diese betrug 0,38 [0,25;0,55] im Verumarm (Expositionsdauer: 71,5 Patientenjahre) und 0,14 [0,05;0,28] im Kontrollarm (Expositionsdauer: 51,5 Patientenjahre). Die meisten Exantheme waren mild oder moderat (Grad ≤2). Schwere Exantheme (Grad 3) traten bei vier Patienten im Verum- und einem Patienten im Kontrollarm auf.

Bei der Interimanalyse der Studie GS-US-312-0117 ergab sich eine Inzidenzdichte [95%-KI] von 0,24 [0,16;0,35] für die Patienten aus dem Verumarm (Expositionsdauer: 123,0 Patientenjahre), von 0,13 [0,04;0,34] für die Patienten aus dem Kontrollarm, die nach einem Progress in die Extensionsstudie gewechselt waren (Expositionsdauer: 29,7 Patientenjahre), und von 0,34 [0,18;059] für die Patienten aus dem Kontrollarm, die nach dem Stopp der Studie GS-US-312-0116 in die Extensionsstudie gewechselt waren (Expositionsdauer: 37,7 Patientenjahre).

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.

Da in jeder der im vorliegenden Dossier für die Nutzenbewertung erörterten Fragestellungen genau eine klinische Studie herangezogen wird, wurden keine Meta-Analysen durchgeführt. Eine allgemeine Erörterung zur Übertragung der Studiengegebenheiten auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

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

4.3.1.3.1.18 Infektionen und parasitäre Erkrankungen – 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 4-70: Operationalisierung des Endpunkts Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Studie	Operationalisierung
GS-US-312-0116	Unerwünschte Ereignisse sind unerwünschte oder unbeabsichtigte Beobachtungen (inkl. abnormaler Laborergebnisse), sowie unerwünschte oder unbeabsichtigte Symptome und Krankheiten, die bei Patienten in der Studie auftraten, unabhängig davon, ob sie kausal in Verbindung mit der Studienmedikation stehen oder nicht. Dargestellt wird die kumulative Inzidenz aller unter Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse (treatment-emergent adverse events[a]) aus der MedDRA System Organ Class "infections and infestations". Zur Beschreibung des Behandlungseffektes werden das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz berichtet. Diese waren im CSR nicht verfügbar und stammen aus eigener Berechnung. Die Analyse erfolgte auf der Basis der Safety-Population, d. h. unter Berücksichtigung aller Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (Idelalisib / Placebo oder Rituximab) erhielten.
GS-US-312-0117	Die Operationalisierung des Endpunktes Infektionen und parasitäre Erkrankungen erfolgte in Studie GS-US-312-0117 analog zu Studie GS-US-312-0116, wobei bei Patienten aus dem Verumarm alle UE ab der ersten Dosis Idelalisib in Studie GS-US-312-0116 einbezogen wurden und bei Patienten aus dem Kontrollarm alle UE ab der ersten Dosis Idelalisib in Studie GS-US-312-0117 einbezogen wurden. Die Analyse erfolgte unter Berücksichtigung aller Patienten, die in Studie GS-US-312-0116 oder GS-US-312-0117 mindestens eine Dosis Idelalisib erhielten.
GS-US-312-0119	Unerwünschte Ereignisse sind analog zu Studie GS-US-312-0116 definiert. Dargestellt wird die Inzidenzdichte aller unter Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse (treatment-emergent adverse events[a]) aus der MedDRA System Organ Class "infections and infestations". Die Inzidenzdichte ist definiert als die Anzahl der Patienten mit mindestens einem entsprechenden UE geteilt durch die Summe der Expositionsdauer in Patientenjahren. Dabei umfasst die Expositionsdauer für jeden Patienten die Zeit unter Behandlung bis zum erstmaligen Auftreten des UE bei dem Patienten. Bei Patienten ohne ein entsprechendes UE erfolgte die Zensierung ihrer Expositionsdauer 30 Tage nach ihrer letzten Dosis der Studienmedikation bzw. ab dem Datenschnitt, je nachdem welches Datum früher lag. Zur Beschreibung des Behandlungseffektes werden der Inzidenzdichtequotient und die Inzidenzdichtedifferenz berichtet. Diese waren im CSR nicht verfügbar und stammen aus eigener Berechnung. Die Analyse erfolgte auf der Basis der Safety-Population, d. h. unter Berücksichtigung aller Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (Idelalisib oder Ofatumumab) erhielten.
a: Unerwünschte Ereignisse, die im Zeitraum von der ersten Gabe der Studienmedikation bis 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation auftraten oder sich verschlechterten.	

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

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

Tabelle 4-71: Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunkts Infektionen und parasitäre Erkrankungen 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**
GS-US-312-0116	niedrig	ja [a]	ja	ja	ja/nein [b]	niedrig/hoch
GS-US-312-0117	NA	nur während der doppelt-verblindeten Phase	NA	ja	nein [c]	NA
GS-US-312-0119	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

NA: Not applicable (Nicht zutreffend)

a: Eine Verblindung der Endpunkterheber war bis zur Entblindung der Studie einschließlich des letzten verblindeten Datenschnitts sichergestellt.

b: In Studie GS-US-312-0116 liegen in den beiden Behandlungsarmen unterschiedliche Beobachtungsdauern bzgl. unerwünschter Ereignisse vor. Dies betrifft insbesondere die Analysen aus dem finalen CSR (Letzte Patientenbeobachtung: 20. April 2014).

c: Unerwünschte Ereignisse wurden bei Patienten aus dem Verumarm ab der ersten Dosis Idelalisib in Studie GS-US-312-0116 berücksichtigt, bei Patienten aus dem Kontrollarm ab der ersten Dosis Idelalisib in Studie GS-US-312-0117.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

GS-US-312-0116

In der Studie GS-US-312-0116 wurde für die Analyse der unerwünschten Ereignisse die Safety-Population (alle Patienten mit ≥1 Dosis der Studienmedikation) herangezogen. Allerdings stimmt die Safety-Population weitgehend mit der ITT-Population überein (bis auf zwei Patienten aus dem Kontrollarm, die randomisiert wurden, aber die Behandlung bereits vor ihrem Beginn abbrachen). Somit liegt keine Verletzung des ITT Prinzips vor. Die Erfassung und Kategorisierung unerwünschter Ereignisse erfolgte standardisiert nach GCP-Vorgaben.

Die Verblindung in der Studie wurde bis zum Datenschnitt der zweiten Interimanalyse aufrechtgehalten. Dieser Datenschnitt wird daher als maßgeblich für die Nutzenbewertung betrachtet. Die Analysen aus dem finalen CSR werden jedoch zur Vollständigkeit zusätzlich präsentiert.

Berücksichtigt werden muss beim Vergleich zwischen den Studienarmen bezüglich unerwünschter Ereignisse, dass diese in der Studie nur während der Therapie (bis einschließlich 30 Tage nach Therapieende) erfasst wurden. Die Therapiedauer unterscheidet

sich jedoch zwischen den Studienarmen. Die Therapie mit Rituximab war maximal auf 20 Wochen (acht Dosen) begrenzt. Die Therapie mit Idelalisib bzw. Placebo erfolgte dagegen fortwährend bis zum Progress oder einem Abbruch aus anderweitigen Gründen. Bei der zweiten Interimanalyse hatten die Patienten im Verumarm im Median alle acht Dosen Rituximab erhalten und waren fünf Monate mit Idelalisib behandelt worden; die Patienten im Kontrollarm hatten im Median nur sechs Dosen Rituximab erhalten und hatten 3,7 Monate lang Placebo eingenommen (Datenschnitt: 9. Oktober 2013). Bei der Analyse aus dem finalen CSR hatten die Patienten in beiden Studienarmen im Median alle acht Dosen Rituximab erhalten; die Patienten im Verumarm waren im Median 8,1 Monate Idelalisib eingenommen, die Patienten im Kontrollarm 4,6 Monate Placebo (Letzte Patientenbeobachtung: 20. April 2014).

Anmerkung: Studie GS-US-312-0116 dient im vorliegenden Dossier nur als Proxy für einen direkten Vergleich zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und BSC [1]. Ohne die zusätzliche Gabe von Rituximab als Teil der Kontrollintervention wäre im Kontrollarm von einer niedrigeren Wirksamkeit als der vorliegenden auszugehen. Die Auswirkungen von Rituximab auf das Auftreten unerwünschter Ereignisse können hingegen nicht abgeschätzt werden (sowohl in qualitativer als auch in quantitativer Hinsicht), da sowohl therapie- als auch krankheitsbedingte Ereignisse zu berücksichtigen wären. Die interne Validität der Studie und des Endpunkts sind hiervon unberührt. Das Verzerrungspotential der Studie wurde daher als niedrig bewertet. Hinsichtlich der Fragestellung der Teilpopulation 1b (Vergleich zu BSC) sollte jedoch beachtet werden, dass für diesen Endpunkt eine zusätzliche Unsicherheit besteht.

GS-US-312-0117

In Studie GS-US-312-0117 erhalten alle Patienten eine Therapie mit Idelalisib. Die Studie kann daher nicht mehr herangezogen werden, um der ursprünglichen Fragestellung (im Sinne eines Vergleichs zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der Kontrolltherapie) beizukommen. Die Studie wird daher nur unterstützend, zusätzlich zu den Analysen der GS-US-312-0116, dargestellt. Vor diesem Hintergrund wird – wie bereits auf Studienebene – von einer Bewertung des Verzerrungspotentials auf Endpunkebene abgesehen.

GS-US-312-0119

In der Studie GS-US-312-0119 wurde für die Analyse der unerwünschten Ereignisse die Safety-Population (alle Patienten mit ≥1 Dosis der Studienmedikation) herangezogen. Allerdings stimmt die Safety-Population mit der ITT-Population überein. Somit liegt keine Verletzung des ITT-Prinzips vor. Die Erfassung und Kategorisierung unerwünschter Ereignisse erfolgte standardisiert nach GCP-Vorgaben. Es kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass die mangelnde Verblindung der Prüfärzte und der Patienten zu Verzerrungen beim Berichten der unerwünschten Ereignisse geführt hat.

Da unerwünschte Ereignisse nur während der Therapie (bis einschließlich 30 Tage nach Therapieende) erfasst wurden, muss berücksichtigt werden, dass sich die Therapiedauer zwischen den beiden Studienarmen unterscheidet. Aus diesem Grund werden anstelle naiver

prozentualer Anteile (kumulativer Inzidenzen) Inzidenzraten pro Patientenjahr (Inzidenzdichten) dargestellt.

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

Tabelle 4-72: Ergebnisse zum Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Fragestellung 1a: Patienten mit r/r CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist						
Gruppe	**Expositions-dauer (Patienten-jahre)**	**n**	**Inzidenzdichte [95%-KI]**	**Behandlungseffekt**		
				IRR [a] [95%-KI] p-Wert	**IRD [a] [95%-KI]**	
Studie GS-US-312-0119 (Teilpopulation der Chemotherapie-geeigneten Patienten)						
Aktuelle Analyse (Datenschnitt: 1. September 2015)						
Ide+Ofa	49,6	56	1,13 [0,85;1,47]	0,46 [0,29;0,74] 0,001	-1,32 [-2,34;-0,30]	
Ofa	9,8	24	2,44 [1,57;3,64]			
Fragestellung 1b: Patienten mit r/r CLL, für die eine Chemotherapie *nicht* angezeigt ist						
Gruppe	**N**	**n**	**% [95%-KI] [b]**	**Behandlungseffekt**		
				OR [a] [95%-KI] p-Wert	**RR [a] [95%-KI]**	**RD [a] [95%-KI]**
Studie GS-US-312-0116						
Zweite Interimanalyse (Letzter verblindeter Datenschnitt: 9. Oktober 2013)						
Ide+R	110	67	60,9 [51,1;70,1]	1,74 [1,02;2,98] 0,043	1,29 [1,01;1,66]	0,14 [0,01;0,27]
Pbo+R	108	51	47,2 [37,5;57,1]			
Analyse aus dem finalen CSR (Letzte Patientenbeobachtung: 20. April 2014)						
Ide+R	110	80	72,7 [63,4;80,8]	2,30 [1,31;4,04] 0,004	1,35 [1,10;1,67]	0,19 [0,06;0,32]
Pbo+R	108	58	53,7 [43,8;63,3]			
Studie GS-US-312-0117						
Aktuelle Interimanalyse (Datenschnitt: 18. September 2015)						
116: Ide+R (PD/o.PD) 117: Ide	110	91	82,7 [74,3;89,3]	NA	NA	NA
116: Pbo+R (PD) 117: Ide	42	32	76,2 [60,5;87,9]			
116: Pbo+R (o.PD) 117: Ide	44	35	79,5 [64,7;90,2]			

Ide: Idelalisib; KI: Konfidenzintervall; N: Zahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten; NA: Not applicable (Nicht zutreffend); Ofa: Ofatumumab; o.PD: ohne Progress; OR: adjustiertes Odds Ratio; Pbo: Placebo; PD: Progress; R: Rituximab; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; r/r: rezidivierend/refraktär; UE: Unerwünschtes Ereignis; 116: Studie GS-US-312-0116; 117: Studie GS-US-312-0117

a: Eigene Berechnungen mittels Normal-Approximation (ohne Stratifizierung)

b: Eigene Berechnungen (exakte Methode)

Fragestellung 1a

In der Chemotherapie-geeigneten Teilpopulation der Studie GS-US-312-0119 war die Inzidenzdichte der Infektionen und parasitären Erkrankungen mit 1,13 Ereignissen pro Patientenjahr signifikant niedriger als im Kontrollarm mit 2,44 Ereignissen pro Patientenjahr (IRR [95%-KI]: 0,46 [0,29;0,74]).

Fragestellung 1b

In Studie GS-US-312-0116 zeigten bis zum letzten verblindeten Datenschnitt 60,9% der Patienten im Verumarm und 47,2% der Patienten im Kontrollarm ein UE der Systemorganklasse Infektionen und parasitäre Erkrankungen. Somit bestand ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR [95%-KI]: 1,74 [1,02;2,98]), der sich bis zur Analyse aus dem finalen CSR noch weiter vergrößerte (OR [95%-KI]: 2,30 [1,31;4,04]).

Zu beachten ist wiederum, dass sich die Beobachtungsdauer bezüglich UE in den beiden Studienarmen unterschied. Bei der Analyse aus dem finalen CSR hatten die Patienten im Median ihre primäre Studienmedikation (Idelalisib bzw. Placebo) im Verumarm 8,1 Monate erhalten, im Kontrollarm nur 4,6 Monate.

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.

Da in jeder der im vorliegenden Dossier für die Nutzenbewertung erörterten Fragestellungen genau eine klinische Studie herangezogen wird, wurden keine Meta-Analysen durchgeführt. Eine allgemeine Erörterung zur Übertragung der Studiengegebenheiten auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

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

4.3.1.3.1.19 Schwerwiegende Infektionen und parasitäre Erkrankungen – 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 4-73: Operationalisierung des Endpunkts Schwerwiegende Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Studie	Operationalisierung
GS-US-312-0116	Unerwünschte Ereignisse sind unerwünschte oder unbeabsichtigte Beobachtungen (inkl. abnormaler Laborergebnisse), sowie unerwünschte oder unbeabsichtigte Symptome und Krankheiten, die bei Patienten in der Studie auftraten, unabhängig davon, ob sie kausal in Verbindung mit der Studienmedikation stehen oder nicht. Dargestellt wird die kumulative Inzidenz aller unter Behandlung aufgetretenen schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (treatment-emergent adverse events[a]) aus der MedDRA System Organ Class "infections and infestations". Zur Beschreibung des Behandlungseffektes werden das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz berichtet. Diese waren im CSR nicht verfügbar und stammen aus eigener Berechnung. Die Analyse erfolgte auf der Basis der Safety-Population, d. h. unter Berücksichtigung aller Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (Idelalisib / Placebo oder Rituximab) erhielten.
GS-US-312-0117	Die Operationalisierung des Endpunktes Schwerwiegende Infektionen und parasitäre Erkrankungen erfolgte in Studie GS-US-312-0117 analog zu Studie GS-US-312-0116, wobei bei Patienten aus dem Verumarm alle UE ab der ersten Dosis Idelalisib in Studie GS-US-312-0116 einbezogen wurden und bei Patienten aus dem Kontrollarm alle UE ab der ersten Dosis Idelalisib in Studie GS-US-312-0117 einbezogen wurden. Die Analyse erfolgte unter Berücksichtigung aller Patienten, die in Studie GS-US-312-0116 oder GS-US-312-0117 mindestens eine Dosis Idelalisib erhielten.
GS-US-312-0119	Unerwünschte Ereignisse sind analog zu Studie GS-US-312-0116 definiert. Dargestellt wird die Inzidenzdichte aller unter Behandlung aufgetretenen schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (treatment-emergent adverse events[a]) aus der MedDRA System Organ Class "infections and infestations". Die Inzidenzdichte ist definiert als die Anzahl der Patienten mit mindestens einem entsprechenden UE geteilt durch die Summe der Expositionsdauer in Patientenjahren. Dabei umfasst die Expositionsdauer für jeden Patienten die Zeit unter Behandlung bis zum erstmaligen Auftreten des UE bei dem Patienten. Bei Patienten ohne ein entsprechendes UE erfolgte die Zensierung ihrer Expositionsdauer 30 Tage nach ihrer letzten Dosis der Studienmedikation bzw. ab dem Datenschnitt, je nachdem welches Datum früher lag. Zur Beschreibung des Behandlungseffektes werden der Inzidenzdichtequotient und die Inzidenzdichtedifferenz berichtet. Diese waren im CSR nicht verfügbar und stammen aus eigener Berechnung. Die Analyse erfolgte auf der Basis der Safety-Population, d. h. unter Berücksichtigung aller Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (Idelalisib oder Ofatumumab) erhielten.
a: Unerwünschte Ereignisse, die im Zeitraum von der ersten Gabe der Studienmedikation bis 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation auftraten oder sich verschlechterten.	

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 4-74: Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunkts Schwerwiegende Infektionen und parasitäre Erkrankungen 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**
GS-US-312-0116	niedrig	ja [a]	ja	ja	ja/nein [b]	niedrig/hoch
GS-US-312-0117	NA	nur während der doppelt-verblindeten Phase	NA	ja	nein [c]	NA
GS-US-312-0119	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

NA: Not applicable (Nicht zutreffend)

a: Eine Verblindung der Endpunkterheber war bis zur Entblindung der Studie einschließlich des letzten verblindeten Datenschnitts sichergestellt.

b: In Studie GS-US-312-0116 liegen in den beiden Behandlungsarmen unterschiedliche Beobachtungsdauern bzgl. unerwünschter Ereignisse vor. Dies betrifft insbesondere die Analysen aus dem finalen CSR (Letzte Patientenbeobachtung: 20. April 2014).

c: Unerwünschte Ereignisse wurden bei Patienten aus dem Verumarm ab der ersten Dosis Idelalisib in Studie GS-US-312-0116 berücksichtigt, bei Patienten aus dem Kontrollarm ab der ersten Dosis Idelalisib in Studie GS-US-312-0117.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

GS-US-312-0116

In der Studie GS-US-312-0116 wurde für die Analyse der unerwünschten Ereignisse die Safety-Population (alle Patienten mit ≥1 Dosis der Studienmedikation) herangezogen. Allerdings stimmt die Safety-Population weitgehend mit der ITT-Population überein (bis auf zwei Patienten aus dem Kontrollarm, die randomisiert wurden, aber die Behandlung bereits vor ihrem Beginn abbrachen). Somit liegt keine Verletzung des ITT-Prinzips vor. Die Erfassung und Kategorisierung unerwünschter Ereignisse erfolgte standardisiert nach GCP-Vorgaben.

Die Verblindung in der Studie wurde bis zum Datenschnitt der zweiten Interimanalyse aufrechtgehalten. Dieser Datenschnitt wird daher als maßgeblich für die Nutzenbewertung betrachtet. Die Analysen aus dem finalen CSR werden jedoch zur Vollständigkeit zusätzlich präsentiert.

Berücksichtigt werden muss beim Vergleich zwischen den Studienarmen bezüglich unerwünschter Ereignisse, dass diese in der Studie nur während der Therapie (bis einschließlich 30 Tage nach Therapieende) erfasst wurden. Die Therapiedauer unterscheidet sich jedoch zwischen den Studienarmen. Die Therapie mit Rituximab war maximal auf 20 Wochen (acht Dosen) begrenzt. Die Therapie mit Idelalisib bzw. Placebo erfolgte dagegen

fortwährend bis zum Progress oder einem Abbruch aus anderweitigen Gründen. Bei der zweiten Interimanalyse hatten die Patienten im Verumarm im Median alle acht Dosen Rituximab erhalten und waren fünf Monate mit Idelalisib behandelt worden; die Patienten im Kontrollarm hatten im Median nur sechs Dosen Rituximab erhalten und hatten 3,7 Monate lang Placebo eingenommen (Datenschnitt: 9. Oktober 2013). Bei der Analyse aus dem finalen CSR hatten die Patienten in beiden Studienarmen im Median alle acht Dosen Rituximab erhalten; die Patienten im Verumarm hatten im Median 8,1 Monate Idelalisib eingenommen, die Patienten im Kontrollarm 4,6 Monate Placebo (Letzte Patientenbeobachtung: 20. April 2014).

Anmerkung: Studie GS-US-312-0116 dient im vorliegenden Dossier nur als Proxy für einen direkten Vergleich zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und BSC [1]. Ohne die zusätzliche Gabe von Rituximab als Teil der Kontrollintervention wäre im Kontrollarm von einer niedrigeren Wirksamkeit als der vorliegenden auszugehen. Die Auswirkungen von Rituximab auf das Auftreten unerwünschter Ereignisse können hingegen nicht abgeschätzt werden (sowohl in qualitativer als auch in quantitativer Hinsicht), da sowohl therapie- als auch krankheitsbedingte Ereignisse zu berücksichtigen wären. Die interne Validität der Studie und des Endpunkts sind hiervon unberührt. Das Verzerrungspotential der Studie wurde daher als niedrig bewertet. Hinsichtlich der Fragestellung der Teilpopulation 1b (Vergleich zu BSC) sollte jedoch beachtet werden, dass für diesen Endpunkt eine zusätzliche Unsicherheit besteht.

GS-US-312-0117

In Studie GS-US-312-0117 erhalten alle Patienten eine Therapie mit Idelalisib. Die Studie kann daher nicht mehr herangezogen werden, um der ursprünglichen Fragestellung (im Sinne eines Vergleichs zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der Kontrolltherapie) beizukommen. Die Studie wird daher nur unterstützend, zusätzlich zu den Analysen der GS-US-312-0116, dargestellt. Vor diesem Hintergrund wird – wie bereits auf Studienebene – von einer Bewertung des Verzerrungspotentials auf Endpunkebene abgesehen.

GS-US-312-0119

In der Studie GS-US-312-0119 wurde für die Analyse der unerwünschten Ereignisse die Safety-Population (alle Patienten mit ≥1 Dosis der Studienmedikation) herangezogen. Allerdings stimmt die Safety-Population mit der ITT-Population überein. Somit liegt keine Verletzung des ITT-Prinzips vor. Die Erfassung und Kategorisierung unerwünschter Ereignisse erfolgte standardisiert nach GCP-Vorgaben. Da der Endpunkt ausschließlich schwerwiegende unerwünschte Ereignisse umfasst, wird nicht von einer relevanten Verzerrung durch die fehlende Verblindung ausgegangen. Aufgrund der klaren Kriterien für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse sind diese objektiv erfassbar.

Da unerwünschte Ereignisse nur während der Therapie (bis einschließlich 30 Tage nach Therapieende) erfasst wurden, muss berücksichtigt werden, dass sich die Therapiedauer zwischen den beiden Studienarmen unterscheidet. Aus diesem Grund werden anstelle naiver prozentualer Anteile (kumulativer Inzidenzen) Inzidenzraten pro Patientenjahr (Inzidenzdichten) dargestellt.

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 4-75: Ergebnisse zum Endpunkt Schwerwiegende Infektionen und parasitäre Erkrankungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Fragestellung 1a: Patienten mit r/r CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist						
Gruppe	**Expositions-dauer (Patienten-jahre)**	**n**	**Inzidenzdichte [95%-KI]**	**Behandlungseffekt**		
				IRR [a] [95%-KI] p-Wert	**IRD [a] [95%-KI]**	
Studie GS-US-312-0119 (Teilpopulation der Chemotherapie-geeigneten Patienten)						
Aktuelle Analyse (Datenschnitt: 1. September 2015)						
Ide+Ofa	86,9	21	0,24 [0,15;0,37]	0,37 [0,17;0,80] 0,009	-0,42 [-0,86;0,03]	
Ofa	13,7	9	0,66 [0,30;1,25]			
Fragestellung 1b: Patienten mit r/r CLL, für die eine Chemotherapie *nicht* angezeigt ist						
Gruppe	**N**	**n**	**% [95%-KI] [b]**	**Behandlungseffekt**		
				OR [a] [95%-KI] p-Wert	**RR [a] [95%-KI]**	**RD [a] [95%-KI]**
Studie GS-US-312-0116						
Zweite Interimanalyse (Letzter verblindeter Datenschnitt: 9. Oktober 2013)						
Ide+R	110	29	26,4 [18,4;35,6]	1,07 [0,58;1,97] 0,818	1,05 0,67;1,66]	0,01 [-0,10;0,13]
Pbo+R	108	27	25,0 [17,2;34,3]			
Analyse aus dem finalen CSR (Letzte Patientenbeobachtung: 20. April 2014)						
Ide+R	110	34	30,9 [22,4;40,4]	1,41 [0,78;2,57] 0,260	1,28 [0,83;1,99]	0,07 [-0,05;0,19]
Pbo+R	108	26	24,1 [16,4;33,3]			
Studie GS-US-312-0117						
Aktuelle Interimanalyse (Datenschnitt: 18. September 2015)						
116: Ide+R (PD/o.PD) 117: Ide	110	49	44,5 [35,1;54,3]	NA	NA	NA
116: Pbo+R (PD) 117: Ide	42	19	45,2 [29,8;61,3]			
116: Pbo+R (o.PD) 117: Ide	44	14	31,8 [18,6;47,6]			

Ide: Idelalisib; KI: Konfidenzintervall; N: Zahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten; NA: Not applicable (Nicht zutreffend); Ofa: Ofatumumab; o.PD: ohne Progress; OR: adjustiertes Odds Ratio; Pbo: Placebo; PD: Progress; R: Rituximab; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; r/r: rezidivierend/refraktär; UE: Unerwünschtes Ereignis; 116: Studie GS-US-312-0116; 117: Studie GS-US-312-0117

a: Eigene Berechnungen mittels Normal-Approximation (ohne Stratifizierung)

b: Eigene Berechnungen (exakte Methode)

Fragestellung 1a

Für den Endpunkt Schwerwiegende Infektionen und parasitäre Erkrankungen in der Chemotherapie-geeigneten Teilpopulation der Studie GS-US-312-0119 ergab sich eine signifikant niedrigere Inzidenzdichte im Verumarm als im Kontrollarm (IRR [95%-KI]: 0,37 [0,17;0,80]).

Fragestellung 1b

In Studie GS-US-312-0116 hatten bis zur letzten verblindeten Interimanalyse im Verumarm (26,4%) in etwa gleich viele Patienten ein schwerwiegendes UE der Systemorganklasse Infektionen und parasitäre Erkrankungen berichtet wie im Kontrollarm (25,0%). Weder bei der letzten verblindeten Analyse (OR [95%-KI]: 1,07 [0,58;1,97]), noch bei der Analyse aus dem finalen CSR (OR [95%-KI]: 1,41 [0,78;2,57]) ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

Zu beachten ist wiederum, dass sich die Beobachtungsdauer bezüglich UE in den beiden Studienarmen unterschied. Bei der Analyse aus dem finalen CSR hatten die Patienten im Median ihre primäre Studienmedikation (Idelalisib bzw. Placebo) im Verumarm 8,1 Monate erhalten, im Kontrollarm nur 4,6 Monate.

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.

Da in jeder der im vorliegenden Dossier für die Nutzenbewertung erörterten Fragestellungen genau eine klinische Studie herangezogen wird, wurden keine Meta-Analysen durchgeführt. Eine allgemeine Erörterung zur Übertragung der Studiengegebenheiten auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

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

4.3.1.3.1.20 Pneumonitis – 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 4-76: Operationalisierung des Endpunkts Pneumonitis

Studie	Operationalisierung
GS-US-312-0116	Unerwünschte Ereignisse sind unerwünschte oder unbeabsichtigte Beobachtungen (inkl. abnormaler Laborergebnisse), sowie unerwünschte oder unbeabsichtigte Symptome und Krankheiten, die bei Patienten in der Studie auftraten, unabhängig davon, ob sie kausal in Verbindung mit der Studienmedikation stehen oder nicht. Dargestellt wird die kumulative Inzidenz aller unter Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse (treatment-emergent adverse events[a]) mit dem MedDRA Preferred Term "pneumonitis". Zur Beschreibung des Behandlungseffektes werden das Odds Ratio, das Relative Risiko und die Risikodifferenz berichtet. Diese waren im CSR nicht verfügbar und stammen aus eigener Berechnung. [b] Die Analyse erfolgte auf der Basis der Safety-Population, d. h. unter Berücksichtigung aller Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (Idelalisib / Placebo oder Rituximab) erhielten.
GS-US-312-0117	Die Operationalisierung des Endpunktes Pneumonitis erfolgte in Studie GS-US-312-0117 analog zu Studie GS-US-312-0116, wobei bei Patienten aus dem Verumarm alle UE ab der ersten Dosis Idelalisib in Studie GS-US-312-0116 einbezogen wurden und bei Patienten aus dem Kontrollarm alle UE ab der ersten Dosis Idelalisib in Studie GS-US-312-0117 einbezogen wurden. [b] Die Analyse erfolgte unter Berücksichtigung aller Patienten, die in Studie GS-US-312-0116 oder GS-US-312-0117 mindestens eine Dosis Idelalisib erhielten.
GS-US-312-0119	Unerwünschte Ereignisse sind analog zu Studie GS-US-312-0116 definiert. Dargestellt wird die Inzidenzdichte aller unter Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse (treatment-emergent adverse events[a]) mit dem MedDRA Preferred Term "pneumonitis". Die Inzidenzdichte ist definiert als die Anzahl der Patienten mit mindestens einem entsprechenden UE geteilt durch die Summe der Expositionsdauer in Patientenjahren. Dabei umfasst die Expositionsdauer für jeden Patienten die Zeit unter Behandlung bis zum erstmaligen Auftreten des UE bei dem Patienten. Bei Patienten ohne ein entsprechendes UE erfolgte die Zensierung ihrer Expositionsdauer 30 Tage nach ihrer letzten Dosis der Studienmedikation bzw. ab dem Datenschnitt, je nachdem welches Datum früher lag. Zur Beschreibung des Behandlungseffektes werden der Inzidenzdichtequotient und die Inzidenzdichtedifferenz berichtet. Diese waren im CSR nicht verfügbar und stammen aus eigener Berechnung. Die Analyse erfolgte auf der Basis der Safety-Population, d. h. unter Berücksichtigung aller Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (Idelalisib oder Ofatumumab) erhielten.

a: Unerwünschte Ereignisse, die im Zeitraum von der ersten Gabe der Studienmedikation bis 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation auftraten oder sich verschlechterten.

b: In Studie GS-US-312-0116 und GS-US-312-0117 sind für die Endpunkte, die unerwünschte Ereignisse betreffen, i. d. R. nur kumulative Inzidenzen (naive Prozentangaben) verfügbar. Für diese beiden Studien werden daher alle betreffenden Endpunkte anhand kumulativer Inzidenzen dargestellt. Für Pneumonitis liegen in den CSRs zusätzlich auch Inzidenzdichten vor und werden ergänzend berichtet.

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 4-77: Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunkts Pneumonitis 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**
GS-US-312-0116	niedrig	ja [a]	ja	ja	ja/nein [b]	niedrig/hoch
GS-US-312-0117	NA	nur während der doppelt-verblindeten Phase	NA	ja	nein [c]	NA
GS-US-312-0119	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

NA: Not applicable (Nicht zutreffend)

a: Eine Verblindung der Endpunkterheber war bis zur Entblindung der Studie einschließlich des letzten verblindeten Datenschnitts sichergestellt.

b: In Studie GS-US-312-0116 liegen in den beiden Behandlungsarmen unterschiedliche Beobachtungsdauern bzgl. unerwünschter Ereignisse vor. Dies betrifft insbesondere die Analysen aus dem finalen CSR (Letzte Patientenbeobachtung: 20. April 2014).

c: Unerwünschte Ereignisse wurden bei Patienten aus dem Verumarm ab der ersten Dosis Idelalisib in Studie GS-US-312-0116 berücksichtigt, bei Patienten aus dem Kontrollarm ab der ersten Dosis Idelalisib in Studie GS-US-312-0117.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

GS-US-312-0116

In der Studie GS-US-312-0116 wurde für die Analyse der unerwünschten Ereignisse die Safety-Population (alle Patienten mit ≥1 Dosis der Studienmedikation) herangezogen. Allerdings stimmt die Safety-Population weitgehend mit der ITT-Population überein (bis auf zwei Patienten aus dem Kontrollarm, die randomisiert wurden, aber die Behandlung bereits vor ihrem Beginn abbrachen). Somit liegt keine Verletzung des ITT-Prinzips vor. Die Erfassung und Kategorisierung unerwünschter Ereignisse erfolgte standardisiert nach GCP-Vorgaben.

Die Verblindung in der Studie wurde bis zum Datenschnitt der zweiten Interimanalyse aufrechtgehalten. Dieser Datenschnitt wird daher als maßgeblich für die Nutzenbewertung betrachtet. Die Analysen aus dem finalen CSR werden jedoch zur Vollständigkeit zusätzlich präsentiert.

Berücksichtigt werden muss beim Vergleich zwischen den Studienarmen bezüglich unerwünschter Ereignisse, dass diese in der Studie nur während der Therapie (bis einschließlich 30 Tage nach Therapieende) erfasst wurden. Für diesen Endpunkt sind allerdings neben kumulativen Inzidenzen zusätzlich auch Inzidenzdichten verfügbar – also

Analysen, die hinsichtlich der verschiedenen Behandlungsdauern adjustiert sind. Diese werden ergänzend berichtet.

Anmerkung: Studie GS-US-312-0116 dient im vorliegenden Dossier nur als Proxy für einen direkten Vergleich zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und BSC [1]. Ohne die zusätzliche Gabe von Rituximab als Teil der Kontrollintervention wäre im Kontrollarm von einer niedrigeren Wirksamkeit als der vorliegenden auszugehen. Die Auswirkungen von Rituximab auf das Auftreten unerwünschter Ereignisse können hingegen nicht abgeschätzt werden (sowohl in qualitativer als auch in quantitativer Hinsicht), da sowohl therapie- als auch krankheitsbedingte Ereignisse zu berücksichtigen wären. Die interne Validität der Studie und des Endpunkts sind hiervon unberührt. Das Verzerrungspotential der Studie wurde daher als niedrig bewertet. Hinsichtlich der Fragestellung der Teilpopulation 1b (Vergleich zu BSC) sollte jedoch beachtet werden, dass für diesen Endpunkt eine zusätzliche Unsicherheit besteht.

GS-US-312-0117

In Studie GS-US-312-0117 erhalten alle Patienten eine Therapie mit Idelalisib. Die Studie kann daher nicht mehr herangezogen werden, um der ursprünglichen Fragestellung (im Sinne eines Vergleichs zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der Kontrolltherapie) beizukommen. Die Studie wird daher nur unterstützend, zusätzlich zu den Analysen der GS-US-312-0116, dargestellt. Vor diesem Hintergrund wird – wie bereits auf Studienebene – von einer Bewertung des Verzerrungspotentials auf Endpunkebene abgesehen.

GS-US-312-0119

In der Studie GS-US-312-0119 wurde für die Analyse der unerwünschten Ereignisse die Safety-Population (alle Patienten mit ≥1 Dosis der Studienmedikation) herangezogen. Allerdings stimmt die Safety-Population mit der ITT-Population überein. Somit liegt keine Verletzung des ITT-Prinzips vor. Die Erfassung und Kategorisierung unerwünschter Ereignisse erfolgte standardisiert nach GCP-Vorgaben. Es kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass die mangelnde Verblindung der Prüfärzte und der Patienten zu Verzerrungen beim Berichten der unerwünschten Ereignisse geführt hat.

Da unerwünschte Ereignisse nur während der Therapie (bis einschließlich 30 Tage nach Therapieende) erfasst wurden, muss berücksichtigt werden, dass sich die Therapiedauer zwischen den beiden Studienarmen unterscheidet. Aus diesem Grund werden anstelle naiver prozentualer Anteile (kumulativer Inzidenzen) Inzidenzraten pro Patientenjahr (Inzidenzdichten) dargestellt.

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 4-78: Ergebnisse zum Endpunkt Pneumonitis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Fragestellung 1a: Patienten mit r/r CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist						
Gruppe	**Expositions-dauer (Patienten-jahre)**	**n**	**Inzidenzdichte [95%-KI]**	**Behandlungseffekt**		
				IRR [a] [95%-KI] p-Wert	**IRD [a] [95%-KI]**	
Studie GS-US-312-0119 (Teilpopulation der Chemotherapie-geeigneten Patienten)						
Aktuelle Analyse (Datenschnitt: 1. September 2015)						
Ide+Ofa	101,9	3	0,03 [0,01;0,09]	0,93 [0,05;18,57] 0,962	0,00 [-0,10;0,09]	
Ofa	15,8	0	0 [0;0,23]			
Fragestellung 1b: Patienten mit r/r CLL, für die eine Chemotherapie *nicht* angezeigt ist						
Gruppe	**N**	**n**	**% [95%-KI] [b]**	**Behandlungseffekt**		
				OR [c] [95%-KI] p-Wert	**RR [c] [95%-KI]**	**RD [c] [95%-KI]**
Studie GS-US-312-0116						
Zweite Interimanalyse (Letzter verblindeter Datenschnitt: 9. Oktober 2013)						
Ide+R	110	6	5,5 [2,0;11,5]	4,27 [(p)] [0,95;19,16] 0,059	5,89 [0,72;48,12]	0,05 [-0,00;0,09]
Pbo+R	108	1	0,9 [0,0;0,5]			
Analyse aus dem finalen CSR (Letzte Patientenbeobachtung: 20. April 2014)						
Ide+R	110	6	5,5 [2,0;11,5]	4,23 [(p)] [0,95;19,16] 0,059	5,89 [0,72;48,12]	0,05 [-0,00;0,09]
Pbo+R	108	1	0,9 [0,0;5,1]			
Studie GS-US-312-0117						
Aktuelle Interimanalyse (Datenschnitt: 18. September 2015)						
116: Ide+R (PD/o.PD) 117: Ide	110	11	10,0 [5,1;17,2]	NA	NA	NA
116: Pbo+R (PD) 117: Ide	42	2	4,8 [0,6;16,2]			
116: Pbo+R (o.PD) 117: Ide	44	4	9,1 [2,5;21,7]			

Ide: Idelalisib; KI: Konfidenzintervall; N: Zahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten; NA: Not applicable (Nicht zutreffend); Ofa: Ofatumumab; o.PD: ohne Progress; OR: adjustiertes Odds Ratio; Pbo: Placebo; PD: Progress; R: Rituximab; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; r/r: rezidivierend/refraktär; UE: Unerwünschtes Ereignis; 116: Studie GS-US-312-0116; 117: Studie GS-US-312-0117

a: Eigene Berechnungen mittels Normal-Approximation (ohne Stratifizierung). Bei Nullereignissen wurde eine Korrektur von 0,5 vorgenommen.

b: Eigene Berechnungen (exakte Methode)

c: Eigene Berechnungen mittels Normal-Approximation (ohne Stratifizierung). Bei <1% Patienten in einer Zelle, wurde zur Berechnung des Odds Ratios die Peto-Methode verwendet – gekennzeichnet durch: [(p)].

Fragestellung 1a

Eine Pneumonitis trat bei der Chemotherapie-geeigneten Teilpopulation der Studie GS-US-312-0119 im Verumarm bei drei der Patienten auf (Inzidenzdichte: 0,03 Ereignisse pro Patientenjahr). Im Kontrollarm gab es keine entsprechenden UE. Dieser Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist nicht statistisch signifikant (IRR [95%-KI]: 0,93 [0,05;18,57]).

Fragestellung 1b

In Studie GS-US-312-0116 zeigten bis zur letzten verblindeten Analyse im Verumarm 5,5% der Patienten eine Pneumonitis, im Kontrollarm 0,9%. Der Unterschied zwischen den Studienarmen war nicht statistisch signifikant (Peto-OR [95%-KI]: 4,27 [0,95;19,16]). Die für diesen Endpunkt zusätzlich verfügbare Inzidenzdichte [95%-KI] betrug im Verumarm 0,10 [0,04;0,22] (Expositionsdauer: 58,7 Patientenjahre) und im Kontrollarm [95%-KI] 0,02 [0,00;0,12] (Expositionsdauer: 46,4 Patientenjahre).

Bis zur Analyse für den finalen CSR veränderten sich die Ergebnisse nicht wesentlich. Die Inzidenzdichte [95%-KI] betrug bei dieser Analyse 0,07 [0,03;0,15] im Verumarm (Expositionsdauer: 85,2 Patientenjahre) und 0,02 [0,00;0,10] im Kontrollarm (Expositionsdauer: 54,2 Patientenjahre).

Bei der Interimanalyse der Studie GS-US-312-0117 ergab sich eine Inzidenzdichte [95%-KI] von 0,07 [0,04;0,13] für die Patienten aus dem Verumarm (Expositionsdauer: 152,8 Patientenjahre), von 0,06 [0,01;0,23] für die Patienten aus dem Kontrollarm, die nach einem Progress in die Extensionsstudie gewechselt waren (Expositionsdauer: 31,5 Patientenjahre), und von 0,09 [0,02;0,22] für die Patienten aus dem Kontrollarm, die nach dem Stopp der Studie GS-US-312-0116 in die Extensionsstudie gewechselt waren (Expositionsdauer: 46,1 Patientenjahre).

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.

Da in jeder der im vorliegenden Dossier für die Nutzenbewertung erörterten Fragestellungen genau eine klinische Studie herangezogen wird, wurden keine Meta-Analysen durchgeführt. Eine allgemeine Erörterung zur Übertragung der Studiengegebenheiten auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

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.

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.

Tabelle 4-79 bietet eine Übersicht über die im Dossier präsentierten Subgruppenanalysen pro Studie.

Ziel der Subgruppenanalysen ist es, ggf. Patientenpopulationen mit einem größeren oder geringeren Nutzen oder Zusatznutzen zu identifizieren. Die Subgruppenergebnisse für Studie GS-US-312-0116 beruhen auf der zweiten Interimanalyse (letzter verblindeter Datenschnitt, 9. Oktober 2013). Bereits nach der ersten Interimanalyse war aufgrund der überragenden Wirksamkeitsergebnisse auf Empfehlung des IDMC gemäß der präspezifizierten Kriterien entschieden worden, die Studie vorzeitig zu stoppen und nicht bis zur finalen Analyse weiterzuführen, um allen Patienten – auch denen aus dem Kontrollarm – eine Behandlung mit Idelalisib zu ermöglichen. Vor der endgültigen Entblindung der Studie wurde in Abstimmung mit der US-amerikanischen Zulassungsbehörde FDA die zweite Interimanalyse durchgeführt, welche dann als die finale Analyse der Studie betrachtet wurde. Die Analysen dieses Datenschnitts liefern die validesten Ergebnisse mit der geringsten Verzerrung bezüglich Wirksamkeit und Sicherheit im Verumarm gegenüber dem Kontrollarm. Nach der Entblindung der Studie wurde mit dem Transfer der Patienten in die Extensionsstudie GS-US-312-0117 begonnen (was je nach den lokalen Verhältnissen unterschiedlich schnell möglich war). Die Analysen aus dem finalen CSR (letzte Beobachtung des letzten Patienten: 20. April 2014) schließen auch unverblindete Daten aus dieser Übergangsphase mit hoher Abbruchrate (aufgrund der Wechsel in die Extensionsstudie) mit ein. Diese Analysen sind somit mit höherer Unsicherheit behaftet, weshalb zur Identifikation von Subgruppenunterschieden der letzte verblindete Datenschnitt präferiert wird.

Die Subgruppenanalysen der Studie GS-US-312-0116 umfassen die Subgruppen Geschlecht, Alter, Ethnie, 17p-Deletion, 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation, IGHV-Mutation, sowie Land.

Für die Endpunkte DOR und TTR sowie für den EQ-5D stehen keine Subgruppenanalysen zur Verfügung. Die Analyse dieser Endpunkte im Dossier ist rein deskriptiv, so dass keine Interaktionstests berechnet werden können. Die Endpunkte werden nur als unterstützende Evidenz dargestellt und nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Für die Extensionsstudie GS-US-312-0117 werden keine Subgruppenergebnisse präsentiert. Aufgrund der Tatsache, dass in dieser Studie alle Patienten eine Behandlung mit Idelalisib erhielten, kann kein Behandlungseffekt berechnet werden, weshalb anhand von Subgruppenanalysen auch keine Effektmodifikationen identifizierbar sind.

Die Subgruppenanalysen für Studie GS-US-312-0119 umfassen Geschlecht, Alter, 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation, IGHV-Mutation und Krankheitsstatus. Auf Subgruppenanalysen nach Ethnie und 17-Deletion wird aufgrund geringer Patientenzahlen pro Behandlungsarm in mindestens einer Subgruppe verzichtet. So wiesen im Kontrollarm in der Chemotherapie-geeigneten Teilpopulation der Studie GS-US-312-0119 nur fünf Patienten eine 17p-Deletion auf, nur vier Patienten waren nicht weiß. Subgruppenanalysen nach Land waren aufgrund der hohen Anzahl der Länder (USA, Kanada, Belgien, Dänemark, Frankreich, Irland, Polen, Spanien, Schweden, Großbritannien und Australien) ebenfalls nicht plausibel. Da eine separate Auswertung der Chemotherapie-geeigneten Teilpopulation nicht Bestandteil der ursprünglichen Untersuchung war, sind im CSR keine entsprechenden Subgruppenergebnisse verfügbar. Für das Dossier wurden diese Auswertungen jedoch für die wichtigsten Endpunkte erstellt.

Tabelle 4-79: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, für die Subgruppenanalysen vorliegen

Endpunkt	**GS-US-312-0119** [a]	**GS-US-312-0116** [b]
OS	✓	✓
ORR	✓	✓
TTR	–	–
DOR	–	–
PFS	✓	✓
LNR	✓	✓
SPD	–	✓
FACT-Leu	–	✓
EQ-5D	–	–
KPS	–	✓
UE (gesamt)	✓	✓
UE von CTCAE-Grad ≥3	✓	✓
Schwerwiegende UE	✓	✓
UE, die zum Therapieabbruch führten	–	✓
Erhöhte Transaminasen	✓	✓
Diarrhöen	✓	✓
Exantheme	✓	✓
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	✓	✓
Schwerwiegende Infektionen und parasitäre Erkrankungen	✓	✓
Pneumonitis	✓	✓

a: Teilpopulation der Chemotherapie-geeigneten Patienten; Datenschnitt der finalen Analyse (Datenschnitt: 15. Januar 2015)
b: Zweite Interimanalyse (Letzter verblindeter Datenschnitt: 9. Oktober 2013)

Tabelle 4-80 bzw. Tabelle 4-81 fassten die Ergebnisse der Subgruppenanalysen zusammen (p-Werte aller durchgeführten Interaktionstests). Es sollte beachtet werden, dass wegen der hohen Zahl an durchgeführten Tests auch mit falsch positiven Ergebnissen gerechnet werden muss, d. h. mit Hinweisen oder Belegen für Effektmodifikation, die nur durch Zufall entstanden sind. Eine vollständige Darstellung der Ergebnisse kann den Unterabschnitten 4.3.1.3.2.1 bis 4.3.1.3.2.17 entnommen werden.

Tabelle 4-80: Fragestellung 1a - Zusammenfassung der Ergebnisse der Subgruppenanalysen

Endpunkt	p-Wert des Interaktionstests [a]				
	Geschlecht	**Alter**	**17p-Del / TP53-Mut**	**IGHV-Mutation**	**Krankheitsstatus**
Fragestellung 1a: Patienten mit r/r CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist					
Studie GS-US-312-0119 (Teilpopulation der Chemotherapie-geeigneten Patienten)					
Datenschnitt der finalen Analyse (Datenschnitt: 15. Januar 2015)					
OS	0,693	0,194(H)	0,291	1,000	0,187(H)
ORR	0,361	0,184(H)	0,153(H)	0,156(H)	0,211
PFS	0,902	0,188(H)	1,000	0,495	0,170(H)
LNR	0,920	0,479	0,720	0,335	0,471
UE (gesamt)	0,055(H)	**0,002(B)**	**<0,001(B)**	**0,033(B)**	**0,028(B)**
UE von CTCAE-Grad ≥3	0,910	0,933	0,553	0,763	0,356
Schwerwiegende UE	0,484	0,641	0,718	0,789	0,364
Erhöhte Transaminasen	*nicht berechenbar*	*nicht berechenbar*	1,000	*nicht berechenbar*	1,000
Diarrhöen	0,100(H)	0,095(H)	0,639	0,292	0,212
Exantheme	0,434	0,550	0,885	0,556	0,244
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0,977	0,222	0,488	0,593	0,296
Schwerwiegende Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0,074(H)	0,124(H)	0,325	0,445	0,946
Pneumonitis	*nicht berechenbar*	1,000	1,000	*nicht berechenbar*	*nicht berechenbar*

IGHV: Immunoglobulin Heavy Chain Variable Region Gene; LNR: Lymph node response rate.
a: p-Werte <0,20 stellen einen Hinweis auf eine Effektmodifikation dar (gekennzeichnet durch (H)); p-Werte <0,05 stellen einen Beleg für eine Effektmodifikation dar (gekennzeichnet durch (B) und Fettdruck).

Tabelle 4-81: Fragestellung 1b - Zusammenfassung der Ergebnisse der Subgruppenanalysen

Endpunkt	p-Wert des Interaktionstests [a]						
	Geschlecht	**Alter**	**Ethnie**	**17p-Del**	**17p-Del / TP53-Mut**	**IGHV-Mutation**	**Land**
Fragestellung 1b: Patienten mit r/r CLL, für die eine Chemotherapie *nicht* angezeigt ist							
Studie GS-US-312-0116							
Zweite Interimanalyse (Letzter verblindeter Datenschnitt: 9. Oktober 2013)							
OS	0,536	0,732	*nicht berechenbar*	0,397	0,194(H)	0,904	0,635
ORR	0,806	0,569	0,453	0,111(H)	0,341	0,567	0,877
PFS	0,170(H)	0,245	*nicht berechenbar*	0,298	0,581	**0,029(B)**	0,425
LNR	**0,049(B)**	0,058(H)	0,959	0,264	0,321	0,407	0,640
SPD	0,144(H)	0,555	0,956	0,779	0,623	0,137(H)	0,905
FACT-Leu PWB	0,072(H)	0,772	0,684	0,375	0,384	0,198(H)	0,547
FACT-Leu SWB	0,752	0,959	0,278	0,137(H)	**0,049(B)**	0,374	0,667
FACT-Leu EWB	0,776	0,124(H)	0,267	0,874	0,846	0,519	0,722
FACT-Leu FWB	**0,010(B)**	0,215	0,210	**0,041(B)**	0,643	0,847	0,517
FACT-Leu LeuS	0,750	0,762	0,304	0,341	0,441	0,673	0,170(H)
KPS	0,856	0,496	**0,005(B)**	**0,005(B)**	0,124(H)	0,542	0,149(H)
UE (gesamt)	0,292	0,572	*nicht berechenbar*	0,243	0,948	*nicht berechenbar*	0,156(H)
UE von CTCAE-Grad ≥3	0,858	0,529	0,076(H)	0,250	0,149(H)	0,786	0,550
Schwerwiegende UE	**0,031(B)**	0,701	0,569	0,092(H)	0,210	0,415	0,200
UE, die zum Therapieabbruch führten	0,437	0,702	0,348	**0,038(B)**	0,244	0,264	0,646
Erhöhte Transaminasen	0,872	0,857	*nicht berechenbar*	0,910	0,962	0,969	0,907
Diarrhöen	0,572	0,180(H)	0,570	0,530	0,600	0,170(H)	0,351
Exantheme	0,379	0,724	0,937	0,660	0,362	0,689	0,903
Infektionen u. parasitäre Erkrankungen	0,645	0,295	0,245	0,412	0,237	0,193(H)	0,210
Schwerw. Infekt. u. parasit. Erkrankungen	0,352	0,423	0,788	-	-	-	-
Pneumonitis	0,790	0,933	*nicht berechenbar*	0,264	0,236	0,647	*nicht berechenbar*

IGHV: Immunoglobulin Heavy Chain Variable Region Gene; LNR: Lymph node response rate; SPD: Summe der Produkte der längsten wechselseitig senkrechten Durchmesser; FACT-Leu: Functional Assessment of Cancer Therapy-Leukemia; PWB: körperliches Wohlbefinden; SWB: soziales/familiäres Wohlbefinden; EWB: emotionales Wohlbefinden; FWB: funktionelles Wohlbefinden; LeuS: zusätzliche Leukämie-spezifische Belange; UE: unerwünschtes Ereignis; -: nicht durchgeführt.
a: p-Werte <0,20 stellen einen Hinweis auf eine Effektmodifikation dar (gekennzeichnet durch (H)); p-Werte <0,05 stellen einen Beleg für eine Effektmodifikation dar (gekennzeichnet durch (B) und Fettdruck).

4.3.1.3.2.1 Subgruppenanalysen – Gesamtüberleben (OS) – RCT

Tabelle 4-82: Subgruppenanalysen für den Endpunkt OS – RCT

Faktor	Ebene	Verumarm		Kontrollarm		Verum vs. Kontrolle	Interaktionstest p-Wert
		n/N	Median [95%-KI] (Monate)	n/N	Median [95%-KI] (Monate)	HR [95%-KI]	
Studie GS-US-312-0119 (Teilpopulation der Chemotherapie-geeigneten Patienten)							
Aktuelle Analyse (Datenschnitt: 1. September 2015)							
Geschlecht	w	3/15	NR [15,9;NR]	3/10	NR [5,8;NR]	0,68 [0,14;3,38]	0,693
	m	11/60	NR [NR;NR]	9/28	NR [13,3;NR]	0,47 [0,20;1,15]	
Alter	<65	4/41	NR [NR;NR]	5/16	NR [13,3;NR]	0,28 [0,07;1,03]	0,194
	≥65	10/34	NR [20,9;NR]	7/22	NR [12,1;NR]	0,82 [0,31;2,16]	
17p-Del / TP53-Mut	ja	7/27	NR [NR;NR]	6/10	13,0 [2,2;NR]	0,27 [0,09;0,84]	0,291
	nein	7/48	NR [NR;NR]	6/28	NR [NR;NR]	0,63 [0,21;1,87]	
IGHV-Mutation	ja	0/9	NR [NR;NR]	3/11	NR [10,7;NR]	0,00 [0,00;NR]	1,000
	nein	14/66	NR [NR;NR]	9/27	NR [14,6;NR]	0,55 [0,24;1,27]	
Krankheitsstatus	rezidiviert	7/44	NR [NR;NR]	7/18	NR [10,7;NR]	0,31 [0,11;0,88]	0,187
	refraktär	7/31	NR [NR;NR]	5/20	NR [14,6;NR]	0,88 [0,28;2,77]	
Studie: GS-US-312-0116							
Zweite Interimanalyse (Letzter verblindeter Datenschnitt: 9. Oktober 2013)							
Geschlecht	w	3/34	NR [NR;NR]	8/42	NR [7,3;NR]	0,39 [0,10;1,46]	0,536
	m	3/76	NR [NR;NR]	12/68	NR [12,8;NR]	0,22 [0,06;0,76]	
Alter	<65	1/21	NR [NR;NR]	4/27	NR [9,2;NR]	0,19 [0,02;1,72]	0,732
	≥65	5/89	NR [NR;NR]	16/83	NR [12,8;NR]	0,29 [0,11;0,79]	
Ethnie	weiß	6/100	NR [NR;NR]	15/98	NR [12,8;NR]	0,35 [0,14;0,96]	-
	nicht weiß	0/10	NR [NR;NR]	5/12	9,2 [3,5;NR]	nicht berechenbar	
17p-Deletion	ja	1/26	NR [NR;NR]	8/31	NR [5,7;NR]	0,13 [0,02;1,07]	0,397
	nein	5/84	NR [NR;NR]	12/79	NR [12,8;NR]	0,36 [0,13;1,03]	
17p-Del / TP53-Mut	ja	2/46	NR [NR;NR]	13/49	NR [7,3;NR]	0,14 [0,03;0,64]	0,194
	nein	4/64	NR [NR;NR]	7/61	NR [9,2;NR]	0,51 [0,15;1,73]	
IGHV-Mutation	ja	1/19	NR [NR;NR]	3/17	NR [5,7;NR]	0,24 [0,02;2,36]	0,904
	nein	5/91	NR [NR;NR]	17/93	NR [12,8;NR]	0,28 [0,10;0,76]	
Land	US	4/80	NR [NR;NR]	11/83	NR [NR;NR]	0,35 [0,11;1,11]	0,635
	DE	1/7	NR [1,0;NR]	1/5	NR [0,4;NR]	0,49 [0,03;7,97]	
	GB	1/18	NR [NR;NR]	6/14	9,2 [1,9;NR]	0,12 [0,01;0,99]	
	FR [a]	0/3	NR [NR;NR]	2/3	3,5 [1,7;3,5]	nicht berechenbar	
	IT [a]	0/2	NR [NR;NR]	0/5	NR [NR;NR]	nicht berechenbar	

KI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; NR: nicht erreicht; IGHV: Immunoglobulin Heavy Chain Variable Region Gene; US: Vereinigte Staaten von Amerika; DE: Deutschland; GB: Großbritannien; FR: Frankreich; IT: Italien n: Zahl der Patienten mit einem Event (Todesfälle)
a: Nicht im Interaktionstest berücksichtigt, da kein HR berechnet werden konnte.

Fragestellung 1a

In Studie GS-US-312-0119 ergab sich hinsichtlich des OS in der gesamten Teilpopulation der Chemotherapie geeigneten Patienten ein signifikanter Überlebensvorteil für den Verumarm (adj. HR: 0,39 [0,17;0,87]) (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.1.1).

Die Subgruppenanalysen zeigten jeweils einen schwachen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter (p=0,194) und durch den Krankheitsstatus (p=0,187). Hinsichtlich des Alters unterschied sich der Behandlungseffekt zwischen den beiden Subgruppen nur quantitativ, wobei in sich in beiden Subgruppen ein tendenzieller Überlebensvorteil des Verumarms gegenüber dem Kontrollarm zeigte. Bei Patienten unter 65 Jahren war das Sterblichkeitsrisiko im Verumarm gegenüber dem Kontrollarm um 72% reduziert (HR: 0,28 [0,07;1,03]), bei Patienten über 65 Jahren wurde um 18% (HR: 0,82 [0,31;2,16]). Hinsichtlich des Krankheitsstatus unterschied sich der Behandlungseffekt zwischen den beiden Subgruppen ebenso nur quantitativ. In der Subgruppe der Patienten mit rezidivierter CLL war das Sterblichkeitsrisiko im Verumarm um 69% geringer als im Kontrollarm (HR: 0,31 [0,11;0,88]). In der Subgruppe der Patienten mit refraktärer CLL wurde die tendenzielle Reduktion des Sterblichkeitsrisikos im Verumarm gegenüber dem Kontrollarm nur auf 12% geschätzt (HR: 0,88 [0,28;2,77]).

Fragestellung 1b

In der Gesamtpopulation der Studie GS-US-312-0116 wurde im Verumarm gegenüber dem Kontrollarm ein signifikanter Überlebensvorteil festgestellt (adj. HR: 0,28 [0,11;0,69]) (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.1.1).

Die Subgruppenanalysen für den Endpunkt OS lieferten einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch 17p-Deletion und/oder TP53-Mutationsstatus (p=0,194). Der Behandlungseffekt war nur in der Subgruppe der Patienten mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation signifikant. In dieser Subgruppe war das Sterblichkeitsrisiko im Verumarm 86% geringer als im Kontrollarm (HR: 0,14 [0,03;0,64]). Bei Patienten ohne 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation betrug die tendenzielle Reduktion des Sterblichkeitsrisikos nur 49% (HR: 0,51 [0,15;1,73]).

4.3.1.3.2.2 Subgruppenanalysen – Gesamtansprechrate (ORR) – RCT

Tabelle 4-83: Subgruppenanalysen für den Endpunkt ORR - RCT

Faktor	Ebene	n/N		Verum vs. Kontrolle	Interaktions-test p-Wert [b]
		Verumarm	Kontrollarm	OR [a] [95%-KI]	
Studie GS-US-312-0119 (Teilpopulation der Chemotherapie-geeigneten Patienten)					
Aktuelle Analyse (Datenschnitt: 1. September 2015)					
Geschlecht	w	12/15	1/10	36,00 [3,19;405,90]	0,361
	m	50/60	9/28	10,56 [3,72;29,98]	
Alter	<65	37/41	4/16	27,75 [6,00;128,31]	0,184
	≥65	25/34	6/22	7,41 [2,21;24,81]	
17p-Deletion / TP53-Mutation	ja	22/27	0/10	26,81 [6,24;115,19]	0,153
	nein	40/48	10/28	9,00 [3,05;26,59]	
IGHV-Mutation	ja	7/9	5/11	4,20 [0,59;30,10]	0,156
	nein	55/66	5/27	22,00 [6,85;70,67]	
Krankheitsstatus	rezidiviert	35/44	6/18	7,78 [2,29;26,44]	0,211
	refraktär	27/31	4/20	27,00 [5,92;123,15]	
Studie: GS-US-312-0116					
Zweite Interimanalyse (Letzter verblindeter Datenschnitt: 9. Oktober 2013)					
Geschlecht	w	27/34	8/42	16,39 [5,28;50,91]	0,806
	m	55/76	8/68	19,64 [8,04;47,96]	
Alter	<65	16/21	3/27	25,60 [5,35;122,42]	0,569
	≥65	66/89	13/83	15,45 [7,24;33,00]	
Ethnie	weiß	73/100	14/98	16,22 [7,91;33,25]	0,453
	nicht weiß	9/10	2/12	45,00 [3,47;584,34]	
17p-Deletion	ja	19/26	1/31	81,43 [9,27;715,08]	0,111
	nein	63/84	15/79	12,80 [6,06;27,05]	
17p-Deletion / TP53-Mutation	ja	36/46	6/49	25,80 [8,55;77,88]	0,341
	nein	46/64	10/61	13,03 [5,46;31,10]	
IGHV-Mutation	ja	15/19	2/17	28,13 [4,46;177,46]	0,567
	nein	67/91	14/93	15,75 [7,55;32,86]	
Land	US	60/80	13/83	16,15 [7,41;35,20]	0,877[k]
	DE	2/7	0/5	6,59 [0,35;125,72][p]	
	GB	16/18	3/14	29,33 [4,19;205,54]	
	FR	2/3	0/3	12,18 [0,55;270,15][p]	
	IT	2/2	0/5	66,69 [2,31;1921,1][p]	

KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; IGHV: Immunoglobulin Heavy Chain Variable Region Gene; US: Vereinigte Staaten von Amerika; DE: Deutschland; GB: Großbritannien; FR: Frankreich; IT: Italien; n: Zahl der Patienten mit Response

a: Bei <1% Patienten in einer Zelle, wurden das Peto-Odds-Ratio verwendet – gekennzeichnet durch: [p]

b: Bei fehlenden Ereignissen (Nullzellen) wurde der Interaktionstest mit Stetigkeitskorrektur von 0,5 berechnet – gekennzeichnet durch: [k]

Fragestellung 1a

In der Studie GS-US-312-0119 ergab sich hinsichtlich des ORR in der gesamten Teilpopulation der Chemotherapie-geeigneten Patienten ein signifikanter Vorteil für den Verumarm (adj. OR: 16,18 [4,90;53,5]) (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.1.2).

Die Subgruppenanalysen zeigten einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter (p=0,184), durch 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation (p=0,153) und durch IGHV-Mutation (p=0,156). Der Behandlungseffekt unterschied sich hinsichtlich des Alters zwischen den beiden Subgruppen nur quantitativ und es ergab sich in beiden Subgruppen ein signifikanter Vorteil für den Verumarm, wobei dieser Vorteil für Patienten unter 65 Jahren ausgeprägter war (OR: 27,75 [6,00;128,31]) als für Patienten über 65 Jahren (OR: 7,41 [2,21;24,81]). Hinsichtlich des 17p-Deletion- und/oder TP53-Mutationsstatus ergab sich ebenso in beiden Subgruppen ein signifikanter Vorteil für den Verumarm; dieser Vorteil war für Patienten mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation ausgeprägter (OR: 26,81 [6,24;115,19]) als für Patienten ohne 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation (OR: 9,00 [3,05;26,59]). In der Subgruppe mit einer IGHV-Mutation zeigte sich ein tendenzieller Vorteil für den Verumarm gegenüber dem Kontrollarm (OR: 4,20 [0,59;30,10]); in der Subgruppe mit IGHV-Mutation war der Vorteil für den Verumarm signifikant (OR: 22,00 [6,85;70,67]).

Fragestellung 1b

In Studie GS-US-312-0116 wurde in der Gesamtpopulation im Verumarm ein signifikant höheres Ansprechen als im Kontrollarm erreicht (adj. OR: 17,28 [8,66;34,46]) (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.1.2).

Die Subgruppenanalysen für diesen Endpunkt lieferten einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch 17p-Deletion (p=0,111). Der Behandlungseffekt unterschied sich zwischen den beiden Subgruppen nur quantitativ und war in beiden Subgruppen signifikant: Bei den Patienten mit 17p-Deletion war der Vorteil des Verumarms gegenüber dem Kontrollarm ausgeprägter (OR: 81,43 [9,27;715,08]) als bei den Patienten ohne 17p-Deletion (OR: 12,80 [6,06;27,05]).

4.3.1.3.2.3 Subgruppenanalysen – Progressionsfreies Überleben (PFS) – RCT

Tabelle 4-84: Subgruppenanalysen für den Endpunkt PFS - RCT

Faktor	Ebene	Verumarm		Kontrollarm		Verum vs. Kontrolle	Inter-aktionstest
		n/N	Median [95%-KI] (Monate)	n/N	Median [95%-KI] (Monate)	HR [95%-KI]	p-Wert
Studie GS-US-312-0119 (Teilpopulation der Chemotherapie-geeigneten Patienten)							
Aktuelle Analyse (Datenschnitt: 1. September 2015)							
Geschlecht	w	8/15	19,1 [6,9;NR]	8/10	6,9 [3,5;8,8]	0,25 [0,08;0,81]	0,902
	m	28/60	22,2 [13,7;NR]	21/28	8,1 [3,5;8,5]	0,23 [0,13;0,42]	
Alter	<65	18/41	22,2 [19,1;NR]	11/16	8,2 [3,5;16,4]	0,16 [0,07;0,37]	0,188
	≥65	18/34	16,4 [9,9;NR]	18/22	8,1 [5,6;8,8]	0,33 [0,17;0,65]	
17p-Del / TP53-Mut	ja	16/27	19,1 [10,9;24,4]	8/10	8,0 [1,1;8,8]	0,22 [0,08;0,56]	1,000
	nein	20/48	22,2 [16,4;NR]	21/28	8,1 [3,6;8,8]	0,22 [0,11;0,42]	
IGHV-Mutation	ja	1/9	NR [15,9;NR]	8/11	8,8 [3,5;16,4]	0,09 [0,01;0,71]	0,495
	nein	35/66	19,5 [13,5;24,4]	21/27	5,8 [3,6;8,5]	0,19 [0,10;0,34]	
Krankheits-status	rezidiviert	20/44	22,2 [13,3;NR]	13/18	8,2 [5,6;16,4]	0,34 [0,16;0,69]	0,170
	refraktär	16/31	21,6 [13,7;NR]	16/20	5,8 [3,4;8,5]	0,16 [0,07;0,36]	
Studie: GS-US-312-0116							
Zweite Interimanalyse (Letzter verblindeter Datenschnitt: 9. Oktober 2013)							
Geschlecht	w	7/34	12,1 [6,9;NR]	20/42	4,0 [3,4;13,9]	0,31 [0,13;0,74]	0,170
	m	9/76	NR [10,7;NR]	39/68	5,7 [3,7;7,1]	0,14 [0,07;0,29]	
Alter	<65	5/21	10,7 [6,9;NR]	14/27	6,9 [1,9;13,9]	0,31 [0,11;0,87]	0,245
	≥65	11/89	NR [12,1;NR]	45/83	5,5 [3,7;7,1]	0,15 [0,08;0,29]	
Ethnie	weiß	16/100	NR [8,5;NR]	51/98	6,5 [4,0;8,2]	0,23 [0,13;0,40]	nicht berechenbar
	nicht weiß	0/10	NR [NR;NR]	8/12	3,6 [1,5;3,8]	nicht berechenbar	
17p-Deletion	ja	3/26	NR [3,8;NR]	22/31	3,7 [1,9;5,5]	0,11 [0,03;0,38]	0,298
	nein	13/84	NR [8,5;NR]	37/79	6,5 [5,1;8,2]	0,23 [0,12;0,43]	
17p-Del / TP53-Mut	ja	7/46	NR [8,3;NR]	34/49	4,0 [3,5;5,7]	0,16 [0,07;0,37]	0,581
	nein	9/64	12,1 [8,5;NR]	25/61	7,1 [5,0;11,3]	0,22 [0,10;0,47]	
IGHV-Mutation	ja	5/19	10,7 [6,9;NR]	8/17	13,9 [1,7;14,1]	0,64 [0,19;2,12]	0,029
	nein	11/91	NR [NR;NR]	51/93	5,5 [3,8,6,9]	0,14 [0,07;0,27]	
Land	US	14/80	NR [10,7;NR]	46/83	6,5 [5,0;8,2]	0,21 [0,12;0,38]	0,425
	DE	1/7	NR [1,0;NR]	1/5	NR [0,4;NR]	0,49 [0,03;7,94]	
	GB	1/18	NR [4,1;NR]	9/14	3,7 [1,4;NR]	0,06 [0,01;0,48]	
	FR [a]	0/3	NR [NR;NR]	2/3	2,6 [1,7;3,5]	nicht berechenbar	
	IT [a]	0/2	NR [NR;NR]	1/5	NR [2,9;NR]	nicht berechenbar	

KI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; NR: Nicht erreicht; IGHV: Immunoglobulin Heavy Chain Variable Region Gene; US: Vereinigte Staaten von Amerika; DE: Deutschland; GB: Großbritannien; FR: Frankreich; IT: Italien; n: Zahl der Patienten mit einem Event (Progresse oder Todesfälle)
a: Nicht im Interaktionstest berücksichtigt, da kein HR berechnet werden konnte.

Fragestellung 1a

Für die Teilpopulation der Chemotherapie-geeigneten Patienten der Studie GS-US-312-0119 ergab sich hinsichtlich des PFS insgesamt ein signifikanter Überlebensvorteil für den Verumarm gegenüber dem Kontrollarm (adj. HR: 0,18 [0,10;0,34]) (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.1.5).

Die Subgruppenanalysen zeigten einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter (p=0,188) und durch den Krankheitsstatus (p=0,170). Hinsichtlich des Alters unterschied sich der Behandlungseffekt zwischen den beiden Subgruppen nur quantitativ; in beiden Subgruppen wurde ein signifikanter Vorteil für den Verumarm beobachtet. Das Risiko eines PFS-Ereignisses (Tod oder Progress) war für Patienten unter 65 Jahren im Verumarm 84% geringer war als im Kontrollarm (HR: 0,16 [0,07;0,37]). Patienten über 65 Jahren hatten im Verumarm gegenüber dem Kontrollarm ein 67% geringeres Risiko eines PFS-Ereignisses (HR: 0,33 [0,17;0,65]). Hinsichtlich des Krankheitsstatus unterschied sich der Behandlungseffekt zwischen den beiden Subgruppen ebenso nur quantitativ; in beiden Subgruppen zeigte sich ein signifikanter Vorteil für den Verumarm gegenüber dem Kontrollarm. Das Risiko eines PFS-Ereignisses (Tod oder Progress) war für Patienten mit refraktärer CLL im Verumarm 84% geringer als im Kontrollarm (HR: 0,16 [0,07;0,36]). Patienten mit rezidivierter CLL hatten im Verumarm ein 66% geringeres Risiko eines PFS-Ereignisses als im Kontrollarm (HR: 0,34 [0,16;0,69]).

Fragestellung 1b

In der Gesamtpopulation in Studie GS-US-312-0116 zeigte der Verumarm gegenüber dem Kontrollarm einen signifikanten Vorteil beim PFS (adj. HR: 0,18 [0,10;0,32]) (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.1.5).

Die Subgruppenanalysen für diesen Endpunkt lieferten einen Beleg auf eine Effektmodifikation durch den IGHV-Mutationsstatus (p=0,029). Der Behandlungseffekt war nur bei den Patienten ohne IGHV-Mutation signifikant: Bei Patienten mit IGHV-Mutation war das Risiko eines PFS-Ereignisses im Verumarm 36% geringer als im Kontrollarm (HR: 0,64 [0,19;2,12]); bei Patienten ohne IGHV-Mutation war das Risiko eines PFS-Ereignisses im Verumarm 86% geringer als im Kontrollarm (HR: 0,14 [0,07;0,27]).

Außerdem ergab sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht (p=0,170). Der Behandlungseffekt war in beiden Subgruppen signifikant und unterschied sich nur quantitativ. Bei Männern war er potenziell größer als bei Frauen.

4.3.1.3.2.4 Subgruppenanalysen – Lymph Node Response Rate (LNR) – RCT

Tabelle 4-85: Subgruppenanalysen für den Endpunkt LNR - RCT

Faktor	Ebene	n/N		Verum vs. Kontrolle	Interaktionstest p-Wert [b]
		Verumarm	Kontrollarm	OR [a] [95%-KI]	
Studie GS-US-312-0119 (Teilpopulation der Chemotherapie-geeigneten Patienten)					
Aktuelle Analyse (Datenschnitt: 1. September 2015)					
Geschlecht	w	13/14	0/10	36,03 [7,32;177,47]	0,920
	m	55/58	2/27	229,17 [36,01;1458,33]	
Alter	<65	37/40	1/15	172,67 [16,55;1801,91]	0,479
	≥65	31/32	1/22	651,00 [38,55;10994,24]	
17p-Del / TP53-Mut	ja	25/26	0/10	81,91 [17,19;390,21]	0,720
	nein	43/46	2/27	179,17 [28,01;1146,16]	
IGHV-Mutation	ja	8/9	1/11	80,00 [4,30;1488,60]	0,335
	nein	60/63	1/26	500,00 [49,59;5041,06]	
Krankheits-status	rezidiviert	41/42	1/17	656,00 [38,66;11131,55]	0,471
	refraktär	27/30	1/20	171,00 [16,50;1771,71]	
Studie: GS-US-312-0116					
Zweite Interimanalyse (Letzter verblindeter Datenschnitt: 9. Oktober 2013)					
Geschlecht	w	28/31	5/37	59,73 [13,08;272,72]	0,049
	m	66/71	1/64	831,60 [94,51;7.317,05]	
Alter	<65	18/21	3/24	42,00 [7,52;234,48]	0,058
	≥65	76/81	3/77	374,93 [86,49;1.625,32]	
Ethnie	weiß	84/92	5/89	176,40 [55,43;561,33]	0,959
	nicht weiß	10/10	1/12	161,00 [5,89;4.400,81]	
17p-Deletion	ja	22/23	0/27	44,90 [14,81;136,11] (p)	0,264 (k)
	nein	72/79	6/74	116,57 [37,29;364,37]	
17p-Del / TP53-Mut	ja	40/42	2/43	410,00 [55,06;3.053,18]	0,321
	nein	54/60	4/58	121,50 [32,45;454,91]	
IGHV-Mutation	ja	16/19	1/16	80,00 [7,48;856,01]	0,407
	nein	78/83	5/85	249,60 [69,52;896,13]	
Land	US	70/75	5/80	210,00 [58,29;756,56]	0,640 (k)
	DE	3/4	0/3	13,80 [0,84;227,13] (p)	
	GB	16/18	1/12	88,00 [7,08;1.093,96]	
	FR	3/3	0/3	28,03 [1,51;520,65] (p)	
	IT	2/2	0/3	28,03 [1,07;735,05] (p)	

KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; IGHV: Immunoglobulin Heavy Chain Variable Region Gene; US: Vereinigte Staaten von Amerika; DE: Deutschland; GB: Großbritannien; FR: Frankreich; IT: Italien; n: Zahl der Patienten mit Response
a: Bei <1% Patienten in einer Zelle, wurde das Peto-Odds-Ratio verwendet – gekennzeichnet durch: (p)
b: Bei fehlenden Ereignissen (Nullzellen) wurde der Interaktionstest mit Stetigkeitskorrektur von 0,5 berechnet – gekennzeichnet durch: (k)

Fragestellung 1a

In Studie GS-US-312-0119 ergab sich beim Endpunkt LNR in der gesamten Teilpopulation der Chemotherapie-geeigneten Patienten ein signifikanter Vorteil für den Verumarm gegenüber dem Kontrollarm (adj. OR: 109,32 [21,54;554,80]) (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.1.6).

Die Subgruppenanalysen lieferten keine Belege oder Hinweise auf Effektmodifikationen.

Fragestellung 1b

In Studie GS-US-312-0116 wurde in der Gesamtpopulation im Verumarm eine signifikant höhere LNR als im Kontrollarm erreicht (adj. OR: 165,5 [52,17;524,98]) (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.1.6).

Die Subgruppenanalysen für diesen Endpunkt lieferten einen Beleg für eine Effektmodifikation durch Geschlecht (p=0,049). Der Behandlungseffekt war in beiden Subgruppen signifikant und unterschied sich nur quantitativ. Bei den Männern war die Chance eine LNR zu erreichen im Verumarm ca. 832 Mal höher als im Kontrollarm (OR: 831,60 [94,51;7.317,05]); bei den Frauen war die Chance eine LNR zu erreichen im Verumarm ca. 60 Mal höher als im Kontrollarm (OR: 59,73 [13,08;272,72]).

Außerdem ergab sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch Alter (p=0,058). Der Behandlungseffekt war wiederum in beiden der Subgruppen signifikant und unterschied sich nur quantitativ. Bei den älteren Patienten war der Behandlungseffekt potenziell größer als bei den jüngeren.

4.3.1.3.2.5 Subgruppenanalysen – Lymphadenopathien als stetiges Merkmal (SPD) – RCT

Tabelle 4-86: Subgruppenanalysen für den Endpunkt SPD – RCT

Faktor	Ebene	Verumarm		Kontrollarm		Verum vs. Kontrolle	Inter-aktions-test p-Wert
		N	Mittel (STD)	N	Mittel (STD)	MWD [95%-KI]	
Studie: GS-US-312-0116							
Zweite Interimanalyse (Letzter verblindeter Datenschnitt: 9. Oktober 2013)							
Geschlecht	w	31	-70,3 (14,72)	37	-12,4 (29,9)	-57,90 [-68,84;-46,96]	0,144
	m	71	-71,6 (12,05)	64	-3,9 (27,46)	-67,70 [-74,99;-60,41]	
Alter	<65	21	-69,0 (14,31)	24	-8,6 (33,82)	-60,40 [-75,25;-45,55]	0,555
	≥65	81	-71,8 (12,49)	77	-6,5 (26,89)	-65,30 [-71,89;-58,71]	
Ethnie	weiß	92	-71,3 (13,4)	89	-7,1 (28,73)	-64,20 [-70,77;-57,63]	0,956
	nicht weiß	10	-70,4 (6,2)	12	-6,7 (28,17)	-63,70 [-80,10;-47,30]	
17p-Deletion	ja	23	-68,8 (10,81)	27	-6,1 (24,2)	-62,70 [-72,84;-52,56]	0,779
	nein	79	-71,9 (13,38)	74	-7,4 (30,09)	-64,50 [-71,96;-57,04]	
17p-Deletion / TP53-Mutation	ja	42	-70,3 (10,75)	43	-7,8 (24,78)	-62,50 [-70,59;-54,41]	0,623
	nein	60	-71,9 (14,2)	58	-6,4 (31,21)	-65,50 [-74,30;-56,70]	
IGHV-Mutation	ja	19	-66,6 (15,81)	16	-12,3 (25,41)	-54,30 [-68,64;-39,96]	0,137
	nein	83	-72,3 (11,94)	85	-6 (29,1)	-66,30 [-73,00;-59,60]	
Land	US	75	-71,9 (12,11)	80	-7,9 (29,43)	-64,00 [-71,01;-56,99]	0,905
	DE	4	-64,8 (19,46)	3	14,3 (26,21)	-79,10 [-114,4;-43,84]	
	GB	18	-69,2 (15,82)	12	-7,4 (28,42)	-61,80 [-79,46;-44,14]	
	FR	3	-72,4 (6,49)	3	-5,1 (9,96)	-67,30 [-80,75;-53,85]	
	IT	2	-75,8 (8,48)	3	-6,3 (22,57)	-69,50 [-97,61;-41,39]	

STD: Standardabweichungen; KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz; IGHV: Immunoglobulin Heavy Chain Variable Region Gene; US: Vereinigte Staaten von Amerika; DE: Deutschland; GB: Großbritannien; FR: Frankreich; IT: Italien

Fragestellung 1a

Für diesen Endpunkt sind für die Chemotherapie-geeignete Teilpopulation der Studie GS-US-312-0119 keine Subgruppenergebnisse verfügbar.

Fragestellung 1b

In der Gesamtpopulation der Studie GS-US-312-0116 ergab sich bezüglich der besten Änderung der SPD gegenüber Baseline im Verumarm ein signifikanter Vorteil gegenüber dem Kontrollarm (MWD: 64,20 [58,10;70,30]) (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.1.7).

Die Subgruppenanalysen für diesen Endpunkt lieferten einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht (p=0,144) und einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch IGHV-Mutationsstatus (p=0,137). Der Behandlungseffekt war jedoch über alle Subgruppen hinweg signifikant und unterschied sich nur quantitativ. Bei den Männern war der Behandlungseffekt potenziell größer als bei den Frauen. Bei Patienten mit

IGHV-Mutation war der Behandlungseffekt potenziell kleiner als bei Patienten ohne IGHV-Mutation.

4.3.1.3.2.6 Subgruppenanalysen – Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des FACT-Leu – RCT

Tabelle 4-87: Subgruppenanalysen für den Endpunkt FACT-Leu für die Subskala PWB - RCT

Faktor	Ebene	n/N		Verum vs. Kontrolle	Inter-aktionstest p-Wert [b]
		Verumarm	Kontrollarm	OR [a] [95%-KI]	
Studie GS-US-312-0116					
Zweite Interimanalyse (Letzter verblindeter Datenschnitt: 9. Oktober 2013)					
Geschlecht	w	9/34	19/42	0,44 [0,16;1,15]	0,072
	m	36/76	28/68	1,29 [0,66;2,49]	
Alter	<65	9/21	13/27	0,81 [0,26;2,54]	0,772
	≥65	36/89	34/83	0,98 [0,53;1,80]	
Ethnie	weiß	41/100	41/98	0,97 [0,55;1,70]	0,684
	nicht weiß	4/10	6/12	0,67 [0,12;3,64]	
17p-Deletion	ja	14/26	14/31	1,42 [0,50;4,03]	0,375
	nein	31/84	33/79	0,82 [0,43;1,53]	
17p-Deletion / TP53-Mutation	ja	22/46	21/49	1,22 [0,54;2,75]	0,384
	nein	23/64	26/61	0,76 [0,37;1,55]	
IGHV-Mutation	ja	5/19	8/17	0,40 [0,10;1,62]	0,198
	nein	40/91	39/93	1,09 [0,61;1,95]	
Land	US	35/80	33/83	1,18 [0,63;2,20]	0,547[(k)]
	DE	1/7	2/5	0,25 [0,02;4,00]	
	GB	8/18	9/14	0,44 [0,11;1,87]	
	FR	1/3	2/3	0,25 [0,01;7,45]	
	IT	0/2	1/5	0,25 [0,00;18,89] [(p)]	

KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; IGHV: Immunoglobulin Heavy Chain Variable Region Gene; US: Vereinigte Staaten von Amerika; DE: Deutschland; GB: Großbritannien; FR: Frankreich; IT: Italien; n: Zahl der Patienten mit Response
a: Bei <1% Patienten in einer Zelle, wurden das Peto-Odds-Ratio verwendet – gekennzeichnet durch: [(p)]
b: Bei fehlenden Ereignissen (Nullzellen) wurde der Interaktionstest mit Stetigkeitskorrektur von 0,5 berechnet – gekennzeichnet durch: [(k)]

Fragestellung 1a

Für diesen Endpunkt sind für die Chemotherapie-geeignete Teilpopulation der Studie GS-US-312-0119 keine Subgruppenergebnisse verfügbar.

Fragestellung 1b

In Studie GS-US-312-0116 ergab sich beim PWB in der Gesamtpopulation kein signifikanter Behandlungseffekt (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.1.8).

Die Subgruppenanalysen für den Endpunkt PWB lieferten einen Hinweis für eine Effektmodifikation durch das Geschlecht (p=0,072) und einen Hinweis für eine Effektmodifikation durch IGHV-Mutation (p=0,198). Der Behandlungseffekt unterschied sich jeweils qualitativ zwischen den betreffenden Subgruppen, jedoch war der Behandlungseffekt weder für Frauen bzw. Männer noch für Patienten mit bzw. ohne IGHV-Mutation statistisch signifikant.

Tabelle 4-88: Subgruppenanalysen für den Endpunkt FACT-Leu für die Subskala SWB - RCT

Faktor	**Ebene**	**n/N**		**Verum vs. Kontrolle**	**Interaktions-test p-Wert [b]**
		Verumarm	**Kontrollarm**	**OR [a] [95%-KI]**	
Studie GS-US-312-0116					
Zweite Interimanalyse (Letzter verblindeter Datenschnitt: 9. Oktober 2013)					
Geschlecht	w	8/34	8/42	1,31 [0,43;3,95]	0,752
	m	29/76	25/68	1,06 [0,54;2,09]	
Alter	<65	8/21	9/27	1,23 [0,37;4,05]	0,959
	≥65	29/89	24/83	1,19 [0,62;2,27]	
Ethnie	weiß	33/100	31/98	1,06 [0,59;1,93]	0,278
	nicht weiß	4/10	2/12	3,33 [0,46;24,05]	
17p-Deletion	ja	6/26	11/31	0,55 [0,17;1,76]	0,137
	nein	31/84	22/79	1,52 [0,78;2,94]	
17p-Deletion / TP53-Mutation	ja	10/46	16/49	0,57 [0,23;1,44]	0,049
	nein	27/64	17/61	1,89 [0,89;3,99]	
IGHV-Mutation	ja	5/19	6/17	0,65 [0,16;2,72]	0,374
	nein	32/91	27/93	1,33 [0,71;2,47]	
Land	US	28/80	26/83	1,18 [0,61;2,27]	0,667[k]
	DE	1/7	1/5	0,67 [0,03;14,03]	
	GB	6/18	4/14	1,25 [0,27;5,70]	
	FR	2/3	0/3	12,18 [0,55;270,15][p]	
	IT	0/2	2/5	0,19 [0,01;5,37][p]	

KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; IGHV: Immunoglobulin Heavy Chain Variable Region Gene; US: Vereinigte Staaten von Amerika; DE: Deutschland; GB: Großbritannien; FR: Frankreich; IT: Italien; n: Zahl der Patienten mit Response
a: Bei <1% Patienten in einer Zelle, wurden das Peto-Odds-Ratio verwendet – gekennzeichnet durch: [p]
b: Bei fehlenden Ereignissen (Nullzellen) wurde der Interaktionstest mit Stetigkeitskorrektur von 0,5 berechnet – gekennzeichnet durch: [k]

Fragestellung 1a

Für diesen Endpunkt sind für die Chemotherapie-geeignete Teilpopulation der Studie GS-US-312-0119 keine Subgruppenergebnisse verfügbar.

Fragestellung 1b

In Studie GS-US-312-0116 ergab sich beim SWB in der Gesamtpopulation kein signifikanter Behandlungseffekt (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.1.8).

Die Subgruppenanalysen für den Endpunkt SWB lieferten einen Beleg für Effektmodifikation durch 17p-Deletion/TP53-Mutation (p=0,049). Der Behandlungseffekt unterschied sich qualitativ zwischen den betreffenden Subgruppen, jedoch war der Behandlungseffekt weder für Patienten mit 17p-Deletion/TP53-Mutation noch für Patienten ohne 17p-Deletion/TP53-Mutation statistisch signifikant. Außerdem gab es einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch 17p-Deletion (p=0,137). Der Behandlungseffekt unterschied sich qualitativ zwischen den betreffenden Subgruppen, war jedoch weder für Patienten mit 17p-Deletion noch für Patienten ohne 17p-Deletion statistisch signifikant.

Tabelle 4-89: Subgruppenanalysen für den Endpunkt FACT-Leu für die Subskala EWB - RCT

Faktor	**Ebene**	**n/N**		**Verum vs. Kontrolle**	**Interaktions-test p-Wert [b]**
		Verumarm	**Kontrollarm**	**OR [a] [95%-KI]**	
Studie GS-US-312-0116					
Zweite Interimanalyse (Letzter verblindeter Datenschnitt: 9. Oktober 2013)					
Geschlecht	w	11/34	15/42	0,86 [0,33;2,24]	0,776
	m	35/76	31/68	1,02 [0,53;1,96]	
Alter	<65	12/21	10/27	2,27 [0,71;7,27]	0,124
	≥65	34/89	36/83	0,81 [0,44;1,48]	
Ethnie	weiß	44/100	41/98	1,09 [0,62;1,92]	0,267
	nicht weiß	2/10	5/12	0,35 [0,05;2,41]	
17p-Deletion	ja	14/26	17/31	0,96 [0,34;2,74]	0,874
	nein	32/84	29/79	1,06 [0,56;2,00]	
17p-Deletion / TP53-Mutation	ja	22/46	24/49	0,95 [0,43;2,14]	0,846
	nein	24/64	22/61	1,06 [0,51;2,20]	
IGHV-Mutation	ja	5/19	6/17	0,65 [0,16;2,72]	0,519
	nein	41/91	40/93	1,09 [0,61;1,94]	
Land	US	37/80	37/83	1,07 [0,58;1,98]	0,722[(k)]
	DE	2/7	1/5	1,60 [0,10;24,70]	
	GB	7/18	5/14	1,15 [0,27;4,87]	
	FR	0/3	2/3	0,08 [0,00;1,82][(p)]	
	IT	0/2	1/5	0,25 [0,00;18,89][(p)]	

KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; IGHV: Immunoglobulin Heavy Chain Variable Region Gene; US: Vereinigte Staaten von Amerika; DE: Deutschland; GB: Großbritannien; FR: Frankreich; IT: Italien; n: Zahl der Patienten mit Response
a: Bei <1% Patienten in einer Zelle, wurden das Peto-Odds-Ratio verwendet – gekennzeichnet durch: [(p)]
b: Bei fehlenden Ereignissen (Nullzellen) wurde der Interaktionstest mit Stetigkeitskorrektur von 0,5 berechnet – gekennzeichnet durch: [(k)]

Fragestellung 1a

Für diesen Endpunkt sind für die Chemotherapie-geeignete Teilpopulation der Studie GS-US-312-0119 keine Subgruppenergebnisse verfügbar.

Fragestellung 1b

In Studie GS-US-312-0116 ergab sich beim EWB in der Gesamtpopulation kein signifikanter Behandlungseffekt (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.1.8).

Die Subgruppenanalysen für den Endpunkt EWB lieferten einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter (p=0,124). Der Behandlungseffekt unterschied sich qualitativ zwischen den betreffenden Subgruppen, jedoch war der Behandlungseffekt weder für jüngere Patienten noch für ältere Patienten statistisch signifikant.

Tabelle 4-90: Subgruppenanalysen für den Endpunkt FACT-Leu für die Subskala FWB - RCT

Faktor	**Ebene**	**n/N**		**Verum vs. Kontrolle**	**Interaktions-test p-Wert [b]**
		Verumarm	**Kontrollarm**	**OR [a] [95%-KI]**	
Studie GS-US-312-0116					
Zweite Interimanalyse (Letzter verblindeter Datenschnitt: 9. Oktober 2013)					
Geschlecht	w	9/34	15/42	0,65 [0,24;1,74]	0,010
	m	48/76	24/68	3,14 [1,59;6,21]	
Alter	<65	13/21	8/27	3,86 [1,15;12,91]	0,215
	≥65	44/89	31/83	1,64 [0,89;3,01]	
Ethnie	weiß	52/100	32/98	2,23 [1,26;3,98]	0,210
	nicht weiß	5/10	7/12	0,71 [0,13;3,87]	
17p-Deletion	ja	16/26	7/31	5,49 [1,73;17,40]	0,041
	nein	41/84	32/79	1,40 [0,75;2,60]	
17p-Deletion / TP53-Mutation	ja	23/46	15/49	2,27 [0,98;5,24]	0,643
	nein	34/64	24/61	1,75 [0,86;3,56]	
IGHV-Mutation	ja	8/19	5/17	1,75 [0,44;6,97]	0,847
	nein	49/91	34/93	2,02 [1,12;3,65]	
Land	US	44/80	28/83	2,40 [1,27;4,52]	0,517[(k)]
	DE	1/7	1/5	0,67 [0,03;14,03]	
	GB	11/18	6/14	2,10 [0,51;8,67]	
	FR	1/3	1/3	1,00 [0,03;29,81]	
	IT	0/2	3/5	0,12 [0,01;2,63][(p)]	

KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; IGHV: Immunoglobulin Heavy Chain Variable Region Gene; US: Vereinigte Staaten von Amerika; DE: Deutschland; GB: Großbritannien; FR: Frankreich; IT: Italien; n: Zahl der Patienten mit Response
a: Bei <1% Patienten in einer Zelle, wurden das Peto-Odds-Ratio verwendet – gekennzeichnet durch: [(p)]
b: Bei fehlenden Ereignissen (Nullzellen) wurde der Interaktionstest mit Stetigkeitskorrektur von 0,5 berechnet – gekennzeichnet durch: [(k)]

Fragestellung 1a

Für diesen Endpunkt sind für die Chemotherapie-geeignete Teilpopulation der Studie GS-US-312-0119 keine Subgruppenergebnisse verfügbar.

Fragestellung 1b

In Studie GS-US-312-0116 zeigte sich in der Gesamtpopulation beim FWB im Verumarm ein signifikanter Vorteil gegenüber dem Kontrollarm ergab (OR: 2,26 [1,23;4,16]) (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.1.8).

Die Subgruppenanalysen für den Endpunkt FWB lieferten einen Beleg für Effektmodifikation durch das Geschlecht (p=0,010) sowie einen Beleg für eine Effektmodifikation durch 17p-Deletion (p=0,041). In der Subgruppe der Männer (OR: 3,14 [1,59;6,21]) und in der Subgruppe der Patienten mit 17p-Deletion (OR: 5,49 [1,73;17,40]) ergab sich jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil für den Verumarm gegenüber dem Kontrollarm. In der Subgruppe der Frauen und der Subgruppe der Patienten ohne 17p-Deletion ergab sich jeweils kein signifikanter Behandlungseffekt.

Tabelle 4-91: Subgruppenanalysen für den Endpunkt FACT-Leu für die Subskala LeuS - RCT

Faktor	**Ebene**	**n/N**		**Verum vs. Kontrolle**	**Interaktions-test p-Wert [b]**
		Verumarm	**Kontrollarm**	**OR [a] [95%-KI]**	
Studie GS-US-312-0116					
Zweite Interimanalyse (Letzter verblindeter Datenschnitt: 9. Oktober 2013)					
Geschlecht	w	23/34	23/42	1,73 [0,67;4,43]	0,750
	m	54/76	43/68	1,43 [0,71;2,87]	
Alter	<65	16/21	17/27	1,88 [0,53;6,72]	0,762
	≥65	61/89	49/83	1,51 [0,81;2,83]	
Ethnie	weiß	73/100	60/98	1,71 [0,94;3,12]	0,304
	nicht weiß	4/10	6/12	0,67 [0,12;3,64]	
17p-Deletion	ja	21/26	19/31	2,65 [0,79;8,93]	0,341
	nein	56/84	47/79	1,36 [0,72;2,58]	
17p-Deletion / TP53-Mutation	ja	36/46	31/49	2,09 [0,84;5,19]	0,441
	nein	41/64	35/61	1,32 [0,64;2,72]	
IGHV-Mutation	ja	13/19	11/17	1,18 [0,30;4,73]	0,673
	nein	64/91	55/93	1,64 [0,89;3,02]	
Land	US	62/80	49/83	2,39 [1,21;4,73]	0,170[(k)]
	DE	2/7	2/5	0,60 [0,05;6,79]	
	GB	12/18	9/14	1,11 [0,26;4,82]	
	FR	1/3	2/3	0,25 [0,01;7,45]	
	IT	0/2	4/5	0,06 [0,00;1,31][(p)]	

KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; IGHV: Immunoglobulin Heavy Chain Variable Region Gene; US: Vereinigte Staaten von Amerika; DE: Deutschland; GB: Großbritannien; FR: Frankreich; IT: Italien; n: Zahl der Patienten mit Response
a: Bei <1% Patienten in einer Zelle, wurden das Peto-Odds-Ratio verwendet – gekennzeichnet durch: [(p)]
b: Bei fehlenden Ereignissen (Nullzellen) wurde der Interaktionstest mit Stetigkeitskorrektur von 0,5 berechnet – gekennzeichnet durch: [(k)]

Fragestellung 1a

Für diesen Endpunkt sind für die Chemotherapie-geeignete Teilpopulation der Studie GS-US-312-0119 keine Subgruppenergebnisse verfügbar.

Fragestellung 1b

In Studie GS-US-312-0116 ergab sich beim LeuS in der Gesamtpopulation kein signifikanter Behandlungseffekt (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.1.8).

Die Subgruppenanalysen für den Endpunkt LeuS lieferten einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Land (p=0,170). In den USA schnitten Patienten im Verumarm signifikant besser ab als Patienten im Kontrollarm; in den anderen Ländern gab es jeweils keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

4.3.1.3.2.7 Subgruppenanalysen – Karnofsky-Performance-Status (KPS) – RCT

Tabelle 4-92: Subgruppenanalysen für den Endpunkt KPS - RCT

Faktor	Ebene	Verumarm		Kontrollarm		Verum vs. Kontrolle	Inter-aktionstest
		N	Mittel (STD)	N	Mittel (STD)	MWD [95%-KI]	p-Wert
Studie GS-US-312-0116							
Zweite Interimanalyse (Letzter verblindeter Datenschnitt: 9. Oktober 2013)							
Geschlecht	w	34	6,5 (9,17)	39	1,3 (15,08)	5,20 [-0,45;10,85]	0,856
	m	74	10,4 (9,99)	66	5,8 (9,12)	4,60 [1,43;7,77]	
Alter	<65	21	12,9 (9,56)	26	5,8 (10,27)	7,10 [1,42;12,78]	0,496
	≥65	87	8,3 (9,79)	79	3,5 (12,3)	4,80 [1,40;8,20]	
Ethnie	weiß	98	8,5 (9,56)	93	4,6 (12,21)	3,90 [0,78;7,02]	0,005
	nicht weiß	10	16 (10,75)	12	0 (7,39)	16,00 [8,13;23,87]	
17p-Deletion	ja	26	12,3 (10,7)	28	-0,7 (14,38)	13,00 [6,27;19,73]	0,005
	nein	82	8,2 (9,44)	77	5,8 (10,3)	2,40 [-0,68;5,48]	
17p-Deletion / TP53-Mutation	ja	45	10,4 (11,27)	46	2,6 (13,24)	7,80 [2,75;12,85]	0,124
	nein	63	8,3 (8,71)	59	5,3 (10,56)	3,00 [-0,45;6,45]	
IGHV-Mutation	ja	19	8,9 (9,37)	17	5,9 (11,76)	3,00 [-4,00;10,00]	0,542
	nein	89	9,2 (10,03)	88	3,8 (11,87)	5,40 [2,16;8,64]	
Land	US	79	9,6 (8,54)	80	6,1 (9,87)	3,50 [0,63;6,37]	0,149
	DE	6	-1,7 (7,53)	4	-17,5 (35)	15,80 [-19,02;50,62]	
	GB	18	8,3 (12,49)	13	0,0 (7,07)	8,30 [1,37;15,23]	
	FR	3	20,0 (10)	3	3,3 (5,77)	16,70 [3,64;29,76]	
	IT [a]	2	15,0 (21,21)	5	0 (0)	15,0 [-;-]	

KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz; IGHV: Immunoglobulin Heavy Chain Variable Region Gene;
US: Vereinigte Staaten von Amerika; DE: Deutschland; GB: Großbritannien; FR: Frankreich; IT: Italien
a: Nicht im Interaktionstest berücksichtigt, da kein KI für die MWD berechnet werden konnte.

Fragestellung 1a

Für diesen Endpunkt sind für die Chemotherapie-geeignete Teilpopulation der Studie GS-US-312-0119 keine Subgruppenergebnisse verfügbar.

Fragestellung 1b

In der Gesamtpopulation der Studie GS-US-312-0116 zeigte sich bei der besten Änderung des KPS gegenüber Baseline insgesamt ein signifikanter Vorteil im Verumarm gegenüber dem Kontrollarm (MWD [95%-KI]: 5,10 [2,17;8,03]) (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.1.10).

Die Subgruppenanalysen für den Endpunkt KPS lieferten einen Beleg für eine Effektmodifikation durch die Ethnie (p=0,050) sowie einen Beleg für eine Effektmodifikation durch 17p-Deletion (p=0,050). Der Behandlungseffekt unterschied sich hinsichtlich der Ethnie nur quantitativ zwischen den betreffenden Subgruppen, wobei der Behandlungseffekt sowohl für weiße Patienten (MWD: 3,90 [0,78;7,02]) als auch für nicht weiße Patienten (MWD: 16,00 [8,13;23,87]) zugunsten des Verumarms statistisch signifikant war. Der Effektmodifikation durch Ethnie wird keine große Bedeutung beigemessen, da es insgesamt nur 22 Nichtkaukasier in der Studie gab und nicht bekannt ist, ob Kaukasier und Nichtkaukasier in beiden Studienarmen hinsichtlich der 17p-Deletion ausbalanciert waren. Hinsichtlich der 17p-Deletion unterschied sich der Behandlungseffekt ebenso nur quantitativ, jedoch zeigten sich hier nur für Patienten mit 17p-Deletion einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten des Verumarms (MWD: 13,00 [6,27;19,73]). Außerdem ergab sich ein Hinweis für eine Effektmodifikation durch 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation (p=0,124) sowie ein Hinweis für eine Effektmodifikation durch Land (p=0,149). Aufgrund der belegten Effektmodifikationen durch Ethnie und 17p-Mutationsstatus werden jedoch keine separaten Ergebnisse für die entsprechenden Subgruppen berichtet, da diese nicht sinnvoll interpretierbar wären.

4.3.1.3.2.8 Subgruppenanalysen – Unerwünschte Ereignisse (gesamt) – RCT

Tabelle 4-93: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gesamt) – RCT

Studie GS-US-312-0119 (Teilpopulation der Chemotherapie-geeigneten Patienten)							
Faktor	**Ebene**	**Verumarm**		**Kontrollarm**		**Verum vs. Kontrolle**	**Inter-aktionstest**
		Expositions-dauer [a]	**n**	**Expositions-dauer [a]**	**n**	**IRR [95%-KI]**	**p-Wert [c]**
Aktuelle Analyse (Datenschnitt: 1. September 2015)							
Geschlecht	w	2,3	15	0,9	9	0,65 [0,29;1,49]	0,055
	m	6,6	60	0,8	28	0,26 [0,17;0,41]	
Alter	<65	4,3	41	1,1	15	0,70 [0,39;1,26]	0,002
	≥65	4,6	34	0,6	22	0,20 [0,12;0,34]	
17p-Deletion / TP53-Mutation	ja	2,6	27	1,2	9	1,38 [0,65;2,94]	<0,001
	nein	6,3	48	0,5	28	0,14 [0,09;0,22]	
IGHV-Mutation	ja	1,5	9	0,3	11	0,16 [0,07;0,39]	0,033
	nein	7,4	66	1,4	26	0,48 [0,31;0,76]	
Krankheitsstatus	rezidiviert	4,4	44	1,0	17	0,59 [0,34;1,03]	0,028
	refraktär	4,5	31	0,7	20	0,24 [0,14;0,42]	
Studie GS-US-312-0116							
Faktor	**Ebene**	**n/N**				**Verum vs. Kontrolle**	**Inter-aktionstest**
		Verumarm		**Kontrollarm**		**OR [b] [95%-KI]**	**p-Wert [c]**
Zweite Interimanalyse (Letzter verblindeter Datenschnitt: 9. Oktober 2013)							
Geschlecht	w	32/34		40/40		0,16 [0,01;3,46]	0,292
	m	74/76		66/68		1,12 [0,15;8,18]	
Alter	<65	20/21		27/27		0,25 [0,01;6,42]	0,572
	≥65	86/89		79/81		0,73 [0,12;4,46]	
Ethnie	weiß	96/100		94/96		0,51 [0,09;2,85]	nicht berechenbar
	nicht weiß	10/10		12/12		nicht berechenbar	
17p-Deletion	ja	26/26		29/30		2,69 [0,11;69,04]	0,243
	nein	80/84		77/78		0,26 [0,03;2,38]	
17p-Deletion / TP53-Mutation	ja	44/46		47/48		0,47 [0,04;5,35]	0,948
	nein	62/64		59/60		0,53 [0,05;5,95]	
IGHV-Mutation	ja	19/19		17/17		nicht berechenbar	nicht berechenbar
	nein	87/91		89/91		0,49 [0,09;2,74]	
Land	US	76/80		81/82		0,23 [0,03;2,15]	0,156
	DE [d]	7/7		4/4		nicht berechenbar	
	GB	18/18		13/14		4,11 [0,16;108,88]	
	FR [d]	3/3		3/3		nicht berechenbar	
	IT [d]	2/2		5/5		nicht berechenbar	

KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; IGHV: Immunoglobulin Heavy Chain Variable Region Gene; US: Vereinigte Staaten von Amerika; DE: Deutschland; GB: Großbritannien; FR: Frankreich; IT: Italien; n: Zahl der Patienten mit entsprechendem Ereignis
a: Expositionsdauer in Patientenjahren
b: Bei <1% Patienten in einer Zelle, wurde das Peto-Odds-Ratio verwendet – gekennzeichnet durch: (p)
c: Bei fehlenden Ereignissen (Nullzellen) wurde der Interaktionstest mit Stetigkeitskorrektur von 0,5 berechnet – gekennzeichnet durch: (k)
d: Nicht im Interaktionstest berücksichtigt, da kein OR berechnet werden konnte.

Fragestellung 1a

In der gesamten Chemotherapie-geeigneten Teilpopulation der Studie GS-US-312-0119 zeigte sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gesamt) im Veruarm eine signifikant niedrigere Inzidenzdichte als im Kontrollarm (IRR: 0,39 [0,26;0,57]) (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.1.11).

Die Subgruppenanalysen lieferten einen Beleg für eine Effektmodifikation durch durch den 17p-Deletion-/TP53-Mutationstatus (p<0,001), das Alter (p=0,002), den Krankheitsstatus (p=0,028), den IGHV-Mutationstatus (p=0,033) und sowie einen Hinweis für eine Effektmodifikation durch das Geschlecht (p=0,055). Die Behandlungseffekte zwischen den einzelnen Subgruppen unterschieden sich mit Ausnahme der Analysen hinsichtlich des 17p-Deletion-/TP53-Mutationsstatus jeweils nur quantitativ. Signifikante Vorteile für den Verumarm gegenüber dem Kontrollarm ergaben sich in der Subgruppe ohne 17p-Deletion/TP53-Mutation (IRR: 0,14 [0,09;0,22]), in der Subgruppe über 65 Jahren (IRR: 0,20 [0,12;0,34]), in der Subgruppe mit refraktärer CLL (IRR: 0,24 [0,14;0,42]), in der Subgruppe mit IGHV-Mutation (IRR: 0,16 [0,07;0,39]) und in der Subgruppe ohne diese Mutation (IRR: 0,48 [0,31;0,76]) sowie in der Subgruppe der männlichen Patienten (IRR: 0,26 [0,17;0,41]). Einen signifikanten Nachteil für den Verumarm gab es in keiner Subgruppe.

Fragestellung 1b

In Studie GS-US-312-0116 wurde in der Gesamtpopulation bei der Gesamtinzidenz der UE kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.1.11).

Die Subgruppenanalysen lieferten einen Hinweis eine Effektmodifikation durch Land (p=0,156). Der Effekt unterschied sich zwischen den Subgruppen qualitativ, war jedoch in keinem der Länder signifikant. In den USA war die Inzidenz der unerwünschten Ereignisse im Verumarm tendenziell niedriger als im Kontrollarm (OR: 0,23 [0,03;2,15]), in Großbritannien war die Inzidenz der UE im Verumarm tendenziell höher (OR: 4,11 [0,16;108,88]). In den anderen Ländern (Deutschland, Frankreich, Italien) hatten in beiden Behandlungsarmen 100% der Patienten ein UE, weshalb diese Länder bei der Berechnung des Interaktionstests nicht miteinbezogen werden konnten.

4.3.1.3.2.9 Subgruppenanalysen – Unerwünschte Ereignisse von CTCAE-Grad ≥3 – RCT

Tabelle 4-94: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von CTCAE-Grad ≥3 – RCT

Studie GS-US-312-0119 (Teilpopulation der Chemotherapie-geeigneten Patienten)							
Faktor	**Ebene**	**Verumarm**		**Kontrollarm**		**Verum vs. Kontrolle**	**Inter-aktionstest**
		Expositions-dauer [a]	**n**	**Expositions-dauer [a]**	**n**	**IRR [95%-KI]**	**p-Wert [c]**
Aktuelle Analyse (Datenschnitt: 1. September 2015)							
Geschlecht	w	6,4	14	2,5	6	0,91 [0,35;2,37]	0,910
	m	33,6	50	8,5	13	0,97 [0,53;1,79]	
Alter	<65	21,7	36	4,3	8	0,89 [0,41;1,92]	0,933
	≥65	18,3	28	6,7	11	0,93 [0,46;1,87]	
17p-Deletion / TP53-Mutation	ja	13,2	25	2,7	7	0,73 [0,32;1,69]	0,553
	nein	26,8	39	8,3	12	1,01 [0,53;1,92]	
IGHV-Mutation	ja	4,6	7	3,5	5	1,07 [0,34;3,36]	0,763
	nein	35,4	57	7,6	14	0,87 [0,49;1,57]	
Krankheitsstatus	rezidiviert	21,9	38	5,5	8	1,19 [0,56;2,56]	0,356
	refraktär	18,1	26	5,6	11	0,73 [0,36;1,48]	
Studie GS-US-312-0116							
Faktor	**Ebene**	**n/N**				**Verum vs. Kontrolle**	**Interaktions-test**
		Verumarm		**Kontrollarm**		**OR [b] [95%-KI]**	**p-Wert [c]**
Zweite Interimanalyse (Letzter verblindeter Datenschnitt: 9. Oktober 2013)							
Geschlecht	w	23/34		23/40		1,55 [0,60;4,01]	0,858
	m	47/76		33/68		1,72 [0,89;3,34]	
Alter	<65	15/21		14/27		2,32 [0,69;7,79]	0,529
	≥65	55/89		42/81		1,50 [0,82;2,77]	
Ethnie	weiß	64/100		46/96		1,93 [1,09;3,42]	0,076
	nicht weiß	6/10		10/12		0,30 [0,04;2,16]	
17p-Deletion	ja	17/26		20/30		0,94 [0,31;2,86]	0,250
	nein	53/84		36/78		1,99 [1,06;3,74]	
17p-Deletion / TP53-Mutation	ja	30/46		31/48		1,03 [0,44;2,40]	0,149
	nein	40/64		25/60		2,33 [1,13;4,80]	
IGHV-Mutation	ja	13/19		9/17		1,93 [0,50;7,48]	0,786
	nein	57/91		47/91		1,57 [0,87;2,83]	
Land	US	54/80		43/82		1,88 [1,00;3,56]	0,550[k]
	DE	5/7		2/4		2,50 [0,19;32,19]	
	GB	10/18		7/14		1,25 [0,31;5,07]	
	FR	0/3		2/3		0,08 [0,00;1,82][p]	
	IT	1/2		2/5		1,50 [0,06;40,63]	

KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; IGHV: Immunoglobulin Heavy Chain Variable Region Gene; US: Vereinigte Staaten von Amerika; DE: Deutschland; GB: Großbritannien; FR: Frankreich; IT: Italien; n: Zahl der Patienten mit entsprechendem Ereignis
a: Expositionsdauer in Patientenjahren
b: Bei <1% Patienten in einer Zelle, wurde das Peto-Odds-Ratio verwendet – gekennzeichnet durch: [p]
c: Bei fehlenden Ereignissen (Nullzellen) wurde der Interaktionstest mit Stetigkeitskorrektur von 0,5 berechnet – gekennzeichnet durch: [k]

Fragestellung 1a

In der Chemotherapie-geeigneten Teilpopulation der Studie GS-US-312-0119 unterschied sich die Inzidenzdichte der UE von CTCAE-Grad ≥3 insgesamt nicht signifikant zwischen den Behandlungsarmen (IRR: 0,93 [0,56;1,55]) (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.1.12).

Die Subgruppenanalysen lieferten keine Belege oder Hinweise auf Effektmodifikationen.

Fragestellung 1b

In Studie GS-US-312-0116 wurde in der Gesamtpopulation bei UE von CTCAE-Grad ≥3 kein signifikanter Behandlungseffekt gefunden (OR: 1,63 [0,95;2,79]) (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.1.12).

Die Subgruppenanalysen für die UE von CTCAE-Grad ≥3 lieferten einen Hinweis eine Effektmodifikation durch Ethnie (p=0,076) und einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch 17p-Deletion und/oder TP53-Mutationsstatus (p=0,149). In der Subgruppe der weißen Patienten wurde im Verumarm eine signifikant höhere Inzidenz von UE von Grad ≥3 beobachtet als im Kontrollarm (OR: 1,93 [1,09;3,42]); in der Subgruppe der nicht weißen Patienten war es tendenziell umgekehrt (OR: 0,30 [0,04;2,16]). Der Effektmodifikation durch Ethnie wird keine große Bedeutung beigemessen, da es insgesamt nur 22 Nichtkaukasier in der Studie gab und nicht bekannt ist, ob Kaukasier und Nichtkaukasier in beiden Studienarmen hinsichtlich 17p-Deletion/TP53-Mutation ausbalanciert waren. In der Subgruppe ohne 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation wurde im Verumarm eine signifikant höhere Inzidenz von UE von Grad ≥3 beobachtet als im Kontrollarm (OR: 2,33 [1,13;4,80]); in der Subgruppe der Patienten mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation ergab sich bezüglich der Inzidenz von UE von Grad ≥3 kein nennenswerter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (OR: 1,03 [0,44;2,40]).

4.3.1.3.2.10 Subgruppenanalysen – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – RCT

Tabelle 4-95: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – RCT

Studie GS-US-312-0119 (Teilpopulation der Chemotherapie-geeigneten Patienten)							
Faktor	**Ebene**	**Verumarm**		**Kontrollarm**		**Verum vs. Kontrolle**	**Inter-aktionstest**
		Expositions-dauer [a]	**n**	**Expositions-dauer [a]**	**n**	**IRR [95%-KI]**	**p-Wert [c]**
Aktuelle Analyse (Datenschnitt: 1. September 2015)							
Geschlecht	w	17,4	7	3,6	4	0,36 [0,11;1,24]	0,484
	m	48,8	40	8,7	12	0,59 [0,31;1,13]	
Alter	<65	41,5	24	5,2	6	0,50 [0,20;1,23]	0,641
	≥65	24,7	23	7,1	10	0,66 [0,31;1,39]	
17p-Deletion / TP53-Mutation	ja	18,3	21	3,2	6	0,61 [0,25;1,52]	0,718
	nein	47,9	26	9,1	10	0,49 [0,24;1,02]	
IGHV-Mutation	ja	7,4	5	3,7	4	0,63 [0,17;2,33]	0,789
	nein	58,8	42	8,6	12	0,51 [0,27;0,97]	
Krankheitsstatus	rezidiviert	39,4	27	6,5	6	0,74 [0,31;1,80]	0,364
	refraktär	26,8	20	5,8	10	0,43 [0,20;0,92]	
Studie GS-US-312-0116							
Faktor	**Ebene**	**n/N**				**Verum vs. Kontrolle**	**Inter-aktionstest**
		Verumarm		**Kontrollarm**		**OR [b] [95%-KI]**	**p-Wert [c]**
Zweite Interimanalyse (Letzter verblindeter Datenschnitt: 9. Oktober 2013)							
Geschlecht	w	15/34		21/40		0,71 [0,29;1,79]	0,031
	m	39/76		20/68		2,53 [1,27;5,04]	
Alter	<65	9/21		10/27		1,27 [0,40;4,09]	0,701
	≥65	45/89		31/81		1,65 [0,90;3,04]	
Ethnie	weiß	49/100		35/96		1,67 [0,95;2,97]	0,569
	nicht weiß	5/10		6/12		1,00 [0,19;5,36]	
17p-Deletion	ja	10/26		14/30		0,71 [0,25;2,08]	0,092
	nein	44/84		27/78		2,08 [1,10;3,91]	
17p-Deletion / TP53-Mutation	ja	23/46		23/48		1,09 [0,48;2,44]	0,210
	nein	31/64		18/60		2,19 [1,05;4,59]	
IGHV-Mutation	ja	10/19		5/17		2,67 [0,67;10,58]	0,415
	nein	44/91		36/91		1,43 [0,79;2,57]	
Land	US	41/80		31/82		1,73 [0,93;3,23]	0,200[(k)]
	DE	6/7		1/4		18,00 [0,81;399,15]	
	GB	7/18		6/14		0,85 [0,20;3,51]	
	FR	0/3		2/3		0,08 [0,00;1,82][(p)]	
	IT	0/2		1/5		0,25 [0,00;18,89][(p)]	

KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; IGHV: Immunoglobulin Heavy Chain Variable Region Gene; US: Vereinigte Staaten von Amerika; DE: Deutschland; GB: Großbritannien; FR: Frankreich; IT: Italien; n: Zahl der Patienten mit entsprechendem Ereignis
a: Expositionsdauer in Patientenjahren
b: Bei <1% Patienten in einer Zelle, wurde das Peto-Odds-Ratio verwendet – gekennzeichnet durch: [(p)]
c: Bei fehlenden Ereignissen (Nullzellen) wurde der Interaktionstest mit Stetigkeitskorrektur von 0,5 berechnet – gekennzeichnet durch: [(k)]

Fragestellung 1a

In der Chemotherapie-geeigneten Teilpopulation der Studie GS-US-312-0119 ergab sich hinsichtlich schwerwiegender UE im Verumarm insgesamt eine signifikant niedrigere Inzidenzdichte als im Kontrollarm (IRR: 0,55 [0,31;0,96]) (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.1.13).

Die Subgruppenanalysen lieferten keine Belege oder Hinweise auf Effektmodifikationen.

Fragestellung 1b

In Studie GS-US-312-0116 ergab sich in der Gesamtpopulation kein signifikanter Behandlungseffekt bei den schwerwiegenden UE (OR: 1,58 [0,92;2,70]) (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.1.13).

Die Subgruppenanalysen für diesen Endpunkt lieferten einen Beleg für eine Effektmodifikation durch Geschlecht (p=0,031). Der Effekt unterschied sich zwischen den Geschlechtern qualitativ: Bei den Männern war die Inzidenz schwerwiegender UE im Verumarm signifikant höher als im Kontrollarm (OR: 2,53 [1,27;5,04]); bei den Frauen war die Inzidenz schwerwiegender UE im Verumarm tendenziell niedriger als im Kontrollarm (OR: 0,71 [0,29;1,79]).

Außerdem gab es einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch 17p-Deletion (p=0,092). Der Effekt unterschied sich zwischen den beiden Subgruppen qualitativ. Bei Patienten ohne 17p-Deletion war die Inzidenz schwerwiegender UE im Verumarm höher als im Kontrollarm; bei Patienten mit17p-Deletion war es tendenziell umgekehrt.

4.3.1.3.2.11 Subgruppenanalysen – Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten – RCT

Tabelle 4-96: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten - RCT

Faktor	Ebene	n/N		Verum vs. Kontrolle	Interaktionstest p-Wert [b]
		Verumarm	Kontrollarm	OR [a] [95%-KI]	
Studie: GS-US-312-0116					
Zweite Interimanalyse (Letzter verblindeter Datenschnitt: 9. Oktober 2013)					
Geschlecht	w	6/34	6/40	1,21 [0,35;4,18]	0,437
	m	5/76	7/68	0,61 [0,19;2,03]	
Alter	<65	1/21	1/27	1,30 [0,08;22,08]	0,702
	≥65	10/89	12/81	0,73 [0,30;1,79]	
Ethnie	weiß	11/100	11/96	0,96 [0,39;2,32]	0,348(k)
	nicht weiß	0/10	2/12	0,15 [0,01;2,53](p)	
17p-Deletion	ja	1/26	7/30	0,13 [0,01;1,15]	0,038
	nein	10/84	6/78	1,62 [0,56;4,69]	
17p-Deletion / TP53-Mutation	ja	4/46	8/48	0,48 [0,13;1,71]	0,244
	nein	7/64	5/60	1,35 [0,40;4,51]	
IGHV-Mutation	ja	4/19	2/17	2,00 [0,32;12,62]	0,264
	nein	7/91	11/91	0,61 [0,22;1,64]	
Land	US	7/80	7/82	1,03 [0,34;3,07]	0,646(k)
	DE	2/7	1/4	1,20 [0,07;19,63]	
	GB	2/18	4/14	0,31 [0,05;2,03]	
	FR	0/3	1/3	0,14 [0,00;6,82](p)	
	IT [e]	0/2	0/5	nicht berechenbar	

KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; IGHV: Immunoglobulin Heavy Chain Variable Region Gene; US: Vereinigte Staaten von Amerika; DE: Deutschland; GB: Großbritannien; FR: Frankreich; IT: Italien; n: Zahl der Patienten mit entsprechendem Ereignis
a: Bei <1% Patienten in einer Zelle, wurde das Peto-Odds-Ratio verwendet – gekennzeichnet durch: (p)
b: Bei fehlenden Ereignissen (Nullzellen) wurde der Interaktionstest mit Stetigkeitskorrektur von 0,5 berechnet – gekennzeichnet durch: (k)

Fragestellung 1a

Für diesen Endpunkt sind für die Chemotherapie-geeignete Teilpopulation der Studie GS-US-312-0119 keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Fragestellung 1b

In Studie GS-US-312-0116 wurde in der Gesamtpopulation bei UE, die zum Therapieabbruch führten kein signifikanter Behandlungseffekt gefunden wurde (OR: 0,81 [0,35;1,90]) (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.1.14).

Die Subgruppenanalysen für UE, die zum Therapieabbruch führten, lieferten einen Beleg für eine Effektmodifikation durch 17p-Deletion (p=0,038). Der Effekt war in keiner der beiden Subgruppen signifikant, unterschied sich allerdings qualitativ: Bei den Patienten mit 17p-

Deletion war die Inzidenz von UE, die zum Therapieabbruch führten, tendenziell im Verumarm niedriger als im Kontrollarm (OR: 0,13 [0,01;1,15]); bei den Patienten ohne 17p-Deletion war die Inzidenz von UE, die zum Therapieabbruch führten, tendenziell im Verumarm höher als im Kontrollarm (OR: 1,62 [0,56;4,69]).

4.3.1.3.2.12 Subgruppenanalysen – Erhöhte Transaminasen – RCT

Tabelle 4-97: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Erhöhte Transaminasen – RCT

Studie GS-US-312-0119 (Teilpopulation der Chemotherapie-geeigneten Patienten)							
Faktor	**Ebene**	**Verumarm**		**Kontrollarm**		**Verum vs. Kontrolle**	**Inter-aktionstest p-Wert [c]**
		Expositions-dauer [a]	**n**	**Expositions-dauer [a]**	**n**	**IRR [95%-KI]**	
Aktuelle Analyse (Datenschnitt: 1. September 2015)							
Geschlecht	w	17,8	3	4,5	0	1,52 [0,08;30,28]	nicht berechenbar
	m	0,0	0	0,0	0	nicht berechenbar	
Alter	<65	59,1	3	6,1	0	0,62 [0,03;12,36]	nicht berechenbar
	≥65	0,0	0	0,0	0	nicht berechenbar	
17p-Deletion / TP53-Mutation	ja	35,6	1	3,9	0	0,22 [0,01;6,53]	1,000
	nein	66,1	2	11,9	0	0,72 [0,03;15,97]	
IGHV-Mutation	ja	0,0	0	0,0	0	nicht berechenbar	nicht berechenbar
	nein	88,0	3	10,7	0	0,73 [0,04;14,56]	
Krankheitsstatus	rezidiviert	57,5	1	8,0	0	0,28 [0,01;8,29]	1,000
	refraktär	44,1	2	7,8	0	0,71 [0,03;15,69]	
Studie GS-US-312-0116							
Faktor	**Ebene**	**n/N**				**Verum vs. Kontrolle**	**Interaktions-test p-Wert [c]**
		Verumarm		**Kontrollarm**		**OR [b] [95%-KI]**	
Zweite Interimanalyse (Letzter verblindeter Datenschnitt: 9. Oktober 2013)							
Geschlecht	w	3/34		1/40		3,77 [0,37;38,09]	0,872[(k)]
	m	1/76		0/68		6,65 [0,13;337,22][(p)]	
Alter	<65	1/21		0/27		9,83 [0,19;511,13][(p)]	0,857[(k)]
	≥65	3/89		1/81		2,79 [0,28;27,38]	
Ethnie	weiß	4/100		1/96		3,96 [0,43;36,07]	nicht berechenbar
	nicht weiß	0/10		0/12		nicht berechenbar	
17p-Deletion	ja	1/26		0/30		8,62 [0,17;438,70][(p)]	0,910[(k)]
	nein	3/84		1/78		2,85 [0,29;28,01]	
17p-Deletion / TP53-Mutation	ja	1/46		0/48		7,72 [0,15;389,28][(p)]	0,962[(k)]
	nein	3/64		1/60		2,90 [0,29;28,69]	
IGHV-Mutation	ja	1/19		0/17		6,65 [0,13;337,22][(p)]	0,969[(k)]
	nein	3/91		1/91		3,07 [0,31;30,06]	
Land	US	3/80		1/82		3,16 [0,32;31,00]	0,907[(k)]
	DE [d]	0/7		0/4		nicht berechenbar	
	GB	1/18		0/14		5,92 [0,11;307,57][(p)]	
	FR [d]	0/3		0/3		nicht berechenbar	
	IT [d]	0/2		0/5		nicht berechenbar	

KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; IGHV: Immunoglobulin Heavy Chain Variable Region Gene; US: Vereinigte Staaten von Amerika; DE: Deutschland; GB: Großbritannien; FR: Frankreich; IT: Italien; n: Zahl der Patienten mit entsprechendem Ereignis
a: Expositionsdauer in Patientenjahren
b: Bei <1% Patienten in einer Zelle, wurde das Peto-Odds-Ratio verwendet – gekennzeichnet durch: [(p)]
c: Bei fehlenden Ereignissen (Nullzellen) wurde der Interaktionstest mit Stetigkeitskorrektur von 0,5 berechnet – gekennzeichnet durch: [(k)]
d: Nicht im Interaktionstest berücksichtigt, da kein OR berechnet werden konnte.

Fragestellung 1a

In der Chemotherapie-geeigneten Teilpopulation der Studie GS-US-312-0119 unterschied sich die Inzidenzdichte der erhöhten Transaminasen insgesamt nicht signifikant zwischen den Behandlungsarmen (IRR: 1,12 [0,06;24,87]) (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.1.15).

Die Subgruppenanalysen lieferten keine Belege oder Hinweise auf Effektmodifikationen.

Fragestellung 1b

In Studie GS-US-312-0116 ergab sich in der Gesamtpopulation bei der Inzidenz der erhöhten Transaminasen kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Peto-OR: 3,33 [0,57;19,56]) (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.1.15).

Die Subgruppenanalysen für diesen Endpunkt lieferten keine Belege für oder Hinweise auf Effektmodifikationen.

4.3.1.3.2.13 Subgruppenanalysen – Diarrhöen – RCT

Tabelle 4-98: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Diarrhöen – RCT

Studie GS-US-312-0119 (Teilpopulation der Chemotherapie-geeigneten Patienten)							
Faktor	**Ebene**	**Verumarm**		**Kontrollarm**		**Verum vs. Kontrolle**	**Inter-aktionstest p-Wert [c]**
		Expositions-dauer [a]	**n**	**Expositions-dauer [a]**	**n**	**IRR [95%-KI]**	
Aktuelle Analyse (Datenschnitt: 1. September 2015)							
Geschlecht	w	15,3	7	2,8	5	0,26 [0,08;0,81]	0,100
	m	53,9	29	9,6	6	0,86 [0,36;2,07]	
Alter	<65	41,2	22	5,7	2	1,52 [0,36;6,47]	0,095
	≥65	28,0	14	6,6	9	0,37 [0,16;0,85]	
17p-Deletion / TP53-Mutation	ja	25,9	12	3,5	2	0,81 [0,18;3,62]	0,639
	nein	43,3	24	8,8	9	0,54 [0,25;1,17]	
IGHV-Mutation	ja	7,2	5	3,4	6	0,39 [0,12;1,29]	0,292
	nein	62,0	31	8,9	5	0,89 [0,35;2,29]	
Krankheitsstatus	rezidiviert	37,8	21	5,8	8	0,40 [0,18;0,91]	0,212
	refraktär	31,4	15	6,5	3	1,04 [0,30;3,58]	
Studie GS-US-312-0116							
Faktor	**Ebene**	**n[a]/N**				**Verum vs. Kontrolle**	**Interaktions-test p-Wert [c]**
		Verumarm		**Kontrollarm**		**OR [b] [95%-KI]**	
Zweite Interimanalyse (Letzter verblindeter Datenschnitt: 9. Oktober 2013)							
Geschlecht	w	7/34		5/40		1,81 [0,52;6,35]	0,572
	m	14/76		11/68		1,17 [0,49;2,79]	
Alter	<65	5/21		2/27		3,91 [0,67;22,61]	0,180
	≥65	16/89		14/81		1,05 [0,48;2,31]	
Ethnie	weiß	19/100		15/96		1,27 [0,60;2,66]	0,570
	nicht weiß	2/10		1/12		2,75 [0,21;35,84]	
17p-Deletion	ja	4/26		5/30		0,91 [0,22;3,81]	0,530
	nein	17/84		11/78		1,55 [0,67;3,55]	
17p-Deletion / TP53-Mutation	ja	9/46		6/48		1,70 [0,55;5,24]	0,600
	nein	12/64		10/60		1,15 [0,46;2,91]	
IGHV-Mutation	ja	5/19		1/17		5,71 [0,59;54,96]	0,170
	nein	16/91		15/91		1,08 [0,50;2,34]	
Land	US	15/80		15/82		1,03 [0,47;2,28]	0,351[(k)]
	DE [d]	0/7		0/4		nicht berechenbar	
	GB	5/18		1/14		5,00 [0,51;48,91]	
	FR	1/3		0/3		7,39 [0,15;372,38][(p)]	
	IT [d]	0/2		0/5		nicht berechenbar	

KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; IGHV: Immunoglobulin Heavy Chain Variable Region Gene; US: Vereinigte Staaten von Amerika; DE: Deutschland; GB: Großbritannien; FR: Frankreich; IT: Italien; n: Zahl der Patienten mit entsprechendem Ereignis
a: Expositionsdauer in Patientenjahren
b: Bei <1% Patienten in einer Zelle, wurde das Peto-Odds-Ratio verwendet – gekennzeichnet durch: [(p)]
c: Bei fehlenden Ereignissen (Nullzellen) wurde der Interaktionstest mit Stetigkeitskorrektur von 0,5 berechnet – gekennzeichnet durch: [(k)]
d: Nicht im Interaktionstest berücksichtigt, da kein OR berechnet werden konnte.

Fragestellung 1a

In der Chemotherapie-geeigneten Teilpopulation der Studie GS-US-312-0119 unterschied sich die Inzidenzdichte der Diarrhöen insgesamt nicht signifikant zwischen den Behandlungsarmen (IRR: 0,58 [0,30;1,14]) (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.1.16).

Die Subgruppenanalysen zeigten einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht (p=0,100) und durch das Alter (p=0,095). Hinsichtlich des Geschlechts unterschied sich der Behandlungseffekt nur quantitativ. Ein signifikanter Behandlungsunterschied ergab sich nur in der Subgruppe der Frauen, in der ein Vorteil des Verumarms gegenüber dem Kontrollarm verzeichnet wurde (IRR: 0,26 [0,08;0,81]). Hinsichtlich des Alters unterschied sich der Behandlungseffekt qualitativ. Ein signifikanter Behandlungsunterschied ergab sich nur in in der Subgruppe der Patienten über 65 Jahren, in der ein Vorteil des Verumarms gegenüber dem Kontrollarm verzeichnet wurde (IRR: 0,37 [0,16;0,85]).

Fragestellung 1b

In Studie GS-US-312-0116 ergab sich in der Gesamtpopulation bei der Inzidenz der Diarrhöen kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (OR: 1,36 [0,67;2,77]) (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.1.16).

Die Subgruppenanalysen für diesen Endpunkt lieferten einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den IGHV-Mutationsstatus (p=0,170) und durch das Alter der Patienten (p=0,180). Der Effekt unterschied sich sowohl hinsichtlich des IGHV-Mutationsstatus als auch hinsichtlich des Alters nur quantitativ und war in keiner der Subgruppen signifikant: Bei Patienten mit IGHV-Mutation war der tendenzielle Unterschied zwischen den Behandlungsarmen potenziell größer als bei Patienten ohne IGHV-Mutation. Bei jüngeren Patienten war der tendenzielle Unterschied zwischen den Behandlungsarmen potenziell größer als bei den älteren Patienten.

4.3.1.3.2.14 Subgruppenanalysen – Exantheme – RCT

Tabelle 4-99: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Exantheme – RCT

Studie GS-US-312-0119 (Teilpopulation der Chemotherapie-geeigneten Patienten)							
Faktor	**Ebene**	**Verumarm**		**Kontrollarm**		**Verum vs. Kontrolle**	**Inter-aktionstest p-Wert [c]**
		Expositions-dauer [a]	**n**	**Expositions-dauer [a]**	**n**	**IRR [95%-KI]**	
Aktuelle Analyse (Datenschnitt: 1. September 2015)							
Geschlecht	w	12,9	5	4,1	1	1,59 [0,19;13,60]	0,434
	m	63,7	15	10,3	4	0,61 [0,20;1,83]	
Alter	<65	43,4	13	5,2	3	0,52 [0,15;1,82]	0,550
	≥65	33,2	7	9,1	2	0,96 [0,20;4,62]	
17p-Deletion / TP53-Mutation	ja	28,8	7	3,6	1	0,88 [0,11;7,11]	0,885
	nein	47,8	13	10,8	4	0,73 [0,24;2,25]	
IGHV-Mutation	ja	9,8	2	4,4	2	0,45 [0,06;3,19]	0,556
	nein	66,8	18	10,0	3	0,90 [0,26;3,05]	
Krankheitsstatus	rezidiviert	39,8	14	7,3	2	1,28 [0,29;5,65]	0,244
	refraktär	36,9	6	7,1	3	0,38 [0,10;1,54]	
Studie GS-US-312-0116							
Faktor	**Ebene**	**n/N**				**Verum vs. Kontrolle**	**Interaktions-test p-Wert [c]**
		Verumarm		**Kontrollarm**		**OR [b] [95%-KI]**	
Zweite Interimanalyse (Letzter verblindeter Datenschnitt: 9. Oktober 2013)							
Geschlecht	w	6/34		4/40		1,93 [0,50;7,50]	0,379
	m	13/76		3/68		4,47 [1,22;16,44]	
Alter	<65	3/21		1/27		4,33 [0,42;45,06]	0,724
	≥65	16/89		6/81		2,74 [1,02;7,39]	
Ethnie	weiß	17/100		6/96		3,07 [1,16;8,16]	0,937
	nicht weiß	2/10		1/12		2,75 [0,21;35,84]	
17p-Deletion	ja	6/26		2/30		4,20 [0,77;22,99]	0,660
	nein	13/84		5/78		2,67 [0,91;7,89]	
17p-Deletion / TP53-Mutation	ja	11/46		3/48		4,71 [1,22;18,20]	0,362
	nein	8/64		4/60		2,00 [0,57;7,02]	
IGHV-Mutation	ja	2/19		1/17		1,88 [0,16;22,83]	0,689
	nein	17/91		6/91		3,25 [1,22;8,68]	
Land	US	17/80		7/82		2,89 [1,13;7,41]	0,903[(k)]
	DE	1/7		0/4		4,81 [0,08;283,10][(p)]	
	GB	1/18		0/14		5,92 [0,11;307,57][(p)]	
	FR [d]	0/3		0/3		nicht berechenbar	
	IT [d]	0/2		0/5		nicht berechenbar	

KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; IGHV: Immunoglobulin Heavy Chain Variable Region Gene; US: Vereinigte Staaten von Amerika; DE: Deutschland; GB: Großbritannien; FR: Frankreich; IT: Italien; n: Zahl der Patienten mit entsprechendem Ereignis
a: Expositionsdauer in Patientenjahren
b: Bei <1% Patienten in einer Zelle, wurde das Peto-Odds-Ratio verwendet – gekennzeichnet durch: [(p)]
c: Bei fehlenden Ereignissen (Nullzellen) wurde der Interaktionstest mit Stetigkeitskorrektur von 0,5 berechnet – gekennzeichnet durch: [(k)]
d: Nicht im Interaktionstest berücksichtigt, da kein OR berechnet werden konnte.

Fragestellung 1a

In der Chemotherapie-geeigneten Teilpopulation der Studie GS-US-312-0119 ergab sich insgesamt kein signifikanter Behandlungseffekt bei den Exanthemen (IRR: 0,75 [0,28;2,00]) (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.1.17).

Die Subgruppenanalysen lieferten keine Belege oder Hinweise auf Effektmodifikationen.

Fragestellung 1b

In der Studie GS-US-312-0116 wurde in der Gesamtpopulation im Verumarm eine signifikant höhere Inzidenz von Exanthemen als im Verumarm beobachtet (OR: 3,11 [1,18;8,22]) (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.1.17).

Die Subgruppenanalysen für diesen Endpunkt lieferten keine Belege für oder Hinweise auf Effektmodifikationen.

4.3.1.3.2.15 Subgruppenanalysen – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – RCT

Tabelle 4-100: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen – RCT

Studie GS-US-312-0119 (Teilpopulation der Chemotherapie-geeigneten Patienten)							
Faktor	**Ebene**	**Verumarm**		**Kontrollarm**		**Verum vs. Kontrolle**	**Interaktionstest p-Wert [c]**
		Expositionsdauer [a]	**n**	**Expositionsdauer [a]**	**n**	**IRR [95%-KI]**	
Aktuelle Analyse (Datenschnitt: 1. September 2015)							
Geschlecht	w	10,5	12	2,8	7	0,46 [0,18;1,16]	0,977
	m	39,0	44	7,0	17	0,46 [0,27;0,81]	
Alter	<65	31,1	28	3,9	10	0,35 [0,17;0,72]	0,222
	≥65	18,4	28	5,9	14	0,64 [0,34;1,22]	
17p-Deletion / TP53-Mutation	ja	19,0	20	2,4	7	0,36 [0,15;0,85]	0,488
	nein	30,5	36	7,5	17	0,52 [0,29;0,93]	
IGHV-Mutation	ja	6,9	8	2,6	8	0,38 [0,14;1,00]	0,593
	nein	42,7	48	7,3	16	0,51 [0,29;0,90]	
Krankheitsstatus	rezidiviert	26,8	35	4,9	11	0,58 [0,30;1,15]	0,296
	refraktär	22,8	21	4,9	13	0,35 [0,17;0,69]	
Studie GS-US-312-0116							
Faktor	**Ebene**	**n/N**				**Verum vs. Kontrolle**	**Interaktionstest p-Wert [c]**
		Verumarm		**Kontrollarm**		**OR [b] [95%-KI]**	
Zweite Interimanalyse (Letzter verblindeter Datenschnitt: 9. Oktober 2013)							
Geschlecht	w	24/34		21/40		2,17 [0,83;5,69]	0,645
	m	43/76		30/68		1,65 [0,85;3,19]	
Alter	<65	15/21		12/27		3,12 [0,93;10,52]	0,295
	≥65	52/89		39/81		1,51 [0,83;2,78]	
Ethnie	weiß	63/100		45/96		1,93 [1,09;3,41]	0,245
	nicht weiß	4/10		6/12		0,67 [0,12;3,64]	
17p-Deletion	ja	15/26		16/30		1,19 [0,41;3,44]	0,412
	nein	52/84		35/78		2,00 [1,07;3,74]	
17p-Deletion / TP53-Mutation	ja	28/46		27/48		1,21 [0,53;2,75]	0,237
	nein	39/64		24/60		2,34 [1,14;4,81]	
IGHV-Mutation	ja	15/19		8/17		4,22 [0,98;18,12]	0,193
	nein	52/91		43/91		1,49 [0,83;2,67]	
Land	US	50/80		42/82		1,59 [0,85;2,97]	0,210[k]
	DE	4/7		2/4		1,33 [0,11;15,70]	
	GB	11/18		5/14		2,83 [0,67;12,02]	
	FR	0/3		2/3		0,08 [0,00;1,82] [p]	
	IT	2/2		0/5		66,69 [2,31;1.921,07] [p]	

KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; IGHV: Immunoglobulin Heavy Chain Variable Region Gene; US: Vereinigte Staaten von Amerika; DE: Deutschland; GB: Großbritannien; FR: Frankreich; IT: Italien; n: Zahl der Patienten mit entsprechendem EreignisBei fehlenden Ereignissen (Nullzellen) wurde der Interaktionstest mit Stetigkeitskorrektur
a: Expositionsdauer in Patientenjahren
b: Bei <1% Patienten in einer Zelle, wurde das Peto-Odds-Ratio verwendet – gekennzeichnet durch: [p]
c: Bei fehlenden Ereignissen (Nullzellen) wurde der Interaktionstest mit Stetigkeitskorrektur von 0,5 berechnet – gekennzeichnet durch: [k]

Fragestellung 1a

In der Chemotherapie-geeigneten Teilpopulation der Studie GS-US-312-0119 ergab sich bezüglich der Infektionen und parasitären Erkrankungen insgesamt ein signifikanter Vorteil für den Verumarm (IRR: 0,46 [0,29;0,74]) (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.1.18).

Die Subgruppenanalysen lieferten keine Belege oder Hinweise auf Effektmodifikationen.

Fragestellung 1b

In der Studie GS-US-312-0116 wurde in der Gesamtpopulation im Verumarm eine signifikant höhere Inzidenz von Infektionen und parasitären Erkrankungen als im Verumarm festgestellt (OR: 1,74 [1,02;2,98]) (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.1.18).

Die Subgruppenanalysen für den Endpunkt Infektionen und parasitären Erkrankungen lieferten einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den IGHV-Mutationsstatus (p=0,193). In keiner der beiden Subgruppen war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen signifikant. Bei Patienten mit IGHV-Mutation war der Unterschied potenziell größer als bei Patienten ohne IGHV-Mutation.

4.3.1.3.2.16 Subgruppenanalysen – Schwerwiegende Infektionen und parasitäre Erkrankungen – RCT

Tabelle 4-101: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Schwerwiegende Infektionen und parasitäre Erkrankungen – RCT

Studie GS-US-312-0119 (Teilpopulation der Chemotherapie-geeigneten Patienten)							
Faktor	**Ebene**	**Verumarm**		**Kontrollarm**		**Verum vs. Kontrolle**	**Interaktionstest p-Wert [c]**
		Expositionsdauer [a]	**n**	**Expositionsdauer [a]**	**n**	**IRR [95%-KI]**	
Aktuelle Analyse (Datenschnitt: 1. September 2015)							
Geschlecht	w	20,3	2	3,8	4	0,09 [0,02;0,51]	0,074
	m	66,6	19	9,8	5	0,56 [0,21;1,50]	
Alter	<65	54,1	8	5,2	4	0,19 [0,06;0,64]	0,124
	≥65	32,8	13	8,4	5	0,67 [0,24;1,87]	
17p-Deletion / TP53-Mutation	ja	30,5	8	3,3	4	0,22 [0,07;0,72]	0,325
	nein	56,4	13	10,4	5	0,48 [0,17;1,34]	
IGHV-Mutation	ja	10,7	3	4,7	2	0,66 [0,11;3,94]	0,445
	nein	76,3	18	9,0	7	0,30 [0,13;0,73]	
Krankheitsstatus	rezidiviert	53,7	9	7,3	3	0,41 [0,11;1,51]	0,946
	refraktär	33,2	12	6,4	6	0,39 [0,14;1,03]	
Studie GS-US-312-0116							
Faktor	**Ebene**	**n/N**				**Verum vs. Kontrolle**	**Interaktionstest p-Wert [c]**
		Verumarm		**Kontrollarm**		**OR [b] [95%-KI]**	
Zweite Interimanalyse (Letzter verblindeter Datenschnitt: 9. Oktober 2013)							
Geschlecht	w	10/34		14/40		0,77 [0,29;2,07]	0,352
	m	19/76		13/68		1,44 [0,64;3,13]	
Alter	<65	5/21		4/27		1,80 [0,42;7,75]	0,423
	≥65	24/89		23/81		0,93 [0,48;1,82]	
Ethnie	weiß	26/100		23/96		1,12 [0,58;2,13]	0,788
	nicht weiß	3/10		4/12		0,86 [0,14;5,23]	
17p-Deletion	ja	6/26		8/30		0,82 [0,24;2,79]	0,626
	nein	23/84		19/78		1,17 [0,58;2,37]	
17p-Deletion / TP53-Mutation	ja	14/46		15/48		0,96 [0,40;2,31]	0,700
	nein	15/64		12/60		1.22 [0,52;2.89]	
IGHV-Mutation	ja	3/19		3/17		0,88 [0,15;5,05]	0,798
	nein	26/91		24/91		1,12 [0,58;2,14]	
Land	US	22/80		22/82		1,03 [0,52;2,07]	0,535[(k)]
	DE	3/7		0/4		7,13 [0,51;98,92][(p)]	
	GB	4/18		4/14		0,71 [0,14;3,56]	
	FR	0/3		1/3		0,14 [0,00;6,82][(p)]	
	IT [d]	0/2		0/5		nicht berechenbar	

KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; IGHV: Immunoglobulin Heavy Chain Variable Region Gene; US: Vereinigte Staaten von Amerika; DE: Deutschland; GB: Großbritannien; FR: Frankreich; IT: Italien; n: Zahl der Patienten mit entsprechendem Ereignis
a: Expositionsdauer in Patientenjahren
b: Bei <1% Patienten in einer Zelle, wurde das Peto-Odds-Ratio verwendet – gekennzeichnet durch: [(p)]
c: Bei fehlenden Ereignissen (Nullzellen) wurde der Interaktionstest mit Stetigkeitskorrektur von 0,5 berechnet – gekennzeichnet durch: [(k)]
d: Nicht im Interaktionstest berücksichtigt, da kein OR berechnet werden konnte.

Fragestellung 1a

Insgesamt ergab sich in der Chemotherapie-geeigneten Teilpopulation der Studie GS-US-312-0119 bei den schwerwiegenden Infektionen und parasitären Erkrankungen im Verumarm insgesamt eine signifikant niedrigere Inzidenzdichte als im Kontrollarm (IRR: 0,37 [0,17;0,80]) (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.1.19).

Die Subgruppenanalysen lieferten einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht (p=0,074) und durch das Alter (p=0,124). Der Effekt unterschied sich zwischen den Subgruppen jeweils nur quantitativ. Bei den Frauen sowie den Patienten unter 65 Jahren war die Inzidenzdichte schwerwiegender Infektionen und parasitären Erkrankungen im Verumarm signifikant niedriger als im Kontrollarm; in den jeweiligen komplementären Subgruppen war die Inzidenzdichte im Verumarm nur tendenziell niedriger als im Kontrollarm.

Fragestellung 1b

In Studie GS-US-312-0116 ergab sich in der Gesamtpopulation bei der Inzidenz von schwerwiegenden Infektionen und parasitären Erkrankungen kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (OR: 1,07 [0,58;1,97]) (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.1.19).

Die Subgruppenanalysen für diesen Endpunkt lieferten keine Belege für oder Hinweise auf Effektmodifikationen.

4.3.1.3.2.17 Subgruppenanalysen – Pneumonitis – RCT

Tabelle 4-102: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Pneumonitis – RCT

Studie GS-US-312-0119 (Teilpopulation der Chemotherapie-geeigneten Patienten)							
Faktor	**Ebene**	**Verumarm**		**Kontrollarm**		**Verum vs. Kontrolle**	**Inter-aktionstest p-Wert [c]**
		Expositions-dauer [a]	**n**	**Expositions-dauer [a]**	**n**	**IRR [95%-KI]**	
Aktuelle Analyse (Datenschnitt: 1. September 2015)							
Geschlecht	w	0,0	0	0,0	0	nicht berechenbar	nicht berechenbar
	m	81,6	3	11,3	0	0,83 [0,04;16,59]	
Alter	<65	61,5	1	6,1	0	0,20 [0,01;5,91]	1,000
	≥65	40,4	2	9,7	0	0,96 [0,04;21,30]	
17p-Deletion / TP53-Mutation	ja	34,5	1	3,9	0	0,23 [0,01;6,74]	1,000
	nein	67,4	2	11,9	0	0,71 [0,03;15,66]	
IGHV-Mutation	ja	0,0	0	0,0	0	nicht berechenbar	nicht berechenbar
	nein	88,2	3	10,7	0	0,73 [0,04;14,53]	
Krankheitsstatus	rezidiviert	56,8	3	8,0	0	0,85 [0,04;16,87]	nicht berechenbar
	refraktär	0,0	0	0,0	0	nicht berechenbar	
Studie GS-US-312-0116							
Faktor	**Ebene**	**n/N**				**Verum vs. Kontrolle**	**Interaktions-test p-Wert [c]**
		Verumarm		**Kontrollarm**		**OR [b] [95%-KI]**	
Zweite Interimanalyse (Letzter verblindeter Datenschnitt: 9. Oktober 2013)							
Geschlecht	w	2/34		0/40		9,09 [0,55;149,44] [(p)]	0,790[(k)]
	m	4/76		1/68		3,72 [0,41;34,15]	
Alter	<65	1/21		0/27		9,83 [0,19;511,13] [(p)]	0,933[(k)]
	≥65	5/89		1/81		4,76 [0,54;41,65]	
Ethnie	weiß	6/100		1/96		6,06 [0,72;51,34]	nicht berechenbar
	nicht weiß	0/10		0/12		nicht berechenbar	
17p-Deletion	ja	1/26		1/30		1,16 [0,07;19,52]	0,264[(k)]
	nein	5/84		0/78		7,23 [1,22;42,70] [(p)]	
17p-Deletion / TP53-Mutation	ja	1/46		1/48		1,04 [0,06;17,21]	0,236[(k)]
	nein	5/64		0/60		7,41 [1,25;44,07] [(p)]	
IGHV-Mutation	ja	3/19		0/17		7,46 [0,72;77,01] [(p)]	0,647[(k)]
	nein	3/91		1/91		3,07 [0,31;30,06]	
Land	US	6/80		1/82		6,57 [0,77;55,84]	nicht berechenbar
	DE	0/7		0/4		nicht berechenbar	
	GB	0/18		0/14		nicht berechenbar	
	FR	0/3		0/3		nicht berechenbar	
	IT	0/2		0/5		nicht berechenbar	

KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; IGHV: Immunoglobulin Heavy Chain Variable Region Gene; US: Vereinigte Staaten von Amerika; DE: Deutschland; GB: Großbritannien; FR: Frankreich; IT: Italien; n: Zahl der Patienten mit entsprechendem Ereignis
a: Expositionsdauer in Patientenjahren
b: Bei <1% Patienten in einer Zelle, wurde das Peto-Odds-Ratio verwendet – gekennzeichnet durch: [(p)]
c: Bei fehlenden Ereignissen (Nullzellen) wurde der Interaktionstest mit Stetigkeitskorrektur von 0,5 berechnet – gekennzeichnet durch: [(k)]
d: Nicht im Interaktionstest berücksichtigt, da kein OR berechnet werden konnte.

Fragestellung 1a

In der Chemotherapie-geeigneten Teilpopulation der Studie GS-US-312-0119 ergab sich insgesamt kein signifikanter Behandlungseffekt bezüglich des Endpunkts Pneumonitis (IRR: 0,93 [0,05;18,57]) (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.1.20).

Die Subgruppenanalysen lieferten keine Belege oder Hinweise auf Effektmodifikationen.

Fragestellung 1b

In Studie GS-US-312-0116 zeigte sich in der Gesamtpopulation bei der Inzidenz von Pneumonitis kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Peto-OR: 4,27 [0,95;19,16]) (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.1.20).

Die Subgruppenanalysen für den Endpunkt Pneumonitis lieferten keine Belege für oder Hinweise auf Effektmodifikationen.

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.

Fragestellung 1a: Patienten mit vorbehandelter CLL, für die Chemotherapie angezeigt ist

Mortalität

Gesamtüberleben

In der Chemotherapie-geeigneten Teilpopulation der Studie GS-US-312-0119 zeigte sich insgesamt ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil für die Patienten, die mit Idelalisib+Ofatumumab behandelt wurden: Im Verumarm war das Sterblichkeitsrisiko gegenüber dem Kontrollarm um 61% reduziert (adj. HR [95%-KI]: 0,39 [0,17;0,87]; p=0,046). Die mediane Überlebensdauer der Patienten wurde bis zum vorliegenden Datenschnitt weder im Verumarm noch im Kontrollarm erreicht.

Es ergab sich ein schwacher Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter (Interaktionstest: p=0,194) und durch den Krankheitsstatus (p=0,187). Hinsichtlich des Alters ergaben sich sowohl für Patienten unter 65 Jahren (HR [95%-KI]: 0,28 [0,07;1,03]) als auch für Patienten über 65 Jahren (HR [95%-KI]: 0,82 [0,31;2,16]) tendenzielle Vorteile für den Verumarm; bei den jüngeren war der Vorteil jedoch deutlicher als bei den älteren Patienten. Hinsichtlich des Krankheitsstatus war der Überlebensvorteil für Patienten mit rezidivierter CLL besonders deutlich (HR [95%-KI]: 0,31 [0,11;0,88]), während in der Subgruppe der Patienten mit refraktärer CLL nur ein tendenzieller Vorteil für den Verumarm bestand (HR [95%-KI]: 0,88 [0,28;2,77]).

Morbidität

Gesamtansprechen

Insgesamt erreichten in der Teilpopulation der Patienten, für die eine Chemotherapie angezeigt war, im Verumarm 82,7% der Patienten und im Kontrollarm 26,3% der Patienten ein Ansprechen. Die Chance ein Ansprechen zu erreichen, war unter Idelalisib+Ofatumumab ca. 16-mal höher als unter Ofatumumab Monotherapie (adj. OR [95%-KI]: 16,18 [4,90;53,5]; p<0,001). Es ergab sich jeweils ein Hinweis auf Effektmodifikation durch 17p-Deletion/TP53-Mutation (p=0,153), durch IGHV-Mutationsstatus (p=0,156) sowie durch Alter (p=0,184).

- 17p-Deletion/TP53-Mutation
  - positiv: Ansprechen: 81,5% im Verumarm vs. 0% Kontrollarm; Peto-OR [95%-KI]: 26,81 [6,24;115,19]
  - negativ: Ansprechen: 83,3% im Verumarm vs. 35,7% im Kontrollarm; OR [95%-KI]: 9,00 [3,05;26,59]
- IGHV-Mutation
  - positiv: Ansprechen: 77,8% im Verumarm vs. 45,5% im Kontrollarm; OR [95%-KI]: 4,20 [0,59;30,10]
  - negativ: Ansprechen: 83,3% im Verumarm vs. 18,5% im Kontrollarm; OR [95%-KI]: 22,00 [6,85;70,67]
- Alter
  - <65 Jahre: Ansprechen: 90,2% im Verumarm vs. 25,0% Kontrollarm; OR [95%-KI]: 27,75 [6,00;128,31]
  - ≥65 Jahre: Ansprechen: 73,5% im Verumarm vs. 27,3% im Kontrollarm; OR [95%-KI]: 7,41 [2,21;24,81]

In der Subgruppe mit 17p-Deletion/TP53-Mutation profitierten die Patienten deutlicher von Idelalisib als in der Subgruppe ohne 17p-Deletion/TP53-Mutation; der Behandlungseffekt war jedoch in beiden Subgruppen signifikant. Der Effektmodifikation durch den IGHV-Status wird keine große Bedeutung beigemessen, da die Zahl der Patienten ohne IGHV-Mutation in der Studie gering war (insgesamt 20 von 113 Patienten). In der Subgruppe mit IGHV-Mutation war das Ansprechen im Verumarm nur tendenziell höher als im Kontrollarm, während in der Subgruppe ohne IGHV-Mutation ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt wurde. Sowohl bei den älteren als auch bei den jüngeren Patienten war das Ansprechen unter Idelalisib+Ofatumumab signifikant höher als unter Ofatumumab Monotherapie; bei den jüngeren Patienten fiel der Behandlungseffekt jedoch größer aus als bei den älteren.

Zeit bis zum Ansprechen und Dauer des Ansprechens

Zusätzlich zur ORR wurden auch die TTR und die DOR betrachtet. Die mediane TTR unterschied sich im Verumarm und im Kontrollarm nicht (1,7 Monate). Die mediane DOR im Verumarm war mit 20,0 Monaten (95%-KI: [14,8;NR]) deutlich länger als im Kontrollarm mit 7,6 Monaten (95%-KI: [5,4;15,0]).

Progressionsfreies Überleben

Beim primären Endpunkt, dem PFS, ergab sich in der Teilpopulation der Chemotherapie-geeigneten Patienten insgesamt ein statistisch hochsignifikanter Vorteil des Verumarms gegenüber dem Kontrollarm (adj. HR [95%-KI]: 0,18 [0,10;0,30]; $p=1{,}4\cdot10^{-9}$). Das Risiko eines PFS-Ereignisses (Tod oder Progress) war bei Patienten im Verumarm 82% geringer als bei Patienten im Kontrollarm. Im Verumarm wurde die mediane Dauer des progressionsfreien Überlebens auf 21,6 Monate geschätzt (95%-KI: [15,9;24,9]), im Kontrollarm auf 8,1 Monate (95%-KI: [5,7;8,5]).

Die Subgruppenanalysen zeigten einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter (p=0,188) und durch den Krankheitsstatus (p=0,170). Hinsichtlich des Alters unterschied sich der Behandlungseffekt zwischen den beiden Subgruppen nur quantitativ; in beiden Subgruppen wurde ein signifikanter Vorteil für den Verumarm beobachtet. Das Risiko eines PFS-Ereignisses (Tod oder Progress) war für Patienten unter 65 Jahren im Verumarm 84% geringer als im Kontrollarm (HR: 0,16 [0,07;0,37]). Patienten über 65 Jahren hatten im Verumarm gegenüber dem Kontrollarm ein 67% geringeres Risiko eines PFS-Ereignisses (HR: 0,33 [0,17;0,65]). Hinsichtlich des Krankheitsstatus unterschied sich der Behandlungseffekt zwischen den beiden Subgruppen ebenso nur quantitativ; in beiden Subgruppen zeigte sich ein signifikanter Vorteil für den Verumarm gegenüber dem Kontrollarm. Das Risiko eines PFS-Ereignisses (Tod oder Progress) war für Patienten mit refraktärer CLL im Verumarm 84% geringer als im Kontrollarm (HR: 0,16 [0,07;0,36]). Patienten mit rezidivierter CLL hatten im Verumarm ein 66% geringeres Risiko eines PFS-Ereignisses als im Kontrollarm (HR: 0,34 [0,16;0,69]).

Lymphadenopathien

Der Rückgang der Lymphadenopathien wurde sowohl anhand der LNR als auch anhand der prozentualen Verringerung der SPD beurteilt. Die LNR beinhaltet ein patientenindividuelles Kriterium für ein Ansprechen bezüglich der Lymphadenopathien, nämlich eine 50%-ige Reduktion der SPD bezogen auf den Ausgangswert.

Von den Patienten im Verumarm erreichten während der Studie alle eine Verbesserung ihrer SPD gegenüber ihrem Ausgangswert, während ein Teil der Patienten im Kontrollarm eine Verschlechterung ihrer SPD aufwies (siehe Abbildung 24). Im Verumarm zeigten 94,4% ein Ansprechen bezüglich Lymphadenopathien, im Kontrollarm 5,4%. Hieraus ergab sich ein statistisch hoch signifikanter Vorteil des Verumarms über den Kontrollarm (adj. OR [95%-KI]: 109,32 [21,54;554,8]; $p=8{,}1\cdot10^{-17}$). Die beste prozentuale Reduktion der SPD betrug im Verumarm durchschnittlich 74,0%, im Kontrollarm 14,1%. Der resultierende Gruppenunterschied von 59,9 Prozentpunkten war statistisch signifikant (MWD: -59,90 [-69,75;-50,05]).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

FACT-Leu

Die Veränderung der Lebensqualität wurde auf den verschiedenen Subskalen des FACT-Leu jeweils anhand von Responderanalysen bezüglich des Erreichens einer patientenrelevanten Verbesserung (MID) operationalisiert. Auf der Subskala PWB (körperliches Wohlbefinden) zeigten 49,3% der Patienten im Verumarm und 26,3% der Patienten im Kontrollarm eine relevante Verbesserung. Hieraus ergab sich ein signifikanter Vorteil des Verumarms über den Kontrollarm (OR [95%-KI]: 2,73 [1,16;6,39]). Auf den anderen Subskalen des FACT-Leu konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen festgestellt werden.

EQ-5D

Die Resultate zum EQ-5D im Verlauf der Studie, insbesondere zur visuellen Analogskala, deuten darauf hin, dass Patienten des Verumarms bezogen auf den Mittelwert fast

durchgängig eine positivere Veränderung der Lebensqualität aufwiesen als die Patienten des Kontrollarms. Aufgrund eines z. T. hohen Nichtberücksichtigungsanteils werden die Resultate zum EQ-5D-Fragebogen nicht zur Bewertung des Zusatznutzens von Idelalisib gegenüber der ZVT herangezogen und nur der Transparenz halber im Ergebnisteil dargestellt.

Karnofsky-Performance-Status

Die Verbesserung des Allgemeinzustandes und der Funktionalität der Patienten wurde anhand der besten absoluten Verbesserung ihres KPS gegenüber ihrem individuellen Ausgangswert operationalisiert. Die Patienten des Verumarms zeigten bei ihrer besten Messung im Mittel eine Verbesserung um 7,1 Skalenpunkte, die Patienten des Kontrollarms eine Verbesserung um 5,3 Skalenpunkte. Somit wurde im Verumarm tendenziell eine größere Verbesserung des KPS erreicht als im Kontrollarm; dieser Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant (SMWD [95%-KI]: 0,17 [-0,22;0,57]).

Unerwünschte Ereignisse

Unerwünschte Ereignisse (gesamt)

In der Chemotherapie-geeigneten Teilpopulation der Studie GS-US-312-0119 betrug die Inzidenzdichte unerwünschter Ereignisse pro Patientenjahr 8,44 im Verumarm und 21,83 im Kontrollarm. Somit wurde während der Therapie mit Idelalisib eine 61%ige Reduktion der Inzidenzdichte verzeichnet (IRR [95%-KI]: 0,39 [0,26;0,57]).

Die Subgruppenanalysen lieferten einen Beleg für eine Effektmodifikation durch den 17p-Deletion-/TP53-Mutationsstatus (p<0,001), das Alter (p=0,002), den Krankheitsstatus (p=0,028), den IGHV-Mutationstatus (p=0,033) sowie einen Hinweis für eine Effektmodifikation durch das Geschlecht (p=0,055). Die Behandlungseffekte zwischen den einzelnen Subgruppen unterschieden sich mit Ausnahme der Analysen hinsichtlich des 17p-Deletion-/TP53-Mutationsstatus jeweils nur quantitativ. Signifikante Vorteile für den Verumarm gegenüber dem Kontrollarm ergaben sich in der Subgruppe ohne 17p-Deletion/TP53-Mutation (IRR: 0,14 [0,09;0,22]), in der Subgruppe über 65 Jahren (IRR: 0,20 [0,12;0,34]), in der Subgruppe mit refraktärer CLL (IRR: 0,24 [0,14;0,42]), in der Subgruppe mit IGHV-Mutation (IRR: 0,16 [0,07;0,39]) und in der Subgruppe ohne diese Mutation (IRR: 0,48 [0,31;0,76]) sowie in der Subgruppe der männlichen Patienten (IRR: 0,26 [0,17;0,41]). Einen signifikanten Nachteil für den Verumarm gab es in keiner Subgruppe.

Unerwünschte Ereignisse von CTCAE-Grad ≥3

Für UE von CTCAE-Grad ≥3 ergab sich im Verumarm mit 1,60 Ereignissen pro Patientenjahr und im Kontrollarm mit 1,72 Ereignisseen pro Patientenjahr eine ähnliche Inzidenzdichte (IRR [95%-KI: 0,93 [0,56;1,55]).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Die Inzidenzdichte schwerwiegender UE war im Verumarm gegenüber dem Kontrollarm um 45% reduziert (IRR [95%]: 0,55 [0,31;0,96]). Im Verumarm belief sie sich auf 0,71 Ereignisse pro Patientenjahr und im Kontrollarm auf 1,30 Ereignisse pro Patientenjahr.

Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten

Im Verumarm brachen 30,7% der Patienten die Therapie mit Idelalisib aufgrund eines unerwünschten Ereignisses ab. Da die Patienten im Kontrollarm kein Idelalisib erhielten, traten entsprechende Ereignisse dort nicht auf. UE, die zum Abbruch von Ofatumumab führten, gab es im Verumarm bei 5,3% der Patienten und im Kontrollarm bei 23,7% Patienten.

Erhöhte Transaminasen

Erhöhte Transaminasen traten im Verumarm bei drei der Patienten auf (Inzidenzdichte: 0,03 Ereignisse pro Patientenjahr), während es im Kontrollarm keine entsprechenden UE gab. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist nicht statistisch signifikant (IRR [95%-KI]: 1,26 [0,06;24,87]).

Diarrhöen

Bei den Diarrhöen ergab sich zwischen den Studienarmen ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied (IRR [95%-KI]: 0,58 [0,30;1,14]). Tendenziell war die Inzidenzdichte mit 0,52 Diarrhöen pro Patientenjahr im Verumarm etwas niedriger als im Kontrollarm mit 0,89 Diarrhöen pro Patientenjahr.

Die Subgruppenanalysen zeigten einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht (p=0,100) und durch das Alter (p=0,095). Hinsichtlich des Geschlechts unterschied sich der Behandlungseffekt nur quantitativ. Ein signifikanter Behandlungsunterschied ergab sich nur in der Subgruppe der Frauen, in der ein Vorteil des Verumarms gegenüber dem Kontrollarm verzeichnet wurde (IRR: 0,26 [0,08;0,81]). Hinsichtlich des Alters unterschied sich der Behandlungseffekt qualitativ. Ein signifikanter Behandlungsunterschied ergab sich nur in der Subgruppe der Patienten über 65 Jahren, in der ein Vorteil des Verumarms gegenüber dem Kontrollarm verzeichnet wurde (IRR: 0,37 [0,16;0,85]).

Exantheme

Die Inzidenzdichte von Exanthemen war in beiden Behandlungsarmen ähnlich (IRR [95%-KI]: 0,75 [0,28;2,00]). Im Verumarm betrug die Inzidenz der Exantheme pro Patientenjahr 0,26 und im Kontrollarm 0,35.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Bei den Infektionen und parasitären Erkrankungen ergab sich im Verumarm mit 1,13 Ereignissen pro Patientenjahr eine signifikant niedrigere Inzidenzdichte als im Kontrollarm mit 2,44 Ereignissen pro Patientenjahr (IRR [95%-KI]: 0,46 [0,29;0,74]).

Schwerwiegende Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Auch bei den schwerwiegenden Infektionen und parasitären Erkrankungen wurde im Verumarm eine signifikant niedrigere Inzidenzdichte als im Kontrollarm verzeichnet (IRR [95%-KI]: 0,37 [0,17;0,80]).

Für diesen Endpunkt zeigte sich jeweils ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht (p=0,074) und ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter (p=0,124). Bei den Frauen sowie den Patienten unter 65 Jahren war die Inzidenzdichte schwerwiegender Infektionen und parasitärer Erkrankungen im Verumarm signifikant niedriger als im Kontrollarm; in den jeweiligen komplementären Subgruppen war die Inzidenzdichte im Verumarm nur tendenziell niedriger als im Kontrollarm.

Pneumonitis

Eine Pneumonitis trat im Verumarm bei drei Patienten auf (Inzidenzdichte: 0,03 Ereignisse pro Patientenjahr); im Kontrollarm gab es keine entsprechenden UE. Dieser Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist nicht statistisch signifikant (IRR [95%-KI]: 0,93 [0,05;18,57]).

Fragestellung 1b: Patienten mit vorbehandelter CLL, für die Chemotherapie *nicht* angezeigt ist

Mortalität

Gesamtüberleben

In der Studie GS-US-312-0116 zeigte sich für den Endpunkt OS ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil der Patienten, die mit Idelalisib+Rituximab behandelt wurden. Bei der letzten verblindeten Analyse ergab sich insgesamt ein um 72% niedrigeres Sterblichkeitsrisiko im Verumarm als im Kontrollarm (adj. HR [95%-KI]: 0,28 [0,11;0,69]; p=0,003). Die mediane Überlebensdauer war noch in keinem der beiden Studienarme bestimmbar. Es zeigte sich ein schwacher Hinweis auf eine Effektmodifikation durch 17p-Deletion/TP53-Mutationsstatus (p=0,194). In der Subgruppe der Patienten mit 17p-Deletion/TP53-Mutation war der Überlebensvorteil im Verumarm besonders deutlich (HR [95%-KI]: 0,14 [0,03;0,64]). In der komplementären Subgruppe zeigte sich ein tendenzieller Überlebensvorteil für den Verumarm (HR [95%-KI]: 0,51 [0,15;1,73]). Somit konnte die Gruppe der Hochrisiko-Patienten mit 17p-Deletion/TP53-Mutation, welche in der CLL üblicherweise eine schlechtere Prognose aufweist, besonders von der Therapie mit Idelalisib+Rituximab profitieren.

Bis zum letzten verblindeten Datenschnitt wechselten 42 Patienten des Kontrollarms nach einem Progress auf eine Therapie mit Idelalisib, die sie im Rahmen der Extensionsstudie erhalten konnten. Aufgrund dieses Crossovers kann von einer Unterschätzung des Überlebensvorteils des Verumarms gegenüber dem Kontrollarm ausgegangen werden. Eine zusätzlich durchgeführte Analyse auf Basis der Rank Preserving Structure Failure Time Methode schätzte, dass im Kontrollarm ohne Crossover eine mediane Überlebensdauer von 12,2 (95%-KI: [9,6;NR]) Monaten zu erwarten gewesen wäre (Datenschnitt: 15. Oktober 2014).

Bei der aktuellen Analyse der Extensionsstudie GS-US-312-0117 war die mediane Überlebensdauer im Verumarm nach wie vor noch nicht erreicht (95%-KI: [28,5;NR]). Für die Patienten des ursprünglichen Kontrollarms, die inzwischen alle eine Therapie mit Idelalisib erhielten, ergab sich eine mediane Überlebensdauer von 24,8 (95%-KI: [16,6;NR]) Monaten.

Morbidität

Gesamtansprechen

Insgesamt zeigten gemäß der letzten verblindeten Analyse im Verumarm 74,5% der Patienten ein Ansprechen, verglichen mit 14,5% im Kontrollarm. Hieraus ergibt sich im Verumarm eine ca. 17-fach höhere Chance, ein Ansprechen zu erreichen als im Kontrollarm (adj. OR [95%-KI]: 17,28 [8,66;34,46]; $p=6{,}3\cdot10^{-19}$). Auf der Basis eines Interaktionstest ergab sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch 17p-Deletion (p=0,111). Der Behandlungseffekt war allerdings sowohl bei den Patienten mit 17p-Deletion als auch bei den Patienten ohne 17p-Deletion signifikant. In der üblicherweise prognostisch ungünstigeren Subgruppe mit 17p-Deletion zeigte sich ein potenziell größerer Behandlungseffekt (OR [95%-KI]: 81,43 [9,27;715,08]) als in der Subgruppe ohne 17p-Deletion (OR [95%-KI]: 12,80 [6,06;27,05]). Im Verumarm war die Ansprechrate in beiden Subgruppen in etwa gleich hoch (73,1% Ansprechen bei Patienten mit 17p-Deletion vs. 75,0% Ansprechen bei Patienten ohne 17p-Deletion), während im Kontrollarm die Patienten mit einer 17p-Deletion eine deutlich niedrigere ORR zeigten (3,2%) als die Patienten ohne 17p-Deletion (19,0%).

Die Interimanalyse der Extensionsstudie GS-US-312-0117 deutet darauf hin, dass auch die Patienten des ursprünglichen Kontrollarms von ihrem Therapiewechsel profitierten, da ein deutlicher Anteil von ihnen unter der begonnenen Idelalisib-Therapie ein Ansprechen erreichte (47,6% der Patienten aus dem Kontrollarm, die nach Progress in die Extensionsstudie wechselten; 68,2% der Patienten aus dem Kontrollarm, die nach dem Stopp der Studie GS-US-312-0116 in die Extensionsstudie wechselten).

Zeit bis zum Ansprechen und Dauer des Ansprechens

Zusätzlich zur ORR wurden auch die TTR und die DOR betrachtet. Die mediane TTR unterschied sich im Verumarm (2,7 Monate) und im Kontrollarm (3,6 Monate) nicht maßgeblich. Die mediane DOR wurde im Verumarm nicht erreicht (NR [10,4;NR]); die Untergrenze des KI deutet jedoch darauf hin, dass sie nicht geringer als 10,4 Monate war. Im Kontrollarm betrug die mediane DOR 5,6 Monate (95%-KI: [2,8;6,4]).

Bei der Interimanalyse der Studie GS-US-312-0117 konnte die mediane Dauer des Ansprechens der Patienten aus dem ursprünglichen Verumarm schließlich auf 20,1 (95%-KI: [16,1;26,0]) Monate bestimmt werden.

Progressionsfreies Überleben

Bei der letzten verblindeten Analyse zeigte sich insgesamt eine statistisch hoch signifikante 82%-ige Reduktion des Progressions- bzw. Sterberisikos im Verumarm gegenüber dem Kontrollarm (adj. HR [95%-KI]: 0,18 [0,10;0,32]; $p=6{,}0\cdot10^{-11}$). Aufgrund dieser

überragenden Ergebnisse wurde die Studie GS-US-312-0116 nach einer geplanten Interimanalyse auf Anraten des IDMC vorzeitig beendet.

Im Rahmen der Subgruppenanalysen zeigte sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch IGHV-Mutationsstatus (p=0,029). Die prognostisch schlechteren Patienten ohne IGHV-Mutation konnten besonders von der Idelalisib+Rituximab-Therapie profitieren: Patienten im Verumarm zeigten ein um 86% reduziertes Risiko eines PFS-Ereignisses (Progress oder Tod) gegenüber den Patienten im Kontrollarm (HR [95%-KI]: 0,14 [0,07;0,27]). Auch in der Subgruppe der IGHV-mutierten Patienten deuten die Ergebnisse daraufhin, dass Patienten von Idelalisib+Rituximab profitierten: Die Einnahme von Idelalisib+Rituximab statt Placebo+Rituximab ging mit einer tendenziellen Reduktion des Risikos eines PFS-Ereignisses um 36% Prozent einher (HR [95%-KI]: 0,64 [0,19;2,12]).

Zusätzlich ergab sich für das PFS ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch Geschlecht (p=0,170). Der beobachtete Effekt war bei den Männern tendenziell größer als bei den Frauen. Aufgrund der belegten Effektmodifikation durch den IGHV-Mutationsstatus werden jedoch keine separaten Ergebnisse für Männer und Frauen berichtet, da diese nicht sinnvoll interpretierbar wären.

Bei der Interimanalyse der Extensionsstudie GS-US-312-0117 wurde das mediane PFS für das Patientenkollektiv aus dem ursprünglichen Verumarm auf 19,9 Monate (95%-KI: [16,8;24,9]) geschätzt (Subgruppenanalysen nach IGHV-Mutationsstatus sind für die Extensionsstudie nicht verfügbar).

Lymphadenopathien

Bei der letzten verblindeten Analyse betrug der Anteil der Patienten mit einem Ansprechen bezüglich Lymphadenopathien (LNR) insgesamt 92,2% im Verumarm gegenüber 5,9% im Kontrollarm. Dieser deutliche Unterschied war statistisch signifikant (adj. OR [95%-KI]: 165,5 [52,17;524,98]; $p=4{,}1\cdot10^{-34}$). Es ergab sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Geschlecht der Patienten (p=0,049); die Ansprechrate unter Idelalisb+Rituximab war jedoch bei beiden Geschlechtern ähnlich hoch. Für Frauen lag die Ansprechrate im Verumarm bei 90,3% gegenüber 13,5% im Kontrollarm (OR: 59,73 [13,08;272,72]), für Männer lag die Ansprechrate bei 93,0% gegenüber 1,6% (OR: 831,60 [94,51;7.317,05]). Der Interaktionstest ergab darüber hinaus noch einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter der Patienten (p=0,058). Der beobachtete Effekt war bei älteren Patienten tendenziell größer als bei jüngeren. Aufgrund der belegten Effektmodifikation durch Geschlecht werden jedoch keine separaten Ergebnisse für die Altersgruppen berichtet, da diese nicht sinnvoll interpretierbar wären.

Von den Patienten im Verumarm erreichten während der Studie alle Patienten eine Verbesserung ihrer SPD gegenüber ihrem Ausgangswert, während ein Teil der Kontrollpatienten eine Verschlechterung ihrer SPD aufwies (siehe Abbildung 25). Die durchschnittliche beste prozentuale Reduktion der SPD betrug im Verumarm 71,2%, im Kontrollarm 7,0%. Der resultierende Gruppenunterschied von 64,2 Prozentpunkten war statistisch signifikant (MWD: -64,20 [-70,30;-58,10]; p<0,001). Konsistent zur

Operationalisierung der Lymphadenopathien anhand der LNR ergaben sich auch bei dieser Operationalisierung Anzeichen auf eine Effektmodifikation durch Geschlecht (p=0,144) und zusätzlich durch den IGHV-Mutationsstatus (p=0,137). Der beobachtete Effekt war bei IGHV-unmutierten Patienten tendenziell größer als bei IGHV-mutierten. Der Behandlungseffekt war jedoch über alle untersuchten Subgruppen hinweg signifikant.

Wie die Interimanalyse der Extensionsstudie GS-US-312-0117 zeigt, erreichten nach ihrem Wechsel auf die Idelalisib-Therapie auch die Patienten des vorherigen Kontrollarms alle eine Reduktion ihrer SPD – im Durchschnitt um 65% (Patienten, die nach Progress wechselten) bzw. 68% (Patienten, die nach dem Stopp der Studie GS-US-312-0116 wechselten) (vgl. Abbildung 26).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

FACT-Leu

Die Veränderung der Lebensqualität wurde auf den verschiedenen Subskalen des FACT-Leu jeweils anhand von Responderanalysen bezüglich des Erreichens einer patientenrelevanten Verbesserung (MID) operationalisiert. Auf der Subskala funktionelles Wohlbefinden (FWB) zeigte sich ein signifikanter Vorteil für den Verumarm (OR [95%-KI]: 2,26 [1,23;4,16]). Allerdings ergab sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch Geschlecht (p=0,010) sowie durch 17p-Deletionsstatus (p=0,041). Die Chance einer patientenrelevanten Verbesserung des FWB war bei den Männern im Verumarm signifikant höher als im Kontrollarm (OR [95%-KI]: 3,14 [1,59;6,21]). Bei den Frauen ergab sich kein signifikanter Effekt (OR: [95%-KI]: 0,65 [0,24;1,74]). Bei den Patienten mit 17p-Deletion ergab sich ein signifikanter Vorteil im Verumarm (OR [95%-KI]: 5,49 [1,73;17,40]), während sich bei den Patienten ohne 17p-Deletion kein nachweislicher Vorteil im Verumarm zeigte (OR [95%-KI]: 1,40 [0,75;2,60]).

Auf den anderen Subskalen des FACT-Leu konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen festgestellt werden, weder in der Gesamtpopulation noch bei der separaten Betrachtung von Subgruppen.

EQ-5D

Die Resultate zum EQ-5D im Verlauf der Studie, insbesondere zur visuellen Analogskala, deuten darauf hin, dass Patienten des Verumarms bezogen auf den Mittelwert fast durchgängig eine positivere Veränderung der Lebensqualität aufwiesen als die Patienten des Kontrollarms. Aufgrund eines z. T. hohen Nichtberücksichtigungsanteils werden die Resultate zum EQ-5D nicht zur Bewertung des Zusatznutzens von Idelalisib gegenüber der ZVT herangezogen und nur der Transparenz halber im Ergebnisteil dargestellt.

Karnofsky-Performance-Status

Bezüglich der Verbesserung des Allgemeinzustandes und der Funktionalität der Patienten, operationalisiert als beste absolute Verbesserung des KPS, zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zu Gunsten des Verumarms (p<0,001). Der Unterschied ist nach Betrachtung der SMWD (Hedges' g) als klinisch relevant

zu werten (SMWD [95%-KI]: 0,47 [0,19;0,74]). Es zeigten sich Belege für Effektmodifikationen durch die Ethnie (p=0,005) sowie durch 17p-Deletion (p=0,005). Für Patienten mit der prognostisch ungünstigen 17p-Deletion wurde ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten des Verumarms beobachtet (SMWD [95%-KI]: 1,01 [0,44;1,57]); bei Patienten ohne 17p-Deletion ergab sich nur ein tendenzieller Vorteil für den Verumarm (SMWD [95%-KI]: 0,24 [-0,07;0,55]). Hinsichtlich Ethnie war der Effekt zugunsten des Verumarms in beiden Subgruppen signifikant (weiß: SMWD [95%-KI]: 0,36 [0,07;0,64]; nicht-weiß: SMWD [95%-KI]: 1,70 [0,69;2,71]). Der Effektmodifikation durch Ethnie wird allerdings keine große Bedeutung beigemessen, da es insgesamt nur 22 Nichtkaukasier in der Studie gab und nicht bekannt ist, ob Kaukasier und Nichtkaukasier in beiden Studienarmen hinsichtlich der 17p-Deletion ausbalanciert waren.

- Ethnie
  - weiß: MWD [95%-KI]: 3,90 [0,78;7,02] / SMWD [95%-KI]: 0,36 [0,07;0,64]
  - nicht-weiß: MWD [95%-KI]: 16,00 [8,13;23,87] / SMWD [95%-KI]: 1,70 [0,69;2,71]
- 17p-Deletion
  - positiv: MWD [95%-KI]: 13,00 [6,27;19,73] / SMWD [95%-KI]: 1,01 [0,44;1,57]
  - negativ: MWD [95%-KI]: 2,40 [-0,68;5,48] / SMWD [95%-KI]: 0,24 [-0,07;0,55]

Überdies ergaben sich Hinweise auf eine Effektmodifikation durch die Faktoren 17p-Deletion/TP53-Mutation (p=0,124) und Land (p=0,149). Aufgrund der belegten Effektmodifikationen durch Ethnie und 17p-Mutationsstatus werden jedoch keine separaten Ergebnisse für die entsprechenden Subgruppen berichtet, da diese nicht sinnvoll interpretierbar wären.

Unerwünschte Ereignisse

Bei der Bewertung dieser Resultate muss berücksichtigt werden, dass den Ergebnissen in den beiden Studienarmen unterschiedliche Beobachtungsdauern zu Grunde liegen, da UE nur bis 30 Tage nach Gabe der letzten Studienmedikation erfasst wurden. Die mediane Expositionsdauer für Idelalisib bzw. Placebo betrug bei der letzten Interimanalyse 5,0 Monate im Verumarm und 3,7 Monate im Kontrollarm, bei der Analyse für den finalen CSR 8,1 Monate im Verumarm und 4,6 Monate im Kontrollarm. Hierdurch sind vor allem die kumulativen Inzidenzen der UE aus dem finalen CSR hinsichtlich eines Vergleichs der Studienarme als verzerrt zu betrachten. Die Verzerrung ist zu Ungunsten des zu bewertenden Arzneimittels gerichtet. Sofern zusätzlich Inzidenzdichten für die UE verfügbar sind, werden diese ergänzend berichtet.

Unerwünschte Ereignisse (gesamt)

Fast alle Patienten in Studie GS-US-312-0116 zeigten mindestens ein UE (96,4% im Verum- und 98,1% Kontrollarm gemäß der letzten verblindeten Interimanalyse). Einen relevanten Unterschied zwischen den Studienarmen gab es nicht. Einer potenziellen Effektmodifikation durch Land (p=0,156) wird aufgrund der geringen Fallzahlen in einigen Ländern (Deutschland, Großbritannien, Frankreich und Italien) keine Bedeutung beigemessen.

Unerwünschte Ereignisse von CTCAE-Grad ≥3

UE von CTCAE-Grad 3 oder höher wurden gemäß der letzten verblindeten Interimanalyse von 63,6% der Patienten im Verumarm berichtet und von 51,9% der Patienten im Kontrollarm. Es bestand kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied (OR: 1,63 [0,95;2,79]; p=0,079). Es wurde sowohl ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch Ethnie (p=0,076), als auch auf eine Effektmodifikation durch 17p-Deletion/TP53-Mutation gefunden (p=0,149). Bei Patienten ohne 17p-Deletion/TP53-Mutation war die Inzidenz der UE von CTCAE-Grad ≥3 im Verumarm mit 62,5% signifikant höher als im Kontrollarm mit 41,7% (OR [95%-KI]: 2,33 [1,13;4,80]). Bei Patienten mit 17p-Deletion/TP53-Mutation zeigte sich bezüglich UE von Grad ≥3 kein signifikanter Behandlungsunterschied (OR [95%-KI]: 1,03 [0,44;2,40]): 65,2% der Patienten im Verumarm und 64,6% der Patienten im Kontrollarm erfuhren ein entsprechendes UE. Der potenziellen Effektmodifikation durch Ethnie wird aufgrund der geringen Zahl von Nichtkaukasiern keine große Bedeutung beigemessen: Unter den weißen Patienten zeigte ein Anteil von 64,0% (64/100) im Verumarm ein UE von Grad ≥3 und ein Anteil von 47,9% (46/96) im Kontrollarm. Unter den nicht weißen Patienten war es ein Anteil von 60,0% (6/10) im Verumarm und 83,3% (10/12) im Kontrollarm.

Bei der Analyse aus dem finalen CSR war die Inzidenz im Verumarm auf insgesamt 73,6% und im Kontrollarm auf insgesamt 52,7% gestiegen, wodurch sich ein signifikanter Gruppenunterschied ergab (OR [95%-KI]: 2,41 [1,36;4,25]).

Inzidenzdichten sind für diesen Endpunkt nicht verfügbar. Bei der Bewertung der berichteten Prozentangaben ist zu berücksichtigen, dass – insbesondere bei der bei der Analyse aus dem finalen CSR – für die Patienten im Verumarm eine längere Beobachtungsdauer vorlag als für die Patienten im Kontrollarm.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Bei der letzten verblindeten Analyse wurde bei schwerwiegenden UE in der Gesamtpopulation kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen gefunden, es zeigte sich jedoch eine signifikante Effektmodifikation durch Geschlecht (p=0,031). Die Frauen im Verumarm hatten im Vergleich zu denen im Kontrollarm tendenziell ein geringeres Risiko, ein unerwünschtes Ereignis zu erfahren: 44,1% der Frauen im Verumarm berichteten ein schwerwiegendes UE und 52,5% der Frauen im Kontrollarm (OR [95%-KI]: 0,71 [0,29;1,79]). Die Männer im Verumarm hatten dagegen im Vergleich zu denen im Kontrollarm ein statistisch signifikant höheres Risiko, ein schwerwiegendes UE zu bekommen: 51,3% der Männer, die Idelalisib+Rituximab erhielten, berichteten ein schwerwiegendes UE, aber nur 29,4% der Männer, die stattdessen Placebo+Rituximab erhielten (OR [95%-KI]: 2,53 [1,27;5,04]). Zusätzlich wurde ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch 17p-Deletion gefunden (p=0,092). Aufgrund der belegten Effektmodifikation durch Geschlecht werden jedoch keine separaten Ergebnisse nach 17p-Deletionsstatus berichtet, da diese nicht sinnvoll interpretierbar wären.

Bei der Analyse aus dem finalen CSR hatte sich der Unterschied bezüglich schwerwiegender UE zwischen den Studienarmen auf 59,1% im Verumarm gegenüber 39,8% im Kontrollarm vergrößert (OR [95%-KI]: 2,18 [1,27;3,75]).

Inzidenzdichten sind für diesen Endpunkt nicht verfügbar. Bei der Bewertung der berichteten Prozentangaben ist zu berücksichtigen, dass – insbesondere bei der bei der Analyse aus dem finalen CSR – für die Patienten im Verumarm eine längere Beobachtungsdauer vorlag als für die Patienten im Kontrollarm.

Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten

Bezüglich UE, die zum permanenten Absetzen der primären Studienmedikation (Idelalisib bzw. Placebo) führten, zeigte sich insgesamt kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (10,0% im Verum- vs. 12,0% im Kontrollarm gemäß der letzten verblindeten Interimanalyse). Es wurde ein Beleg für eine Effektmodifikation durch 17p-Deletion gefunden (p=0,038). Allerdings ergab sich in keiner der beiden Subgruppen ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Bei den Patienten mit 17p-Deletion war die Inzidenz von UE, die zum Therapieabbruch führten, im Verumarm tendenziell niedriger als im Kontrollarm (OR: 0,13 [0,01;1,15]), bei den Patienten ohne 17p-Deletion war es umgekehrt (OR [95%-KI]: 1,62 [0,56;4,69]).

Erhöhte Transaminasen

Hinsichtlich erhöhter Transaminasewerte bestand gemäß der letzten verblindeten Analyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen: 3,6% der Patienten im Verumarm und 0,9% der Patienten im Kontrollarm berichteten ein entsprechendes UE (Peto-OR: 3,33 [0,57;19,56]; p=0,182). Zusätzlich wurde die Inzidenzdichte [95%-KI] der erhöhten Transaminasen berechnet. Sie belief sich im Verumarm auf 0,07 [0,02;0,18] Ereignisse pro Patientenjahr und im Kontrollarm 0,02 [0,00;0,12]. Die Analyse aus dem finalen CSR lieferte ein vergleichbares Ergebnis (Inzidenzdichte: 0,06 [0,02;0,14] vs. 0,02 [0,00;0,10]).

Diarrhöen

Eine Diarrhö wurde gemäß der letzten verblindeten Interimanalyse von 19,1% der Patienten im Verumarm und von 14,8% der Patienten im Kontrollarm berichtet. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen wurde nicht gefunden (OR [95%-KI]: 1,36 [0,67;2,77]; p=0,402). Es wurden Hinweise auf mögliche Effektmodifikation durch Alter (p=0,180) und durch IGHV-Mutation (p=0,170) festgestellt. Allerdings sind diese Effektmodifikationen in Bezug auf das Fazit nicht relevant, da auch in keiner der Subgruppen ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen bestand.

Die zusätzlich berechnete Inzidenzdichte [95%-KI] der Diarrhöen betrug insgesamt 0,43 [0,26;0,65] Ereignisse pro Patientenjahr im Verumarm und 0,39 [0,22;0,64] Ereignisse pro Patientenjahr im Kontrollarm.

Bei der Analyse aus dem finalen CSR ergab sich zwischen Verum- und Kontrollarm zwar ein Unterschied bezüglich der kumulativen Inzidenz (29,1% vs. 17,6%), die Inzidenzdichte

unterschied sich jedoch nur geringfügig zwischen den Studienarmen (0,46 [0,32;0,65] vs. 0,40 [0,24;62]).

Exantheme

Das Risiko eines Exanthems war bei der letzten verblindeten Interimanalyse für Patienten im Verumarm statistisch signifikant höher als für Patienten im Kontrollarm: 15,5% der Patienten im Verumarm bekamen ein Exanthem; im Kontrollarm waren 5,6% von einem Exanthem betroffen (OR [95%-KI]: 3,11 [1,18;8,22]; p=0,022). Auch die Ergebnisse aus dem finalen CSR, die zusätzlich eine Betrachtung der Inzidenzdichte umfassen, deuten auf einen Unterschied zwischen Verum- und Kontrollarm hin (kumulative Inzidenz: 24,5% vs. 6,5%; Inzidenzdichte: 0,38 [0,25;0,55] vs. 0,14 [0,05;0,28]). Die meisten Exantheme waren mild oder moderat (Grad ≤2). Schwere Exantheme (Grad 3) traten bei vier Patienten im Verum- und einem Patienten im Kontrollarm auf. Generell waren die Exantheme in der Studie reversibel und konnten in den milden/moderaten Fällen durch eine medikamentöse Behandlung (z. B. mit Steroiden) bzw. in den schweren Fällen durch ein Aussetzen der Therapie gelöst werden [111].

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Infektionen und parasitäre Erkrankungen traten gemäß der letzten verblindeten Interimanalyse im Verumarm bei 60,9% der Patienten, im Kontrollarm bei 47,2% der Patienten auf; dieser Unterschied war statistisch signifikant (OR [95%-KI]: 1,74 [1,02;2,98]; p=0,043). Der Effekt war allerdings im Ausmaß gering bzw. lag nicht mit Sicherheit außerhalb des irrelevanten Bereichs. Es wurde ein Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation durch IGHV-Mutationsstatus gefunden (p=0,193). Bei Patienten mit IGHV-Mutation war der Unterschied zwischen den Studienarmen potenziell größer als bei Patienten ohne IGHV-Mutation (jedoch war er in keiner der beiden Subgruppen signifikant). Bei der Analyse aus dem finalen CSR war die Inzidenz der Infektionen und parasitären Erkrankungen weiterhin im Verumarm insgesamt höher als im Kontrollarm als im Kontrollarm (2,30 [1,31;4,04]).

Inzidenzdichten sind für diesen Endpunkt nicht verfügbar. Bei der Bewertung der berichteten Prozentangaben ist zu berücksichtigen, dass – insbesondere bei der bei der Analyse aus dem finalen CSR – für die Patienten im Verumarm eine längere Beobachtungsdauer vorlag als für die Patienten im Kontrollarm.

Schwerwiegende Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Bei schwerwiegenden Infektionen und parasitären Erkrankungen ergab sich gemäß der letzten verblindeten Interimanalyse kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (OR [95%-KI]: 1,07 [0,58;1,97]; p=0,818): 26,4% der Patienten im Verumarm und 25,0% der Patienten im Kontrollarm berichteten ein entsprechendes unerwünschtes Ereignis. Dieses Ergebnis wird auch durch die Analyse aus dem finalen CSR bestätigt (OR [95%-KI]: 1,41 [0,78;2,57]).

Pneumonitis

An einer Pneumonitis erkrankten gemäß der letzten verblindeten Interimanalyse im Verumarm 5,5% der Patienten und im Kontrollarm 0,9% der Patienten. Der Unterschied

zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (Peto-OR: 4,27 [0,95;19,16]; p=0,059). Bis zur Analyse für den finalen CSR änderten sich die Inzidenzen nicht. Die zusätzlich berechnete Inzidenzdichte [95%-KI] der Pneumonitis belief sich bei dieser Analyse auf 0,07 [0,03;0,15] Ereignisse pro Patientenjahr im Verumarm und 0,02 [0,00;0,10] im Kontrollarm.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

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

4.3.2.1.1.1 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 4-103: 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**
GS-US-312-0115	ja*	ja	laufend	Dauer: Juni 2012 - Dezember 2017 Datenschnitte: Erste Interimanalyse 15. Juni 2015	Idelalisib + Bendamustin/Rituximab vs. Placebo + Bendamustin/Rituximab
GS-US-312-0116	ja	ja	abgeschlossen	Dauer: April 2012 - Oktober 2013 Datenschnitte: Erste Interimanalyse: 30. August 2013 Zweite Interimanalyse: 9. Oktober 2013 Letzte Beobachtung des letzten Patienten: 20. April 2014	Idelalisib + Rituximab vs. Placebo + Rituximab
GS-US-312-0117 (zunächst doppelt-verblindete und später offene Extensionsstudie der Studie GS-US-312-0116)	ja	ja	laufend	Dauer: Oktober 2012 - Dezember 2016 Datenschnitte: Erste Interimanalyse: 2. Dezember 2014 Zweite Interimanalyse: 18. September 2015	300 mg (Extensionsmedikation) BID Idelalisib vs. 150 mg BID Idelalisib
GS-US-312-0119	ja*	ja	laufend	Dauer: Dezember 2012 - April 2015 Datenschnitte: Erste Interimanalyse: 15. Januar 2015 Zweite Interimanalyse: 1. September 2015	Idelalisib + Ofatumumab vs. Ofatumumab

GS-US-312-0123	nein	ja	abgebrochen	Dauer: Februar 2014 - März 2016	Idelalisib + Bendamustin/Rituximab vs. Placebo + Bendamustin/Rituximab
GS-US-339-0103	nein	ja	abgebrochen	Dauer: Juni 2013 - März 2016	Idelalisib + Entospletinib
Abkürzungen: BID: zweimal täglich * Bei den aufgeführten Studien handelt es sich um eine Zulassungsstudien für geplante Erweiterungen des Anwendungsgebietes.					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-103 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.

In Tabelle 4-103 sind die RCT des pharmazeutischen Unternehmers mit dem zu bewertenden Arzneimittel dargestellt, die für einen eventuellen indirekten Vergleich verwendet werden können. Die Angaben der Tabelle 4-103 bilden den Informationsstand vom 18. März 2016 ab. In der nachfolgenden Tabelle 4-104 sind die RCT aufgeführt, die nicht für die Nutzenbewertung berücksichtigt wurden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-103 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-104: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
GS-US-312-0115	Laufende Studie. Derzeit liegen weder ein vollständiger Studienbericht noch eine Vollpublikation zu dieser Studie vor.*
GS-US-312-0119	Laufende Studie. Es liegen Studienergebnisse für die Kombinationstherapie Idelalisib+Ofatumumab vor. Die Studie wurde für eine geplante Zulassungserweiterung eingereicht und soll bei einer zukünftigen Nutzenbewertung herangezogen werden.
GS-US-312-0123	Laufende Studie. Es liegen noch keine Ergebnisse vor. Idelalisib wird in naiven Patienten untersucht.
GS-US-339-0103	Laufende Studie. Es liegen keine Ergebnisse vor. Idelalisib wird in Kombination mit Entospletinib untersucht.
* Die Studie wurde in Folge einer Interimanalyse mit signifikanten Wirksamkeitsergebnissen vorzeitig entblindet (siehe Pressemitteilung vom 16. November 2015 [85]). Erste Ergebnisse zu dieser Studie wurden im Rahmen des 57th American Society of Hematology Annual Meeting präsentiert [86]. Die Einreichung eines ergänzenden Zulassungsantrages ist im Frühjahr 2016 geplant [87].	

4.3.2.1.1.2 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 29: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Relevante klinische Studien aus der bibliographischen Literaturrecherche für mögliche indirekte Vergleiche über den Brückenkomparator Rituximab in Teilpopulation 1b

Die bibliografische Literaturrecherche zur ZVT BSC oder Ibrutinib für einen möglichen indirekten Vergleich über den Brückenkomparator Rituximab in der Population der

erwachsenen Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie *nicht* angezeigt ist (Teilpopulation 1b), wurde am 17. und 18. März 2016 durchgeführt. Die Suche erzielte insgesamt 1.027 Treffer. Nach Ausschluss der Duplikate wurden die verbleibenden 840 Treffer auf Grundlage von Titel und Abstract nach den in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-6) definierten Ein- und Ausschlusskriterien überprüft. Abbildung 30 zeigt das Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche für die Suche nach der ZVT BSC oder Ibrutinib für einen möglichen indirekten Vergleich über den Brückenkomparator Rituximab in der Teilpopulation 1b.

Abbildung 30: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit der ZVT BSC oder Ibrutinib über den Brückenkomparator Rituximab in der Teilpopulation 1b für einen indirekten Vergleich

Die Recherche lieferte keine geeigneten Publikationen für einen möglichen indirekten Vergleich zur ZVT BSC oder Ibrutinib über den Brückenkomparator Rituximab in der Teilpopulation der Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie *nicht* angezeigt ist. Alle im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Publikationen wurden als nicht relevant erachtet und sind in Anhang 4C dargestellt.

4.3.2.1.1.3 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 4-8) 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 4-105: 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)**
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Die Recherche lieferte keine geeigneten Studien für einen möglichen indirekten Vergleich zur ZVT BSC oder Ibrutinib über den Brückenkomparator Rituximab in der Teilpopulation der Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie *nicht* angezeigt ist.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-10 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben der Tabelle 4-105 bilden den Informationsstand vom 17. und 18. März 2016 ab.

4.3.2.1.1.4 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 Zwischenzeilen-überschriften 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 4-106: 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						

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.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

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 4-107: 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

Nicht zutreffend.

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 4-108: 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.		

Nicht zutreffend.

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-109: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	**Operationalisierung**
<Studie 1>	

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.

Nicht zutreffend.

Tabelle 4-110: 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 4-111: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)**
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

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

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

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

Nicht zutreffend.

Tabelle 4-112: 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 4-113: 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.

Nicht zutreffend.

Tabelle 4-114: 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*

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

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien, 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 Studien, 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 Studien, 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 Studien, 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 4-115: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Studie	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
101-02	nein	ja	abgeschlossen	Dauer: Juli 2008 - Dezember 2011 Datenschnitte: Finaler CSR: 18. Juni 2013	verschiedene Dosierungen von Idelalisib
101-07	nein	ja	abgeschlossen	Dauer: März 2010 - April 2015	Idelalisib + Rituximab vs. Idelalisib + Rituximab + Bendamustin vs. Idelalisib + Bendamustin vs. Idelalisib + Ofatumumab vs. Idelalisib + Fludarabin vs. Idelalisib + Everolimus vs. Idelalisib + Bortezomib vs. Idelalisib + Chlorambucil vs. Idelalisib + Rituximab + Chlorambucil vs. Idelalisib + Lenalidomid + Rituximab
101-08	ja	ja	laufend	Dauer: September 2010 - Juli 2017 Datenschnitte: Erste Interimanalyse: 22. März 2013 (Kohorte 1) Zweite Interimanalyse: 22. September 2014 (Kohorte 2) Dritte Interimanalyse: 4. August 2015 (Kohorte 2)	Idelalisib + Rituximab
101-99	ja	ja	laufend	Dauer: März 2010 -	Idelalisib

Studie	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
				März 2017 Datenschnitte: Erste Interimanalyse: 22. März 2013 Zweite Interimanalyse: 1. August 2014 Dritte Interimanalyse: 1. September 2015	
GS-US-312-0133	nein	ja	abgebrochen	Dauer: August 2014 - März 2016	Idelalisib + Rituximab
GS-US-313-1380	nein	ja	laufend	Dauer: Oktober 2014 - August 2016	Idelalisib
GS-US-312-1325	nein	ja	laufend	nicht angegeben	Idelalisib + Rituximab

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-115 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.

Die Angaben der Tabelle 4-115 haben den Stand vom 18. März 2016. Es sind sowohl Studien dargestellt, die die Teilpopulation 1a (erwachsene Patienten mit r/r CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist) und Teilpopulation 1b (erwachsene Patienten mit r/r CLL, für die eine Chemotherapie *nicht* angezeigt ist) enthalten, als auch Studien mit der Teilpopulation 2 (erwachsene, therapienaive CLL-Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind).

Studien, in denen Patienten der Teilpopulation 2 eingeschlossenen sind, sind in Tabelle 4-8 dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-115 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-116: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
101-02	Idelalisib wird als Monotherapie verwendet.
101-07	Studie enthält keine therapienaiven Patienten mit Hochrisikomutation (17p-Deletion/TP53-Mutation)
101-99*	Long-Term Follow-Up-Studie für Patienten, die in anderen Studien mit Idelalisib behandelt wurden und diese bereits abgeschlossen haben
GS-US-312-0133	Laufend. Noch keine Datenauswertungen.
GS-US-313-1380	Laufend. Noch keine Datenauswertungen.
GS-US-312-1325	Laufend. Noch keine Datenauswertungen.
* Follow-Up Informationen dieser Studie werden bei einzelnen Endpunkten dargestellt.	

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 31: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach nicht randomisierten, Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Relevante klinische Studien aus der bibliographischen Literaturrecherche in Teilpopulation 2

Im Folgenden werden die Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche nach nicht randomisierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Idelalisib in Kombination mit

Rituximab für die Population der erwachsenen Patienten mit CLL in Erstlinientherapie bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind, dargestellt. Die bibliografische Literaturrecherche vom 17. und 18. März 2016erzielte insgesamt778 Treffer (ohne Duplikate), die zunächst auf Grundlage von Titel und Abstract nach den in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien überprüft wurden (Tabelle 4-4 und Tabelle 4-5). Abbildung 32 zeigt das zugehörige Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche für die Population der erwachsenen, therapienaiven Patienten mit CLL bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind.

Abbildung 32: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für das Anwendungsgebiet 2, der therapienaiven CLL-

Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind

Für das Anwendungsgebiet 2, der therapienaiven CLL-Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind, konnte anhand der bibliographischen Literaturrecherche eine relevante Studienpublikation identifiziert werden [88].

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 4-8) 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 4-117: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern

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)**
101-08	clinicaltrials.gov [112], ICTRP [113]	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 4-10 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche nach relevanten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Idelalisib in den Studienregistern für das Anwendungsgebiet 2 wurde am 15. und 16. März 2016 durchgeführt. Es wurde eine Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel Idelalisib in dem

Anwendungsgebiet 2 der therapienaiven CLL-Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind, identifiziert.

4.3.2.3.1.4 Resultierender Studienpool

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 Zwischenzeilen-überschriften 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 4-118: Studienpool

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])**
Anwendungsgebiet 2						
101-08 (Teil-popula-tion 2	ja	ja	nein	ja [114]	ja [112, 113]	ja [88]

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.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

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 4-119: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studiendesign**	**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**
Studie 101-08	Einarmige, offene Phase-2-Studie mit 2 Kohorten	ältere Patienten ≥65 Jahre; therapienaive CLL oder therapienaive SLL; CLL-Patienten: Binet-Stadium C, Rai-Stadium III/IV oder aktive Erkrankung; WHO-Performance-Status ≤2.	Kohorte 1: Idelalisib + Rituximab (n=64) Kohorte 2: Idelalisib mono (n=41)	48 Wochen oder bis zum Auftreten von Kriterien für einen vorzeitigen Abbruch (z. B. Progress, Auftreten von Toxizität), danach Teilnahme an der Extensionsstudie 101-99 möglich (nur Patienten aus Kohorte 1)	Ort: 5 Zentren in den USA Zeitraum: Beginn des Screenings: 28. September 2010 Studie noch nicht beendet (Letzte Patienten-observation in Kohorte 1: 22. März 2013)	Primärer Endpunkt: Gesamtansprechen Weitere patientenrelevante Endpunkte: Gesamtüberleben, Progressionsfreies Überleben, Zeit bis zum Ansprechen, Dauer des Ansprechens, Größe der Lymphadeno-pathien und extranodalen Lymphome (LNR, SPD), B-Symptome, Unerwünschte Ereignisse

WHO: World Health Organization; mTOR: mammalian Target of Rapamycin; CLL: chronische lymphatische Leukämie; SLL: Kleinzelliges Lymphozytisches Lymphom; SPD: Summe der Produkte der längsten wechselseitig senkrechten Durchmesser; LNR: Lymph node response rate

Tabelle 4-120: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Intervention
101-08	**Studienmedikation** Kohorte 1: Idelalisib oral 150 mg BID täglich für 48 Wochen + Rituximab intravenös 375 mg/m^2, insgesamt acht Dosen Mögliche Idelalisib-Dosisreduktion auf 100 mg BID oder 75 mg BID bei Auftreten hämatologischer Toxizität von Grad ≥4 oder nicht-hämatologischer Toxizität von CTCAE-Grad ≥3. Kohorte 2: Idelalisib Monotherapie oral 150 mg BID Mögliche Idelalisib-Dosisreduktion auf 100 mg BID bei auftretender Toxizität. **Behandlungsdauer** 48 Wochen oder bis zum Auftreten von Kriterien für einen vorzeitigen Abbruch (z. B. Progress, Auftreten relevanter Toxizität), danach Teilnahme an der Extensionsstudie 101-99 möglich (nur Patienten aus Kohorte 1)
BID: zweimal täglich	

Darstellung der Studie 101-08 im Dossier

Die Studienpopulation der Studie 101-08 umfasste therapienaive Patienten mit CLL und kleinzelligem lymphozytischem Lymphom (SLL). Ein Teil der Patienten wies ein hohes genetisches Risikoprofil auf (17p-Deletion und/oder TP53-Mutation). Die Patienten in Kohorte 1 erhielten Idelalisib in Kombination mit Rituximab; die Patienten in Kohorte 2 wurden mit Idelalisib als Monotherapie behandelt. Idelalisib ist in der CLL jedoch nur in Kombination mit Rituximab zugelassen; darüber hinaus sind für Fragestellung 2 ausschließlich therapienaive Patienten mit einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation relevant. In der nachfolgenden Darstellung der Studienergebnisse wurden nur die Patienten berücksichtigt, die diese Kriterien erfüllten. Bei diesen Patienten handelte es sich um die CLL-Patienten mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation aus Kohorte 1 der Studie.

Die Analysen wurden teilweise unter Einbeziehung von Daten, die im Rahmen der Extensionsstudie 101-99 gesammelt wurden, durchgeführt. An Studie 101-99 durften Patienten, die alle zwölf Zyklen (48 Wochen) der Studie 101-08 abgeschlossen hatten, teilnehmen, um weiterhin eine Behandlung mit Idelalisib zu erhalten. Die Dosierung von Idelalisib war für jeden Patienten identisch wie zuvor in Studie 101-08. Ein Abbruch der Extensionsstudie 101-99 war bzw. ist vorgesehen bei Patienten mit Progress, Patienten mit nicht akzeptabler Toxizität, sowie Patienten, die nach Ansicht des Prüfarztes keinen klinischen Nutzen mehr aus der Behandlung ziehen.

Daten aus Studie 101-99 stehen für die Endpunkte OS, ORR, TTR, DOR, PFS, sowie teilweise für die unerwünschten Ereignisse zur Verfügung. Die Analysen für SPD, LNR und

B-Symptome beziehen keine Informationen aus der Studie 101-99 mit ein, da die relevanten Daten in der Studie 101-99 nicht gesammelt wurden.

Tabelle 4-121: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Fragestellung 2: Therapienaive Hochrisiko-Patienten	
Studie 101-08 (Teilpopulation der CLL-Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind) [a]	**N=9**
Alter (Jahre)	
Mittelwert (STD)	73 (7,4)
Geschlecht, n (%)	
männlich	5 (55,6%)
weiblich	4 (44,4%)
Ethnizität, n (%)	
weiß	9 (100%)
nicht weiß	0 (0,0%)
IGHV-Mutation, n (%)	
ja	3 (33,3%)
nein	4 (44,4%)
unbekannt	2 (22,2%)
Splenomegalie	
n (%)	3 (33,3%)
Hepatomegalie	
n (%)	0
WHO-Performance-Status, n (%)	
0 (=asymptomatisch)	2 (22,2%)
1 (=symptomatisch, jedoch vollständig ambulant)	7 (77,8%)
2 (=bettlägerig, jedoch <50% der Zeit ans Bett gebunden)	0 (0,0%)
Binet-Stadium	
A	3 (33,3%)
B	1 (11,1%)
C	5 (55,6%)
fehlend	0
Zeit seit der Diagnose (Jahre)	
Mittelwert (STD)	2,1 (2,10)

STD: Standardabweichung; IGHV: Immunoglobulin Heavy Chain Variable Region Gene; WHO: World Health Organization

a: Es werden nur die Hochrisiko-Patienten (17p-Deletion und/oder TP53-Mutation) mit CLL berücksichtigt

Tabelle 4-122: Disposition der Patienten – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Fragestellung 2: Therapienaive Hochrisiko-Patienten	
Studie 101-08 (Teilpopulation der CLL-Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind) [a]	
Patientenstatus [b], n (%)	N=9
Studienabbrüche während der Studie 101-08	3 (33,3%)
Wegen UE	3 (33,3%)
Patientenentscheidung	0
Prüfarztentscheidung	0
Progression	0
Tod	0
Andere Gründe	0
Eintritt in die Extensionsstudie 101-99 [c]	6 (66,7%)
Weiterhin in Behandlung	4 (44,4%)
Studie 101-99 abgebrochen	2 (22,2%)
Wegen UE	1 (11,1%)
Patientenentscheidung	0
Prüfarztentscheidung	1 (11,1%)
Progression	0
Tod	0
Andere Gründe	0

UE: Unerwünschtes Ereignis
a: Es werden nur die Hochrisiko-Patienten (17p-Deletion und/oder TP53-Mutation) aus Kohorte 1 mit CLL berücksichtigt
b: Stand: 1. September 2015
c: An Studie 101-99 durften Patienten, die alle zwölf Zyklen (48 Wochen) der Studie 101-08 abgeschlossen hatten, teilnehmen, um weiterhin eine Behandlung mit Idelalisib zu erhalten. In dieser Studie wurden Daten zur Langzeitbeobachtung der Patienten gesammelt.

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.

Studie 101-08

Studiendesign und –Durchführung

Bei der Studie 101-08 handelt es sich um eine einarmige, offene Phase-2-Studie mit zwei Kohorten, die sequentiell zur Studie hinzugefügt wurden. Die Studienpopulation umfasste ältere Patienten (≥65 Jahre) mit therapienaiver CLL oder SLL. In Kohorte 1 erhielten Patienten Idelalisib in Kombination mit Rituximab. Den Patienten in Kohorte 2 wurde bzw. wird Idelalisib als Monotherapie verabreicht (vgl. Tabelle 4-120). Da Idelalisib für CLL-Patienten nicht als Monotherapie zugelassen ist, sind nur die Patienten in Kohorte 1 für die vorliegende Nutzenbewertung von Interesse. Die Behandlungsdauer der Patienten umfasste

zwölf Zyklen von jeweils vier Wochen; ein vorzeitiger Abbruch war bei inakzeptabler Toxizität oder beim Progress vorgesehen. Patienten aus Kohorte 1, die alle zwölf Zyklen abgeschlossen hatten, konnten auf Wunsch in die Extensionsstudie 101-99 eingeschlossen werden, um weiterhin eine Behandlung mit Idelalisib zu erhalten. Dabei erhielten die Patienten in Studie 101-99, dieselbe Dosierung Idelalisib, wie zuletzt in Studie 101-08. Die Daten der Patienten in Studie 101-99 wurden zu Zwecken der Langzeitnachbeobachtung gesammelt.

Kohorte 1 der Studie 101-08 umfasste insgesamt 64 Patienten. Darunter waren neun CLL-Patienten mit einer 17p-Deletion und/oder einer TP53-Mutation. Alle anderen Patienten aus Studie 101-08 sind nicht für die Nutzenbewertung relevant und werden daher im Folgenden nicht weiter berücksichtigt.

Die Angaben im Dossier basieren auf dem Interim CSR der Studie 101-08 vom 19. Juli 2013, welcher die Ergebnisse der Kohorte 1 berichtet, sowie auf separaten Zusatzanalysen, die speziell für die relevanten Patienten erstellt wurden (Datenschnitte: 9. September 2013 / 1. Mai 2013). Darüber hinaus liegen auch aktuelle Daten aus einer Interimanalyse der Extensionstudie 101-99 vor (Interim CSR vom 28. Januar 2016; Datenschnitt: 1. September 2015).

Studienpopulation

Unter den neun für das Dossier relevanten Patienten waren fünf Männer (55,6%) und vier Frauen (44,4%). Das durchschnittliche Alter betrug 73 Jahre. Alle Patienten waren Kaukasier. Weitere Baseline-Charakteristika sind in Tabelle 4-121 dargestellt.

Drei Patienten (33,3%) brachen Studie 101-08 vorzeitig ab, alle wegen eines unerwünschten Ereignisses. Sechs Patienten wurden nachdem sie alle Zyklen der Studie 101-08 beendet hatten, in die Extensionsstudie 101-99 eingeschlossen. Davon hatten bis zur aktuellen Interimanalyse (Datenschnitt: 1. September 2015) zwei Patienten die Studie abgebrochen, vier Patienten befanden sich weiterhin unter Behandlung mit Idelalisib.

Übertragbarbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die vorstehend beschriebenen Baseline-Charakteristika der Patienten in der Studie 101-08 decken sich annähernd mit Daten aus dem deutschen Versorgungskontext [8, 106].

Die in der Studie verwendeten Tests und diagnostischen Verfahren zur Beurteilung des Therapieansprechens waren unter anderem körperliche Untersuchungen, Laboruntersuchungen zur Therapieüberwachung und Komplikationskontrolle, radiologische Therapiebewertungen (CT und der MRT) sowie die Überwachung von Nebenwirkungen. Die Leitlinie empfiehlt eine Kontrolle initial pathologischer Befunde, soweit zur Entscheidungsfindung erforderlich [8]. Somit entsprechen die im Rahmen der Studie durchgeführten Untersuchungen zur Bewertung des Therapieansprechens den geforderten Untersuchungen zur Verlaufskontrolle und sprechen für eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

4.3.2.3.2.2 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 4-123: 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			
101-08	NA [a]	NA [a]	NA [a]	NA [a]	ja	ja	NA [b]

NA: Not applicable (Nicht zutreffend)
a: einarmige Studie
b: Bewertung ist nur für randomisierte Studien vorzunehmen

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie 101-08 ist eine einarmige Studie ohne Randomisierung. Für nicht randomisierte Studien ist grundsätzlich ein hohes Verzerrungspotenzial anzunehmen. Sonstige verzerrende Aspekte oder Hinweise auf ergebnisunabhängige Berichterstattung liegen nicht vor.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Tabelle 4-124: Übersicht der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie 101-08 (Teilpopulation der CLL-Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind)		
Endpunkt	**Interimanalyse der Studie 101-08 (z. T. unter Einbeziehung von Daten aus der Extensionsstudie)** [a]	**Aktuelle Interimanalyse der Extensionsstudie** [b]
Gesamtüberleben (OS)	✓	✓
Gesamtansprechrate (ORR)	✓	
Zeit bis zum Ansprechen (TTR)	✓	
Dauer des Ansprechens (DOR)	✓	✓
Progressionsfreies Überleben (PFS)	✓	✓
Lymph Node Response Rate (LNR)	✓	
Lymphadenopathien und extranodale Lymphome als stetiges Merkmal (SPD)	✓	
B-Symptome	✓	
Unerwünschte Ereignisse (UE) [c]	✓	

a: Basierend auf Daten der Studie 101-08 z. T. unter Einbeziehung relevanter Daten aus der Extensionsstudie 101-99 (Datenschnitt: 9. September 2013 für alle Endpunkte außer LNR, SPD, B-Symptome und nichtschwerwiegende Ereignisse, die jeweils in der Extensionsstudie nicht mehr erhoben werden und deren Erfassung bereits am 1. Mai 2013 beendet wurde).

b: Basierend auf dem aktuellen Interimbericht der Extensionsstudie 101-99 (CSR vom 28. Januar 2016; Datenschnitt: 1. September 2015)

c: Umfasst die Endpunkte Unerwünschte Ereignisse (gesamt), Unterwünschte Ereignisse von CTCAE-Grad ≥3, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten.

4.3.2.3.3.1 Gesamtüberleben (OS) – 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 4-125: Operationalisierung des Endpunkts OS - weitere Untersuchungen

Studie	**Operationalisierung**
101-08	OS ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod innerhalb der Studie, unabhängig von der Todesursache. Es wurden auch relevante Daten aus der Extensionsstudie 101-99 einbezogen. Daten von überlebenden Patienten wurden ab dem Zeitpunkt zensiert, zu dem ihr Überleben zum letzten Mal bestätigt worden 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.

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

Tabelle 4-126: Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunkts OS in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunktherheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
101-08	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch

Studie 101-08 ist eine nicht kontrollierte Studie. Aufgrund des Fehlens eines Kontrollarms ist bei Studien dieses Designs generell von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen. Allerdings zählt das OS aufgrund seiner eindeutigen und klaren Bestimmbarkeit zu den sogenannten „harten“ klinischen Endpunkten, da es verlässlich und unabhängig von subjektiven Einschätzungen durch Patienten oder anderen Beurteilern erhoben werden kann. Das führt zu der Einschätzung, dass die Aussagesicherheit der Ergebnisse zum OS geeignet ist, um die Ergebnisse im Kontext der Erkrankung und anderer Therapieoptionen einzuordnen.

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 4-127: Ergebnisse zum Endpunkt OS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Fragestellung 2: Therapienaive Hochrisiko-Patienten	
Studie 101-08 (Teilpopulation der CLL-Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind)	
Interimanalyse der Studie 101-08 [a]	N=9
Zahl der verstorbenen Patienten	0
Zahl der zensierten Patienten	9 (100%)
zensiert ab dem Datenschnitt	4 (44,4%)
vorzeitiger Abbruch von Studie 101-08 / keine Teilnahme an Studie 101-99	3 (33,3%)
Abbruch der Studie 101-99	2 (22,2%)
Aktuelle Interimanalyse der Extensionsstudie [b]	N=9
Zahl der verstorbenen Patienten	0
Zahl der zensierten Patienten	9 (100%)
zensiert ab dem Datenschnitt	4 (44,4%)
vorzeitiger Abbruch von Studie 101-08 / keine Teilnahme an Studie 101-99	3 (33,3%)
Abbruch der Studie 101-99	2 (22,2%)
N: Zahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten; OS: Gesamtüberleben; NR: nicht erreicht; KI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; Q1: 25%-Perzentil; Q3: 75%-Perzentil a: Unter Einbeziehung relevanter Daten aus der Extensionsstudie 101-99 (Datenschnitt: 9. September 2013) b: Basierend auf dem aktuellen Interim CSR der Studie 101-99 (Datenschnitt: 1. September 2015)	

In Studie 101-08 wurde das mediane OS nicht erreicht; kein Patient verstarb. Aus diesem Grund wird auf die Darstellung einer Kaplan-Meier-Kurve verzichtet. Vier Patienten befanden sich bei der aktuellen Interimanalyse der Extensionsstudie 101-99 weiterhin unter Behandlung mit Idelalisib. Somit werden sie seit über drei Jahren erfolgreich mit Idelalisib therapiert (Beginn der Behandlung des letzten Patienten in Kohorte 1 war am 17. April 2012).

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

4.3.2.3.3.2 Gesamtansprechrate (ORR) – 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 4-128: Operationalisierung des Endpunkts ORR - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
101-08	Die ORR ist definiert als der Anteil der Patienten mit einem bestätigten vollständigen oder partiellen Ansprechen während der Behandlung mit Idelalisib. Bei Patienten, die nach Abschluss der Studie 101-08 an der Extensionsstudie 101-99 teilnahmen, wurden auch relevante Daten aus dieser Studie miteinbezogen. Die Bewertung des Ansprechens erfolgte anhand der Standardkriterien für CLL [57].

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.

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

Tabelle 4-129: Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunkts ORR in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
101-08	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch

Studie 101-08 ist eine nicht kontrollierte Studie. Aufgrund des Fehlens eines Kontrollarms ist bei Studien dieses Designs generell von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen. Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial für das ORR ist daher jeweils als hoch anzunehmen. Gleichwohl ist anzumerken, dass die Erhebung und Bewertung des Ansprechens anhand standardisierter und in der CLL etablierter Kriterien erfolgte [57].

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 4-130: Ergebnisse zum Endpunkt ORR aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Fragestellung 2: Therapienaive Hochrisiko-Patienten	
Studie 101-08 (Teilpopulation der CLL-Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind)	
Interimanalyse der Studie 101-08 [a]	N=9
Ansprechen, n (%)	
komplettes Ansprechen (CR)	3 (33,3%)
partielles Ansprechen (PR)	6 (66,7%)
stabile Erkrankung (SD)	0
Progression (PD)	0
nicht bewertbar	0
Gesamtansprechrate (%) [95%-KI]	100 [64,4;100]

N: Zahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten; ORR: Gesamtansprechrate; KI: Konfidenzintervall; CR: komplettes Ansprechen; PR: partielles Ansprechen; SD: stabile Erkrankung; PD: Progression der Erkrankung

a: Unter Einbeziehung relevanter Daten aus der Extensionsstudie 101-99 (Datenschnitt: 9. September 2013)

In der Studie 101-08 zeigten alle neun Patienten (100%) ein Ansprechen, wobei drei Patienten (33,3%) ein komplettes Ansprechen erreichten. Dieses Ergebnis stellt nach Ansicht der EMA eine signifikante Verbesserung in den Behandlungsoptionen dieser Patienten dar.

4.3.2.3.3.3 Zeit bis zum Ansprechen (TTR) – 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 4-131: Operationalisierung des Endpunkts TTR - weitere Untersuchungen

Studie	**Operationalisierung**
101-08	TTR ist definiert als die Zeit von der ersten Behandlung mit Idelalisib bis zum ersten partiellen Ansprechen (PR) oder kompletten Ansprechen (CR). Die Bewertung des Ansprechens erfolgte anhand der Standardkriterien für CLL [57]. Bei Patienten, die nach Abschluss der Studie 101-08 an der Extensionsstudie 101-99 teilnahmen, wurden auch relevante Daten aus dieser Studie miteinbezogen. Die Analyse erfolgte anhand deskriptiver Statistiken.

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.

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

Tabelle 4-132: Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunkts TTR in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
101-08	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch

Studie 101-08 ist eine nicht kontrollierte Studie. Aufgrund des Fehlens eines Kontrollarms ist bei Studien dieses Designs generell von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen. Das Verzerrungspotenzial für die TTR ist jeweils als hoch anzunehmen. Gleichwohl ist anzumerken, dass die Erhebung und Bewertung des Ansprechens anhand standardisierter Kriterien, die in der Indikation CLL etabliert sind [57], erfolgte.

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 4-133: Ergebnisse zum Endpunkt TTR aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Fragestellung 2: Therapienaive Hochrisiko-Patienten	
Studie 101-08 (Teilpopulation der CLL-Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind)	
Interimanalyse der Studie 101-08 [a]	N=9
Dauer des Ansprechens (Monate)	
Median	1,9
Q1; Q3	1,9; 1,9
N: Zahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten; TTR: Zeit bis zum Ansprechen; KI: Konfidenzintervall; NR: nicht erreicht; Q1: 25%-Perzentil; Q3: 75%-Perzentil a: Unter Einbeziehung relevanter Daten aus der Extensionsstudie 101-99 (Datenschnitt: 9. September 2013)	

In Studie 101-08 erreichten die Patienten, die ein objektives Ansprechen zeigten, dieses im Median nach 1,9 Monaten. Abbildung 33 zeigt eine grafische Darstellung der TTR für diese Patienten.

Abbildung 33: Fragestellung 2 - Grafische Darstellung der TTR in Studie 101-08 (Datenschnitt: 9. September 2013)

4.3.2.3.3.4 Dauer des Ansprechens (DOR) – 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 4-134: Operationalisierung des Endpunkts DOR - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
101-08	DOR ist definiert als die Zeit von der ersten Dokumentation eines Ansprechens (CR oder PR) bis zum Progress oder bis zum Tod, unabhängig von der Todesursache. Die Bewertung des Ansprechens erfolgte anhand der Standardkriterien für CLL [57]. Daten von überlebenden Patienten ohne Progress wurden ab dem spätesten Zeitpunkt, zu dem ein PFS zuletzt dokumentiert wurde, zensiert. Daten von überlebenden Patienten, die eine andere gegen den Tumor gerichtete Therapie (nicht die Studienmedikation) begannen, wurden ab dem Zeitpunkt vor dem Beginn der anderen Therapie zensiert, zu dem zuletzt ein PFS dokumentiert wurde. Daten von Patienten, die unmittelbar vor einem Progress oder ihrem Tod ≥2 aufeinanderfolgenden Tumoruntersuchungen verpassten, wurden ab dem Zeitpunkt zensiert, zu dem zuletzt ein PFS dokumentiert wurde. Bei Patienten, die nach Abschluss der Studie 101-08 an der Extensionsstudie 101-99 teilnahmen, wurden auch relevante Daten aus dieser Studie miteinbezogen.

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.

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

Tabelle 4-135: Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunkts DOR in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
101-08	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch

Studie 101-08 ist eine nicht kontrollierte Studie. Aufgrund des Fehlens eines Kontrollarms ist bei Studien dieses Designs generell von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen. Das Verzerrungspotenzial für die DOR ist als hoch anzunehmen. Gleichwohl ist anzumerken, dass die Erhebung und Bewertung von Ansprechen und Progressen anhand standardisierter Kriterien, die in der Indikation CLL etabliert sind [57], erfolgte.

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 4-136: Ergebnisse zum Endpunkt DOR aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Fragestellung 2: Therapienaive Hochrisiko-Patienten	
Studie 101-08 (Teilpopulation der CLL-Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind)	
Interimanalyse der Studie 101-08 [a]	N=9
Anzahl der Patienten mit Ereignis	0
Progression	0
Tod	0
Zahl der zensierten Patienten	9 (100%)
zensiert ab dem Datenschnitt	4 (44,4%)
vorzeitiger Abbruch der Studie 101-08	3 (33,3%)
vorzeitiger Abbruch der Extensionsstudie 101-99	2 (22,2%)
Aktuelle Interimanalyse [b]	N=9
Anzahl der Patienten mit Ereignis	0
Progression	0
Tod	0
Zahl der zensierten Patienten	9 (100%)
zensiert ab dem Datenschnitt	4 (44,4%)
vorzeitiger Abbruch der Studie 101-08	3 (33,3%)
vorzeitiger Abbruch der Extensionsstudie 101-99	2 (22,2%)

DOR: Dauer des Ansprechens; N: Zahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten; NR: nicht erreicht; KI: Konfidenzintervall; Q1: 25%-Perzentil

a: Unter Einbeziehung relevanter Daten aus der Extensionsstudie 101-99 (Datenschnitt: 9. September 2013)

b: Basierend auf dem aktuellen Interim CSR der Studie 101-99 (Datenschnitt: 1. September 2015)

Von den neun Patienten in Studie 101-08 zeigten alle Patienten ein Ansprechen; es gab keine Progresse. Aus diesem Grund wird auf die Darstellung einer Kaplan-Meier-Kurve verzichtet. Die mediane DOR nicht wurde erreicht. Bei der aktuellen Interimanalyse der Studie 101-99 dauerte das Ansprechen der vier Patienten, die sich noch unter Behandlung mit Idelalisib befanden, weiterhin an.

4.3.2.3.3.5 Progressionsfreies Überleben (PFS) – 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 4-137: Operationalisierung des Endpunkts PFS - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
101-08	Das PFS ist definiert als die Zeit von der ersten Behandlung mit Idelalisib bis zum früheren der beiden Ereignisse: Progress oder Tod (unabhängig von der Todesursache). Die Bewertung von Progressionen erfolgte im Rahmen der Bewertung des Ansprechens anhand der Standardkriterien für CLL [57]. Daten von überlebenden Patienten ohne Progress wurden ab dem spätesten Zeitpunkt, zu dem ein PFS zuletzt dokumentiert wurde, zensiert. Daten von überlebenden Patienten, die eine andere gegen den Tumor gerichtete Therapie (nicht die Studienmedikation) begannen, wurden ab dem Zeitpunkt vor dem Beginn der anderen Therapie zensiert, zu dem zuletzt ein PFS dokumentiert wurde. Daten von Patienten, die unmittelbar vor einer Progression oder ihrem Tod ≥2 aufeinanderfolgenden Tumoruntersuchungen verpassten, wurden ab dem Zeitpunkt zensiert, zu dem zuletzt ein PFS dokumentiert wurde. Bei Patienten, die nach Abschluss der Studie 101-08 an der Extensionsstudie 101-99 teilnahmen, wurden auch relevante Daten aus dieser Studie miteinbezogen.

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.

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

Tabelle 4-138: Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunkts PFS in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
101-08	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch

Studie 101-08 ist eine nicht kontrollierte Studie. Aufgrund des Fehlens eines Kontrollarms ist bei Studien dieses Designs generell von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen. Das Verzerrungspotenzial für das PFS ist daher jeweils als hoch anzunehmen. Gleichwohl ist anzumerken, dass die Erhebung und Bewertung von Progressen anhand standardisierter Kriterien, die in der Indikation CLL etabliert sind [57], erfolgte.

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 4-139: Ergebnisse zum Endpunkt PFS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Fragestellung 2: Therapienaive Hochrisiko-Patienten	
Studie 101-08 (Teilpopulation der CLL-Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind)	
Interimanalyse der Studie 101-08 [a]	N=9
Zahl der Patienten mit Ereignis	0
Progression	0
Tod	0
Zahl der zensierten Patienten	9 (100%)
zensiert ab dem Datenschnitt	4 (44,4%)
vorzeitiger Abbruch der Studie 101-08	3 (33,3%)
vorzeitiger Abbruch der Extensionsstudie 101-99	2 (22,2%)
Aktuelle Interimanalyse [b]	N=9
Zahl der Patienten mit Ereignis	0
Progression	0
Tod	0
Zahl der zensierten Patienten	9 (100%)
zensiert ab dem Datenschnitt	4 (44,4%)
vorzeitiger Abbruch der Studie 101-08	3 (33,3%)
vorzeitiger Abbruch der Extensionsstudie 101-99	2 (22,2%)

N: Zahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten; PFS: progressionsfreies Überleben; NR: nicht erreicht; KI: Konfidenzintervall; Q1: 25%-Perzentil; Q3: 75%-Perzentil

a: Unter Einbeziehung relevanter Daten aus der Extensionsstudie 101-99 (Datenschnitt: 9. September 2013)

b: Basierend auf dem aktuellen Interim CSR der Studie 101-99 (Datenschnitt: 1. September 2015)

In der Studie 101-08 gab es keine Patienten mit einem PFS-Ereignis (Progress oder Tod). Aus diesem Grund wird auf die Darstellung einer Kaplan-Meier-Kurve für das PFS verzichtet. Das mediane PFS wurde nicht erreicht.

4.3.2.3.3.6 Lymph node response rate (LNR) – 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 4-140: Operationalisierung des Endpunkts LNR - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
101-08	Die LNR ist definiert als der Anteil der Patienten, die während der Studie eine ≥50%-ige Reduktion der SPD gegenüber Baseline erreichen. Die SPD ist ein stetiges Maß, welches verwendet wird um die Größe ausgewählter Index-Läsionen zu quantifizieren (vgl. [57]) – vereinfachend kann die SPD als Fläche der Index-Läsionen betrachtet werden. Als Index-Läsionen konnten in der vorliegenden Studie sowohl Lymphknoten als auch extranodale Lymphome gewählt werden. Neben der ITT-Analyse wird als Sensitivitätsanalyse – aus Gründen der Transparenz – auch eine Per-Protocol (PP)-Analyse dargestellt. Die PP-Analyse berücksichtigt nur Patienten deren Ansprechen auch ordentlich bewertet werden kann, d. h. Patienten mit ≥1 auswertbaren Baseline-SPD-Messung und ≥1 auswertbaren Post-Baseline-SPD-Messung. Die ITT-Analyse berücksichtigt alle Patienten, wobei Patienten ohne auswertbare Baseline-SPD-Messung und auswertbare Post-Baseline-SPD-Messung als Nichtansprecher gewertet werden. Die Analyse beruht nur auf Daten, die im Rahmen der Studie 101-08 erfasst wurden (während der Extensionsstudie 101-99 wurden Daten bezüglich der Größe der Index-Läsionen nicht gesammelt).

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.

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

Tabelle 4-141: Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunkts LNR in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
101-08	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch

Studie 101-08 ist eine nicht kontrollierte Studie. Aufgrund des Fehlens eines Kontrollarms ist bei Studien dieses Designs generell von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen. Das Verzerrungspotenzial der LNR ist daher jeweils als hoch anzunehmen.

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 4-142: Ergebnisse zum Endpunkt LNR aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Fragestellung 2: Therapienaive Hochrisiko-Patienten		
Studie 101-08 (Teilpopulation der CLL-Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind)		
Interimanalyse der Studie 101-08 [a]	N=9 (ITT-Analyse [b])	N=5 (PP-Analyse [c])
Zahl der Patienten mit ≥50%-iger Reduktion der SPD	5	5
% [95%-KI]	55,6 [21,2;86,3] [d]	100 [47,8;100]

N: Zahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten; LNR: Lymph node response rate; KI: Konfidenzintervall; ITT: Intention-to-Treat; PP: Per Protocol; SPD: Summe der Produkte der längsten wechselseitig senkrechten Durchmesser der beobachteten Lymphknoten

a: Datenschnitt: 1. Mai 2013; dieser Endpunkt wurde in der Extensionsstudie nicht mehr erfasst

b: Patienten ohne ≥1 auswertbare Baseline-SPD-Messung und ≥1 auswertbare Post-Baseline-SPD-Messung werden als Nicht-Ansprecher gezählt

c: Berücksichtigt nur Patienten mit ≥1 auswertbaren Baseline-SPD-Messung und ≥1 auswertbaren Post-Baseline-SPD-Messung

d: Eigene Berechnung (exakte Methode)

Fünf der insgesamt neun Patienten (55,6%) in Studie 101-08 zeigten eine ≥50%-ige Verringerung der Größe ihrer Index-Läsionen. Berücksichtigt man überdies, dass nur fünf Patienten bewertet werden konnten, so ergibt sich, dass ein Anteil von 100% der Patienten eine ≥50%-ige Verringerung der Größe der Index-Läsionen erreichte.

4.3.2.3.3.7 Lymphadenopathien und extranodale Lymphome als stetiges Merkmal (SPD) – 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 4-143: Operationalisierung des Endpunkts SPD - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
101-08	Die SPD ist die Summe der Produkte der längsten wechselseitig senkrechten Durchmesser der Index-Läsionen; sie stellt ein etabliertes stetiges Maß dar, welches verwendet wird, um die Größe ausgewählter Index-Läsionen zu quantifizieren (vgl. [57]) – vereinfachend kann die SPD als Fläche der Index-Läsionen betrachtet werden. Als Index-Läsionen konnten in der vorliegenden Studie sowohl Lymphknoten als auch extranodale Lymphome gewählt werden. Die Analyse basiert auf der besten prozentualen Änderung der SPD, d. h. die prozentuale Änderung von der Baseline-SPD zur niedrigsten SPD-Messung während der Studie. Die Analyse beruht nur auf Daten, die im Rahmen der Studie 101-08 erfasst wurden (während der Extensionsstudie 101-99 wurden keine Daten bezüglich der Größe der Index-Läsionen gesammelt).

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.

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

Tabelle 4-144: Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunkts SPD in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
101-08	hoch	nein	nein [a]	ja	ja	hoch
a: In dieser Analyse konnten nur Patienten mit ≥1 auswertbaren Baseline-SPD-Messung und ≥1 auswertbaren Post-Baseline-SPD-Messung berücksichtigt werden (fünf von neun Patienten in Studie 101-08).						

Studie 101-08 ist eine nicht kontrollierte Studie. Aufgrund des Fehlens eines Kontrollarms ist bei Studien dieses Designs generell von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen. Das Verzerrungspotenzial der SPD ist jeweils als hoch anzunehmen.

Darüber hinaus ist zu beachten, dass jeweils nur die Patienten mit ≥1 auswertbaren Baseline-SPD-Messung und ≥1 auswertbaren Post-Baseline-SPD-Messung bei der Analyse berücksichtigt wurden.

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 4-145: Ergebnisse zum Endpunkt SPD aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Fragestellung 2: Therapienaive Hochrisiko-Patienten	
Studie 101-08 (Teilpopulation der CLL-Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind)	
Interimanalyse der Studie 101-08 [a]	N=5 [b]
Beste %-Änderung gegenüber der Baseline	
Mittelwert (STD)	-94,7 (11,77)
Median	-100,0
Q1; Q3	-100,0; -100,0

N: Zahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten; STD: Standardabweichung; SPD: Summe der Produkte der längsten wechselseitig senkrechten Durchmesser der beobachteten Lymphknoten; Q1: 25%-Perzentil; Q3: 75%-Perzentil

a: Datenschnitt: 1. Mai 2013; dieser Endpunkt wurde in der Extensionsstudie nicht mehr erfasst

b: In dieser Analyse konnten nur Patienten mit ≥1 auswertbaren Baseline-SPD-Messung und ≥1 auswertbaren Post-Baseline-SPD-Messung berücksichtigt werden

In Studie 101-08 nahm die Größe der Index-Läsionen, gemessen anhand der Veränderung der SPD (bester Wert gegenüber Baseline-Wert), im Mittel um 94,7% ab (Median 100,0%); ein Ergebnis, das von der EMA als eine signifikante Verbesserung gewertet wird [111].

4.3.2.3.3.8 B-Symptome – 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 4-146: Operationalisierung des Endpunkts B-Symptome - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
101-08	Das Vorhandensein von B-Symptomen (Erschöpfung, extreme Erschöpfung, Gewichtsverlust ≥10% innerhalb der letzten sechs Monate, Fieber ≥38,0°C für ≥2 Wochen ohne Anzeichen einer Infektion, Nachtschweiß (ohne andere Erklärung)) wurde zu verschiedenen Zeitpunkten (Baseline, Woche 8, Woche 16, Woche 24, Woche 36, Woche 48) während der Studie dokumentiert. Für jeden Bewertungszeitpunkt wurde der Anteil der Patienten mit extremer Erschöpfung, Gewichtsverlust ≥10% innerhalb der letzten sechs Monate, Fieber ≥38,0°C für ≥2 Wochen ohne Anzeichen einer Infektion, Nachtschweiß (ohne andere Erklärung) ermittelt, sowie der Anteil der Patienten mit mindestens einem B-Symptom. Dabei wurden nur Patienten, die zu Baseline B-Symptome zeigten, miteinbezogen.

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.

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

Tabelle 4-147: Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunkts B-Symptome in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
101-08	hoch	nein	nein [a]	ja	ja	hoch
a: Es wurden nur Patienten berücksichtigt, die zu Baseline ein B-Symptom zeigten						

Studie 101-08 ist eine nicht kontrollierte Studie. Aufgrund des Fehlens eines Kontrollarms ist bei Studien dieses Designs generell von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen. Darüber hinaus liegt eine Selektion der Analysepopulation vor: Es wurden nur Patienten berücksichtigt, die zu Baseline ein B-Symptom zeigten. Das Verzerrungspotenzial der B-Symptome ist daher jeweils als hoch anzunehmen.

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 4-148: Ergebnisse zum Endpunkt B-Symptome aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Fragestellung 2: Therapienaive Hochrisiko-Patienten	
Studie 101-08 (Teilpopulation der CLL-Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind)	
Interimanalyse der Studie 101-08 [a]	N=3 [b]
Baseline	
Extreme Erschöpfung	3 (100%)
Gewichtsverlust ≥ 10% innerhalb der letzten 6 Monate	1 (33,3%)
Fieber ≥38,0°C für ≥2 Wochen ohne Anzeichen einer Infektion	0
Nachtschweiß (ohne andere Erklärung)	0
Mindestens ein B-Symptom	3 (100%)
Woche 8	
Extreme Erschöpfung	1 (33,3%)
Gewichtsverlust ≥ 10% innerhalb der letzten 6 Monate	0
Fieber ≥38,0°C für ≥2 Wochen ohne Anzeichen einer Infektion	0
Nachtschweiß (ohne andere Erklärung)	0
Mindestens ein B-Symptom	1 (33,3%)
Woche 16	
Extreme Erschöpfung	1 (33,3%)
Gewichtsverlust ≥ 10% innerhalb der letzten 6 Monate	0
Fieber ≥38,0°C für ≥2 Wochen ohne Anzeichen einer Infektion	0
Nachtschweiß (ohne andere Erklärung)	0
Mindestens ein B-Symptom	1 (33,3%)
Woche 24	
Extreme Erschöpfung	0
Gewichtsverlust ≥ 10% innerhalb der letzten 6 Monate	0
Fieber ≥38,0°C für ≥2 Wochen ohne Anzeichen einer Infektion	0
Nachtschweiß (ohne andere Erklärung)	0
Mindestens ein B-Symptom	0

Fragestellung 2: Therapienaive Hochrisiko-Patienten	
Studie 101-08 (Teilpopulation der CLL-Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind)	
Interimanalyse der Studie 101-08 [a]	N=3 [b]
Woche 36	
Extreme Erschöpfung	0
Gewichtsverlust ≥10% innerhalb der letzten 6 Monate	0
Fieber ≥38,0°C für ≥2 Wochen ohne Anzeichen einer Infektion	0
Nachtschweiß (ohne andere Erklärung)	0
Mindestens ein B-Symptom	1 (33,3%)
Woche 48	
Extreme Erschöpfung	0
Gewichtsverlust ≥10% innerhalb der letzten 6 Monate	0
Fieber ≥38,0°C für ≥2 Wochen ohne Anzeichen einer Infektion	0
Nachtschweiß (ohne andere Erklärung)	0
Mindestens ein B-Symptom	0
N: Zahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten Datenschnitt: 1. Mai 2013 a: Datenschnitt: 1. Mai 2013; dieser Endpunkt wurde in der Extensionsstudie nicht mehr erfasst b: Es wurden nur Patienten berücksichtigt, die zu Baseline ein B-Symptom zeigten	

Von den drei Patienten, die zu Beginn der Studie ein B-Symptom zeigten, berichteten während der Studie zu den verschiedenen Bewertungszeitpunkten maximal einer (33,3%) ein B-Symptom; in Woche 24 und Woche 48 allerdings keiner.

4.3.2.3.3.9 Unerwünschte Ereignisse (UE) – 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 4-149: Operationalisierung des Endpunkts UE - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
101-08	Unerwünschte Ereignisse sind unerwünschte oder unbeabsichtigte Beobachtungen (inkl. abnormaler Laborergebnisse), sowie unerwünschte oder unbeabsichtigte Symptome und Krankheiten, die bei Patienten in der Studie auftraten, unabhängig davon, ob sie kausal in Verbindung mit der Studienmedikation stehen oder nicht. Dargestellt wird die kumulative Inzidenz der folgenden unter Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse (treatment-emergent adverse eventsa): • Unerwünschte Ereignisse (gesamt) • Unerwünschte Ereignisse von CTCAE-Grad 3 oder höher • Die Bewertung der Intensität/Schwere von unerwünschten Ereignissen erfolgte anhand der standardisierten *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE), Version 4.02. • Schwerwiegende unerwünschter Ereignisse Als schwerwiegend wurden (unter Verwendung der Standard-definition) alle unerwünschten Ereignisse eingestuft, die den Tod des Patienten zur Folge hatten, die zu einer lebensbedrohlichen Situation führten, zu einem Krankenhausaufenthalt oder der Verlängerung eines Krankenhausaufenthalts führten, die eine signifikante Behinderung oder Invalidität zur Folge hatten, die eine kongenitale Anomalie oder einen Geburtsfehler nach sich zogen, oder sonstige medizinisch signifikante Ereignisse, die den Patienten gefährdeten und eine Intervention erforderten (z. B. allergische Bronchospasmen, neue Krebserkrankungen, etc.). • Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch bezüglich Idelalisib führten Bei Patienten, die nach Abschluss der Studie 101-08 an der Extensionsstudie 101-99 teilnahmen, wurden auch verfügbare Daten aus dieser Studie miteinbezogen. Es ist zu beachten, dass in Studie 101-99 nur unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad ≥3 und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesammelt wurden. Überdies wurden in der Extensionsstudie keine Laborparameter erfasst. Die Analyse erfolgte auf der Basis der ITT-Population, die alle Patienten, die mindestens eine Dosis Idelalisib erhielten, umfasst.

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.

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

Tabelle 4-150: Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunkts UE in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
101-08	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch

Studie 101-08 ist eine nicht kontrollierte Studie. Aufgrund des Fehlens eines Kontrollarms ist bei Studien dieses Designs generell von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen. Das Verzerrungspotenzial der unerwünschten Ereignisse ist daher jeweils als hoch anzunehmen.

Die Erfassung und Kategorisierung unerwünschter Ereignisse erfolgte nach GCP-Standards. Die Analyse basiert auf der ITT-Population, die alle Patienten, die mindestens eine Dosis Idelalisib erhielten, umfasst.

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 4-151: Ergebnisse zum Endpunkt UE aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Fragestellung 2: Therapienaive Hochrisiko-Patienten	
Studie 101-08 (Teilpopulation der CLL-Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind)	
Interimanalyse der Studie 101-08 [a]	N=9
Unerwünschte Ereignisse (gesamt)	9 (100%)
Unerwünschte Ereignisse von CTCAE-Grad ≥3	7 (77,7%)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	4 (44,4%)
UE, die zu einem Therapieabbruch führten	4 (44,4%)

N: Zahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten; UE: Unerwünschtes Ereignis

a: Unter Einbeziehung schwerwiegender UE aus der Extensionsstudie (Datenschnitt: 9. September 2013); nichtschwerwiegende UE wurden in der Extensionsstudie nicht mehr erfasst und beruhen daher auf einem Datenschnitt vom 1. Mai 2013

In Studie 101-08 erlitten alle Patienten ein unerwünschtes Ereignis. 77,7% der Patienten waren von einem unerwünschten Ereignis von CTCAE Grad 3 oder höher betroffen; 44,4%

waren von einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis betroffen. Bei 44,4% der Patienten führte ein unerwünschtes Ereignis zum Studienabbruch.

4.3.2.3.4 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

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

Nicht zutreffend.

Für Studie 101-08 wird aufgrund der niedrigen Fallzahl (neun Hochrisiko-Patienten) auf die Darstellung von Subgruppenanalysen verzichtet.

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.

Fragestellung 2: Erwachsene Patienten mit therapienaiver CLL mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind

Für diese Fragestellung wurden Daten von neun Patienten aus der nicht kontrollierten Studie 101-08 präsentiert, sowie entsprechende Follow-Up-Daten aus der Extensionsstudie 101-99.

Mortalität

Gesamtüberleben

In der Studie 101-08 wurde das mediane OS nicht erreicht. Keiner der Patienten verstarb. Bei der aktuellen Analyse befanden sich weiterhin vier Patienten im Rahmen der Extensionsstudie 101-99 unter Behandlung. Somit werden die Patienten seit über drei Jahren erfolgreich mit Idelalisib therapiert.

Morbidität

Gesamtansprechen

In Studie 101-08 zeigten alle neun Patienten eine Remission: Daraus ergibt sich eine ORR von 100% (95%-KI: [64,4;100]). Davon zeigten drei Patienten (33,3%) ein komplettes Ansprechen und sechs Patienten (66,6%) ein partielles Ansprechen.

Zeit bis zum Ansprechen und Dauer des Ansprechens

Von den Patienten, die ein Ansprechen zeigten, erreichte die Hälfte dieses innerhalb von 1,9 Monaten. Bei den vier Patienten, die weiterhin an der Extensionsstudie teilnehmen, dauerte das Ansprechen bei der aktuellen Interimanalyse immer noch an.

Progressionsfreies Überleben

Das mediane PFS wurde nicht erreicht, da es in Studie 101-08 keinen Patienten gab, der verstarb oder einen Progress hatte.

Lymphadenopathie und extranodale Lymphome

Der Rückgang der Lymphadenopathien und extranodalen Lymphome wurde sowohl anhand der prozentualen Verringerung der Fläche der Index-Läsionen (SPD) als auch anhand einer Responderanalyse (LNR) beurteilt.

Die durchschnittliche prozentuale Reduktion der SPD gegenüber dem Ausgangswert betrug 94,7%.

Die LNR beinhaltet ein patientenindividuelles Kriterium für ein Ansprechen bezüglich der Lymphadenopathien und extranodalen Lymphome, nämlich eine mindestens 50%-ige Reduktion der SPD bezogen auf den individuellen Ausgangswert. Ein solches Ansprechen zeigten 55,6% (95%-KI: [21,2;86,3]) der Patienten.

B-Symptome

Von den Patienten, die am Beginn der Studie ein B-Symptom zeigten (drei Patienten), berichteten während der Studie zu den verschiedenen Bewertungszeitpunkten zwischen 0% (kein Patient) und 33% (ein Patient) ein B-Symptom.

Unerwünschte Ereignisse

Insgesamt belief sich die Inzidenz der unerwünschten Ereignisse in Studie 101-08 auf 100%. Die Inzidenz der unerwünschten Ereignisse von CTCAE-Grad ≥3 betrug 77,7%. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse berichteten 44,4% der Patienten. Bei 44,4% der Patienten wurde Idelalisib aufgrund eines unerwünschten Ereignisses abgebrochen.

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.

Fragestellung 1a

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt liegen keine geeigneten Nachweise zur Bewertung des Zusatznutzens von Idelalisib in Teilpopulation 1a vor.

Fragestellung 1b

Für die Teilpopulation der erwachsenen Patienten mit r/r CLL, für die eine Chemotherapie *nicht* angezeigt ist, liegt der Nutzenbewertung von Idelalisib eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte doppelblinde Phase-3-Studie mit zwei parallelen Behandlungsarmen (GS-US-312-0116) zugrunde. Bei der Studie handelt es sich um die pivotale Zulassungsstudie für Idelalisib in Kombination mit Rituximab im Anwendungsgebiet der vorbehandelten CLL. Nach der Klassifizierung der Evidenzstufen gemäß Kapitel 2 § 11 Abschnitt 3 der VerfO des G-BA handelt es sich bei dieser Studie um einen Nachweis des Evidenzlevels Ib.

Die Studie beinhaltet einen direkten Vergleich zur ZVT BSC in Addition zu einer Monotherapie mit Rituximab. Das Studienprotokoll der Studie GS-US-312-0116 ermöglichte den Ärzten in beiden Studienarmen, in hinreichendem Umfang supportiv auf die individuellen Bedürfnisse der Patienten einzugehen (siehe Abschnitt 4.3.1.2). Es wurden nachvollziehbare, datengestützte Überlegungen angebracht, warum die in der Studie gewählte Vergleichstherapie mit Rituximab in Studie GS-US-312-0116 eine für die Patienten adäquate Option darstellt, die der ZVT BSC nicht unterlegen ist. Somit ist gewährleistet, dass der in der Studie beobachtete Behandlungseffekt den interessierenden Behandlungseffekt zumindest nicht überschätzt. Der G-BA erachtet Rituximab in der Monotherapie zwar nicht als regulären Bestandteil von BSC, er bestätigt jedoch, dass die Ergebnisse der Studie GS-US-312-0116 geeignet sind, den Zusatznutzen in Teilpopulation 1b ableiten zu können [1].

Die Endpunkte waren aufgrund des doppelblinden Designs der Studie ohne Kenntnis der Behandlungsgruppe bewertbar. Einzelne Endpunkte wurden durch ein IRC bewertet. Dies stellte sowohl zusätzlich eine Standardisierung der Einschätzungen im Zeitverlauf als auch über die unterschiedlichen Studienzentren hinweg sicher. Die verwendeten Methoden zur Bewertung des Therapieerfolgs stellen Standardverfahren im Anwendungsgebiet dar. Die verwendeten generischen und krankheitsspezifischen Fragebogen zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind etabliert und im Indikationsgebiet validiert.

Somit ist von einer hohen internen als auch externen Validität der Studienresultate auszugehen. Die beobachteten Effektgrößen weisen für alle betrachteten Wirksamkeitsendpunkte eine klinische Relevanz auf. Die in der Studie GS-US-312-0116

beobachteten Effekte zeigen sich weitgehend konsistent über die betrachteten Subgruppen hinweg. Auch für Subgruppen mit prognostisch ungünstigen Faktoren konnte der klinisch relevante Nutzen von Idelalisib gegenüber dem Kontrollarm gezeigt werden.

Zusätzlich zu den doppelt-verblindeten Daten aus Studie GS-US-312-0116 liegen inzwischen auch die finalen Studienergebnisse, sowie aktuelle Interimergebnisse aus der Extensionsstudie GS-US-312-0117 vor. Nach dem vorzeitigen Stopp der Studie GS-US-312-0116 aufgrund der überragenden Wirksamkeit von Idelalisib wechselte ein Großteil der Patienten in die Extensionsstudie. Diese neuen Analysen ermöglichen es nun, die längerfristige Validität und Konsistenz der ursprünglichen Ergebnisse umfänglich zu beurteilen. Sie bestätigen insbesondere die lang andauernde Wirksamkeit von Idelalisib sowie die lange Überlebensdauer der mit Idelalisib behandelten Patienten. Zudem zeigen die neuen Daten, dass auch die ursprünglichen Patienten des Kontrollarms nach ihrem Therapiewechsel deutlich von der Behandlung mit Idelalisib profitieren. Zur Quantifizierung des Zusatznutzens werden diese Ergebnisse nicht direkt herangezogen. Jedoch bestärkt die beobachtete Konsistenz der neuen Ergebnisse zusätzlich die hohe Aussagesicherheit der doppelt-verblindeten Ergebnisse der Studie GS-US-312-0116, die im vorliegenden Dossier die Basis zur Ableitung des Zusatznutzens im Anwendungsgebiet 1b bilden.

Gemäß IQWiG kann basierend auf einer randomisierten klinischen Studie für einen Endpunkt ein Beleg für eine spezifische Population abgeleitet werden, wenn ein Studienbericht gemäß ICH-Richtlinien vorliegt, die auch sonst für einen Beleg geforderten Bedingungen erfüllt sind und darüber hinaus die Studie folgende besondere Anforderungen erfüllt [21]:

- Die Studie ist multizentrisch und es gibt mindestens zehn Zentren.
- Der beobachtete Effektschätzer hat einen sehr kleinen zugehörigen p-Wert ($p<0,001$).
- Das Ergebnis ist innerhalb der Studie konsistent: Für die interessierende (Teil-) Population liegen Auswertungen verschiedener weiterer Teilpopulationen (insbesondere Teilmengen von Studienzentren) vor, die jeweils bewertbare und ausreichend homogene Effektschätzer ergeben. Diese Konsistenzbewertung ist bei binären Daten nur möglich, falls eine gewisse Mindestanzahl an Ereignissen vorliegt.
- Die im vorherigen Punkt adressierten Auswertungen für Teilpopulationen liegen für alle relevanten Endpunkte vor, d. h. diese Auswertungen sind nicht auf einzelne ausgewählte Endpunkte beschränkt.

Alle vom IQWiG geforderten Kriterien werden durch die Studie GS-US-312-0116 erfüllt. Die Studie wurde an 53 Studienzentren durchgeführt. Die beobachteten Effektschätzer weisen eine ausreichende Größe auf; der Großteil der berechneten p-Werte ist <0,001. Die Zahl der durchgeführten Subgruppenanalysen ist ausreichend. Auf eine Balance zwischen Subgruppenanalysen bezüglich Wirksamkeitsendpunkten und Sicherheitsendpunkten wurde geachtet. Abgesehen von den Lebensqualitäts-Endpunkten (Domänen, die nicht für die Nutzenaussage verwendet wurden) zeigten sich keine Effektmodifikationen durch das Land, sodass davon ausgegangen wird, dass auch kein Studienzentrum hinsichtlich der Anzahl der rekrutierten Patienten oder der Resultate die anderen dominiert.

Insgesamt sieht Gilead Sciences die Studie GS-US-312-0116 als geeignet, um einen Beleg für einen Zusatznutzen abzuleiten, sollten nicht endpunktspezifische Gründe dagegen sprechen.

Fragestellung 2

Vor dem Hintergrund des laufenden europäischen Risikobewertungsverfahrens und der vorläufigen Empfehlung die Anwendung von Idelalisib auf die Fortsetzung der Therapie bei Patienten zu beschränken, bei denen bereits eine Erstlinientherapie mit Idelalisib initiiert wurde, beansprucht Gilead Sciences für Teilpopulation 2 keinen Zusatznutzen. Von einer Bewertung der Aussagekraft der Nachweise wird daher abgesehen.

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.

Hintergrund

Idelalisib ist der erste zugelassene, oral verfügbare, hochselektive Inhibitor der Delta-Form der PI3-Kinase. Als Konsequenz der Hemmung dieses Enzyms durch Idelalisib werden

Vermehrung, Beweglichkeit und Überleben maligner Zellen in hämatologischen Erkrankungen verhindert [2]. Idelalisib ist in Kombination mit Rituximab oder Ofatumumab) zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, sowie zur Fortsetzung der Therapie bei Patienten mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet waren und bei denen bereits eine Erstlinientherapie mit Zydelig initiiert wurde [2].

Die CLL ist eine chronische Erkrankung, für die es – außer durch eine allogene Stammzell-transplantation – bisher keine Heilung gibt. Mit der Entwicklung von Chemoimmuntherapien konnten deutlich höhere PFS- und OS-Raten erzielt werden. Dennoch kommt es im Verlauf der Erkrankung bei fast allen Patienten immer wieder zu Rezidiven [115]. Erfolgen diese innerhalb von 24 Monaten (ein sogenanntes Frührezidiv) wird eine wiederholte Therapie mit dem vorangegangenen Therapieregime nicht empfohlen [8]. Auch muss berücksichtigt werden, dass durch den Fortschritt der Erkrankung und den Einsatz intensiver Chemo(immun)Therapie mehrfach vorbehandelte Patienten zumeist eingeschränkte Nieren- und Knochenmarksfunktionen aufweisen, was sie für einen weiteren Einsatz mit einer Chemotherapie ungeeignet werden lässt [116] und somit ihre möglichen Therapieoptionen zusätzlich einschränkt. Neben der Betrachtung der körperlichen Fitness (Unterteilung der Patienten in sog. „fitte“ und „unfitte“ Patienten) finden verstärkt auch molekulare Faktoren Eingang in die Charakterisierung der Patienten; es konnten bereits verschiedene Prognosefaktoren identifiziert werden. In Folge dessen werden Patienten mit einer Deletion des kurzen Arms von Chromosom 17 und/oder einer Mutation des Tumor Suppressor Gens p53 (TP53) als Hochrisiko-Patienten eingestuft. Auf die herkömmlichen Chemotherapien oder Chemoimmuntherapien zeigen diese Patienten kein oder nur ein geringes Ansprechen [8, 64, 117].

Die mittlere Gesamtüberlebenszeit bei Hochrisiko-Patienten oder bei Patienten mit Frührezidiv beträgt ein bis zwei Jahre, gerechnet ab dem Zeitpunkt der Salvage-Therapie [8]. Der medizinische Bedarf für diese Patienten, das heißt, der Mangel an effektiven Behandlungen mit geringerer Toxizität, ist groß [118].

Idelalisib zählt als erster Vertreter seiner Substanzklasse zu den wichtigsten onkologischen Neuentwicklungen der vergangenen Jahre [119, 120]. Dies wird auch von der EMA erkannt, die in Idelalisib das Potenzial sieht, die in der CLL bestehende Therapielücke zu schließen [121]. Gemäß FDA erfüllt Idelalisib die Kriterien der „Breakthrough Therapy“ [122]. Diese Einschätzung bestätigt auch die American Society of Clinical Oncology (ASCO), die Idelalisib als Fortschritt des Jahres 2014 (*Cancer Advance of the Year*) ausgezeichnet hat [123]. Von der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) wird Idelalisib als „Substanz der Zukunft“ in der CLL bezeichnet [124] und auch die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) sieht in Idelalisib eine gut wirksame, neue Therapieoption [125]. Sofort nach Markteinführung wurde Idelalisib in die nationalen und europäischen CLL Behandlungsleitlinien der DGHO und der ESMO

aufgenommen [8, 24]. Ebenso empfiehlt das National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Idelalisib zur Behandlung der CLL [25].

Die EMA erachtet die Ergebnisse zu Idelalisib in den zur Zulassung vorgelegten Studien als klinisch höchst relevant. Von besonderer Bedeutung ist für die EMA, dass die hohe Aktivität von Idelalisib in Bezug auf hohe und lang anhaltende Ansprechraten bei gleichzeitig vertretbarer Verträglichkeit unabhängig vom Ansprechen auf vorhergegangene Therapien oder ungünstigen Prognosefaktoren (17p-Deletion und/oder TP53-Mutation) gezeigt werden konnte [111].

Fragestellung 1a

Für Fragestellung 1a liegt gegenwärtig keine relevante Evidenz zur Bewertung des Zusatznutzens vor.

Fragestellung 1b

Tabelle 4-152 stellt die Ergebnisse zum Zusatznutzen von Idelalisib im Vergleich zur Kontrollmedikation in Studie GS-US-312-0116 bestehend aus Rituximab und BSC dar. Im aktuellen G-BA Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2015-B-045) wurde Gilead Sciences bestätigt, dass die Zulassungsstudie GS-US-312-0116 (Idelalisib+Rituximab vs. Placebo+Rituximab inkl. BSC) geeignet ist, den Zusatznutzen für Teilpopulation 1b abzuleiten [1]. Durch den G-BA wird die Kontrollintervention in Studie GS-US-312-0116 relativ zur ZVT BSC nicht als eine Untertherapie der Patienten gesehen [1].

Vor dem Hintergrund der Gabe von Rituximab zusätzlich zu BSC im Kontrollarm der Studie, wird in Hinblick auf den angestrebten Vergleich zwischen BSC und Idelalisib in Kombination mit Rituximab von einer Verzerrung zu Ungunsten des zu bewertenden Arzneimittels ausgegangen (zumindest in den Wirksamkeitsendpunkten), da die Wirksamkeit von Rituximab als Monotherapie in der Behandlung der CLL, besonders mit höherer Dosierung, höhere Ansprechraten erzielt als mit BSC alleine zu erwarten wären (vgl. [103, 126-130]). Die Ergebnisse können daher als konservativ betrachtet werden.

Aufgrund überragender Ergebnisse wurde die Studie GS-US-312-0116 auf Anraten des IDMC und in Rücksprache mit den Zulassungsbehörden bereits nach der ersten geplanten Interimanalyse abgebrochen [131]. Die dargestellten Ergebnisse beruhen auf dem letzten Datenschnitt vor der Entblindung der Studie (9. Oktober 2013). Zusätzlich werden die Ergebnisse der letzten Patientenuntersuchung sowie die Analysen der Extensionsstudie GS-US-312-0117 berichtet.

Tabelle 4-152: Fragestellung 1b - Übersicht über Wahrscheinlichkeit und Ausmaß eines Zusatznutzens von Idelalisib+Rituximab gegenüber BSC+Rituximab auf Endpunktebene

	Inzidenz / Responderanteil / Median [95%-KI] / Mittel (STD)	**Effektschätzer [95%-KI]**	**Zusatznutzen: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß**
	Ide+R vs. BSC+R		
MORTALITÄT			
OS: Gesamtüberleben			
Gesamtpopulation [a]	Inzidenz: 5,5% vs. 18,2% Median: NR [NR;NR] vs. NR [NR;NR]	HR [b]: 0,28 [0,11;0,69]	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
Hinweis auf Effektmodifikation durch 17p-Deletion/TP53-Mutation (p=0,194):			
17p-Deletion/TP53-Mutation positiv	Inzidenz: 4,3% vs. 26,5% Median: NR [NR;NR] vs. NR [NR;NR]	HR: 0,14 [0,03;0,64]	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
17p-Deletion/TP53-Mutation negativ	Inzidenz: 6,3% vs. 11,5% Median: NR [NR;NR] vs. NR [NR;NR]	HR: 0,51 [0,15;1,73]	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
MORBIDITÄT			
ORR: Gesamtansprechen			
Gesamtpopulation [a]	Responderanteil: 74,5% vs. 14,5%	OR [b]: 17,28 [8,66;34,46]	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Hinweis auf Effektmodifikation durch 17p-Deletion/TP53-Mutation (p=0,111):			
17p-Deletion positiv	Responderanteil: 73,1% vs. 3,2%	OR: 81,43 [9,27;715,08]	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
17p-Deletion negativ	Responderanteil: 75% vs. 19,0%	OR: 12,80 [6,06;27,05]	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen

	Inzidenz / Responderanteil / Median [95%-KI] / Mittel (STD)	**Effektschätzer [95%-KI]**	**Zusatznutzen: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß**
	Ide+R vs. BSC+R		
MORBIDITÄT			
PFS: Progressionsfreies Überleben			
Gesamtpopulation [a]	*Wird aufgrund des Belegs für Effektmodifikation nicht herangezogen*		
Beleg für Effektmodifikation durch IGHV-Mutationsstatus (p=0,029):			
IGHV-Mutation positiv	Median: 10,7 [6,9;NR] vs. 13,9 [1,7;14,1]	HR: 0,64 [0,19;2,12]	Kein Zusatznutzen belegt
IGHV-Mutation negativ	Median: NR [NR;NR] vs. 5,5 [3,8;6,9]	HR: 0,14 [0,07;0,27]	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
Hinweis auf Effektmodifikation durch Geschlecht (p=0,170):			
weiblich	Median: 12,1 [6,9;NR] vs. 4,0 [3,4;13,9]	HR: 0,31 [0,13;0,74]	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
männlich	Median: NR [10,7;NR] vs. 5,7 [3,7;7,1]	HR: 0,14 [0,07;0,29]	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
LNR: Lymph Node Response Rate			
Gesamtpopulation [a]	*Wird aufgrund des Belegs für Effektmodifikation nicht herangezogen*		
Beleg für Effektmodifikation durch Geschlecht (p=0,049):			
weiblich	Responderanteil: 90,3% vs. 13,5%	OR: 59,73 [13,08;272,72]	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
männlich	Responderanteil: 93,0% vs. 1,6%	OR: 831,60 [94,51;7.317,05]	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Hinweis auf Effektmodifikation durch Alter (p=0,058):			
Alter <65	Responderanteil: 85,7% vs. 12,5%	OR: 42,00 [7,52;234,48]	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Alter ≥65	Responderanteil: 93,8% vs. 3,9%	OR: 374,93 [86,49;1.625,32]	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen

	Inzidenz / Responderanteil / Median [95%-KI] / Mittel (STD)	Effektschätzer [95%-KI]	Zusatznutzen: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß
	Ide+R vs. BSC+R		
GESUNDHEITSBEZOGENE LEBENSQUALITÄT			
PWB: Körperliches Wohlbefinden (FACT-Leu)			
Gesamtpopulation [a]	Responderanteil: 62,5% vs. 66,2%	OR: 0,85 [0,43;1,69]	Kein Zusatznutzen belegt
Hinweis auf Effektmodifikation durch Geschlecht (p=0,072):			
weiblich	Responderanteil: 26,5% vs. 45,2%	OR: 0,44 [0,16;1,15]	Kein Zusatznutzen belegt
männlich	Responderanteil: 47,4% vs. 41,2%	OR: 1,29 [0,66;2,49]	Kein Zusatznutzen belegt
Hinweis auf Effektmodifikation durch IGHV-Mutation (p=0,198):			
IGHV-Mutation: positiv	Responderanteil: 26,3% vs. 47,1%	OR: 0,40 [0,10;1,62]	Kein Zusatznutzen belegt
IGHV-Mutation: negativ	Responderanteil: 44,0% vs. 41,9%	OR: 1,09 [0,61;1,95]	Kein Zusatznutzen belegt
SWB: Soziales/familiäres Wohlbefinden (FACT-Leu)			
Gesamtpopulation [a]	*Wird aufgrund des Belegs für Effektmodifikation nicht herangezogen*		
Beleg für Effektmodifikation durch 17p-Deletion/TP53-Mutationsstatus (p=0,049):			
weiblich	Responderanteil: 21,7% vs. 32,7%	OR: 0,57 [0,23;1,44]	Kein Zusatznutzen belegt
männlich	Responderanteil: 42,2% vs. 27,9%	OR: 1,89 [0,89;3,99]	Kein Zusatznutzen belegt
Hinweis auf Effektmodifikation durch 17p-Deletion (p=0,137):			
IGHV-Mutation: positiv	Responderanteil: 23,1% vs. 35,5%	OR: 0,55 [0,17;1,76]	Kein Zusatznutzen belegt
IGHV-Mutation: negativ	Responderanteil: 36,9% vs. 27,8%	OR: 1,52 [0,78;2,94]	Kein Zusatznutzen belegt

	Inzidenz / Responderanteil / Median [95%-KI] / Mittel (STD)	Effektschätzer [95%-KI]	Zusatznutzen: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß
	Ide+R vs. BSC+R		
GESUNDHEITSBEZOGENE LEBENSQUALITÄT			
EWB: Emotionales Wohlbefinden (FACT-Leu)			
Gesamtpopulation [a]	Responderanteil: 63,9% vs. 54,8%	OR: 1,46 [0,77;2,79]	Kein Zusatznutzen belegt
Hinweis auf Effektmodifikation durch Alter (p=0,124):			
Alter: <65	Responderanteil: 57,1% vs. 37,0%	OR: 2,27 [0,71;7,27]	Kein Zusatznutzen belegt
Alter: ≥65	Responderanteil: 38,2% vs. 43,4%	OR: 0,81 [0,44;1,48]	Kein Zusatznutzen belegt
FWB: Funktionelles Wohlbefinden (FACT-Leu)			
Gesamtpopulation [a]	*Wird aufgrund des Belegs für Effektmodifikation nicht herangezogen*		
Beleg für Effektmodifikation durch Geschlecht (p=0,010):			
weiblich	Responderanteil: 26,5% vs. 35,7%	OR: 0,65 [0,24;1,74]	Kein Zusatznutzen belegt
männlich	Responderanteil: 63,2% vs. 35,3%	OR: 3,14 [1,59;6,21]	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
Beleg für Effektmodifikation durch 17p-Deletion (p=0,041):			
17p-Deletion positiv	Responderanteil: 61,5% vs. 22,6%	OR: 5,49 [1,73;17,40]	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
17p-Deletion negativ	Responderanteil: 48,8% vs. 40,5%	OR: 1,40 [0,75;2,60]	Kein Zusatznutzen belegt
LeuS: Zusätzliche Leukämie-spezifische Belange (FACT-Leu)			
Gesamtpopulation [a]	Responderanteil: 74,0% vs. 66,7%	OR: 1,43 [0,78;2,61]	Kein Zusatznutzen belegt

	Inzidenz / Responderanteil / Median [95%-KI] / Mittel (STD)	**Effektschätzer [95%-KI]**	**Zusatznutzen: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß**
	Ide+R vs. BSC+R		
GESUNDHEITSBEZOGENE LEBENSQUALITÄT			
KPS: Karnofsky-Performance-Status (Beste Änderung gegenüber Baseline)			
Gesamtpopulation [a]	*Wird aufgrund des Belegs für Effektmodifikation nicht herangezogen*		
Beleg für Effektmodifikation durch Ethnie (p=0,005):			
Ethnie: weiß	Mittel (STD): 8,5 (9,56) vs. 4,6 (12,21)	SMWD: 0,36 [0,07;0,64]	Kein Zusatznutzen belegt
Ethnie: nicht weiß	Mittel (STD): 16 (10,75) vs. 0,0 (7,39)	SMWD: 1,70 [0,69;2,71]	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Beleg für Effektmodifikation durch 17p-Deletion (p=0,005):			
17p-Deletion positiv	Mittel (STD): 12,3 (10,7) vs. -0,7 (14,38)	SMWD: 1,01 [0,44;1,57]	Beleg für einen geringen Zusatznutzen
17p-Deletion negativ	Mittel (STD): 8,2 (9,44) vs. 5,8 (10,3)	SMWD: 0,24 [-0,07;0,55]	Kein Zusatznutzen belegt
Hinweis auf Effektmodifikation durch 17p-Deletion/TP53-Mutationsstatus (0,124):			
17p-Deletion/TP53-Mutation: positiv	Mittel (STD): 10,4 (11,27) vs. 2,6 (13,24)	SMWD: 0,63 [0,21;1,05]	Beleg für einen geringen Zusatznutzen
17p-Deletion/TP53-Mutation: negativ	Mittel (STD): 8,3 (8,71) vs. 5,3 (10,56)	SMWD: 0,31 [-0,05;0,67]	Kein Zusatznutzen belegt
UNERWÜNSCHTE EREIGNISSE			
Unerwünschte Ereignisse (gesamt)			
Gesamtpopulation [a]	Inzidenz: 96,4% vs. 98,1%	OR: 0,50 [0,09;2,79]	Kein größerer oder geringerer Schaden belegt

	Inzidenz / Responderanteil / Median [95%-KI] / Mittel (STD)	**Effektschätzer [95%-KI]**	**Zusatznutzen: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß**
	Ide+R vs. BSC+R		
UNERWÜNSCHTE EREIGNISSE			
Unerwünschte Ereignisse von CTCAE-Grad ≥3			
Gesamtpopulation [a]	Inzidenz: 63,6% vs. 51,9%	OR: 1,63 [0,95;2,79]	Kein größerer oder geringerer Schaden belegt
Hinweis auf Effektmodifikation durch Ethnie (p=0,076):			
Ethnie weiß	Inzidenz: 64,0% vs. 47,9%	OR: 1,93 [1,09;3,42]	Hinweis auf einen größeren Schaden geringen Ausmaßes
Ethnie nicht weiß	Inzidenz: 60% vs. 83,3%	OR: 0,30 [0,04;2,16]	Kein größerer oder geringerer Schaden belegt
Hinweis auf 17p-Deletion/TP53-Mutation (p=0,149):			
17p-Deletion/TP53-Mutation positiv	Inzidenz: 65,2% vs. 64,6%	OR: 1,03 [0,44;2,40]	Kein größerer oder geringerer Schaden belegt
17p-Deletion/TP53-Mutation negativ	Inzidenz: 62,5% vs. 41,7%	OR: 2,33 [1,13;4,80]	Hinweis auf einen größeren Schaden beträchtlichen Ausmaßes
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse			
Gesamtpopulation [a]	*Wird aufgrund des Belegs für Effektmodifikation nicht herangezogen*		
Beleg für Effektmodifikation durch Geschlecht (p=0,031):			
weiblich	Inzidenz: 44,1% vs. 52,5%	OR: 0,71 [0,29;1,79]	Kein größerer oder geringerer Schaden belegt
männlich	Inzidenz: 51,3% vs. 29,4%	OR: 2,53 [1,27;5,04]	Beleg für einen größeren Schaden beträchtlichen Ausmaßes
Hinweis auf Effektmodifikation durch 17p-Deletion (p=0,092):			
17p-Deletion positiv	Inzidenz: 38,5% vs. 46,7%	OR: 0,71 [0,25;2,08]	Kein größerer oder geringerer Schaden belegt
17p-Deletion negativ	Inzidenz: 52,4% vs. 34,6%	OR: 2,08 [1,10;3,91]	Hinweis auf einen größeren Schaden geringen Ausmaßes

	Inzidenz / Responderanteil / Median [95%-KI] / Mittel (STD)	**Effektschätzer [95%-KI]**	**Zusatznutzen: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß**
	Ide+R vs. BSC+R		
UNERWÜNSCHTE EREIGNISSE			
Unerwünschte Ereignisse, die zu einem Therapieabbruch führten [c]			
Gesamtpopulation [a]	*Wird aufgrund des Belegs für Effektmodifikation nicht herangezogen*		
Beleg für eine Effektmodifikation durch 17p-Deletionssatus (p=0,038)			
17p-Deletion positiv	Inzidenz: 3,8% vs. 23,3%	OR: 0,13 [0,01;1,15]	Kein größerer oder geringerer Schaden belegt
17p-Deletion negativ	Inzidenz: 11,9% vs. 7,7%	OR: 1,62 [0,56;4,69]	Kein größerer oder geringerer Schaden belegt
Erhöhte Transaminasen			
Gesamtpopulation [a]	Inzidenz: 3,6% vs. 0,9%	Peto-OR: 3,33 [0,57;19,56]	Kein größerer oder geringerer Schaden belegt
Diarrhöen			
Gesamtpopulation [a]	Inzidenz: 19,1% vs. 14,8%	OR: 1,36 [0,67;2,77]	Kein größerer oder geringerer Schaden belegt
Hinweis auf Effektmodifikation durch Alter (p=0,180):			
Alter: <65	Inzidenz: 23,8% vs. 7,4%	OR: 3,91 [0,67;22,61]	Kein größerer oder geringerer Schaden belegt
Alter: ≥65	Inzidenz: 18,0% vs. 17,3%	OR: 1,05 [0,48;2,31]	Kein größerer oder geringerer Schaden belegt
Hinweis auf Effektmodifikation durch IGHV-Mutationsstatus (p=0,170):			
IGHV-Mutation: positiv	Inzidenz: 26,3% vs. 5,9%	OR: 5,71 [0,59;54,96]	Kein größerer oder geringerer Schaden belegt
IGHV-Mutation: negativ	Inzidenz: 17,6% vs. 16,5%	OR: 1,08 [0,50;2,34]	Kein größerer oder geringerer Schaden belegt
Exantheme			
Gesamtpopulation [a]	Inzidenz: 15,5% vs. 5,6%	OR: 3,11 [1,18;8,22]	Beleg für einen größeren Schaden geringen Ausmaßes

	Inzidenz / Responderanteil / Median [95%-KI] / Mittel (STD)	Effektschätzer [95%-KI]	Zusatznutzen: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß
	Ide+R vs. BSC+R		
UNERWÜNSCHTE EREIGNISSE			
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
Gesamtpopulation [a]	Inzidenz: 60,9% vs. 47,2%	OR: 1,74 [1,02;2,98]	Kein größerer oder geringerer Schaden belegt
Hinweis auf Effektmodifikation durch IGHV-Mutationsstatus (p=0,193):			
IGHV-Mutation: positiv	Inzidenz: 78,9% vs. 47,1%	OR: 4,22 [0,98;18,12]	Kein größerer oder geringerer Schaden belegt
IGHV-Mutation: negativ	Inzidenz: 57,1% vs. 47,3%	OR: 1,49 [0,83;2,67]	Kein größerer oder geringerer Schaden belegt
Schwerwiegende Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
Gesamtpopulation [a]	Inzidenz: 26,4% vs. 25,0%	OR: 1,07 [0,58;1,97]	Kein größerer oder geringerer Schaden belegt
Pneumonitis			
Gesamtpopulation [a]	Inzidenz: 5,5% vs. 0,9%	Peto-OR: 4,27 [0,95;19,16]	Kein größerer oder geringerer Schaden belegt

Studie: GS-US-312-0116; Letzter verblindeter Datenschnitt: 9. Oktober 2013 (2. Interimanalyse)

Hinweis: Effektmodifikationen durch Land werden nicht zur Nutzenbewertung herangezogen. Für die Lymphadenopathien liegen zwei verschiedene Operationalisierungen vor: Eine Operationalisierung der Lymphadenopathien als stetiges Merkmal (SPD) und eine Responderanalyse (LNR). Die Ableitung des Zusatznutzens basiert auf der Responderanalyse.
Die Endpunkte DOR und TTR wurden als Ergebnisse nur ergänzend zur ORR dargestellt und werden nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.

a: Gesamtpopulation bezeichnet hier die gesamte Population der Studie GS-US-312-0116

b: Adjustierung für die Stratifikationsfaktoren (17p-Deletion/TP53-Mutation und IGHV-Mutation)

c: Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, umfasst die UE, die zu einem permanenten Absetzen von Idelalisib bzw. Placebo führten.

Abkürzungen: CLL - Chronische Lymphatische Leukämie; EWB - emotionales Wohlbefinden; FACT-Leu - Functional Assessment of Cancer Therapy – Leukemia; FWB - funktionelles Wohlbefinden; HR - Hazard Ratio; IGHV - Immunoglobulin Heavy Chain Variable Region Gene; KI - Konfidenz Intervall; KPS - Karnofsky-Performance-Status; LeuS - zusätzliche Leukämie-spezifische Belange; LNR - Lymph Node Response Rate; ORR - Gesamtansprechrate; OS - Gesamtüberleben; PFS - Progression Free Survival; PWB - körperliches Wohlbefinden; SMWD - Standardisierte Mittelwertdifferenz; STD - Standardabweichung; SWB - soziales/familiäres Wohlbefinden; TP53 - Tumor Suppressor Gen p53; Peto-OR - Odds Ratio mit Berechnung anhand der Peto-Methode für seltene Ereignisse; UE - Unerwünschte Ereignisse

Mortalität

Gesamtüberleben

Die Ergebnisse der letzten verblindeten Analyse der Studie GS-US-312-0116 zeigen für den Endpunkt OS einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil für die Patienten, die mit Idelalisib in Kombination mit Rituximab behandelt wurden, gegenüber Patienten, die

Rituximab und Begleitmedikationen im Sinne von BSC erhielten: Das Sterblichkeitsrisiko im Verumarm war 72% geringer als im Kontrollarm (adj. HR: 0,28 [0,11;0,69]; p=0,003); dieser Effekt ist statistisch signifikant. Das mediane OS wurde bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts in keinem der beiden Studienarme erreicht und kann deshalb nicht berichtet werden.

Im Rahmen der Subgruppenanalysen ergab sich ein schwacher Hinweis auf eine Effektmodifikation durch 17p-Deletion/TP53-Mutationsstatus (p=0,194): In der Gruppe der Patienten mit einer 17p-Deletion/TP53-Mutation war im Verumarm gegenüber dem Kontrollarm ein 86% geringeres Sterblichkeitsrisiko zu verzeichnen (HR: 0,14 [0,03;0,64]). In der Patientengruppe ohne 17p-Deletion/TP53-Mutation erwies sich das Sterblichkeitsrisiko als um 49% gegenüber dem Vergleichsarm reduziert (HR: 0,51 [0,15;1,73]); der beobachtete Unterschied war nicht signifikant.

Bemerkenswert erscheint, dass im Verumarm – im Gegensatz zum Kontrollarm – der erzielte Effekt auf das OS unabhängig vom Vorhandensein der ungünstigen Prognosefaktoren 17p-Deletion bzw. TP53-Mutationsstatus festgestellt werden konnte, wodurch sich der Hinweis auf die Effektmodifikation durch 17p-Deletion/TP53-Mutationsstatus erklärt.

Die Überlegenheit von Idelalisib+Rituximab gegenüber der Kontrollintervention BSC+Rituximab bezüglich des Mortalitätsrisikos ist nicht nur in der Gesamtpopulation, sondern insbesondere auch in der Risikopopulation statistisch signifikant.

Insgesamt lässt sich für Patienten mit der prognostisch ungünstigen 17p-Deletion bzw. TP53-Mutation für den Endpunkt OS (Endpunktkategorie Mortalität) ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen gemäß § 5 Abs. 7 AM-NutzenV ableiten. Für Patienten ohne zytogenetische Anomalien ergibt sich aufgrund des signifikanten Effektes in der Gesamtpopulation nach Herabstufung der Ergebnissicherheit ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen.

Diese Ergebnisse werden insgesamt durch die Analysen aus dem finalen CSR der Studie GS-US-312-0116 und der Extensionsstudie GS-US-312-0117 unterstützt. Bei der aktuellen Interimanalyse der Studie GS-US-312-0117 war das mediane OS der Patienten aus dem ursprünglichen Verumarm nach wie vor noch nicht erreicht; die mediane Überlebensdauer der Patienten aus dem ursprünglichen Kontrollarm wurde auf 24,8 Monate geschätzt. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen war hochsignifikant (p=0,003).

Morbidität

Gesamtansprechen

Bei der Analyse des letzten verblindeten Datenschnitts der Studie GS-US-312-0116 zeigten 74,5% der Patienten, die mit Idelalisib+Rituximab behandelt wurden, ein Ansprechen, verglichen mit 14,5% im Kontrollarm. Der entsprechende Effektschätzer weist auf eine 17-fach höhere Chance auf ein Ansprechen der Patienten im Verumarm gegenüber denen im Kontrollarm hin (adj. OR: 17,28 [8,66;34,46]; $p=6{,}3\cdot10^{-19}$). Auf der Basis eines Interaktionstest ergab sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation bezüglich Vorhandensein

einer 17p-Deletion (p=0,111). Der Behandlungseffekt war jedoch sowohl bei den Patienten mit 17p-Deletion als auch bei Patienten ohne eine solche signifikant. In der prognostisch ungünstigeren Subgruppe mit 17p-Deletion zeigte sich tendenziell ein größerer Behandlungseffekt (OR: 81,43 [9,27;715,08]) als in der Subgruppe ohne 17p-Deletion (OR: 12,80 [6,06;27,05]). Unter Idelalisib+Rituximab war die Ansprechrate – unabhängig vom Vorhandensein einer 17p-Deletion – in etwa gleich hoch (73,1% mit 17p-Deletion vs. 75,0% ohne 17p-Deletion), während im Kontrollarm die Patienten mit einer 17p-Deletion eine deutlich niedrigere ORR erreichten (3,2%) als die Patienten ohne 17p-Deletion (19,0%).

Dies zeigt wiederum die Unabhängigkeit der Wirksamkeit von Idelalisib+Rituximab von der ansonsten als prognostisch ungünstig geltenden 17p-Deletion.

Bezogen auf die ORR für die r/r CLL-Population, die für eine Chemotherapie *nicht* angezeigt ist, lässt sich gemäß § 5 Abs. 7 AM-NutzenV ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der Kontrollintervention ableiten. Der Endpunkt wird der Endpunktkategorie Morbidität/nicht schwerwiegende Symptome zugerechnet.

Die Ergebnisse der finalen Analysen der Studie GS-US-312-0116 sind mit diesen Ergebnissen konsistent. Zusätzlich deutet die aktuelle Interimanalyse der Extensionsstudie GS-US-312-0117 darauf hin, dass die Patienten des ursprünglichen Kontrollarms von ihrem Therapiewechsel profitierten. So erreichten 47,6% der Patienten der Kontrollgruppe, die nach einem vorherigen Progress in die Extensionsstudie gewechselt waren, ein Ansprechen. Bei den Patienten der Kontrollgruppe, die ohne vorherigen Progress nach dem frühzeitigem Stopp der Studie GS-US-312-0116 in die Studie GS-US-312-0117 eingeschlossen wurden, erreichten 68,2% der Patienten ein Ansprechen.

Zeit bis zum Ansprechen und Dauer des Ansprechens

Zusätzlich zur ORR wurden auch die TTR und die DOR betrachtet. Da sich die mediane TTR im Verumarm und im Kontrollarm nicht maßgeblich unterschied, sowie die mediane DOR im Verumarm nicht erreicht wurde, werden die Endpunkte nicht zur Ableitung des Zusatznutzens von Idelalisib gegenüber der ZVT herangezogen.

Progressionsfreies Überleben

Bei der Analyse des letzten verblindeten Datenschnitts der Studie GS-US-312-0116 wurde eine statistisch hochsignifikante 82%ige Reduktion des Progressions- bzw. Sterberisikos im Verumarm gegenüber dem Kontrollarm festgestellt (adj. HR: 0,18 [0,10;0,32]; p=6,0·10-11). Aufgrund dieser überragenden Ergebnisse wurde die Studie GS-US-312-0116 nach einer geplanten Interimanalyse auf Anraten des IDMC vorzeitig beendet.

Bezüglich PFS wurde im Rahmen der Subgruppenanalysen ein Beleg für eine Effektmodifikation (p=0,029) durch den IGHV-Mutationsstatus festgestellt. CLL-Patienten mit einer schlechteren Prognose aufgrund eines negativen Befundes auf IGHV-Mutation konnten besonders von der Idelalisib+Rituximab-Therapie profitieren: Von diesen Patienten zeigten diejenigen, die Idelalisib+Rituximab erhielten, ein um 86% reduziertes Risiko eines

PFS-Ereignisses (Progress oder Tod) gegenüber denen, die stattdessen BSC+Rituximab erhielten (HR: 0,14 [0,07;0,27]).

Auch in der Subgruppe der IGHV-mutierten Patienten deuten die Ergebnisse daraufhin, dass Patienten von Idelalisib+Rituximab profitieren: Die Einnahme von Idelalisib+Rituximab statt BSC+Rituximab ging mit einer Reduktion des Risikos eines PFS-Ereignisses um 36% Prozent einher (HR: 0,64 [0,19;2,12]). Zusätzlich ergab sich eine Effektmodifikation durch das Geschlecht (p=0,170), welche für die Ableitung des Zusatznutzens jedoch aufgrund der Effektmodifikation im IGHV-Mutationsstatus nicht separat betrachtet wird.

Der Zusatznutzen in Bezug auf PFS kann aufgrund der nachgewiesenen Effektmodifikation durch den IGHV-Status nicht für die gesamte Studienpopulation dargestellt werden. Der Zusatznutzen bei Vorliegen einer IGHV-Mutation konnte nicht belegt werden. Für Patienten ohne IGHV-Mutation ist der Vorteil von Idelalisib im PFS hingegen als Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen gemäß § 5 Abs. 7 AM-NutzenV gegenüber der ZVT zu werten. Der Endpunkt wird als kombinierter Endpunkt der Endpunktkategorie Morbidität/schwerwiegende Symptome zugerechnet.

Da in der Studie GS-US-312-0117 alle Patienten eine Therapie mit Idelalisib erhalten, kann die Studie nur unterstützend zu den Analysen der Studie GS-US-312-0116 zum PFS dargestellt werden. Bei der aktuellen Interimanalyse der Studie GS-US-312-0117 konnte die mediane Dauer des PFS der Patienten aus dem ursprünglichen Verumarm auf 19,9 Monate (95%-KI: 16,8;24,9]) geschätzt werden. Somit bestätigt diese Analyse zusätzlich, dass mit Idelalisib ein sehr lang andauerndes progressionsfreies Überleben erreicht wird.

Lymph Node Response Rate (LNR)

Der Rückgang der Lymphadenopathien wurde anhand einer Responderanalyse (LNR: 50%-ige Reduktion der SPD im Vergleich zum Ausgangswert) ausgewertet und zeigte in der letzten verblindeten Analyse der Studie GS-US-312-0116 im Verumarm mit 92,2% eine statistisch signifikante Reduktion der Lymphadenopathien, verglichen mit 5,9% im Kontrollarm (adj. OR [95%-KI]: 165,5 [52,17;524,98]; $p=4{,}1\cdot10^{-34}$). Aufgrund eines Belegs für Effektmodifikation kann die LNR nicht für die Gesamtpopulation dargestellt werden. Es wurde eine Effektmodifikation durch das Geschlecht (p=0,049) sowie durch das Alter (<65 oder ≥65 Jahre) (p=0,058) festgestellt. Die Ansprechrate unter Gabe von Idelalisib+Rituximab war bei beiden Geschlechtern vergleichbar hoch. Bei Frauen lag der Responderanteil im Verumarm bei 90,3% vs. 13,5% im Kontrollarm (OR: 59,73 [13,08;272,72]), für Männer lag die Ansprechrate bei 93,0% gegenüber 1,6% (OR: 831,60 [94,51;7.317,05]). Außerdem war bei älteren Patienten der beobachtete Effekt tendenziell höher. Aufgrund der belegten Effektmodifikation durch das Geschlecht werden keine separaten Analysen dargestellt. Alle Subgruppen zeigten statistisch signifikante Ergebnisse zugunsten des Verumarms. Bezogen auf den Rückgang der Lymphadenopathien kann für die r/r CLL-Population, für die Chemotherapie *nicht* angezeigt ist, ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen gemäß § 5 Abs. 7 AM-NutzenV gegenüber der Vergleichsintervention abgeleitet werden. Der Endpunkt wird der Endpunktkategorie Morbidität/nichtschwerwiegende Symptome zugerechnet.

Die Ergebnisse der Patienten des Verumarms sind konsistent mit der finalen Analyse der GS-US-312-0116 und mit der aktuellen Interimanalyse der GS-US-312-0117. Von den Patienten des ursprünglichen Kontrollarms erreichten bei der Interimanalyse der Extensionsstudie 77,8% (Patienten mit vorherigem Progress) bzw. 83,7% (Patienten ohne vorherigen Progress) einen ≥50% Rückgang der Lymphadenopathien. Dies zeigt deutlich, dass auch diese Patienten durch ihren Therapiewechsel von der Behandlung mit Idelalisib profitierten.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

FACT-Leu

Bei der Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des FACT-Leu zeigte sich die Überlegenheit von Idelalisib in der Domäne des funktionellen Wohlbefinden (FWB) (OR [95%-KI]: 2,26 [1,23;4,16]). Es ergab sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Geschlecht (p=0,010) sowie durch den 17p-Deletionsstatus (p=0,041). Die Chance einer patientenrelevanten Verbesserung des FWB war bei den Männern im Verumarm signifikant höher als im Kontrollarm (OR [95%-KI]: 3,14 [1,59;6,21]). Bei den Frauen zeigte sich kein signifikanter Effekt (OR: [95%-KI]: 0,65 [0,24;1,74]). Bei den Patienten mit 17p-Deletion ergab sich ein signifikanter Vorteil im Verumarm (OR [95%-KI]: 5,49 [1,73;17,40]), während sich bei den Patienten ohne 17p-Deletion kein nachweislicher Vorteil im Verumarm zeigte (OR [95%-KI]: 1,40 [0,75;2,60]).

Es kann daher ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen gemäß § 5 Abs. 7 AM-NutzenV in der Subskala des FWB sowohl bei Männern als auch bei Patienten mit 17-p Deletion abgeleitet werden. Auf den anderen Subskalen des FACT-Leu (PWB, SWB und EWB) konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen festgestellt werden.

Insgesamt bestätigen auch die finalen Analysen der Studie GS-US-312-0116 diese Ergebnisse.

EQ-5D

Die Resultate zum EQ-5D werden aufgrund des z. T. hohen Nichtberücksichtigungsanteils sowie des Fehlens eines geeigneten Effektmaßes zur Quantifizierung nicht bei der Bewertung des Zusatznutzens von Idelalisib gegenüber der ZVT berücksichtigt.

Karnofsky-Performance-Status

Bezüglich der Verbesserung des Allgemeinzustandes und der Funktionalität der Patienten, operationalisiert als beste absolute Verbesserungen des KPS, zeigte sich in der gesamten für die Fragestellung 1b relevanten Population ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten der Behandlung mit Idelalisib (p<0,001), der nach Beurteilung der SMWD (Hedges' g) als klinisch relevant zu werten ist (SMWD: 0,47 [0,19;0,74]). Allerdings wurden Effektmodifikationen durch die Ethnie der Patienten (p=0,005) sowie durch den 17p-Deletionsstatus (p=0,005) festgestellt. Insgesamt gab es in Studie GS-US-312-0116 nur 22 Nichtkaukasier. Ob das Verhältnis von Kaukasiern und Nichtkaukasiern hinsichtlich der 17p-Deletion ausbalanciert war, ist nicht bekannt.

Angesichts dieser Tatsache und da ein Beleg für eine Effektmodifikation durch 17p-Deletion – einem Effektmodifikator, der auch bereits bei den Wirksamkeitsendpunkten eine Rolle spielte – vorliegt, wird der gefundenen Effektmodifikation durch Ethnie eine untergeordnete Bedeutung beigemessen.

Wieder war im Vergleich für Patienten mit der prognostisch ungünstigeren 17p-Deletion ein größerer Effekt von Idelalisib+Rituximab gegenüber BSC+Rituximab zu beobachten: Bei den Patienten mit Anomalie war der Behandlungseffekt signifikant (SMWD: 1,01 [0,44;1,57]), bei denen ohne Anomalie nicht (SMWD: 0,24 [-0,07;0,55]).

Überdies gab es einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch 17p-Deletion und/oder TP53-Mutations (und einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch Land, dem aufgrund der geringen Fallzahlen in den einzelnen Ländern jedoch keine Bedeutung beigemessen wird). Für Patienten mit 17p-Deletion/TP53-Mutation war der Behandlungseffekt signifikant, für Patienten ohne 17p-Deletion/TP53-Mutation nicht. Dies stützt den bereits bei anderen Endpunkten hervorgehobenen Nutzen von Idelalisib in der Gruppe der Patienten mit prognostisch ungünstigen Faktoren.

Für die r/r CLL-Population, die *nicht* für eine Chemotherapie geeignet ist, wird bezogen auf die Verbesserung des Allgemeinzustandes und die Funktionalität der Patienten für Hochrisiko-Patienten (17p-Deletion und/oder TP53-Mutation) gemäß § 5 Abs. 7 AM-NutzenV ein Beleg für einen geringen Zusatznutzen gegenüber der Kontrollintervention abgeleitet; für Patienten ohne Hochrisikofaktoren ist kein Zusatznutzen belegt. Der Endpunkt wird der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität zugerechnet.

Unerwünschte Ereignisse

Unerwünschte Ereignisse (gesamt)

Fast alle Patienten in Studie GS-US-312-0116 zeigten mindestens ein UE (96,4% im Verum- und 98,1% im Kontrollarm; OR: 0,50 [0,09;2,79]). Einen relevanten Unterschied zwischen den Studienarmen gab es nicht. Für die Gesamtinzidenz der UE lässt sich daher weder ein Schaden noch ein Zusatznutzen ableiten.

Unerwünschte Ereignisse von CTCAE-Grad ≥3

Bezüglich UE von CTCAE-Grad ≥3 bestand kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den Behandlungsarmen (OR: 1,63 [0,95;2,79]; p=0,079). Es wurde sowohl ein Hinweis auf Effektmodifikation durch Ethnie (p=0,076), als auch durch das Vorliegen einer 17p-Deletion/TP53-Mutation gefunden (p=0,149). Unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad ≥3 bedingten in der Subgruppe der weißen Patienten einen Hinweis auf einen größeren Schaden mit geringem Ausmaß; in der Subgruppe der Patienten ohne 17p-Deletion/TP53-Mutation einen Hinweis auf einen größeren Schaden mit beträchtlichem Ausmaß durch Idelalisib+Rituximab gegenüber der Kontrollintervention. Für Nichtkaukasier sowie für Patienten mit 17p-Deletion/TP53-Mutation lässt sich hingegen weder ein Schaden noch ein Zusatznutzen ableiten.

Bereits in der vorherigen Nutzenbewertung (Anwendungsgebiet A der Nutzenbewertung mit der Vorgangsnummer 2014-10-01-D-135) wurden diese schweren UE diskutiert. Der G-BA schreibt hierzu mildernd im dazugehörigen Beschluss: „*In Bezug auf häufige schwere UEs wie Anämie, Neutropenie, Thrombozytopenie, Infektionen oder parasitäre Erkrankungen deutet sich zwar ein größerer Schaden der Kombination aus Idelalisib und Rituximab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie an, die aufgeführten Komplikationen treten allerdings auch beim unbehandelten Fortschreiten der Erkrankung auf. Idelalisib weist ein hepatotoxisches Potential auf und kann in Einzelfällen eine schwere Diarrhoe oder Colitis auslösen. Diese unerwünschten Effekte waren allerdings reversibel, wenn die Anwendung unterbrochen und, im Falle einer Diarrhoe oder Colitis, zusätzlich symptomatisch mit Glucocorticoiden behandelt wurde.“ [132]*

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Die Ergebnisse in der Gesamtpopulation deuteten auf keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen bei schwerwiegenden UE in der Gesamtpopulation hin. Es zeigte sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Geschlecht (p=0,031) sowie ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Vorliegen einer 17p-Deletion (p=0,092). Hinsichtlich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse wird in der Subgruppe der männlichen Patienten ein Beleg für einen größeren Schaden mit beträchtlichem Ausmaß und in der Subgruppe der Patienten ohne 17p-Deletion ein Hinweis auf einen größeren Schaden von geringem Ausmaß abgeleitet. Bei Frauen und bei Patienten mit 17p-Deletion lässt sich hingegen weder ein Schaden noch ein Zusatznutzen ableiten.

Exantheme

In der gesamten für die Fragestellung 1b relevanten Population lag im Verumarm eine statistisch signifikant höhere Inzidenz an Exanthemen als im Kontrollarm vor (OR: 3,11 [1,18;8,22]). Auch eine Betrachtung der Inzidenzdichte, die für diesen Endpunkt zusätzlich vorliegt, unterstützt dieses Ergebnis (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.1.17). Für dieses UE wird ein Beleg für einen größeren Schaden von geringem Ausmaß abgeleitet.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Infektionen und parasitäre Erkrankungen traten gemäß der letzten verblindeten Interimanalyse im Verumarm bei 60,9% der Patienten, im Kontrollarm bei 47,2% der Patienten auf (OR [95%-KI]: 1,74 [1,02;2,98]). Trotz dieses statistischen Unterschieds wird für den Endpunkt kein Schaden abgeleitet, da der Effekt im Ausmaß gering war bzw. nicht mit Sicherheit außerhalb des irrelevanten Bereichs lag. Bei den schwerwiegenden Infektionen und parasitären Erkrankungen zeigte sich dagegen kein Unterschied zwischen den Studienarmen (OR [95%-KI]: 1,07 [0,58;1,97]).

Auch bei den übrigen Endpunkten im Bereich der UE (UE, die zum Therapieabbruch führten, erhöhte Transaminasen, Diarrhöen, Pneumonitis) zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen, so dass jeweils kein größerer oder geringerer Schaden belegt ist.

Zu beachten ist, dass die dargestellten Ergebnisse zu UE möglicherweise einen verzerrten Vergleich zur ZVT widerspiegeln. Einerseits ist zu bedenken, dass UE auf die Gabe von Rituximab zusätzlich zu BSC im Kontrollarm zurückzuführen sein könnten. Anderseits muss in Betracht gezogen werden, dass Rituximab auch das Auftreten von krankheitsbedingten unerwünschten Ereignissen reduziert haben könnte.

Zum Zeitpunkt des letzten verblindeten Datenschnitts, auf dem die hier dargestellten Ergebnisse beruhen, bestand zwischen den Behandlungsarmen bereits ein geringfügiges Ungleichgewicht in der Beobachtungsdauer bestand. Aufgrund der unterschiedlichen Behandlungsdauern (5,0 Monate Idelalisib+Rituximab im Verumarm vs. 3,7 Monate BSC+Rituximab im Kontrollarm) wurden UE bei den Patienten im Verumarm länger erfasst als im Kontrollarm. Die dargestellten Inzidenzen sind daher als konservativ zu betrachten.

Fazit

Soweit möglich, wurden die Angaben zum Zusatznutzen von Idelalisib auf Basis der Gesamtpopulation der Studie GS-US-312-0116 für Fragestellung 1b als Ganzes getroffen. Differenzierungen für einzelne Subgruppen wurden bei Vorliegen von Hinweisen oder Belegen für Effektmodifikationen vorgenommen. Im Falle eines Hinweises auf Effektmodifikation wurde die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens in den jeweiligen Subgruppen entsprechend ihrer Ergebnisse abgestuft. Im Falle eines Belegs wurden Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens in den Subgruppen komplett separat bewertet.

Die Nutzen- und Schadenaspekte aus der Bewertung von Idelalisib+Rituximab im Vergleich zu BSC+Rituximab für die Teilpopulation 1b sind in Tabelle 4-153 dargestellt.

Tabelle 4-153: Nutzen- und Schadenaspekte aus der Bewertung von Idelalisib+Rituximab im Vergleich zu BSC+Rituximab für Patienten mit r/r CLL, für die eine Chemotherapie *nicht* angezeigt ist

Nutzenaspekte	**Schadenaspekte**
Mortalität: Gesamtüberleben (17p-Deletion/TP53-Mutation positiv) – Beleg: erheblich Gesamtüberleben (17p-Deletion/TP53-Mutation negativ) – Hinweis: erheblich	–
Morbidität/schwerwiegende Symptome: PFS (IGHV-Mutation negativ) – Beleg: erheblich	**Morbidität/schwerwiegende Symptome:** Inzidenz SUE (Männer) – Beleg: beträchtlich Inzidenz UE Grad ≥3 (Kaukasier) – Hinweis: gering Inzidenz UE Grad ≥3 (17p-Deletion/TP53-Mutation negativ) – Hinweis: beträchtlich
Gesundheitsbezogene Lebensqualität FACT-Leu Funktionelles Wohlbefinden (Männer und 17p-Deletion positiv) – Hinweis: beträchtlich KPS (17p-Deletion positiv) – Beleg: gering	–
Morbidität/nicht schwerwiegende Symptome: ORR – Beleg: beträchtlich LNR – Beleg: beträchtlich	**Morbidität/nicht schwerwiegende Symptome:** Exantheme – Beleg: gering
Abkürzungen: FACT-Leu - Functional Assessment of Cancer Therapy-Leukemia; IGHV - Immunoglobulin Heavy Chain Variable Region Gene; KPS - Karnofsky-Performance-Status; LNR - Lymphadenopathien; ORR - Gesamtansprechen; PFS - Progression Free Survival; SUE - schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis	

Basierend auf den Daten der Studie GS-US-312-0116 wurde für vielfach vorbehandelte r/r CLL-Patienten, für die eine Chemotherapie *nicht* angezeigt ist, eine statistisch signifikante Überlegenheit von Idelalisib+Rituximab in den Wirksamkeitsparametern OS, PFS, ORR und LNR gegenüber der Vergleichsintervention belegt; aktuelle Daten aus der Extensionsstudie GS-US-312-0117 bestätigen diese Ergebnisse. Die Überlegenheit in den Wirksamkeitsendpunkten ist für Patienten mit Hochrisikofaktoren (17p-Deletion und/oder TP53-Mutation) bzw. beim Vorliegen ungünstiger prognostischer Faktoren (Fehlen einer IGHV-Mutation) sogar noch größer. Dies begründet sich durch die von Risikofaktoren unabhängige Wirksamkeit von Idelalisib und die gleichzeitig verringerte Wirksamkeit der Kontrollbehandlung bei Vorliegen von Risikofaktoren. Das Sicherheitsprofil war durchweg akzeptabel. In der Gesamtschau wird folglich für Idelalisib in Kombination mit Rituximab ein **erheblicher Zusatznutzen** gegenüber der Vergleichsintervention abgeleitet. Die Aussagesicherheit ist für Patienten mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation als **Beleg** und für Patienten ohne diese Aberrationen als **Hinweis** zu werten. Der größere Schaden durch Idelalisib+Rituximab gegenüber der Vergleichsintervention, der für die Subgruppe der Männer bei der Inzidenz schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, sowie für Exantheme in der gesamten für die Fragestellung 1b relevanten Population festgestellt wurde, führt

insgesamt nicht zu einer Herabstufung des erheblichen Zusatznutzens, zumal Männer in Bezug auf das PFS und die Reduktion der Lymphadenopathien noch deutlicher als Frauen von der Therapie mit Idelalisib profitierten. In besonderem Maße kam die Behandlung mit Idelalisib+Rituximab zudem Patienten mit ungünstigen prognostischen Faktoren (17p-Deletion und/oder TP53-Mutation) zu Gute.

Anwendungsgebiet/Teilpopulation 2

Vor dem Hintergrund des laufenden europäischen Risikobewertungsverfahrens und der vorläufigen Empfehlung, die Anwendung von Idelalisib auf die Fortsetzung der Therapie bei Patienten zu beschränken, bei denen bereits eine Erstlinientherapie mit Idelalisib initiiert wurde, beansprucht Gilead Sciences für Teilpopulation 2 keinen Zusatznutzen.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-154: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Teilpopulation 1a: Erwachsene Patienten mit rezidivierender/refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie angezeigt ist	Nicht belegt
Teilpopulation 1b: Erwachsene Patienten mit rezidivierender/refraktärer CLL, für die eine Chemotherapie *nicht* angezeigt ist	Patienten mit 17p-Deletion und/oder TP53-Muation – Beleg: Erheblich Patienten ohne 17p-Deletion und TP53-Muation – Hinweis: Erheblich
Teilpopulation 2: Erwachsene, therapienaive CLL-Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind	Zusatznutzen wird nicht beansprucht

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.

Zum jetzigen Zeitpunkt liegen für die therapienaiven Patienten mit 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation (Anwendungsgebiet 2) keine Daten aus RCTs vor. Entsprechend den Angaben in der VerfO [42] wird deshalb als best verfügbare Evidenz eine einarmige Studie dargestellt. Vor dem Hintergrund des laufenden europäischen Risikobewertungsverfahrens und der vorläufigen Empfehlung, die Anwendung von Idelalisib auf die Fortsetzung der Therapie bei Patienten zu beschränken, bei denen bereits eine Erstlinientherapie mit Idelalisib initiiert wurde, wird gegenwärtig jedoch in Anwendungsgebiet 2 keine Bewertung des Zusatznutzen vorgenommen.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005[13], Molenberghs 2010[14]). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen

[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.*

durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006[15]) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006[16]) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

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

[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.*

Studie	Datenquelle
GS-US-312-0116	Studienbericht: [97, 98]
	Studienpublikation: [65]
	Studienregister: Clinicaltrials.gov [89], WHO ICTRP [90], EU-CTR [91], PharmNet.Bund [92]
	Zusatzauswertungen: [133]
GS-US-312-0117	Studienbericht: [99, 100]
	Studienregister: Clinicaltrials.gov [93], WHO ICTRP [94], EU-CTR [95], PharmNet.Bund [96]
101-08	Studienbericht: [114]
	Studienpublikation: [88]
	Studienregister: Clinicaltrials.gov [112], WHO ICTRP [113]
	Zusatzauswertungen: [134]

4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

[1] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2015-B-045 - Idelalisib. 2015.

[2] Gilead Sciences GmbH. Fachinformation Zydelig® 100 mg / 150 mg Filmtabletten (Idelalisib); Stand der Information: März. 2016.

[3] Gilead Sciences GmbH. Rote-Hand-Brief: Wichtige Information zu Zydelig. Einschränkungen für die Anwendung von Zydelig (Idelalisib) zur Behandlung der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) und des rezidivierten follikulären Lymphoms (FL) aufgrund neuer Erkenntnisse aus klinischen Studien. 2016.

[4] European Medicines Agency (EMA). Assessment report on provisional measures. Procedure under Article 20 of Regulation (EC) No 726/2004 resulting from pharmacovigilance data. Zydelig (International non-proprietary name: Idelalisib) - Procedure No.:EMEA/H/A-20/1439/C/3843/0023. 2016.

[5] European Medicines Agency (EMA). CHMP extension of indication variation assessment report Zydelig (International non-proprietary name: Idelalisib) - Procedure No.: EMEA/H/C/003843/II/0011. 2016.

[6] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Idelalisib. 2015.

[7] Deutsche CLL Studiengruppe (DCLLSG). Diagnostik und individualisierte Therapie der CLL. 2013.
[8] Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Chronische Lymphatische Leukämie (CLL) Leitlinie - Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. 2014.
[9] Eichhorst B, Hallek M. [Chronic lymphocytic leukemia : treatment concepts in transition]. *Internist (Berl)*. 2015;56(4):374-80.
[10] Eichhorst B, Dreyling M, Robak T, Montserrat E, Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2011;22 Suppl 6:vi50-4.
[11] Gribben JG. Chronic lymphocytic leukemia: planning for an aging population. *Expert Review of Anticancer Therapy*. 2010;10(9):1389-94.
[12] Yu EM, Kittai A, Tabbara IA. Chronic Lymphocytic Leukemia: Current Concepts. *Anticancer Res*. 2015;35(10):5149-65.
[13] Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, Fink AM, Busch R, Mayer J, et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2010;376(9747):1164-74.
[14] Goede V, Busch R, Stilgenbauer S, Winter E, Fink A, Fischer K, et al. Cumulative Illness Rating Scale (CIRS) is a valuable tool to assess an weigh comorbidity in patients with chronic lymphocytic leukemia: Results from the CLL8 trial of the German CLL Study Group. *17th Congress of the European Hematology Association (EHA)*. 2012;97(1).
[15] Parmelee PA, Thuras PD, Katz IR, Lawton MP. Validation of the Cumulative Illness Rating Scale in a geriatric residential population. *J Am Geriatr Soc*. 1995;43(2):130-7.
[16] Shanafelt T. Treatment of older patients with chronic lymphocytic leukemia: key questions and current answers. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2013;2013:158-67.
[17] Mundipharma GmbH. Fachinformation Levact® 2,5 mg/ml Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Bendamustin); Stand der Information: November. 2014.
[18] Aspen Pharma Trading Limited. Fachinformation Leukeran® 2 mg Filmtabletten (Chlorambucil); Stand der Information: Juli. 2014.
[19] Gilead Sciences Inc. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of GS-1101 (CAL-101) in Combination with Rituximab for Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia - Clinical Study Protocol. 2011.
[20] National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) - Non-Hodgkin's Lymphoma Version 4.2014. 2014.
[21] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 4.2 vom 22.04.2015. 2015.
[22] Cramer P, Isfort S, Bahlo J, Stilgenbauer S, Dohner H, Bergmann M, et al. OUTCOME OF ADVANCED CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA FOLLOWING DIFFERENT FIRSTLINE- AND RELAPSE-THERAPIES: A METAANALYSIS OF FIVE PROSPECTIVE TRIALS OF THE GERMAN CLL STUDY GROUP (GCLLSG). *Haematologica*. 2015. Epub 2015/09/01.

[23] Heraly B, Morrison VA. How I treat chronic lymphocytic leukemia in older patients. *J Geriatr Oncol*. 2015.
[24] Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, Ghia P, Hillmen P, Hallek M, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-updagger. *Ann Oncol*. 2015;26 Suppl 5:v78-v84.
[25] National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) - Non-Hodgkin's Lymphoma Version 2.2016. 2016.
[26] Montserrat E. Prognostic factors in chronic lymphocytic leukemia: a conceptual approach. *Int J Hematol Oncol*. 2014;3(2):145–52.
[27] Mozaheb Z. Treating the elderly patient with chronic lymphocytic leukemia: current and emerging options. *Blood and Lymphatic Cancer: Targets and Therapy*. 2014;4:9-14.
[28] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (Wirkstoff Idelalisib). 2015.
[29] Kharfan-Dabaja MA, Wierda WG, Cooper LJ. Immunotherapy for chronic lymphocytic leukemia in the era of BTK inhibitors. *Leukemia*. 2014;28(3):507-17.
[30] Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Stellungnahme zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Idelalisib Vorgangsnummer 2014-10-01-D-135 veröffentlicht am 02. Januar 2015 IQWiG Bericht Nr. 267. 2015.
[31] Eichhorst B. Vortrag: Wo stehen wir in der Behandlung der rezidivierten/refraktären CLL? 2015.
[32] German Oncology. Therapieneueinstellungen bei CLL-Patienten - Eine bundesweite Befragung von teilnehmenden Vertragsarztzentren. Stand der Datenbank: Oktober 2015. 2015.
[33] Sallum R DE, Xu Y, Tran-Kerr K, O'Donnell M, Sorensen S, Szatkowski A, Sengupta N, Gaudig M. ANALYSIS OF TREATMENT OPTIONS FOR RELAPSED OR REFRACTORY CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA (CLL). ISPOR 17th Annual European Congress Amsterdam, The Netherlands 2014.
[34] Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Stellungnahme zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Ibrutinib Vorgangsnummer 2014-11-01-D-141 veröffentlicht am 2. Februar 2015 IQWiG Bericht Nr. 272. 2015.
[35] National Institute for Health and Care Excellence. Final appraisal determination - Idelalisib for treating chronic lymphocytic leukaemia. 2015.
[36] Lübbe AS. Auf dem Wege zu einem europäischen Standard für „best supportive care". *Im Focus Onkologie*. 2003;1-2:50-5.
[37] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Idelalisib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Vorgangsnummer 2014-10-01-D-135 veröffentlicht am 22. Dezember 2014 IQWiG-Berichte - Nr. 267. 2014.
[38] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Arbeitspapier Kuration vs. Palliation: Versuch einer Begriffsklärung; Auftrag: GA12-01; Version: 1.1; Stand: 15.04.2014. 2014.
[39] Wendtner CM. Chemotherapie-freie Behandlung der chronischen lymphatischen Leukämie? *Deutsche medizinische Wochenschrift*. 2013;138(41):2104-6.
[40] Bundesministerium der Justiz. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b

SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AMNutzenV). Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung vom 28. Dezember 2010 (BGBl. I S. 2324), die zuletzt durch Artikel 2 des Gesetzes vom 27. März 2014 (BGBl. I S. 261) geändert worden ist. 2014.

[41] Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Band 2 - Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie 2013. - Eine Standortbestimmung. 2013.

[42] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008, zuletzt geändert am 20. März 2014, in Kraft getreten am 8. Mai 2014. 2014.

[43] Bundesministerium der Justiz. Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung - (Artikel 1 des Gesetzes v. 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477). Das Fünfte Buch Sozialgesetzbuch - Gesetzliche Krankenversicherung - (Artikel 1 des Gesetzes vom 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477, 2482), das zuletzt durch Artikel 1 des Gesetzes vom 27. März 2014 (BGBl. I S. 261) geändert worden ist. 2014.

[44] Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc*. 2006;94(4):451-5.

[45] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie - Rapid Report Auftrag: A10-05 Version: 1.1. IQWiG-Berichte – Jahr: 2011 Nr 802011.

[46] Food and Drug Administration (FDA). Guidance for industry clinical trial endpoints for the approval of cancer drugs and biologics. 2007.

[47] Korhonen P, Zuber E, Branson M, Hollaender N, Yateman N, Katiskalahti T, et al. Correcting overall survival for the impact of crossover via a rank-preserving structural failure time (RPSFT) model in the RECORD-1 trial of everolimus in metastatic renal-cell carcinoma. *J Biopharm Stat*. 2012;22(6):1258-71.

[48] Die forschenden Pharma-Unternehmen (vfa). vfa-Position zu Endpunkten bei onkologischen Therapien - Zusammenfassung -. 2012.

[49] European Medicines Agency (EMA). Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. 2012.

[50] Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, et al. Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma. *Journal of clinical Oncology*. 2007;25(5):579-86.

[51] Beauchemin C, Johnston JB, Lapierre M, Aissa F, J L. Relationship between progression-free survival and overall survival in chronic lymphocytic leukemia: a literature-based analysis. *Curr Oncol*. 2015;22(3):148-56.

[52] Hallek M, Knauf W, Dreyling M, Trümper L. Aktuelle und kunftige Indikationen mit Bendamustin: chronische lymphatische Leukamie, indolente Lymphome, Mantelzell-Lymphome und diffuse grosszellige B-Zell-Lymphome. *Onkologie*. 2013;36 Suppl 1:11-8.

[53] European Medicines Agency (EMA). Appendix 1 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. Methodological consideration for using progression-free survival (PFS) or disease-free survival (DFS) in confirmatory trials. 2012.

[54] Health Canada. Issues Analysis Summary - The use of progression-free survival as the efficacy endpoint for approval of targeted and chemotherapeutic agents for advanced cancer. *Health Canada Issues Analysis Summary*. 2007.
[55] Pettengell R, Donatti C, Hoskin P, Poynton C, Kettle PJ, Hancock B, et al. The impact of follicular lymphoma on health-related quality of life. *Ann Oncol*. 2008;19(3):570-6.
[56] Cheson BD, Byrd JC, Rai KR, Kay NE, O'Brien SM, Flinn IW, et al. Novel Targeted Agents and the Need to Refine Clinical End Points in Chronic Lymphocytic Leukemia. *Journal of clinical Oncology*. 2012;30(23):2820-2.
[57] Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood*. 2008;111(12):5446-56.
[58] Hallek M. Response Assessment in Chronic Lymphocytic Leukemia Treated with Novel Agents Causing an Increase of Peripheral Blood Lymphocytes. *Blood* 2012;e-letter.
[59] Jaksic O, Vitale B, Jaksic B. An old and simple solution for a new problem--more on clinical staging and evaluation of response in B-cell chronic lymphocytic leukaemia in the era of new therapies. *British Journal of Haematology*. 2014;165(5):737-40.
[60] Maurer C, Hallek M. Chronische lymphatische Leukämie. *Deutsche medizinische Wochenschrift*. 2013;138(42):2153-66.
[61] Schmidt C. Therapierealität in Deutschland - Indolente Lymphome. Eine repräsentative, retrospektive, bevölkerungsbasierte Untersuchung zur Diagnostik und Therapie indolenter Lymphome in Deutschland. Dissertation zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin an der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität zu München. 2011.
[62] Schmidt C, Fetscher S, Gorg C, Kornek P, Nusch A, Kegel T, et al. Treatment of indolent lymphoma in Germany - results of a representative population-based survey. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2011;11(2):204-11.
[63] Jones JA, Byrd JC. How will B-cell-receptor-targeted therapies change future CLL therapy? *Blood*. 2014;123(10):1455-60.
[64] Chang JE, Kahl BS. PI3-Kinase Inhibitors in Chronic Lymphocytic Leukemia. *Curr Hematol Malig Rep*. 2014;9(1):33-43.
[65] Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, Cheson BD, Pagel JM, Hillmen P, et al. Idelalisib and Rituximab in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. *The New England Journal of Medicine*. 2014;370:997-1007.
[66] Victorson D, Soni M, Cella D. Metaanalysis of the correlation between radiographic tumor response and patient-reported outcomes. *Cancer*. 2006;106(3):494-504.
[67] Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, Chanana AD, Levy RN, Pasternack BS. Clinical Staging of Chronic Lymphocytic Leukemia. *Blood*. 1975;46(2):219-34.
[68] Binet JL, Auquier A, Dighiero G, Chastang C, Piguet H, Goasguen J, et al. A New Prognostic Classification of Chronic Lymphocytic Leukemia Derived from a Multivariate Survival Analysis. *Cancer*. 1981;48(1):198-206.
[69] Cheson BD, Bennett JM, Grever M, Kay N, Keating MJ, O'Brien S, et al. National Cancer Institute-sponsored Working Group guidelines for chronic lymphocytic leukemia: revised guidelines for diagnosis and treatment. *Blood*. 1996;87(12):4990-7.

[70] Byrd JC, Kipps TJ, Flinn IW, Castro J, Lin TS, Wierda W, et al. Phase 1/2 study of lumiliximab combined with fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2010;115(3):489-95.
[71] Blum KA, Young D, Broering S, Lucas MS, Fischer B, Lin TS, et al. Computed tomography scans do not improve the predictive power of 1996 national cancer institute sponsored working group chronic lymphocytic leukemia response criteria. *J Clin Oncol*. 2007;25(35):5624-9.
[72] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM Nutzen V Beratungsanforderung 2014-B-014 - Idelalisib zur Behandlung der rezidivierenden chronisch lymphatischen Leukämie. 2014.
[73] Janssens A, Van Den Neste E, Schroyens W, André M, Van Hoof A, De Wilde V, et al. BHS guidelines for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia anno 2012. *Belgian Journal of Hematology*. 2012;3(4):134-43.
[74] Oscier D, Dearden C, Eren E, Fegan C, Follows G, Hillmen P, et al. Guidelines on the diagnosis, investigation and management of chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol*. 2012;159(5):541-64.
[75] Ganten MK. [Response criteria for malignant lymphoma]. *Radiologe*. 2012;52(4):330-7.
[76] Shanafelt TD, Bowen D, Venkat C, Slager SL, Zent CS, Kay NE, et al. Quality of life in chronic lymphocytic leukemia: an international survey of 1482 patients. *Br J Haematol*. 2007;139(2):255-64.
[77] European Hematology Association Scientific Working Group Quality Of Life And Symptoms, Novik A., Salek S., T. I. Guidelines - Patient reported outcomes in hematology. 2012.
[78] Cella D, Jensen SE, Webster K, Hongyan D, Lai JS, Rosen S, et al. Measuring health-related quality of life in leukemia: the Functional Assessment of Cancer Therapy--Leukemia (FACT-Leu) questionnaire. *Value Health*. 2012;15(8):1051-8.
[79] Trask PC, Cella D, Besson N, Kelly V, Masszi T, Kim DW. Health-related quality of life of bosutinib (SKI-606) in imatinib-resistant or imatinib-intolerant chronic phase chronic myeloid leukemia. *Leuk Res*. 2012;36(4):438-42.
[80] Rabin R, de Charro F. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. *Ann Med*. 2001;33(5):337-43.
[81] Gilead Sciences GmbH. Idelalisib (Zydelig®) - Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Modul 4 A: Chronisch lymphatische Leukämie. 2014.
[82] Peus D, Newcomb N, Hofer S. Appraisal of the Karnofsky Performance Status and proposal of a simple algorithmic system for its evaluation. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2013;13:72.
[83] Stilgenbauer S, Zenz T. Understanding and Managing Ultra High-Risk Chronic Lymphocytic Leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2010;2010:481-8.
[84] Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol*. 1997;50(6):683-91.
[85] Gilead Sciences Inc. Pressemitteilung: GILEAD'S ZYDELIG® COMBINED WITH BENDAMUSTINE AND RITUXIMAB SHOWS SUPERIOR EFFICACY TO BENDAMUSTINE/RITUXIMAB IN PHASE 3 STUDY OF PATIENTS WITH RELAPSED CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA - Interim Analyses Results from Study 115 to be Presented as a Late-Breaking Abstract at the American Society

of Hematology (ASH) Annual Meeting. Datum der Veröffentlichung: 16. November 2015. 2015.

[86] Zelenetz AD, Robak T, Coiffier B, Delgado J, Marlton P, Adewoye AH, et al. LBA-5 Idelalisib Plus Bendamustine and Rituximab (BR) Is Superior to BRA lone in Patients with Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia: Results of a Phase 3 Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Study. *ASH Annual Meeting and Exposition; Oral and Poster Abstracts* 2015.

[87] Gilead Sciences Inc. Pressemittelung: PHASE 3 RESULTS FOR ZYDELIG® WITH BENDAMUSTINE AND RITUXIMAB FOR RELAPSED CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA (CLL) PRESENTED AT AMERICAN SOCIETY OF HEMATOLOGY ANNUAL MEETING. Datum der Veröffentlichung: 08.12.2015. 2015.

[88] O'Brien SM, Lamanna N, Kipps TJ, Flinn I, Zelenetz AD, Burger JA, et al. A phase 2 study of idelalisib plus rituximab in treatment-naive older patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2015.

[89] Clinicaltrials.gov. NCT01539512 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Idelalisib in Combination With Rituximab for Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). 2016.

[90] WHO ICTRP. NCT01539512 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Idelalisib in Combination With Rituximab for Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). 2016.

[91] EU Clinical Trials Register. 2011-005180-24 - A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Idelalisib (CAL-101) in Combination with Rituximab for Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia. 2016.

[92] PharmNet.Bund-Clinical Trials. 2011-005180-24 - A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Idelalisib (GS-1101) in Combination with Rituximab for Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia. 2016.

[93] Clinicaltrials.gov. NCT01539291 - Extension Study of Idelalisib for Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia Who Participated in GS-US-312-0116. 2016.

[94] WHO ICTRP. NCT01539291 - Extension Study of Idelalisib for Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia Who Participated in GS-US-312-0116. 2016.

[95] EU Clinical Trials Register. 2011-006293-72 - A Phase 3, Double-Blind Extension Study Evaluating the Efficacy and Safety of Two Different Dose Levels of Single-Agent Idelalisib (GS 1101) for Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia A Companion Trial to Study GS-US-312-0116: A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Idelalisib (GS 1101) in Combination with Rituximab for Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia. 2016.

[96] PharmNet.Bund-Clinical Trials. 2011-006293-72 - A Phase 3, Double-Blind Extension Study Evaluating the Efficacy and Safety of Two Different Dose Levels of Single-Agent Idelalisib (GS 1101) for Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia A Companion Trial to Study GS-US-312-0116: A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Idelalisib (GS 1101) in Combination with Rituximab for Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia. 2016.

[97] Gilead Sciences Inc. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Idelalisib (GS-1101) in Combination with Rituximab for Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia - 2nd Interim Clinical Study Report. Report Date: 23 November 2013. 2013.
[98] Gilead Sciences Inc. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Idelalisib (GS-1101) in Combination with Rituximab for Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia - Final Clinical Study Report. Report Date: 25 November 2014. 2014.
[99] Gilead Sciences Inc. A Phase 3, Double-Blind Extension Study Evaluating the Efficacy and Safety of Two Different Dose Levels of Single-Agent Idelalisib (GS-1101) for Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia - Interim Clinical Study Report. Report Date: 08 April 2015. 2015.
[100] Gilead Sciences Inc. Applicant's Updated Response for PAM001 - Gilead Submission Reference Number 1101-15-206. Report Date: 07 Juli 2015. 2015.
[101] Roche Pharma AG. Fachinformation MabThera® 100 mg / 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Rituximab); Stand der Information: Mai. 2014.
[102] Hallek M. Signaling the end of chronic lymphocytic leukemia: new frontline treatment strategies. *Blood*. 2013;122(23):3723-34.
[103] O'Brien SM, Kantarjian H, Thomas DA, Giles FJ, Freireich EJ, Cortes J, et al. Rituximab Dose-Escalation Trial in Chronic Lymphocytic Leukemia. *Journal of clinical Oncology*. 2001;19(8):2165-70.
[104] Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Arzerra® 100 mg / 1000 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Ofatumumab); Stand der Information: Mai. 2015.
[105] Wendling P. Idelalisib plus rituximab boosts survival in relapsed CLL. *The Oncology Report*. 2014;10(1):13.
[106] Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland 2009/2010. 2013.
[107] Marchetti P, Voltz R, Rubio C, Mayeur D, Kopf A. Provision of Palliative Care and Pain Management Services for Oncology Patients. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2013;11 Suppl 1:S17-27.
[108] Ghia P, Hillmen P, Kim Y, Gurtovaya O, Li D, Jahn T, et al. Overall survival analysis adjusting for treamtmant effect after crossover on a Phase 3 study evaluating Idelalisib in combination with Rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia (CLL). *EHA Learning Center*. 2015;103166.
[109] Wierda WG, Kipps TJ, Mayer J, Stilgenbauer S, Williams CD, Hellmann A, et al. Ofatumumab As Single-Agent CD20 Immunotherapy in Fludarabine-Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *Journal of clinical Oncology*. 2010;28(10):1749-55.
[110] Moreno C, Montillo M, Panayiotidis P, Dimou M, Bloor A, Dupuis J, et al. Ofatumumab in poor-prognosis chronic lymphocytic leukemia: a phase IV, non-interventional, observational study from the European Research Initiative on Chronic Lymphocytic Leukemia. *Haematologica*. 2015;100(4):511-6.
[111] European Medicines Agency (EMA). CHMP assessment report Zydelig (International non-proprietary name: Idelalisib) - Procedure No.: EMEA/H/C/003843/0000. 2014.
[112] Clinicaltrials.gov. NCT01203930 - A Study of Idelalisib and Rituximab in Elderly Patients With Untreated CLL or SLL. 2016.
[113] WHO ICTRP. NCT01203930 - A Study of Idelalisib and Rituximab in Elderly Patients With Untreated CLL or SLL. 2016.
[114] Gilead Sciences Inc. A Phase 2 Single Arm Study to Investigate the Safety and Clinical Activity of CAL-101 in Combination with Rituximab in Elderly Patients with

Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma- Interim Clinical Study Report. Report Date: 19 Juli 2013. 2013.

[115] Clinicaltrials.gov. NCT01088048 - Study to Investigate Idelalisib in Combination With Chemotherapeutic Agents, Immunomodulatory Agents and Anti-CD20 Monoclonal Antibody (mAb) in Subjects With Relapsed or Refractory Indolent B-cell Non-Hodgkin's Lymphoma, Mantle Cell Lymphoma or Chronic Lymphocytic Leukemia. 2015.

[116] Goede V, Fischer K, Busch R, Engelke A, Eichhorst B, Wendtner CM, et al. Obinutuzumab plus Chlorambucil in Patients with CLL and Coexisting Conditions. *N Engl J Med*. 2014.

[117] Hallek M. CME Information: Chronic lymphocytic leukemia: 2015 Update on diagnosis, risk stratification, and treatment. *American Journal of Hematology*. 2015;90(5).

[118] Agashe V, Clapton G, Shimshak J, Rai KR. Patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia ineligible for cytotoxic therapy: who are they and what is their unmet need? *ISPOR (International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research)*. 2014.

[119] Schmidt S, Gastl G. Zielgerichtete Therapie: Tyrosinkinaseinhibitoren in der klinischen Onkologie. *Onkologie heute*. 2015.

[120] Keating GM. Idelalisib: a review of its use in chronic lymphocytic leukaemia and indolent non-Hodgkin's lymphoma. *Target Oncol*. 2015;10(1):141-51.

[121] European Medicines Agency (EMA). Request for Accelerated Assessment - Outcome of November 2013 CHMP meeting. 2013.

[122] Food and Drug Administration (FDA). Grant – Breakthrough Therapy Designation. 2013.

[123] Masters GA, Krilov L, Bailey HH, Brose MS, Burstein H, Diller LR, et al. Clinical cancer advances 2015: Annual report on progress against cancer from the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol*. 2015;33(7):786-809.

[124] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (Wirkstoff Ibrutinib). 2015.

[125] Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). Neue Arzneimittel - Information der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ); Zydelig (Idelalisib). 2014.

[126] Byrd JC, Murphy T, Howard RS, Lucas MS, Goodrich A, Park K, et al. Rituximab using a thrice weekly dosing schedule in B-cell chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic lymphoma demonstrates clinical activity and acceptable toxicity. *Journal of clinical Oncology*. 2001;19(8):2153-64.

[127] Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2013 update on diagnosis, risk stratification and treatment. *Am J Hematol*. 2013;88(9):803-16.

[128] Huhn D, von Schilling C, Wilhelm M, Ho AD, Hallek M, Kuse R, et al. Rituximab therapy of patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2001;98(5):1326-31.

[129] Itälä M, Geisler CH, Kimby E, Juvonen E, Tjonnfjord G, Karlsson K, et al. Standard-dose anti-CD20 antibody rituximab has efficacy in chronic lymphocytic leukaemia: results from a Nordic multicentre study. *Eur J Haematol*. 2002;69(3):129-34.

[130] Wiernik PH, Adiga GU. Single-agent rituximab in treatment-refractory or poor prognosis patients with chronic lymphocytic leukemia. *Current Medical Research and Opinion*. 2011;27(10):1987-93.
[131] Gilead Sciences Inc. Gilead to Stop Phase 3 Study 116 of Idelalisib in Chronic Lymphocytic Leukemia Early Because of Positive Risk-Benefit. 2013.
[132] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Idelalisib. 2015.
[133] Gilead Sciences GmbH. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Idelalisib (GS-1101) in Combination with Rituximab for Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia - 2nd Interim Clinical Study Report. Zusatzauswertungen. 2015.
[134] Gilead Sciences GmbH. A Phase 2 Single Arm Study to Investigate the Safety and Clinical Activity of CAL-101 in Combination with Rituximab in Elderly Patients with Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma- Interim Clinical Study Report. Zusatzauswertungen. 2015.

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

Recherche zu Idelalisib (Teilpopulation 1a und Teilpopulation 1b)

Datenbankname	Embase Classic + Embase 1947 bis 16. März 2016
Suchoberfläche	OVID
Datum der Suche	17. März 2016
Zeitsegment	1947 bis 16. März 2016
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 - Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity [44]

Tabelle 4-155: OVID Suchstrategie nach Idelalisib: EMBASE von 1947 bis 16. März 2016

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp lymphatic leukemia/	92.540
2	chronic.mp.	1.499.998
3	1 and 2	39.994
4	lymphatic leukemia/ or exp chronic lymphatic leukemia/	47.601
5	lymphatic leukemia/ or exp b cell leukemia/	23.934
6	lymphocytic.mp	90.007
7	chronic lymph* leuk?emia.mp.	35.443
8	CLL.mp.	19.846
9	3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8	124.403
10	exp idelalisib/	895
11	(idela* or CAL101 or CAL-101 or GS1101 or GS-1101 or Zydelig).mp.	1.170
12	870281-82-6.rn.	626
13	10 or 11 or 12	1.175
14	9 and 13	714
15	(random* or double-blind*).tw.	1.121.834
16	placebo*.mp.	374.476
17	15 or 16	1.307.336
18	14 and 17	89

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily, Ovid MEDLINE(R) and Ovid OLDMEDLIN(R) 1946 to Present
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	18. März 2016
Zeitsegment	1946 bis heute (18. März 2016)
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 - Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity [44]

Tabelle 4-156: OVID Suchstrategie nach Idelalisib: MEDLINE 1946 bis heute (18. März 2016)

#	**Suchbegriffe**	Ergebnis
1	exp Leukemia, Lymphoid/	64.461
2	chronic.mp.	1.053.855
3	1 and 2	20.625
4	exp Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell/ or Leukemia, Lymphoid/	34.266
5	chronic lymp* leuk?emia.mp.	17.642
6	CLL.mp.	11.471
7	3 or 4 or 5 or 6	41.968
8	idelalisib.mp.	206
9	(idela* or CAL101 or CAL-101 or GS1101 or GS-1101 or Zydelig).mp.	238
10	8 or 9	238
11	7 and 10	152
12	randomized controlled trial.pt.	41.0202
13	(randomized or placebo).mp.	686.648
14	12 or 13	686.648
15	11 and 14	10

Datenbankname	Cochrane (Cochrane Central Register of Controlled Trials)
Suchoberfläche	OVID
Datum der Suche	18. März 2016
Zeitsegment	1991 bis 2016, Februar 2016
Suchfilter	Es wurde kein Suchfilter verwendet.

Tabelle 4-157: OVID Suchstrategie nach Idelalisib: Cochrane 1991 bis 2016, (Februar 2016)

#	**Suchbegriffe**	Ergebnis
1	exp Leukemia, Lymphoid/	1.214
2	chronic.mp.	68.156
3	1 and 2	255
4	exp Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell/ or Leukemia, Lymphoid/	442
5	chronic lymp* leuk?emia.mp.	583
6	CLL.mp.	433
7	3 or 4 or 5 or 6	966
8	idelalisib.mp.	28
9	(idela* or CAL101 or CAL-101 or GS1101 or GS-1101 or Zydelig).mp.	32
10	8 or 9	32
11	7 and 10	25

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Für die indirekten Vergleiche wurden Suchen nach dem zu bewertenden Arzneimittel Idelalisib und nach den ZVTn patientenindividuelle, optimierte Therapie und BSC oder Ibrutinib über die Brückenkomparatoren Ofatumumab bzw. Rituximab durchgeführt. Die Suchstrategie nach Idelalisib ist in Tabelle 4-155, Tabelle 4-156 und Tabelle 4-157 dargestellt.

Recherche zu BSC oder Ibrutinib über den Brückenkomparator Rituximab (Teilpopulation 1b)

Datenbankname	Embase Classic + Embase 1947 bis 16. März 2016
Suchoberfläche	OVID
Datum der Suche	17. März 2016
Zeitsegment	1947 bis 16. März 2016
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 - Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity [44]

Tabelle 4-158: OVID Suchstrategie nach BSC oder Ibrutinib über den Brückenkomparator Rituximab: EMBASE 1947 bis heute (16. März 2016)

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp lymphatic leukemia/	92.540
2	chronic.mp.	1.499.998
3	1 and 2	39.994
4	lymphatic leukemia/ or exp chronic lymphatic leukemia/	47.601
5	lymphatic leukemia/ or exp b cell leukemia/	23.934
6	lymphocytic.mp	90.007
7	chronic lymph* leuk?emia.mp.	35.443
8	CLL.mp.	19.846
9	3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8	124.403
10	exp Rituximab/	1.121.834
11	(Ritu* or Mab?Thera or Mab Thera or Zytux or Rituxan or IDEC-C2B8 or IDEC-102).mp.	374.476
12	10 or 11	1.307.336
13	9 and 12	50.804
14	(random* or double-blind*).tw.	58.439
15	placebo*.mp.	58.439
16	14 or 15	7.196
17	13 and 16	736

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily, Ovid MEDLINE(R) and Ovid OLDMEDLIN(R) 1946 to Present
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	18. März 2016
Zeitsegment	1947 bis heute (17. März 2016)
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 - Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity [44]

Tabelle 4-159: OVID Suchstrategie nach BSC oder Ibrutinib über den Brückenkomparator Rituximab: MEDLINE 1946 bis heute (17. März 2016)

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Leukemia, Lymphoid/	64.461
2	chronic.mp.	1.053.855
3	1 and 2	20.625
4	exp Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell/ or Leukemia, Lymphoid/	34.266
5	chronic lymph* leuk?emia.mp.	17.642
6	CLL.mp.	11.471
7	3 or 4 or 5 or 6	41.968
8	Rituximab.mp.	410.202
9	(Ritu* or Mab?Thera or Mab Thera or Zytux or Rituxan or IDEC-C2B8 or IDEC-102).mp.	686.648
10	8 or 9	686.648
11	7 and 10	15.203
12	randomized controlled trial.pt.	19.564
13	(randomized or placebo).mp.	19.564
14	12 or 13	1.247
15	11 and 14	143

Datenbankname	Cochrane (Cochrane Central Register of Controlled Trials)
Suchoberfläche	OVID
Datum der Suche	18. März 2016
Zeitsegment	1991 bis 2016, Februar 2016
Suchfilter	Es wurde kein Suchfilter verwendet.

Tabelle 4-160: OVID Suchstrategie nach BSC oder Ibrutinib über den Brückenkomparator Rituximab: Cochrane 1991 bis 2016, Februar 2016

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Leukemia, Lymphoid/	1.214
2	chronic.mp.	68.156
3	1 and 2	255
4	exp Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell/ or Leukemia, Lymphoid/	442
5	chronic lymph* leuk?emia.mp.	583
6	CLL.mp.	433
7	3 or 4 or 5 or 6	966
8	Rituximab.mp.	1.293
9	(Ritu* or Mab?Thera or Mab Thera or Zytux or Rituxan or IDEC-C2B8 or IDEC-102).mp.	1.458
10	8 or 9	1.458
11	7 and 10	148

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Für das Anwendungsgebiet 2 der therapienaiven Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation, die für eine Chemoimmuntherapie nicht geeignet sind, stehen nur Daten aus einer einarmige Studien zur Verfügung. Es wurde eine Suche nach dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt. Die Suche wurde nicht auf randomisierte kontrollierte Studien eingeschränkt.

Recherche zu Idelalisib (Anwendungsgebiet 2)

Datenbankname	Embase Classic + Embase 1947 bis 17. März 2016
Suchoberfläche	OVID
Datum der Suche	18. März 2016
Zeitsegment	1947 bis heute (17. März 2016)
Suchfilter	Es wurde kein Suchfilter verwendet.

Tabelle 4-161: OVID Suchstrategie nach Idelalisib: EMBASE 1947 bis heute (17. März 2016)

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp lymphatic leukemia/	92.582
2	chronic.mp.	1.501.656
3	1 and 2	40.010
4	lymphatic leukemia/ or exp chronic lymphatic leukemia/	47.616
5	lymphatic leukemia/ or exp b cell leukemia/	23.938
6	lymphocytic.mp	90.038
7	chronic lymph* leuk?emia.mp.	35.457
8	CLL.mp.	19.856
9	3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8	124.445
10	exp idelalisib/	899
11	(idela* or CAL101 or CAL-101 or GS1101 or GS-1101 or Zydelig).mp.	1.174
12	870281-82-6.rn.	630
13	10 or 11 or 12	1.179
14	9 and 13	716

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily, Ovid MEDLINE(R) and Ovid OLDMEDLIN(R) 1946 to Present
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	18. März 2016
Zeitsegment	1947 bis heute (17. März 2016)
Suchfilter	Es wurde kein Suchfilter verwendet.

Tabelle 4-162: OVID Suchstrategie nach Idelalisib: MEDLINE 1946 bis heute (17. März 2016)

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Leukemia, Lymphoid/	64.461
2	chronic.mp.	1.053.855
3	1 and 2	20.625
4	exp Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell/ or Leukemia, Lymphoid/	34.266
5	chronic lymp* leuk?emia.mp.	17.642
6	CLL.mp.	11.471
7	3 or 4 or 5 or 6	41.968
8	idelalisib.mp.	206
9	(idela* or CAL101 or CAL-101 or GS1101 or GS-1101 or Zydelig).mp.	238
10	8 or 9	238
11	7 and 10	152

Datenbankname	Cochrane (Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment, NHS Economic Evaluation Database)
Suchoberfläche	OVID
Datum der Suche	18. März 2016
Zeitsegment	1991 bis 2016, Februar 2016
Suchfilter	Es wurde kein Suchfilter verwendet.

Tabelle 4-163: OVID Suchstrategie nach Idelalisib: Cochrane 1991 bis 2016, Februar 2016

#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	exp Leukemia, Lymphoid/	1.215
2	chronic.mp.	78.427
3	1 and 2	255
4	exp Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell/ or Leukemia, Lymphoid/	448
5	chronic lymp* leuk?emia.mp.	692
6	CLL.mp.	481
7	3 or 4 or 5 or 6	1.089
8	idelalisib.mp.	35
9	(idela* or CAL101 or CAL-101 or GS1101 or GS-1101 or Zydelig).mp.	39
10	8 or 9	39
11	7 and 10	30

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

Eine Registersuche nach relevanten klinischen Studien für die Bewertung des Zusatznutzens von Idelalisib wurde am 15. und 16. März 2016 gemäß den Vorgaben der VerfO im internationalen Studienregister ClinicalTrials.gov, im EU Clinical Trials Register (EU-CTR) der EMA, in dem International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal der World Health Organization (WHO) sowie der PharmNet.Bund -Suchseite nach klinischer Prüfung durchgeführt. Die identifizierten Studien wurden anhand der im Abschnitt 4.2.2 prädefinierten Ein- und Ausschlusskriterien selektiert.

Recherche zu Idelalisib (Teilpopulation 1a und Teilpopulation 1b)

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	15. März 2016
Suchstrategie	Idelalisib OR CAL-101 OR CAL 101 OR CAL101 OR GS-1101 OR GS 1101 OR GS1101 OR 870281-82-6 OR Zydelig [intervention] AND ALL studies [Recruitment]/[Study Results]/[Study Type]
Treffer	41

Studienregister	EU-CTR
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	15.März 2016
Suchstrategie	Idelalisib OR CAL-101 OR (CAL 101) OR CAL101 OR GS-1101 OR (GS 1101) OR GS1101 OR 870281-82-6 OR Zydelig Es wurden keine weiteren Filter verwendet.
Treffer	30

Studienregister	WHO-ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	16. März 2016
Suchstrategie	Idelalisib OR CAL-101 OR CAL 101 [intervention] AND [Recruitment status] is ALL 40 Treffer CAL101 OR GS-1101 OR GS 1101 [intervention] AND [Recruitment status] is ALL 5 Treffer GS1101 OR 870281-82-6 OR Zydelig [intervention] AND [Recruitment status] is ALL 4 Treffer
Treffer	42 (ohne Duplikate)

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html
Datum der Suche	16. März 2016
Suchstrategie	Idelalisib OR CAL-101 OR CAL 101 OR CAL101 OR GS-1101 OR GS 1101 OR GS1101 OR 870281-82-6 OR Zydelig [Textfelder] Es wurden keine weiteren Filter verwendet. Suchalgorithmus: (((((((FT=?Idelalisib? OR FT=?CAL-101?) OR FT=?CAL 101?) OR FT=?CAL101?) OR FT=?GS-1101?) OR FT=?GS 1101?) OR FT=?GS1101?) OR FT=?870281-82-6?) OR FT=?Zydelig?
Treffer	7

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Für die indirekten Vergleiche wurden Suchen nach dem zu bewertenden Arzneimittel Idelalisib und nach den ZVTn patientenindividuelle, optimierte Therapie und BSC oder Ibrutinib über die Brückenkomparatoren Ofatumumab bzw. Rituximab durchgeführt. Die Suchen nach Idelalisib entsprechen den Suchen im Anhang 4-B1. Für die Suche nach klinischen Studien für einen indirekten Verglich wurden Synonyme der Erkrankung mit Synonymen für Ofatumumab oder Rituximab verknüpft und in den bereits vorstehend aufgeführten Studienregistern durchgeführt. Es wurden, falls im Register vorhanden, keine zusätzlichen Filter zur Vorselektion der Studien während der Suche eingesetzt.

Recherche zu BSC oder Ibrutinib über den Brückenkomparator Rituximab (Teilpopulation 1b)

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	16. März 2016
Suchstrategie	Chronic Lymphocytic Leukemia OR Chronic-Lymphocytic-Leukemia OR Chronic Lymphatic Leukemia OR Chronic-Lymphatic-Leukemia OR Lymphatic Leukemia OR Lymphatic-Leukemia OR CLL [Condition] AND Rituximab OR MabThera OR Mab Thera OR Zytux OR Rituxan OR IDEC-C2B8 OR IDEC-102 [intervention] AND ALL studies [Recruitment]/[Study Results]/[Study Type]
Treffer	372

Studienregister	EU-CTR
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	16. März 2016
Suchstrategie	("Chronic Lymphocytic Leukemia" OR "Chronic-Lymphocytic-Leukemia" OR "Chronic Lymphatic Leukemia" OR "Chronic-Lymphatic-Leukemia" OR "Lymphatic Leukemia" OR "Lymphatic-Leukemia" OR "CLL") AND (Rituximab OR MabThera OR Mab Thera OR Zytux OR Rituxan OR IDEC-C2B8 OR IDEC-102) Es wurden keine weiteren Filter verwendet.
Treffer	77

Studienregister	WHO-ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	16. März 2016
Suchstrategie	Da in der Recherche im WHO Register nur eine begrenzte Anzahl in Suchbegriffen verknüpft werden können, wurden mehrere Suchen durchgeführt und die Dubletten anschließend entfernt. 1. Chronic Lymphocytic Leukemia OR Chronic-Lymphocytic-Leukemia [Condition] AND Rituximab [intervention] AND [Recruitment status] is ALL Treffer: 171 2. Chronic Lymphatic Leukemia OR Chronic-Lymphatic-Leukemia [Condition] AND Rituximab [intervention] AND [Recruitment status] is ALL Treffer: 171 3. Lymphatic Leukemia OR Lymphatic-Leukemia OR CLL [Condition] AND Rituximab [intervention] AND [Recruitment status] is ALL Treffer: 211 4. Chronic Lymphocytic Leukemia OR Chronic-Lymphocytic-Leukemia [Condition] AND MabThera [intervention] AND [Recruitment status] is ALL Treffer: 167 5. Chronic Lymphatic Leukemia OR Chronic-Lymphatic-Leukemia [Condition] AND MabThera [intervention] AND [Recruitment status] is ALL Treffer: 167 6. Lymphatic Leukemia OR Lymphatic-Leukemia OR CLL [Condition] AND MabThera [intervention] AND [Recruitment status] is ALL Treffer: 204 7. Chronic Lymphocytic Leukemia OR Chronic-Lymphocytic-Leukemia

	[Condition] AND Mab Thera [intervention] AND [Recruitment status] is ALL Treffer: 0 8. Chronic Lymphatic Leukemia OR Chronic-Lymphatic-Leukemia [Condition] AND Mab Thera [intervention] AND [Recruitment status] is ALL Treffer: 0 9. Lymphatic Leukemia OR Lymphatic-Leukemia OR CLL [Condition] AND Mab Thera [intervention] AND [Recruitment status] is ALL Treffer: 0 10. Chronic Lymphocytic Leukemia OR Chronic-Lymphocytic-Leukemia [Condition] AND Zytux [intervention] AND [Recruitment status] is ALL Treffer: 0 11. Chronic Lymphatic Leukemia OR Chronic-Lymphatic-Leukemia [Condition] AND Zytux [intervention] AND [Recruitment status] is ALL Treffer: 0 12. Lymphatic Leukemia OR Lymphatic-Leukemia OR CLL [Condition] AND Zytux [intervention] AND [Recruitment status] is ALL Treffer: 0 13. Chronic Lymphocytic Leukemia OR Chronic-Lymphocytic-Leukemia [Condition] AND Rituxan [intervention] AND [Recruitment status] is ALL Treffer: 168 14. Chronic Lymphatic Leukemia OR Chronic-Lymphatic-Leukemia [Condition] AND

	Rituxan [intervention] AND [Recruitment status] is ALL Treffer: 168 15. Lymphatic Leukemia OR Lymphatic-Leukemia OR CLL [Condition] AND Rituxan [intervention] AND [Recruitment status] is ALL Treffer: 208 16. Chronic Lymphocytic Leukemia OR Chronic-Lymphocytic-Leukemia [Condition] AND IDEC-C2B8 [intervention] AND [Recruitment status] is ALL Treffer: 0 17.Chronic Lymphatic Leukemia OR Chronic-Lymphatic-Leukemia [Condition] AND IDEC-C2B8 [intervention] AND [Recruitment status] is ALL Treffer: 0 18. Lymphatic Leukemia OR Lymphatic-Leukemia OR CLL [Condition] AND IDEC-C2B8 [intervention] AND [Recruitment status] is ALL Treffer: 0 19. Chronic Lymphocytic Leukemia OR Chronic-Lymphocytic-Leukemia [Condition] AND IDEC-102 [intervention] AND [Recruitment status] is ALL Treffer: 0 20. Chronic Lymphatic Leukemia OR Chronic-Lymphatic-Leukemia [Condition] AND IDEC-102 [intervention] AND [Recruitment status] is ALL Treffer: 0 21. Lymphatic Leukemia OR Lymphatic-Leukemia OR CLL [Condition] AND IDEC-102 [intervention] AND [Recruitment status] is ALL

	Treffer: 0
Treffer	Anzahl Treffer insgesamt: 1635 (Anzahl der Treffer, die nach dem Export von der Homepage angezeigt wurden.) Anzahl Duplikate: 1424 Anzahl Treffer (ohne Duplikate): 211

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html
Datum der Suche	16. März 2016
Suchstrategie	Es werden getrennte Recherchen durchgeführt und die Synonyme der Erkrankung (jeweils mit „OR“ verknüpft) mit jeweils einem Synonym des Arzneimittels gesucht (Verknüpfung mit „AND“). Anschließend werden für Anzahl der Treffer die Duplikate entfernt: Chronic Lymphocytic Leukemia OR Chronic-Lymphocytic-Leukemia OR Chronic Lymphatic Leukemia OR Chronic-Lymphatic-Leukemia OR Lymphatic Leukemia OR Lymphatic-Leukemia OR CLL [Textfelder] AND Rituximab [Textfelder] Es wurden keine weiteren Filter verwendet. Suchalgorithmus: ((((((FT=?Chronic Lymphocytic Leukemia? OR FT=?Chronic-Lymphocytic-Leukemia?) OR FT=?Chronic Lymphatic Leukemia?) OR FT=?Chronic-Lymphatic-Leukemia?) OR FT=?Lymphatic Leukemia?) OR FT=?Lymphatic-Leukemia?) OR FT=?CLL?) AND FT=?Rituximab? Treffer: 22 Chronic Lymphocytic Leukemia OR Chronic-Lymphocytic-Leukemia OR Chronic Lymphatic Leukemia OR Chronic-Lymphatic-Leukemia OR Lymphatic Leukemia OR Lymphatic-Leukemia OR CLL [Textfelder] AND Mab Thera [Textfelder] Es wurden keine weiteren Filter verwendet. Suchalgorithmus: ((((((FT=Chronic Lymphocytic Leukemia? OR FT=Chronic-Lymphocytic-Leukemia?) OR FT=Chronic Lymphatic Leukemia?) OR FT=Chronic-Lymphatic-Leukemia?) OR FT=Lymphatic Leukemia?) OR FT=Lymphatic-Leukemia?) OR FT=CLL?) AND FT=?Mab Thera? Treffer: 3 Chronic Lymphocytic Leukemia OR Chronic-Lymphocytic-Leukemia OR Chronic Lymphatic Leukemia OR Chronic-Lymphatic-Leukemia OR Lymphatic Leukemia OR Lymphatic-Leukemia OR CLL [Textfelder] AND MabThera [Textfelder] Es wurden keine weiteren Filter verwendet. Suchalgorithmus: ((((((FT=Chronic Lymphocytic Leukemia? OR FT=Chronic-

	Lymphocytic-Leukemia?) OR FT=Chronic Lymphatic Leukemia?) OR FT=Chronic-Lymphatic-Leukemia?) OR FT=Lymphatic Leukemia?) OR FT=Lymphatic-Leukemia?) OR FT=CLL?) AND FT=?Mab Thera? Treffer: 0 Chronic Lymphocytic Leukemia OR Chronic-Lymphocytic-Leukemia OR Chronic Lymphatic Leukemia OR Chronic-Lymphatic-Leukemia OR Lymphatic Leukemia OR Lymphatic-Leukemia OR CLL [Textfelder] AND Zytux [Textfelder] Es wurden keine weiteren Filter verwendet. Suchalgorithmus: ((((((FT=?Chronic Lymphocytic Leukemia? OR FT=?Chronic-Lymphocytic-Leukemia?) OR FT=?Chronic Lymphatic Leukemia?) OR FT=?Chronic-Lymphatic-Leukemia?) OR FT=?Lymphatic Leukemia?) OR FT=?Lymphatic-Leukemia?) OR FT=?CLL?) AND FT=?Zytux? Treffer: 0 Chronic Lymphocytic Leukemia OR Chronic-Lymphocytic-Leukemia OR Chronic Lymphatic Leukemia OR Chronic-Lymphatic-Leukemia OR Lymphatic Leukemia OR Lymphatic-Leukemia OR CLL [Textfelder] AND Rituxan [Textfelder] Es wurden keine weiteren Filter verwendet. Suchalgorithmus: ((((((FT=Chronic Lymphocytic Leukemia? OR FT=Chronic-Lymphocytic-Leukemia?) OR FT=Chronic Lymphatic Leukemia?) OR FT=Chronic-Lymphatic-Leukemia?) OR FT=Lymphatic Leukemia?) OR FT=Lymphatic-Leukemia?) OR FT=CLL?) AND FT=?Rituxan? Treffer: 1 Chronic Lymphocytic Leukemia OR Chronic-Lymphocytic-Leukemia OR Chronic Lymphatic Leukemia OR Chronic-Lymphatic-Leukemia OR Lymphatic Leukemia OR Lymphatic-Leukemia OR CLL [Textfelder] AND IDEC-C2B8 [Textfelder] Es wurden keine weiteren Filter verwendet. Suchalgorithmus: ((((((FT=?Chronic Lymphocytic Leukemia? OR FT=?Chronic-Lymphocytic-Leukemia?) OR FT=?Chronic Lymphatic Leukemia?) OR FT=?Chronic-Lymphatic-Leukemia?) OR FT=?Lymphatic Leukemia?) OR FT=?Lymphatic-Leukemia?) OR FT=?CLL?) AND FT=?IDEC-C2B8? Treffer: 0 Chronic Lymphocytic Leukemia OR Chronic-Lymphocytic-Leukemia OR Chronic Lymphatic Leukemia OR Chronic-Lymphatic-Leukemia OR Lymphatic Leukemia OR Lymphatic-Leukemia OR CLL [Textfelder] AND IDEC-102 [Textfelder]

	Es wurden keine weiteren Filter verwendet. Suchalgorithmus: ((((((FT=?Chronic Lymphocytic Leukemia? OR FT=?Chronic-Lymphocytic-Leukemia?) OR FT=?Chronic Lymphatic Leukemia?) OR FT=?Chronic-Lymphatic-Leukemia?) OR FT=?Lymphatic Leukemia?) OR FT=?Lymphatic-Leukemia?) OR FT=?CLL?) AND FT=?IDEC-102? Treffer: 0
Treffer	Insgesamt 26 Treffer Duplikate: 2 Treffer ohne Duplikate: 24

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Für das Anwendungsgebiet 2 (therapienaive erwachsene Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation, für die eine Chemoimmuntherapie ungeeignet ist) wurde eine Suche nach Idelalisib durchgeführt.

Recherche zu Idelalisib (Anwendungsgebiet 2)

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	15. März 2016
Suchstrategie	Idelalisib OR CAL-101 OR CAL 101 OR CAL101 OR GS-1101 OR GS 1101 OR GS1101 OR 870281-82-6 OR Zydelig [intervention] AND ALL studies [Recruitment]/[Study Results]/[Study Type]
Treffer	41

Studienregister	EU-CTR
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	15.März 2016
Suchstrategie	Idelalisib OR CAL-101 OR (CAL 101) OR CAL101 OR GS-1101 OR (GS 1101) OR GS1101 OR 870281-82-6 OR Zydelig Es wurden keine weiteren Filter verwendet.
Treffer	30

Studienregister	WHO-ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	16. März 2016
Suchstrategie	Idelalisib OR CAL-101 OR CAL 101 [intervention] AND [Recruitment status] is ALL 40 Treffer CAL101 OR GS-1101 OR GS 1101 [intervention] AND [Recruitment status] is ALL 5 Treffer GS1101 OR 870281-82-6 OR Zydelig [intervention] AND [Recruitment status] is ALL 4 Treffer
Treffer	42 (ohne 7 Duplikate)

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html
Datum der Suche	16. März 2016
Suchstrategie	Idelalisib OR CAL-101 OR CAL 101 OR CAL101 OR GS-1101 OR GS 1101 OR GS1101 OR 870281-82-6 OR Zydelig [Textfelder] Es wurden keine weiteren Filter verwendet. Suchalgorithmus: (((((((FT=?Idelalisib? OR FT=?CAL-101?) OR FT=?CAL 101?) OR FT=?CAL101?) OR FT=?GS-1101?) OR FT=?GS 1101?) OR FT=?GS1101?) OR FT=?870281-82-6?) OR FT=?Zydelig?
Treffer	7

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

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Tabelle 4-164: Im Volltext gesichtete und ausgeschlossene Publikationen in der bibliografischen Literaturrecherche nach der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC oder Ibrutinib über den Brückenkomparator Rituximab (Teilpopulation 1b)

	Im Volltext gesichtete Publikation	**Ausschlussgrund**
1.	Bauer K, Rancea M, Roloff V, Elter T, Hallek M, Engert A, et al. Rituximab, ofatumumab and other monoclonal anti-CD20 antibodies for chronic lymphocytic leukaemia. Cochrane Database Syst Rev. 2012;11:CD008079.	A1: Falsche Patientenpopulation
2.	Aksoy S, Dizdar O, Hayran M, Harputluoglu H. Infectious complications of rituximab in patients with lymphoma during maintenance therapy: a systematic review and meta-analysis. Leuk Lymphoma. 2009;50(3):357-65.	A1: Falsche Patientenpopulation
3.	Police RL, Trask PC, Wang J, Olivares R, Khan S, Abbe A, et al. Randomized controlled trials in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: a systematic review and meta-analysis. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2015;15(4):199-207.	A2: Intervention

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

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

Tabelle 4-165: Liste der ausgeschlossenen Studien in der Studienregistersuche nach dem zu bewertenden Arzneimittel Idelalisib für Teilpopulation 1a

Nr.	Studien ID	Studientitel	Ausschlussgrund
Clinicaltrials.gov			
1	NCT00710528	Dose Escalation Study of CAL-101 in Select Relapsed or Refractory Hematologic Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00710528	A2 Intervention
2	NCT00836914	Study to Investigate Effects of CAL-101 in Subjects With Allergic Rhinitis Exposed to Allergen in an Environmental Chamber. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00836914	A1 Patientenpopulation
3	NCT01088048	Study to Investigate Idelalisib in Combination With Chemotherapeutic Agents, Immunomodulatory Agents and Anti-CD20 Monoclonal Antibody (mAb) in Subjects With Relapsed or Refractory Indolent B-cell Non-Hodgkin's Lymphoma, Mantle Cell Lymphoma or Chronic Lymphocytic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01088048	A5 Studientyp
4	NCT01090414	An Extension Study for Subjects Who Are Deriving Benefit With Idelalisib (GS-1101; CAL-101) Following Completion of a Prior Idelalisib Study. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01090414	A2 Intervention
5	NCT01173380	Soy Nut Study on Markers of Health. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01173380	A1 Patientenpopulation
6	NCT01203930	A Study of Idelalisib and Rituximab in Elderly Patients With Untreated CLL or SLL. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum:	A1 Patientenpopulation

Nr.	Studien ID	Studientitel	Ausschlussgrund
		16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01203930	
7	NCT01282424	Efficacy and Safety Study of Idelalisib in Subjects With Indolent B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01282424	A2 Intervention
8	NCT01306643	Safety and Efficacy Study of Idelalisib (GS-1101, CAL-101) in Patients With Previously Treated Low-grade Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01306643	A2 Intervention
9	NCT01393106	Safety and Efficacy of Idelalisib in Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01393106	A1 Patientenpopulation
10	NCT01539291	Extension Study of Idelalisib for Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia Who Participated in GS-US-312-0116. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01539291	A2 Intervention
11	NCT01539512	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Idelalisib in Combination With Rituximab for Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01539512	A1 Patientenpopulation
12	NCT01569295	A Randomized, Double-Blind and Placebo-Controlled Study of Idelalisib in Combination With Bendamustine and Rituximab for Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01569295	A2 Intervention
13	NCT01644253	Phase 1b Safety and Efficacy Study of TRU-016 and Rituximab, Obinutuzumab or Idelalisib in Chronic Lymphocytic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01644253	A2 Intervention
14	NCT01644799	Lenalidomide and Idelalisib in Treating Patients With Recurrent Follicular Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01644799	A1 Patientenpopulation
15	NCT01659021	Efficacy and Safety of Idelalisib (GS-1101; CAL-101) in Combination With Ofatumumab for Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01659021	A2 Intervention

Nr.	Studien ID	Studientitel	Ausschlussgrund
16	NCT01659047	A Phase 2, Single-Arm, Open-Label Study Evaluating the Efficacy and Safety of Single Agent GS 1101 (CAL 101) as Therapy for Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01659047	A2 Intervention
17	NCT01732913	Efficacy and Safety of Idelalisib (GS-1101) in Combination With Rituximab for Previously Treated Indolent Non-Hodgkin Lymphomas. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01732913	A1 Patientenpopulation
18	NCT01732926	Efficacy and Safety of Idelalisib (GS-1101) in Combination With Bendamustine and Rituximab for Previously Treated Indolent Non-Hodgkin Lymphomas. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01732926	A2 Intervention
19	NCT01796470	Entospletinib in Combination With Idelalisib in Adults With Relapsed or Refractory Hematologic Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01796470	A2 Intervention
20	NCT01838434	Lenalidomide With or Without Idelalisib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01838434	A1 Patientenpopulation
21	NCT01980875	Efficacy and Safety of Idelalisib in Combination With Obinutuzumab Compared to Chlorambucil in Combination With Obinutuzumab for Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01980875	A2 Intervention
22	NCT01980888	Efficacy and Safety of Idelalisib in Combination With Bendamustine and Rituximab in Subjects With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01980888	A1 Patientenpopulation
23	NCT02044822	Efficacy and Safety of Idelalisib in Combination With Rituximab in Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia With 17p Deletion. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02044822	A1 Patientenpopulation
24	NCT02135133	A Study of Idelalisib (GS1101, CAL101) + Ofatumumab in Previously Untreated CLL/SLL. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum:	A1 Patientenpopulation

Nr.	Studien ID	Studientitel	Ausschlussgrund
		16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02135133	
25	NCT02136511	Expanded Access for Idelalisib in Combination With Rituximab in Chronic Lymphocytic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02136511	A1 Patientenpopulation
26	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. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02141282	A2 Intervention
27	NCT02242045	Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Idelalisib in Japanese Adults With Relapsed or Refractory Indolent B-Cell Non-Hodgkin Lymphomas or Chronic Lymphocytic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02242045	A2 Intervention
28	NCT02258529	Idelalisib in Combination With Rituximab for Previously Untreated Follicular Lymphoma and Small Lymphocytic Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02258529	A1 Patientenpopulation
29	NCT02332980	Pembrolizumab Alone or With Idelalisib or Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Other Low-Grade B-Cell Non-Hodgkin Lymphomas. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02332980	A2 Intervention
30	NCT02404220	Safety and Efficacy of Entospletinib With Vincristine and Dexamethasone in Adults With Relapsed or Refractory Acute Lymphoid Leukemia (ALL). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02404220	A1 Patientenpopulation
31	NCT02436135	Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Idelalisib in Adults Receiving Ruxolitinib as Therapy for Primary, Post-Polycythemia Vera, or Post-Essential Thrombocythemia Myelofibrosis With Progressive or Relapsed Disease. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02436135	A1 Patientenpopulation
32	NCT02439138	Study of Phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K) Inhibitor Idelalisib (GS-1101) in Waldenström Macroglobulinemia. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter:	A1 Patientenpopulation

Nr.	Studien ID	Studientitel	Ausschlussgrund
		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02439138	
33	NCT02445131	Sequential Regimen of Bendamustine-Debulking Followed by CAL-101 and GA101-Induction and -Maintenance in CLL (CLL2-BCG). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02445131	A2 Intervention
34	NCT02457598	Dose Escalation and Dose Expansion Study of ONO/GS-4059 in Combination With Other Targeted Anti-cancer Therapies in Adults With B-cell Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02457598	A2 Intervention
35	NCT02468557	Study of Single Agent Idelalisib Followed by Idelalisib in Combination With Chemotherapy in Adults With Metastatic Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02468557	A1 Patientenpopulation
36	NCT02536300	Dose Optimization Study of Idelalisib in Follicular Lymphoma and Small Lymphocytic Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02536300	A2 Intervention
37	NCT02538614	Study of Idelalisib in Combination With BI 836826 in Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02538614	A2 Intervention
38	NCT02590588	Idelalisib for Immunoglobulin M (IgM)-Associated Primary (AL) Amyloidosis. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02590588	A1 Patientenpopulation
39	NCT02603445	Study of Safety and Efficacy of BCL201 and Idelalisib in Patients With FL and MCL. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02603445	A1 Patientenpopulation
40	NCT02639910	Study to Evaluate Efficacy and Safety of MOR208 With Idelalisib in R/R CLL/SLL Patients Pretreated With BTKi. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02639910	A2 Intervention
41	NCT02662296	Ibrutinib or Idelalisib in Treating Patients With Persistent or Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia, Small Lymphocytic Lymphoma, or Non-Hodgkin Lymphoma After Donor Stem Cell Transplant. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02662296	A6 Publikationstyp

Nr.	Studien ID	Studientitel	Ausschlussgrund
EU-CTR			
42	2010-022155-33	A Phase 2 Study to Assess the Efficacy and Safety of Idelalisib in Subjects with Indolent B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma Refractory to Rituximab and Alkylating Agents. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 15.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022155-33	A2 Intervention
43	2011-000087-95	AN OPEN-LABEL, PHASE 3 STUDY OF THE CONTRACEPTIVE EFFICACY AND SAFETY OF AGILE TRANSDERMAL CONTRACEPTIVE DELIVERY SYSTEM (TCDS) IN SEXUALLY ACTIVE WOMEN REQUESTING CONTRACEPTION. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 15.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000087-95	A1 Patientenpopulation
44	2011-000919-22	RIAltO: A Randomised Investigation of Alternative Ofatumumab-containing regimens in less fit patients with CLL. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 15.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000919-22	A2 Intervention
45	2011-005180-24	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Idelalisib (CAL-101) in Combination with Rituximab for Previously Treated Chronic Lymphocytic Leu.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 15.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005180-24	A1 Patientenpopulation
46	2011-006292-20	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Idelalisib (GS-1101) in Combination with Bendamustine and Rituximab for Previously Treated Chroni.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 15.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006292-20	A1 Patientenpopulation
47	2011-006293-72	A Phase 3, Double-Blind Extension Study Evaluating the Efficacy and Safety of Two Different Dose Levels of Single-Agent Idelalisib (GS 1101) for Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia A .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 15.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006293-	A2 Intervention

Nr.	Studien ID	Studientitel	Ausschlussgrund
		72	
48	2012-001172-12	A randomized, double-blind, 12-week treatment, parallelgroup study to evaluate the efficacy and safety of QMF149 (150 µg/160 µg o.d.) compared with salmeterol xinafoate/fluticasone propionate (50 µ.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 15.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001172-12	A1 Patientenpopulation
49	2012-001236-65	A Phase 3, Randomized, Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Idelalisib (GS-1101) in Combination with Ofatumumab for Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 15.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001236-65	A2 Intervention
50	2012-001585-14	Effect of the elimination of colonization by Pneumocystis jirovecii on inflammatory response in patients with chronic obstructive pulmonary disease. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 15.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001585-14	A1 Patientenpopulation
51	2012-003346-32	A 12-week treatment, multi-center, randomized, double-blind, parallel group, placebo and active controlled study to assess the efficacy, safety, and tolerability of QVA149 (indacaterol maleate /gly.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 15.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003346-32	A1 Patientenpopulation
52	2012-003347-30	A 12-week treatment, multi-center, randomized, double-blind, parallel group, placebo and active controlled study to assess the efficacy, safety, and tolerability of QVA149 (indacaterol maleate /gly.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 15.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003347-30	A1 Patientenpopulation
53	2012-003631-36	CALiBRe: Assessment of the Mechanism of Action of idelalisib (CAL-101) in B-cell Receptor Pathway Inhibition in CLL. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 15.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003631-36	A1 Patientenpopulation

Nr.	Studien ID	Studientitel	Ausschlussgrund
54	2012-004013-13	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Idelalisib (GS-1101) in Combination with Rituximab for Previously Treated Indolent Non-Hodgkin Ly.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 15.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004013-13	A1 Patientenpopulation
55	2012-004034-42	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Idelalisib (GS 1101) in Combination with Bendamustine and Rituximab for Previously Treated Indole.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 15.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004034-42	A2 Intervention
56	2012-005007-41	A Randomised, Double Blind, Double Dummy, Parallel Group Study Comparing UMEC/VI (A Fixed Combination Of Umeclidinium and Vilanterol) With Tiotropium In COPD Subjects Who Continue To Have Sympto.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 15.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005007-41	A1 Patientenpopulation
57	2012-005087-10	A 12-week treatment, multi-center, randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group study to assess the efficacy, safety and tolerability of QVA149 compared to fluticasone/salmeterol in COPD .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 15.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005087-10	A1 Patientenpopulation
58	2012-005102-22	A 12-week treatment, multi-center, randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group study to assess the efficacy, safety and tolerability of QVA149 compared to fluticasone/salmeterol in COPD .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 15.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005102-22	A1 Patientenpopulation
59	2013-000583-29	Corifollitropin alfa followed by hp-HMG versus recombinant FSH in young poor ovarian responders. A multicentre randomized controlled clinical trial. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 15.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000583-29	A1 Patientenpopulation

Nr.	Studien ID	Studientitel	Ausschlussgrund
60	2013-003313-17	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Idelalisib in Combination with Bendamustine and Rituximab for Previously Untreated Chronic Lympho.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 15.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003313-17	A1 Patientenpopulation
61	2013-003314-41	A Phase 2, Single Arm Study Evaluating the Efficacy and Safety of Idelalisib in Combination with Rituximab in Patients with Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia with 17p Deletion. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 15.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003314-41	A1 Patientenpopulation
62	2013-004551-20	A Phase 3, Randomized, Open-Label Study Evaluating the Efficacy and Safety of Idelalisib in Combination with Obinutuzumab Compared to Chlorambucil in Combination with Obinutuzumab for Previously Un.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 15.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004551-20	A2 Intervention
63	2013-005343-82	An Expanded Access Protocol for Idelalisib in Combination with Rituximab for Relapsed, Previously Treated Subjects with Chronic Lymphocytic Leukemia. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 15.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005343-82	A1 Patientenpopulation
64	2014-000582-47	A prospective, open-label, multicenter phase-II-trial to evaluate the efficacy and safety of a sequential regimen of bendamustine followed by GA101 (obinutuzumab) and CAL-101 (idelalisib) followed .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 15.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000582-47	A2 Intervention
65	2014-000925-19	A randomized, double-blind Phase III study of copanlisib versus placebo in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin's lymphoma (iNHL) - CHRONOS-2. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 15.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000925-19	A2 Intervention

Nr.	Studien ID	Studientitel	Ausschlussgrund
66	2014-001704-22	A 52-week, Double Blind, Double dummy, Randomized, Multinational, Multicentre, 2-arm Parallel Group, active Controlled Clinical Trial of fixed combination of beclometasone dipropionate plus formote.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 15.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001704-22	A1 Patientenpopulation
67	2014-001835-35	Transdermal testosterone gel for poor ovarian responders. A multicenter double-blind placebo controlled randomized trial.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 15.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001835-35	A1 Patientenpopulation
68	2014-004818-28	A randomized, double-blind, parallel group, 26-week study evaluating the efficacy, safety and tolerability of NVA237 given once or twice daily, in patients with moderate and severe chronic obstruct.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004818-28	A1 Patientenpopulation
69	2015-000114-22	A 26-week, randomized, double blind, parallel-group multicenter study to assess the efficacy and safety of QVA149 (110/50 µg o.d.) vs tiotropium (18 µg o.d.) + salmeterol/fluticasone propionate FDC.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 15.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000114-22	A1 Patientenpopulation
70	2015-000366-66	Dose Optimization Study of Idelalisib in Follicular Lymphoma and Small Lymphocytic Lymphoma. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 15.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000366-66	A1 Patientenpopulation
71	2015-002915-14	A Phase II, Single Arm, Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of MOR00208 Combined with Idelalisib in Patients with Relapsed or Refractory CLL/SLL Previously Treated wit.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 15.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002915-14	A2 Intervention
WHO-ICTRP			
72	EUCTR2011-	A trial to compare the safety and effectiveness of	A2 Intervention

Nr.	Studien ID	Studientitel	Ausschlussgrund
	000919-22-GB	ofatumumab when given in combination with two different chemotherapy drugs called chlorambucil and bendamustine. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000919-22-GB	
73	EUCTR2012-003631-36-GB	CALiBRe: Assessment of the Mechanism of Action of idelalisib (CAL-101) in B-cell Receptor Pathway Inhibition in CLL. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-003631-36-GB	A2 Intervention
74	EUCTR2013-005343-82-DE	A study to provide access to idelalisib in combination with rituximab for the treatment of previously treated chronic lymphocytic leukemia. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-005343-82-DE	A1 Patientenpopulation
75	EUCTR2014-000582-47-DE	A prospective, open-label, multicenter phase-II-trial to evaluate the efficacy and safety of a sequential regimen of bendamustine followed by GA101 (obinutuzumab) and CAL-101 (idelalisib) followed by CAL-101 and GA101 maintenance in CLL patients (CLL2-BCG-trial of the GCLLSG). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-000582-47-DE	A2 Intervention
76	EUCTR2015-002915-14-AT	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of MOR00208 used in combination with Idelalisib in Patients with Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma who have been previously Treated with Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002915-14-AT	A2 Intervention
77	NCT00710528	Dose Escalation Study of CAL-101 in Select Relapsed or Refractory Hematologic Malignancies. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00710528	A2 Intervention
78	NCT00836914	Study to Investigate Effects of CAL-101 in Subjects With Allergic Rhinitis Exposed to Allergen in an Environmental Chamber. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00836914	A1 Patientenpopulation
79	NCT01088048	Study to Investigate Idelalisib in Combination With Chemotherapeutic Agents, Immunomodulatory Agents and Anti-CD20 Monoclonal Antibody	A5 Studientyp

Nr.	Studien ID	Studientitel	Ausschlussgrund
		(mAb) in Subjects With Relapsed or Refractory Indolent B-cell Non-Hodgkin's Lymphoma, Mantle Cell Lymphoma or Chronic Lymphocytic Leukemia. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01088048	
80	NCT01090414	An Extension Study for Subjects Who Are Deriving Benefit With Idelalisib (GS-1101; CAL-101) Following Completion of a Prior Idelalisib Study. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01090414	A2 Intervention
81	NCT01203930	A Study of Idelalisib and Rituximab in Elderly Patients With Untreated CLL or SLL. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01203930	A1 Patientenpopulation
82	NCT01282424	Efficacy and Safety Study of Idelalisib in Subjects With Indolent B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01282424	A2 Intervention
83	NCT01306643	Safety and Efficacy Study of Idelalisib (GS-1101, CAL-101) in Patients With Previously Treated Low-grade Lymphoma. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01306643	A1 Patientenpopulation
84	NCT01393106	Safety and Efficacy of Idelalisib in Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01393106	A1 Patientenpopulation
85	NCT01539291	Extension Study of Idelalisib for Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia Who Participated in GS-US-312-0116. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01539291	A2 Intervention
86	NCT01539512	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Idelalisib in Combination With Rituximab for Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01539512	A1 Patientenpopulation
87	NCT01569295	A Randomized, Double-Blind and Placebo-Controlled Study of Idelalisib in Combination With Bendamustine and Rituximab for Previously Treated	A2 Intervention

Nr.	Studien ID	Studientitel	Ausschlussgrund
		Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01569295	
88	NCT01644253	Phase 1b Safety and Efficacy Study of TRU-016 and Rituximab, Obinutuzumab or Idelalisib in Chronic Lymphocytic Leukemia. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01644253	A2 Intervention
89	NCT01644799	Lenalidomide and Idelalisib in Treating Patients With Recurrent Follicular Lymphoma. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01644799	A1 Patientenpopulation
90	NCT01659021	Efficacy and Safety of Idelalisib (GS-1101; CAL-101) in Combination With Ofatumumab for Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01659021	A2 Intervention
91	NCT01659047	A Phase 2, Single-Arm, Open-Label Study Evaluating the Efficacy and Safety of Single Agent GS 1101 (CAL 101) as Therapy for Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01659047	A2 Intervention
92	NCT01732913	Efficacy and Safety of Idelalisib (GS-1101) in Combination With Rituximab for Previously Treated Indolent Non-Hodgkin Lymphomas. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01732913	A1 Patientenpopulation
93	NCT01732926	Efficacy and Safety of Idelalisib (GS-1101) in Combination With Bendamustine and Rituximab for Previously Treated Indolent Non-Hodgkin Lymphomas. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01732926	A2 Intervention
94	NCT01796470	A Phase 2 of GS-9973 in Combination With Idelalisib in Subjects With Relapsed or Refractory Hematologic Malignancies. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01796470	A2 Intervention
95	NCT01838434	Lenalidomide With or Without Idelalisib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter:	A1 Patientenpopulation

Nr.	Studien ID	Studientitel	Ausschlussgrund
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01838434	
96	NCT01980875	Efficacy and Safety of Idelalisib in Combination With Obinutuzumab Compared to Chlorambucil in Combination With Obinutuzumab for Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01980875	A2 Intervention
97	NCT01980888	Efficacy and Safety of Idelalisib in Combination With Bendamustine and Rituximab in Subjects With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01980888	A1 Patientenpopulation
98	NCT02044822	Efficacy and Safety of Idelalisib in Combination With Rituximab in Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia With 17p Deletion. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02044822	A1 Patientenpopulation
99	NCT02135133	A Study of Idelalisib (GS1101, CAL101) + Ofatumumab in Previously Untreated CLL/SLL. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02135133	A1 Patientenpopulation
100	NCT02242045	Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Idelalisib in Japanese Adults With Relapsed or Refractory Indolent B-Cell Non-Hodgkin Lymphomas or Chronic Lymphocytic Leukemia. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02242045	A2 Intervention
101	NCT02258529	Idelalisib in Combination With Rituximab for Previously Untreated Follicular Lymphoma and Small Lymphocytic Lymphoma. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02258529	A1 Patientenpopulation
102	NCT02332980	Pembrolizumab Alone or With Idelalisib or Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Other Low-Grade B-Cell Non-Hodgkin Lymphomas. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02332980	A2 Intervention
103	NCT02436135	Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Idelalisib in Adults Receiving Ruxolitinib as	A1 Patientenpopulation

Nr.	Studien ID	Studientitel	Ausschlussgrund
		Therapy for Primary, Post-Polycythemia Vera, or Post-Essential Thrombocythemia Myelofibrosis With Progressive or Relapsed Disease. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02436135	
104	NCT02439138	Study of Phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K) Inhibitor Idelalisib (GS-1101) in Waldenström Macroglobulinemia. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02439138	A1 Patientenpopulation
105	NCT02445131	Sequential Regimen of Bendamustine-Debulking Followed by CAL-101 and GA101-Induction and -Maintenance in CLL (CLL2-BCG). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02445131	A2 Intervention
106	NCT02457598	Dose Escalation and Dose Expansion Study of ONO/GS-4059 in Combination With Other Targeted Anti-cancer Therapies in Adults With B-cell Malignancies. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02457598	A2 Intervention
107	NCT02468557	Study of Single Agent Idelalisib Followed by Idelalisib in Combination With Chemotherapy in Adults With Metastatic Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02468557	A1 Patientenpopulation
108	NCT02536300	Dose Optimization Study of Idelalisib in Follicular Lymphoma and Small Lymphocytic Lymphoma. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02536300	A1 Patientenpopulation
109	NCT02538614	Study of Idelalisib in Combination With BI 836826 in Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02538614	A2 Intervention
110	NCT02590588	Idelalisib for Immunoglobulin M (IgM)-Associated Primary (AL) Amyloidosis. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02590588	A1 Patientenpopulation
111	NCT02603445	Study of Safety and Efficacy of BCL201 and Idelalisib in Patients With FL and MCL. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter:	A1 Patientenpopulation

Nr.	Studien ID	Studientitel	Ausschlussgrund
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02603445	
112	NCT02639910	Study to Evaluate Efficacy and Safety of MOR208 With Idelalisib in R/R CLL/SLL Patients Pretreated With BTKi. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02639910	A2 Intervention
113	NCT02662296	Ibrutinib or Idelalisib in Treating Patients With Persistent or Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia, Small Lymphocytic Lymphoma, or Non-Hodgkin Lymphoma After Donor Stem Cell Transplant. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02662296	A1 Patientenpopulation
Pharmnet.Bund			
114	2010-022155-33	A Phase 2 Study to Assess the Efficacy and Safety of Idelalisib in Subjects with Indolent B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma Refractory to Rituximab and Alkylating Agents. PharmNet.Bund. 2010 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Patientenpopulation
115	2011-005180-24	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Idelalisib (GS-1101) in Combination with Rituximab for Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia. PharmNet.Bund. 2011 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Patientenpopulation
116	2011-006292-20	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Idelalisib (GS-1101) in Combination with Bendamustine and Rituximab for Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia. PharmNet.Bund. 2011 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 Intervention
117	2011-006293-72	A Phase 3, Double-Blind Extension Study Evaluating the Efficacy and Safety of Two Different Dose Levels of Single-Agent Idelalisib (GS 1101) for Previously Treated Chronic Lymphocytic LeukemiaA Companion Trial to Study GS-US. PharmNet.Bund. 2011 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 Intervention
118	2012-004013-13	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Idelalisib (GS-1101) in Combination with	A1 Patientenpopulation

Nr.	Studien ID	Studientitel	Ausschlussgrund
		Rituximab for Previously Treated Indolent Non-Hodgkin Lymphomas. PharmNet.Bund. 2012 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	
119	2012-004034-42	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Idelalisib (GS 1101) in Combination with Bendamustine and Rituximab for Previously Treated Indolent Non-Hodgkin Lymphomas. PharmNet.Bund. 2012 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 Intervention
120	2014-000582-47	A prospective, open-label, multicenter phase-II-trial to evaluate the efficacy and safety of a sequential regimen of bendamustine followed by GA101 (obinutuzumab) and CAL-101 (idelalisib) followed by CAL-101 and GA101 maintenance in CLL patients (CLL2-BCG-trial of the GCLLSG). PharmNet.Bund. 2014 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 Intervention

Tabelle 4-166: Liste der ausgeschlossenen Studien in der Studienregistersuche nach dem zu bewertenden Arzneimittel Idelalisib für Teilpopulation 1b

Nr.	Studien ID	Studientitel	Ausschlussgrund
Clinicaltrials.gov			
1	NCT00710528	Dose Escalation Study of CAL-101 in Select Relapsed or Refractory Hematologic Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00710528	A2 Intervention
2	NCT00836914	Study to Investigate Effects of CAL-101 in Subjects With Allergic Rhinitis Exposed to Allergen in an Environmental Chamber. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00836914	A1 Patientenpopulation
3	NCT01088048	Study to Investigate Idelalisib in Combination With Chemotherapeutic Agents, Immunomodulatory Agents and Anti-CD20 Monoclonal Antibody (mAb) in Subjects With Relapsed or Refractory Indolent B-cell Non-Hodgkin's Lymphoma, Mantle Cell Lymphoma or Chronic Lymphocytic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01088048	A5 Studientyp
4	NCT01090414	An Extension Study for Subjects Who Are Deriving	A2 Intervention

Nr.	Studien ID	Studientitel	Ausschlussgrund
		Benefit With Idelalisib (GS-1101; CAL-101) Following Completion of a Prior Idelalisib Study. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01090414	
5	NCT01173380	Soy Nut Study on Markers of Health. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01173380	A1 Patientenpopulation
6	NCT01203930	A Study of Idelalisib and Rituximab in Elderly Patients With Untreated CLL or SLL. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01203930	A1 Patientenpopulation
7	NCT01282424	Efficacy and Safety Study of Idelalisib in Subjects With Indolent B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01282424	A2 Intervention
8	NCT01306643	Safety and Efficacy Study of Idelalisib (GS-1101, CAL-101) in Patients With Previously Treated Low-grade Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01306643	A2 Intervention
9	NCT01393106	Safety and Efficacy of Idelalisib in Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01393106	A1 Patientenpopulation
10	NCT01569295	A Randomized, Double-Blind and Placebo-Controlled Study of Idelalisib in Combination With Bendamustine and Rituximab for Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01569295	A2 Intervention
11	NCT01644253	Phase 1b Safety and Efficacy Study of TRU-016 and Rituximab, Obinutuzumab or Idelalisib in Chronic Lymphocytic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01644253	A2 Intervention
12	NCT01644799	Lenalidomide and Idelalisib in Treating Patients With Recurrent Follicular Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01644799	A1 Patientenpopulation
13	NCT01659021	Efficacy and Safety of Idelalisib (GS-1101; CAL-101) in Combination With Ofatumumab for Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01659021	A2 Intervention

Nr.	Studien ID	Studientitel	Ausschlussgrund
14	NCT01659047	A Phase 2, Single-Arm, Open-Label Study Evaluating the Efficacy and Safety of Single Agent GS 1101 (CAL 101) as Therapy for Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01659047	A2 Intervention
15	NCT01732913	Efficacy and Safety of Idelalisib (GS-1101) in Combination With Rituximab for Previously Treated Indolent Non-Hodgkin Lymphomas. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01732913	A1 Patientenpopulation
16	NCT01732926	Efficacy and Safety of Idelalisib (GS-1101) in Combination With Bendamustine and Rituximab for Previously Treated Indolent Non-Hodgkin Lymphomas. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01732926	A2 Intervention
17	NCT01796470	Entospletinib in Combination With Idelalisib in Adults With Relapsed or Refractory Hematologic Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01796470	A2 Intervention
18	NCT01838434	Lenalidomide With or Without Idelalisib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01838434	A1 Patientenpopulation
19	NCT01980875	Efficacy and Safety of Idelalisib in Combination With Obinutuzumab Compared to Chlorambucil in Combination With Obinutuzumab for Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01980875	A2 Intervention
20	NCT01980888	Efficacy and Safety of Idelalisib in Combination With Bendamustine and Rituximab in Subjects With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01980888	A1 Patientenpopulation
21	NCT02044822	Efficacy and Safety of Idelalisib in Combination With Rituximab in Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia With 17p Deletion. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02044822	A1 Patientenpopulation
22	NCT02135133	A Study of Idelalisib (GS1101, CAL101) + Ofatumumab in Previously Untreated CLL/SLL. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum:	A1 Patientenpopulation

Nr.	Studien ID	Studientitel	Ausschlussgrund
		16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02135133	
23	NCT02136511	Expanded Access for Idelalisib in Combination With Rituximab in Chronic Lymphocytic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02136511	A1 Patientenpopulation
24	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. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02141282	A2 Intervention
25	NCT02242045	Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Idelalisib in Japanese Adults With Relapsed or Refractory Indolent B-Cell Non-Hodgkin Lymphomas or Chronic Lymphocytic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02242045	A2 Intervention
26	NCT02258529	Idelalisib in Combination With Rituximab for Previously Untreated Follicular Lymphoma and Small Lymphocytic Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02258529	A1 Patientenpopulation
27	NCT02332980	Pembrolizumab Alone or With Idelalisib or Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Other Low-Grade B-Cell Non-Hodgkin Lymphomas. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02332980	A2 Intervention
28	NCT02404220	Safety and Efficacy of Entospletinib With Vincristine and Dexamethasone in Adults With Relapsed or Refractory Acute Lymphoid Leukemia (ALL). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02404220	A1 Patientenpopulation
29	NCT02436135	Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Idelalisib in Adults Receiving Ruxolitinib as Therapy for Primary, Post-Polycythemia Vera, or Post-Essential Thrombocythemia Myelofibrosis With Progressive or Relapsed Disease. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02436135	A1 Patientenpopulation
30	NCT02439138	Study of Phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K) Inhibitor Idelalisib (GS-1101) in Waldenström Macroglobulinemia. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter:	A1 Patientenpopulation

Nr.	Studien ID	Studientitel	Ausschlussgrund
		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02439138	
31	NCT02445131	Sequential Regimen of Bendamustine-Debulking Followed by CAL-101 and GA101-Induction and -Maintenance in CLL (CLL2-BCG). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02445131	A2 Intervention
32	NCT02457598	Dose Escalation and Dose Expansion Study of ONO/GS-4059 in Combination With Other Targeted Anti-cancer Therapies in Adults With B-cell Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02457598	A2 Intervention
33	NCT02468557	Study of Single Agent Idelalisib Followed by Idelalisib in Combination With Chemotherapy in Adults With Metastatic Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02468557	A1 Patientenpopulation
34	NCT02536300	Dose Optimization Study of Idelalisib in Follicular Lymphoma and Small Lymphocytic Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02536300	A2 Intervention
35	NCT02538614	Study of Idelalisib in Combination With BI 836826 in Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02538614	A2 Intervention
36	NCT02590588	Idelalisib for Immunoglobulin M (IgM)-Associated Primary (AL) Amyloidosis. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02590588	A1 Patientenpopulation
37	NCT02603445	Study of Safety and Efficacy of BCL201 and Idelalisib in Patients With FL and MCL. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02603445	A1 Patientenpopulation
38	NCT02639910	Study to Evaluate Efficacy and Safety of MOR208 With Idelalisib in R/R CLL/SLL Patients Pretreated With BTKi. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02639910	A2 Intervention
39	NCT02662296	Ibrutinib or Idelalisib in Treating Patients With Persistent or Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia, Small Lymphocytic Lymphoma, or Non-Hodgkin Lymphoma After Donor Stem Cell Transplant. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02662296	A6 Publikationstyp

Nr.	Studien ID	Studientitel	Ausschlussgrund
EU-CTR			
40	2010-022155-33	A Phase 2 Study to Assess the Efficacy and Safety of Idelalisib in Subjects with Indolent B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma Refractory to Rituximab and Alkylating Agents. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 15.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022155-33	A2 Intervention
41	2011-000087-95	AN OPEN-LABEL, PHASE 3 STUDY OF THE CONTRACEPTIVE EFFICACY AND SAFETY OF AGILE TRANSDERMAL CONTRACEPTIVE DELIVERY SYSTEM (TCDS) IN SEXUALLY ACTIVE WOMEN REQUESTING CONTRACEPTION. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 15.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000087-95	A1 Patientenpopulation
42	2011-000919-22	RIAltO: A Randomised Investigation of Alternative Ofatumumab-containing regimens in less fit patients with CLL. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 15.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000919-22	A2 Intervention
43	2011-006292-20	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Idelalisib (GS-1101) in Combination with Bendamustine and Rituximab for Previously Treated Chroni.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 15.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006292-20	A1 Patientenpopulation
44	2012-001172-12	A randomized, double-blind, 12-week treatment, parallelgroup study to evaluate the efficacy and safety of QMF149 (150 µg/160 µg o.d.) compared with salmeterol xinafoate/fluticasone propionate (50 µ.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 15.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001172-12	A1 Patientenpopulation
45	2012-001236-65	A Phase 3, Randomized, Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Idelalisib (GS-1101) in Combination with Ofatumumab for Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 15.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001236-	A2 Intervention

Nr.	Studien ID	Studientitel	Ausschlussgrund
		65	
46	2012-001585-14	Effect of the elimination of colonization by Pneumocystis jirovecii on inflammatory response in patients with chronic obstructive pulmonary disease. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001585-14	A1 Patientenpopulation
47	2012-003346-32	A 12-week treatment, multi-center, randomized, double-blind, parallel group, placebo and active controlled study to assess the efficacy, safety, and tolerability of QVA149 (indacaterol maleate /gly.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 15.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003346-32	A1 Patientenpopulation
48	2012-003347-30	A 12-week treatment, multi-center, randomized, double-blind, parallel group, placebo and active controlled study to assess the efficacy, safety, and tolerability of QVA149 (indacaterol maleate /gly.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 15.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003347-30	A1 Patientenpopulation
49	2012-003631-36	CALiBRe: Assessment of the Mechanism of Action of idelalisib (CAL-101) in B-cell Receptor Pathway Inhibition in CLL. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 15.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003631-36	A1 Patientenpopulation
50	2012-004013-13	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Idelalisib (GS-1101) in Combination with Rituximab for Previously Treated Indolent Non-Hodgkin Ly.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 15.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004013-13	A1 Patientenpopulation
51	2012-004034-42	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Idelalisib (GS 1101) in Combination with Bendamustine and Rituximab for Previously Treated Indole.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 15.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004034-42	A2 Intervention
52	2012-005007-41	A Randomised, Double Blind, Double Dummy,	A1 Patientenpopulation

Nr.	Studien ID	Studientitel	Ausschlussgrund
		Parallel Group Study Comparing UMEC/VI (A Fixed Combination Of Umeclidinium and Vilanterol) With Tiotropium In COPD Subjects Who Continue To Have Sympto.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 15.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005007-41	
53	2012-005087-10	A 12-week treatment, multi-center, randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group study to assess the efficacy, safety and tolerability of QVA149 compared to fluticasone/salmeterol in COPD .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005087-10	A1 Patientenpopulation
54	2012-005102-22	A 12-week treatment, multi-center, randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group study to assess the efficacy, safety and tolerability of QVA149 compared to fluticasone/salmeterol in COPD .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 15.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005102-22	A1 Patientenpopulation
55	2013-000583-29	Corifollitropin alfa followed by hp-HMG versus recombinant FSH in young poor ovarian responders. A multicentre randomized controlled clinical trial. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 15.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000583-29	A1 Patientenpopulation
56	2013-003313-17	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Idelalisib in Combination with Bendamustine and Rituximab for Previously Untreated Chronic Lympho.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 15.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003313-17	A1 Patientenpopulation
57	2013-003314-41	A Phase 2, Single Arm Study Evaluating the Efficacy and Safety of Idelalisib in Combination with Rituximab in Patients with Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia with 17p Deletion. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 15.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003314-41	A1 Patientenpopulation
58	2013-004551-20	A Phase 3, Randomized, Open-Label Study	A2 Intervention

Nr.	Studien ID	Studientitel	Ausschlussgrund
		Evaluating the Efficacy and Safety of Idelalisib in Combination with Obinutuzumab Compared to Chlorambucil in Combination with Obinutuzumab for Previously Un.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 15.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004551-20	
59	2013-005343-82	An Expanded Access Protocol for Idelalisib in Combination with Rituximab for Relapsed, Previously Treated Subjects with Chronic Lymphocytic Leukemia. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 15.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005343-82	A1 Patientenpopulation
60	2014-000582-47	A prospective, open-label, multicenter phase-II-trial to evaluate the efficacy and safety of a sequential regimen of bendamustine followed by GA101 (obinutuzumab) and CAL-101 (idelalisib) followed .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 15.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000582-47	A2 Intervention
61	2014-000925-19	A randomized, double-blind Phase III study of copanlisib versus placebo in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin's lymphoma (iNHL) - CHRONOS-2. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 15.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000925-19	A2 Intervention
62	2014-001704-22	A 52-week, Double Blind, Double dummy, Randomized, Multinational, Multicentre, 2-arm Parallel Group, active Controlled Clinical Trial of fixed combination of beclometasone dipropionate plus formote.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 15.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001704-22	A1 Patientenpopulation
63	2014-001835-35	Transdermal testosterone gel for poor ovarian responders. A multicenter double-blind placebo controlled randomized trial.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 15.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001835-35	A1 Patientenpopulation
64	2014-004818-28	A randomized, double-blind, parallel group, 26-week study evaluating the efficacy, safety and tolerability of NVA237 given once or twice daily, in patients with moderate and severe chronic	A1 Patientenpopulation

Nr.	Studien ID	Studientitel	Ausschlussgrund
		obstruct.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004818-28	
65	2015-000114-22	A 26-week, randomized, double blind, parallel-group multicenter study to assess the efficacy and safety of QVA149 (110/50 µg o.d.) vs tiotropium (18 µg o.d.) + salmeterol/fluticasone propionate FDC.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 15.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000114-22	A1 Patientenpopulation
66	2015-000366-66	Dose Optimization Study of Idelalisib in Follicular Lymphoma and Small Lymphocytic Lymphoma. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 15.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000366-66	A1 Patientenpopulation
67	2015-002915-14	A Phase II, Single Arm, Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of MOR00208 Combined with Idelalisib in Patients with Relapsed or Refractory CLL/SLL Previously Treated wit.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 15.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002915-14	A2 Intervention
WHO-ICTRP			
68	EUCTR2011-000919-22-GB	A trial to compare the safety and effectiveness of ofatumumab when given in combination with two different chemotherapy drugs called chlorambucil and bendamustine. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000919-22-GB	A2 Intervention
69	EUCTR2012-003631-36-GB	CALiBRe: Assessment of the Mechanism of Action of idelalisib (CAL-101) in B-cell Receptor Pathway Inhibition in CLL. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-003631-36-GB	A2 Intervention
70	EUCTR2013-005343-82-DE	A study to provide access to idelalisib in combination with rituximab for the treatment of previously treated chronic lymphocytic leukemia. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-005343-82-DE	A1 Patientenpopulation

Nr.	Studien ID	Studientitel	Ausschlussgrund
71	EUCTR2014-000582-47-DE	A prospective, open-label, multicenter phase-II-trial to evaluate the efficacy and safety of a sequential regimen of bendamustine followed by GA101 (obinutuzumab) and CAL-101 (idelalisib) followed by CAL-101 and GA101 maintenance in CLL patients (CLL2-BCG-trial of the GCLLSG). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-000582-47-DE	A2 Intervention
72	EUCTR2015-002915-14-AT	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of MOR00208 used in combination with Idelalisib in Patients with Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma who have been previously Treated with Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002915-14-AT	A2 Intervention
73	NCT00710528	Dose Escalation Study of CAL-101 in Select Relapsed or Refractory Hematologic Malignancies. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00710528	A2 Intervention
74	NCT00836914	Study to Investigate Effects of CAL-101 in Subjects With Allergic Rhinitis Exposed to Allergen in an Environmental Chamber. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00836914	A1 Patientenpopulation
75	NCT01088048	Study to Investigate Idelalisib in Combination With Chemotherapeutic Agents, Immunomodulatory Agents and Anti-CD20 Monoclonal Antibody (mAb) in Subjects With Relapsed or Refractory Indolent B-cell Non-Hodgkin's Lymphoma, Mantle Cell Lymphoma or Chronic Lymphocytic Leukemia. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01088048	A5 Studientyp
76	NCT01090414	An Extension Study for Subjects Who Are Deriving Benefit With Idelalisib (GS-1101; CAL-101) Following Completion of a Prior Idelalisib Study. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01090414	A2 Intervention
77	NCT01203930	A Study of Idelalisib and Rituximab in Elderly Patients With Untreated CLL or SLL. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01203930	A1 Patientenpopulation

Nr.	Studien ID	Studientitel	Ausschlussgrund
78	NCT01282424	Efficacy and Safety Study of Idelalisib in Subjects With Indolent B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01282424	A2 Intervention
79	NCT01306643	Safety and Efficacy Study of Idelalisib (GS-1101, CAL-101) in Patients With Previously Treated Low-grade Lymphoma. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01306643	A1 Patientenpopulation
80	NCT01393106	Safety and Efficacy of Idelalisib in Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01393106	A1 Patientenpopulation
81	NCT01569295	A Randomized, Double-Blind and Placebo-Controlled Study of Idelalisib in Combination With Bendamustine and Rituximab for Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01569295	A2 Intervention
82	NCT01644253	Phase 1b Safety and Efficacy Study of TRU-016 and Rituximab, Obinutuzumab or Idelalisib in Chronic Lymphocytic Leukemia. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01644253	A2 Intervention
83	NCT01644799	Lenalidomide and Idelalisib in Treating Patients With Recurrent Follicular Lymphoma. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01644799	A1 Patientenpopulation
84	NCT01659021	Efficacy and Safety of Idelalisib (GS-1101; CAL-101) in Combination With Ofatumumab for Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01659021	A2 Intervention
85	NCT01659047	A Phase 2, Single-Arm, Open-Label Study Evaluating the Efficacy and Safety of Single Agent GS 1101 (CAL 101) as Therapy for Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01659047	A2 Intervention
86	NCT01732913	Efficacy and Safety of Idelalisib (GS-1101) in Combination With Rituximab for Previously Treated	A1 Patientenpopulation

Nr.	Studien ID	Studientitel	Ausschlussgrund
		Indolent Non-Hodgkin Lymphomas. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01732913	
87	NCT01732926	Efficacy and Safety of Idelalisib (GS-1101) in Combination With Bendamustine and Rituximab for Previously Treated Indolent Non-Hodgkin Lymphomas. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01732926	A2 Intervention
88	NCT01796470	A Phase 2 of GS-9973 in Combination With Idelalisib in Subjects With Relapsed or Refractory Hematologic Malignancies. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01796470	A2 Intervention
89	NCT01838434	Lenalidomide With or Without Idelalisib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01838434	A1 Patientenpopulation
90	NCT01980875	Efficacy and Safety of Idelalisib in Combination With Obinutuzumab Compared to Chlorambucil in Combination With Obinutuzumab for Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01980875	A2 Intervention
91	NCT01980888	Efficacy and Safety of Idelalisib in Combination With Bendamustine and Rituximab in Subjects With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01980888	A1 Patientenpopulation
92	NCT02044822	Efficacy and Safety of Idelalisib in Combination With Rituximab in Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia With 17p Deletion. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02044822	A1 Patientenpopulation
93	NCT02135133	A Study of Idelalisib (GS1101, CAL101) + Ofatumumab in Previously Untreated CLL/SLL. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02135133	A1 Patientenpopulation
94	NCT02242045	Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Idelalisib in Japanese Adults With Relapsed or	A2 Intervention

Nr.	Studien ID	Studientitel	Ausschlussgrund
		Refractory Indolent B-Cell Non-Hodgkin Lymphomas or Chronic Lymphocytic Leukemia. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02242045	
95	NCT02258529	Idelalisib in Combination With Rituximab for Previously Untreated Follicular Lymphoma and Small Lymphocytic Lymphoma. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02258529	A1 Patientenpopulation
96	NCT02332980	Pembrolizumab Alone or With Idelalisib or Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Other Low-Grade B-Cell Non-Hodgkin Lymphomas. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02332980	A2 Intervention
97	NCT02436135	Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Idelalisib in Adults Receiving Ruxolitinib as Therapy for Primary, Post-Polycythemia Vera, or Post-Essential Thrombocythemia Myelofibrosis With Progressive or Relapsed Disease. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02436135	A1 Patientenpopulation
98	NCT02439138	Study of Phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K) Inhibitor Idelalisib (GS-1101) in Waldenström Macroglobulinemia. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02439138	A1 Patientenpopulation
99	NCT02445131	Sequential Regimen of Bendamustine-Debulking Followed by CAL-101 and GA101-Induction and -Maintenance in CLL (CLL2-BCG). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02445131	A2 Intervention
100	NCT02457598	Dose Escalation and Dose Expansion Study of ONO/GS-4059 in Combination With Other Targeted Anti-cancer Therapies in Adults With B-cell Malignancies. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02457598	A2 Intervention
101	NCT02468557	Study of Single Agent Idelalisib Followed by Idelalisib in Combination With Chemotherapy in Adults With Metastatic Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=	A1 Patientenpopulation

Nr.	Studien ID	Studientitel	Ausschlussgrund
		NCT02468557	
102	NCT02536300	Dose Optimization Study of Idelalisib in Follicular Lymphoma and Small Lymphocytic Lymphoma. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02536300	A1 Patientenpopulation
103	NCT02538614	Study of Idelalisib in Combination With BI 836826 in Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02538614	A2 Intervention
104	NCT02590588	Idelalisib for Immunoglobulin M (IgM)-Associated Primary (AL) Amyloidosis. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02590588	A1 Patientenpopulation
105	NCT02603445	Study of Safety and Efficacy of BCL201 and Idelalisib in Patients With FL and MCL. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02603445	A1 Patientenpopulation
106	NCT02639910	Study to Evaluate Efficacy and Safety of MOR208 With Idelalisib in R/R CLL/SLL Patients Pretreated With BTKi. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02639910	A2 Intervention
107	NCT02662296	Ibrutinib or Idelalisib in Treating Patients With Persistent or Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia, Small Lymphocytic Lymphoma, or Non-Hodgkin Lymphoma After Donor Stem Cell Transplant. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02662296	A1 Patientenpopulation
Pharmnet.Bund			
108	2010-022155-33	A Phase 2 Study to Assess the Efficacy and Safety of Idelalisib in Subjects with Indolent B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma Refractory to Rituximab and Alkylating Agents. PharmNet.Bund. 2010 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Patientenpopulation
109	2011-006292-20	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Idelalisib (GS-1101) in Combination with Bendamustine and Rituximab for Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia. PharmNet.Bund. 2011 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter:	A2 Intervention

Nr.	Studien ID	Studientitel	Ausschlussgrund
		http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	
110	2012-004013-13	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Idelalisib (GS-1101) in Combination with Rituximab for Previously Treated Indolent Non-Hodgkin Lymphomas. PharmNet.Bund. 2012 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Patientenpopulation
111	2012-004034-42	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Idelalisib (GS 1101) in Combination with Bendamustine and Rituximab for Previously Treated Indolent Non-Hodgkin Lymphomas. PharmNet.Bund. 2012 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 Intervention
112	2014-000582-47	A prospective, open-label, multicenter phase-II-trial to evaluate the efficacy and safety of a sequential regimen of bendamustine followed by GA101 (obinutuzumab) and CAL-101 (idelalisib) followed by CAL-101 and GA101 maintenance in CLL patients (CLL2-BCG-trial of the GCLLSG). PharmNet.Bund. 2014 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 Intervention

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Tabelle 4-167: Liste der ausgeschlossenen Studien in der Studienregistersuche zu BSC oder Ibrutinib über den Brückenkomparator Rituximab (Teilpopulation 1b)

Nr.	Studien ID	Studientitel	Ausschlussgrund
Clinicaltrials.gov			
1	NCT00001586	Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (CLL/SLL): DNA Microarray Gene Expression Analysis. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00001586	A2 Intervention
2	NCT00003204	Combination Chemotherapy With or Without Monoclonal Antibody Therapy in Treating Patients With Stage III or Stage IV Low-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003204	A2 Intervention
3	NCT00003248	Fludarabine and Monoclonal Antibody Therapy in Treating Patients With Untreated B-cell Chronic Lymphocytic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003248	A1 Patientenpopulation
4	NCT00003356	Rituximab Plus Interleukin-2 in Treating Patients With Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003356	A1 Patientenpopulation
5	NCT00003605	Rituximab Plus Cyclophosphamide in Treating Patients With Indolent Stage III or Stage IV Non-Hodgkin's Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003605	A2 Intervention
6	NCT00003658	Pentostatin, Cyclophosphamide, and Rituximab in Treating Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia or Other B-cell Cancers. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003658	A2 Intervention
7	NCT00003659	Fludarabine, Cyclophosphamide, and Rituximab in Treating Patients Who Have Chronic Lymphocytic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003659	A5 Studientyp
8	NCT00003663	Rituximab and Dexamethasone in Treating Patients With Recurrent or Refractory Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003663	A2 Intervention
9	NCT00003757	Rituximab in Treating Patients With Refractory or Recurrent Hairy Cell Leukemia Following Cladribine Therapy. ClinicalTrials.gov. 2012	A1 Patientenpopulation

Nr.	Studien ID	Studientitel	Ausschlussgrund
		[Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003757	
10	NCT00003963	Chemotherapy and Monoclonal Antibody Therapy in Treating Patients With B-cell Non-Hodgkin's Lymphoma That Has Relapsed Following Peripheral Stem Cell Transplantation. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003963	A5 Studientyp
11	NCT00004040	Monoclonal Antibody Therapy or Biological Therapy in Treating Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia or Multiple Myeloma in Remission After Chemotherapy. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004040	A2 Intervention
12	NCT00004112	Combination Chemotherapy With or Without Rituximab in Treating Patients With Newly Diagnosed Non-Hodgkin's Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004112	A2 Intervention
13	NCT00004260	Interleukin-12 Plus Rituximab in Treating Patients With Non-Hodgkin's Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004260	A2 Intervention
14	NCT00005592	Radioimmunotherapy in Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005592	A5 Studientyp
15	NCT00005601	Combination Chemotherapy Plus Rituximab in Treating Patients With Relapsed Non-Hodgkin's Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005601	A2 Intervention
16	NCT00007852	Rituximab and Combination Chemotherapy Followed by Bone Marrow or Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00007852	A5 Studientyp
17	NCT00007865	Combination Chemotherapy Plus Rituximab in Treating Patients With Recurrent or Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00007865	A2 Intervention
18	NCT00010192	Rituximab Plus Interleukin-2 in Treating Patients With Hematologic Cancer. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00010192	A2 Intervention

Nr.	Studien ID	Studientitel	Ausschlussgrund
19	NCT00012298	Radiolabeled Monoclonal Antibody Plus Rituximab With and Without Filgrastim and Interleukin-11 in Treating Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00012298	A2 Intervention
20	NCT00017381	Monoclonal Antibody Therapy and Peripheral Stem Cell Transplant in Treating Patients With Non-Hodgkin's Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00017381	A2 Intervention
21	NCT00022971	Combination Antibody Therapy for Relapsed Lymphoma and Chronic Lymphocytic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00022971	A2 Intervention
22	NCT00026182	Rituximab and Interleukin-12 in Treating Patients With B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00026182	A2 Intervention
23	NCT00026351	Pentostatin and Rituximab in Treating Patients With Low-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma or Chronic Lymphocytic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00026351	A2 Intervention
24	NCT00031642	Monoclonal Antibody Therapy in Treating Patients With Non-Hodgkin's Lymphoma That Has Relapsed After High-Dose Chemotherapy and Autologous Stem Cell Transplantation. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00031642	A5 Studientyp
25	NCT00033423	Radiolabeled Monoclonal Antibody in Treating Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00033423	A5 Studientyp
26	NCT00039130	Rituximab, Chemotherapy, and Filgrastim in Treating Patients With Burkitt's Lymphoma or Burkitt's Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00039130	A2 Intervention
27	NCT00040950	Biological Therapy Plus Monoclonal Antibody Therapy in Treating Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00040950	A5 Studientyp
28	NCT00048737	Safety and Efficacy of 90Y Zevalin in Nonmyeloablative Transplantation for Lymphoid Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2013	A5 Studientyp

Nr.	Studien ID	Studientitel	Ausschlussgrund
		[Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00048737	
29	NCT00049413	Combination Chemotherapy and Rituximab in Treating Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia or Lymphocytic Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00049413	A2 Intervention
30	NCT00052936	Combination Chemotherapy With or Without Rituximab in Treating Older Patients With Non-Hodgkin's Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00052936	A2 Intervention
31	NCT00054639	Oblimersen Sodium and Rituximab in Treating Patients With Recurrent B-cell Non-Hodgkin Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00054639	A2 Intervention
32	NCT00057811	Rituximab, Rasburicase, and Combination Chemotherapy in Treating Young Patients With Newly Diagnosed Advanced B-Cell Leukemia or Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00057811	A5 Studientyp
33	NCT00058227	Alvocidib, Fludarabine Phosphate, and Rituximab in Treating Patients With Lymphoproliferative Disorders or Mantle Cell Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00058227	A2 Intervention
34	NCT00058292	Radiolabeled Monoclonal Antibody Therapy and High-Dose Chemotherapy Followed By Autologous Peripheral Stem Cell Transplant in Treating Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00058292	A5 Studientyp
35	NCT00058461	Combination Chemotherapy and Rituximab in Treating Young Patients With Recurrent or Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma or Acute Lymphoblastic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00058461	A2 Intervention
36	NCT00060684	Dose Ranging Trial for Pixantrone in the FND-R Variant Regimen in Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00060684	A5 Studientyp
37	NCT00062296	Epirubicin and Rituximab in Treating Patients With Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma or Chronic Lymphocytic Leukemia.	A2 Intervention

Nr.	Studien ID	Studientitel	Ausschlussgrund
		ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00062296	
38	NCT00067002	Randomized Double Cord Blood Transplant Study. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00067002	A2 Intervention
39	NCT00068315	Bortezomib and Fludarabine With or Without Rituximab in Treating Patients With Relapsed or Refractory Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma or Chronic Lymphocytic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00068315	A2 Intervention
40	NCT00071396	Campath-1H Plus Rituximab for CD52- and CD20-Positive Refractory or Relapsed Chronic Lymphoid Disorders. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00071396	A5 Studientyp
41	NCT00072007	Cladribine and Rituximab as Remission Induction Therapy Followed By Rituximab and Stem Cell Mobilization in Treating Patients With CLL. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00072007	A2 Intervention
42	NCT00072514	Gemcitabine Hydrochloride, Carboplatin, Dexamethasone, and Rituximab in Treating Patients With Previously Treated Lymphoid Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00072514	A2 Intervention
43	NCT00074282	Pentostatin, Cyclophosphamide, and Rituximab Followed By Lenalidomide in Treating Patients With Relapsed or Refractory B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00074282	A2 Intervention
44	NCT00075946	Rituximab in Treating Patients With Low Tumor Burden Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00075946	A1 Patientenpopulation
45	NCT00078234	Genasense® (Oblimersen Sodium), Fludarabine, and Rituximab in Subjects With Chronic Lymphocytic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00078234	A5 Studientyp
46	NCT00079443	FR901228 Alone or Combined With Rituximab and Fludarabine in Treating Patients With Relapsed or Refractory Low-Grade B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter:	A2 Intervention

Nr.	Studien ID	Studientitel	Ausschlussgrund
		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00079443	
47	NCT00080886	Rituximab and Carmustine, Cytarabine, Etoposide, and Melphalan Followed By Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Treating Patients With B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00080886	A2 Intervention
48	NCT00080925	T-Cell-Depleted Allogeneic Stem Cell Transplantation After Immunoablative Induction Chemotherapy and Reduced-Intensity Transplantation Conditioning in Treating Patients With Hematologic Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00080925	A2 Intervention
49	NCT00086203	Study of Talabostat and Rituximab in Advanced Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00086203	A5 Studientyp
50	NCT00086775	Fludarabine Combined With Either Alemtuzumab or Rituximab in Treating Patients With Refractory or Relapsed B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00086775	A2 Intervention
51	NCT00087009	Beta-Glucan and Rituximab in Treating Young Patients With Relapsed or Progressive Lymphoma or Leukemia, or Lymphoproliferative Disorder Related to Donor Stem Cell Transplantation. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00087009	A5 Studientyp
52	NCT00087425	Bryostatin 1 and Rituximab in Treating Patients With B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma or Chronic Lymphocytic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00087425	A2 Intervention
53	NCT00090051	FCR Versus FC Alone in the Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) in Relapsed Patients. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00090051	A2 Intervention
54	NCT00096044	Lenalidomide With or Without Rituximab in Treating Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00096044	A2 Intervention
55	NCT00098488	17-N-Allylamino-17-Demethoxygeldanamycin With or Without Rituximab in Treating Patients With Relapsed B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia or	A2 Intervention

Nr.	Studien ID	Studientitel	Ausschlussgrund
		Prolymphocytic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00098488	
56	NCT00098670	Fludarabine, Rituximab, and Alemtuzumab in Treating Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00098670	A2 Intervention
57	NCT00103558	Lumiliximab in Combination With FCR in Subjects With Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00103558	A5 Studientyp
58	NCT00104858	Fludarabine Phosphate, Radiation Therapy, and Rituximab in Treating Patients Who Are Undergoing Donor Stem Cell Transplant Followed by Rituximab for High-Risk Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00104858	A5 Studientyp
59	NCT00110149	Rituximab and Yttrium Y 90 Ibritumomab Tiuxetan in Treating Patients With Non-Hodgkin's Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2009 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00110149	A2 Intervention
60	NCT00119392	Yttrium Y 90 Ibritumomab Tiuxetan, Fludarabine, Radiation Therapy, and Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00119392	A5 Studientyp
61	NCT00131313	Efficacy and Safety of Nipent, Cytoxan and Rituxan in the Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia.. ClinicalTrials.gov. 2005 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00131313	A5 Studientyp
62	NCT00133991	Combination Chemotherapy and Rituximab in Treating Patients With Newly Diagnosed Burkitt's Lymphoma or Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00133991	A1 Patientenpopulation
63	NCT00143065	Fludarabine, Rituximab, and Alemtuzumab for B-Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00143065	A5 Studientyp
64	NCT00143559	Stem Cell Transplantation as Immunotherapy for Hematologic Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2009 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00143559	A5 Studientyp

Nr.	Studien ID	Studientitel	Ausschlussgrund
65	NCT00145613	Haploidentical Stem Cell Transplant for Treatment Refractory Hematological Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2009 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00145613	A5 Studientyp
66	NCT00176475	Irradiated Donor Lymphocytes and Rituximab in Treating Patients With Relapsed or Refractory Lymphoproliferative Disease. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00176475	A5 Studientyp
67	NCT00186823	Haploidentical Stem Cell Transplantation for Patients With Hematologic Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2009 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00186823	A5 Studientyp
68	NCT00193466	Rituximab and Fludarabine Followed by CAMPATH-1H in Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00193466	A5 Studientyp
69	NCT00198978	German Multicenter Trial for Treatment of Elderly Patients With Newly Diagnosed Acute Lymphoblastic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2008 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00198978	A5 Studientyp
70	NCT00199004	Trial for Treatment of Adult Patients With Standard Risk Acute Lymphoblastic Leukemia With Chemotherapy and Rituximab. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00199004	A5 Studientyp
71	NCT00199082	Trial for the Treatment of Newly Diagnosed Mature B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia (B-ALL), Burkitt's Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL) and Other High-Grade Lymphoma in Adults. ClinicalTrials.gov. 2008 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00199082	A5 Studientyp
72	NCT00201682	Etanercept and Rituximab in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia and Small Lymphocytic Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00201682	A5 Studientyp
73	NCT00201721	Pentostatin, and Rituximab With and Without Cyclophosphamide for Previously Untreated B-Chronic Lymphocytic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00201721	A2 Intervention
74	NCT00238368	Fludeoxyglucose F 18 Positron Emission Tomography in Predicting Risk of Relapse in Patients With Non-Hodgkin's Lymphoma Who Are	A2 Intervention

Nr.	Studien ID	Studientitel	Ausschlussgrund
		Undergoing Combination Chemotherapy With or Without Autologous Stem Cell or Bone Marrow Transplant. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00238368	
75	NCT00244946	Combination Chemotherapy Followed By Autologous Stem Cell Transplant, and White Blood Cell Infusions in Treating Patients With Non-Hodgkin's Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00244946	A5 Studientyp
76	NCT00244985	Rituximab and Liposomal Doxorubicin in Treating Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00244985	A5 Studientyp
77	NCT00254163	Fludarabine, Cyclophosphamide, and Rituximab Versus Pentostatin, Cyclophosphamide, and Rituximab in Previously Untreated or Treated B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia Patients. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00254163	A2 Intervention
78	NCT00254410	FCM-R (Fludarabine, Cyclophosphamide, Mitoxantrone, Rituximab) in Previously Untreated Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) < 70 Years. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00254410	A2 Intervention
79	NCT00265915	Rituximab and GM-CSF in Treating Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00265915	A2 Intervention
80	NCT00265928	Bortezomib and Rituximab in Treating Patients With Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2008 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00265928	A2 Intervention
81	NCT00274794	VP and G-CSF With or Without Rituximab in Autologous Peripheral Stem Cell Transplant For NHL. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00274794	A2 Intervention
82	NCT00274989	Bendamustine and Rituximab in Treating Patients With Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00274989	A5 Studientyp
83	NCT00275054	Rituximab, Fludarabine, and Cyclophosphamide or Observation Alone in Treating Patients With Stage 0, Stage I, or Stage II Chronic Lymphocytic	A2 Intervention

Nr.	Studien ID	Studientitel	Ausschlussgrund
		Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00275054	
84	NCT00278161	Rituximab, Cyclophosphamide, and Pegfilgrastim in Treating Patients With Leukemia or Non-Hodgkin's Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00278161	A2 Intervention
85	NCT00280241	Protocol for the Treatment of Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00280241	A1 Patientenpopulation
86	NCT00281918	Fludarabine and Cyclophosphamide With or Without Rituximab in Patients With Previously Untreated Chronic B-Cell Lymphocytic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00281918	A1 Patientenpopulation
87	NCT00281931	Fludarabine, Cyclophosphamide, and Rituximab in Treating Patients With Prolymphocytic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00281931	A5 Studientyp
88	NCT00281983	Fludarabine and Cyclophosphamide in Treating Patients Who Are Undergoing Donor Stem Cell Transplant for Chronic Lymphocytic Leukemia or Waldenstrom's Macroglobulinemia. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00281983	A5 Studientyp
89	NCT00286780	Phase 2 Safety and Efficacy Study of AT-101 in Combination With Rituximab in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00286780	A5 Studientyp
90	NCT00288067	Fenretinide and Rituximab in Treating Patients With B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00288067	A2 Intervention
91	NCT00290407	Rituximab Plus Beta-Glucan in Chronic Lymphocytic Leukemia(CLL)/Small Lymphocytic Lymphoma (SLL). ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00290407	A5 Studientyp
92	NCT00295932	Bortezomib, Rituximab, Cyclophosphamide, and Prednisone in Treating Patients With Relapsed or Refractory Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter:	A2 Intervention

Nr.	Studien ID	Studientitel	Ausschlussgrund
		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00295932	
93	NCT00309881	Combination Chemotherapy and Rituximab in Treating Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia That Did Not Respond to Fludarabine (Closed to Entry as of 10/2006), Chronic Lymphocytic Leukemia With Autoimmune Hemolytic Anemia, or Richter Transformation. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00309881	A2 Intervention
94	NCT00324779	Rituximab in Treating Young Patients Who Are Receiving Chemotherapy for B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma or B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00324779	A1 Patientenpopulation
95	NCT00327678	Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) in Younger Adults. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00327678	A1 Patientenpopulation
96	NCT00330252	Weekly Subcutaneous Alemtuzumab and Rituximab for Relapsed CLL. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00330252	A2 Intervention
97	NCT00334438	Bortezomib, Rituximab, and Yttrium Y 90 Ibritumomab Tiuxetan in Treating Patients With Relapsed or Refractory Low-Grade, Follicular, or Mantle Cell Non-Hodgkin's Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00334438	A5 Studientyp
98	NCT00337246	Combination Chemotherapy With or Without Rituximab in Treating Patients With Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00337246	A2 Intervention
99	NCT00343447	Cyclophosphamide and Rituximab Followed By Vaccine Therapy in Treating Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00343447	A2 Intervention
100	NCT00366418	Lower But More Frequent Dose Rituximab to Treat Chronic Lymphocytic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00366418	A5 Studientyp
101	NCT00381004	FCR Plus Sargramostim (GM-CSF) as Frontline Therapy for Symptomatic Chronic Lymphocytic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00381004	A2 Intervention

Nr.	Studien ID	Studientitel	Ausschlussgrund
102	NCT00383994	Immunotherapy With NK Cell, Rituximab and Rhu-GMCSF in Non-Myeloablative Allogeneic Stem Cell Transplantation. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00383994	A5 Studientyp
103	NCT00387959	Chemotherapy, Radiation Therapy, Rituximab, and Umbilical Cord Blood Transplant in Treating Patients With B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00387959	A5 Studientyp
104	NCT00388193	Rituximab Combined With Chemotherapy in Burkitt's Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00388193	A5 Studientyp
105	NCT00391066	Lumiliximab With Fludarabine, Cyclophosphamide, and Rituximab (FCR) Versus FCR Alone in Subjects With Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00391066	A2 Intervention
106	NCT00392691	Melphalan, Yttrium Y 90 Ibritumomab Tiuxetan, and Rituximab Followed by Autologous Stem Cell Transplant in Treating Older Patients With Non-Hodgkin's Lymphoma That Has Relapsed or Not Responded to Previous Treatment. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00392691	A2 Intervention
107	NCT00410982	Gemcitabine Plus Busulfan, Melphalan and Hematopoietic Cell Transplant for Advanced Lymphoid Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00410982	A5 Studientyp
108	NCT00412594	2CDA With Rituximab in Hairy Cell Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00412594	A1 Patientenpopulation
109	NCT00416312	Iodine I 131 Tositumomab or Yttrium Y 90 Ibritumomab Tiuxetan in Treating Patients With Non-Hodgkin's Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00416312	A5 Studientyp
110	NCT00416923	Intrathecal Rituximab in Treating Patients With Recurrent CNS Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00416923	A5 Studientyp
111	NCT00425802	Chemotherapy, Total-Body Irradiation, Rituximab, and Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma or Chronic Lymphocytic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2015	A2 Intervention

Nr.	Studien ID	Studientitel	Ausschlussgrund
		[Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00425802	
112	NCT00427557	Cellular Therapy With Cord Blood Cells. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00427557	A2 Intervention
113	NCT00427791	Rituximab to the Preparative Regimen of Etoposide and Total Body Irradiation in Acute Lymphoblastic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00427791	A2 Intervention
114	NCT00436904	Alemtuzumab and Rituximab in Treating Patients With High-Risk, Early-Stage Chronic Lymphocytic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00436904	A5 Studientyp
115	NCT00438880	Agatolimod Sodium, Rituximab, and Yttrium Y 90 Ibritumomab Tiuxetan in Treating Patients With Recurrent or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00438880	A5 Studientyp
116	NCT00448019	FCR and Bevacizumab in the Treatment of Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00448019	A2 Intervention
117	NCT00452374	Oxaliplatin, Fludarabine, Cytarabine and Rituximab in Richter's Syndrome, Refractory CLL and PLL. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00452374	A2 Intervention
118	NCT00472849	Oxaliplatin, Fludarabine, Cytarabine, and Rituximab in Patients With Richter's Transformation and Leukemias. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00472849	A5 Studientyp
119	NCT00473551	Anti-Third Party T Lymphocytes With Nonmyeloablative Stem Cell Transplantation for Indolent Lymphoid Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00473551	A5 Studientyp
120	NCT00476229	Thymoglobulin and Total Lymphoid Irradiation for Hematologic Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00476229	A5 Studientyp
121	NCT00496873	Evaluation of the Safety and Efficacy of Nipent, Cytoxan, and Rituxan. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter:	A5 Studientyp

Nr.	Studien ID	Studientitel	Ausschlussgrund
		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00496873	
122	NCT00498316	Cord Blood Expansion on Mesenchymal Stem Cells. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00498316	A5 Studientyp
123	NCT00504491	R-CHOP and Alemtuzumab in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00504491	A2 Intervention
124	NCT00513747	Early or Delayed Fludarabine and Rituximab in Treating Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00513747	A1 Patientenpopulation
125	NCT00517218	This Study is Being Performed to Evaluate the Effect of Genasense on the Efficacy and the Safety of Rituximab/Fludarabine Combination Treatment in Previously Untreated Subjects With Chronic Lymphocyctic Leukemia(CLL). ClinicalTrials.gov. 2008 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00517218	A1 Patientenpopulation
126	NCT00520130	Chemotherapy and Unrelated Donor Stem Cell Transplantation for Patients With Cancers of the Blood and Immune System. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00520130	A2 Intervention
127	NCT00521261	Donor T Cells, Low-Dose Aldesleukin, and Low-Dose GM-CSF After Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00521261	A5 Studientyp
128	NCT00525603	CFAR Study in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00525603	A2 Intervention
129	NCT00532129	A Study of MabThera (Rituximab) Plus Chlorambucil in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia.. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00532129	A5 Studientyp
130	NCT00536341	Fludarabine, Rituximab, and Lenalidomide in Minimally Treated/Untreated Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00536341	A2 Intervention
131	NCT00536978	Natural Killer (NK) Cell Adback After Allogeneic Stem Cell Transplant With Campath-IH Plus Chemorx for Patients With Lymphoid Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter:	A5 Studientyp

Nr.	Studien ID	Studientitel	Ausschlussgrund
		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00536978	
132	NCT00541034	Pentostatin, Cyclophosphamide, and Rituximab in Treating Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00541034	A5 Studientyp
133	NCT00543114	Dose Escalation Study of Revlimid With Fludarabine-Rituximab for CLL/SLL. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00543114	A5 Studientyp
134	NCT00545714	A Study of MabThera (Rituximab) in First Line Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia.. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00545714	A5 Studientyp
135	NCT00546377	Pentostatin, Cyclophosphamide, Rituximab, and Mitoxantrone in Treating Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia or Other Low-Grade B-Cell Cancer. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00546377	A2 Intervention
136	NCT00551239	Fludarabine and Rituximab With or Without Pixantrone in Treating Patients With Relapsed or Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00551239	A2 Intervention
137	NCT00558181	High-dose Methylprednisolone and Rituximab in High Risk B-CLL. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00558181	A5 Studientyp
138	NCT00562328	Rituximab, Alemtuzumab, and GM-CSF As First-Line Therapy in Treating Patients With Early-Stage Chronic Lymphocytic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00562328	A1 Patientenpopulation
139	NCT00564512	Fludarabine, Cyclophosphamide, and Rituximab or Alemtuzumab in Treating CLL2007 CLL 2007 FMP. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00564512	A2 Intervention
140	NCT00566696	Mismatched Family Member Donor Transplantation for Children and Young Adults With High Risk Hematological Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00566696	A1 Patientenpopulation
141	NCT00577278	Yttrium Y 90 Ibritumomab Tiuxetan, Rituximab, Indium In-111 Ibritumomab Tiuxetan, Fludarabine, Melphalan, and Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With B-Cell Non-Hodgkin	A5 Studientyp

Nr.	Studien ID	Studientitel	Ausschlussgrund
		Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00577278	
142	NCT00601718	Vorinostat, Rituximab, Ifosfamide, Carboplatin, and Etoposide in Treating Patients With Relapsed or Refractory Lymphoma or Previously Untreated T-Cell Non-Hodgkin Lymphoma or Mantle Cell Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00601718	A2 Intervention
143	NCT00602459	Fludarabine and Rituximab With or Without Lenalidomide or Cyclophosphamide in Treating Patients With Symptomatic Chronic Lymphocytic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00602459	A2 Intervention
144	NCT00602836	Rituximab, Pentostatin, Cyclophosphamide, and Lenalidomide in Treating Patients With Previously Untreated B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00602836	A1 Patientenpopulation
145	NCT00609869	Lenalidomide in Comb w/Rituximab for Pts w/CD5+/CD20+ Hem Malignancies Who Relapse/Progress After Rituximab. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00609869	A2 Intervention
146	NCT00612612	Obatoclax, Fludarabine, and Rituximab in Treating Patients With Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00612612	A2 Intervention
147	NCT00617929	Antithymocyte Globulin, Clofarabine, and Rituximab in Treating Patients After an Unsuccessful Stem Cell Transplant. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00617929	A5 Studientyp
148	NCT00625729	Donor Natural Killer Cell Infusion, Rituximab, Aldesleukin, and Chemotherapy in Treating Patients With Relapsed Non-Hodgkin Lymphoma or Chronic Lymphocytic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00625729	A2 Intervention
149	NCT00628238	Multi-center Trial of Revlimid® and Rituximab, for First-Line Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00628238	A1 Patientenpopulation
150	NCT00634881	Alemtuzumab in Treating Patients With B-Cell	A2 Intervention

Nr.	Studien ID	Studientitel	Ausschlussgrund
		Chronic Lymphocytic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00634881	
151	NCT00636155	EL625 in Persistent Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00636155	A2 Intervention
152	NCT00645606	Fludarabine, Cyclophosphamide, and Rituximab Followed by Rituximab or Observation in Older Patients With Previously Untreated B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00645606	A1 Patientenpopulation
153	NCT00648037	Rituximab (Rituxan) for the Prevention of EBV-LPD Epstein Barr Virus (EBV) Lymphoproliferative Disorder Post T Cell Depleted Unrelated and HLA Mis-matched Related HSCT. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00648037	A5 Studientyp
154	NCT00669318	Pentostatin, Alemtuzumab, and Rituximab in Treating Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00669318	A2 Intervention
155	NCT00669877	Rituximab and Hyper-CVAD (Cyclophosphamide, Vincristine, Adriamycin, and Dexamethasone) for Burkitt's and Burkitt's -Like Leukemia/Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00669877	A2 Intervention
156	NCT00671658	Modified Hyper-CVAD (Cyclophosphamide, Vincristine, Adriamycin, and Dexamethasone) Program for Acute Lymphoblastic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00671658	A2 Intervention
157	NCT00691015	Sirolimus, Tacrolimus, and Antithymocyte Globulin in Preventing Graft-Versus-Host Disease in Patients With Hematologic Cancer Who Are Undergoing Donor Stem Cell Transplant. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00691015	A5 Studientyp
158	NCT00691652	Clofarabine and Rituximab in Treating Patients With Relapsed Non-Hodgkin Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00691652	A2 Intervention
159	NCT00694590	Study of AMD3100 (Plerixafor) and Rituximab in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia or	A5 Studientyp

Nr.	Studien ID	Studientitel	Ausschlussgrund
		Small Lymphocytic Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00694590	
160	NCT00711828	Rituximab, Cyclophosphamide, Bortezomib, and Dexamethasone in Treating Patients With Relapsed or Refractory Low-Grade Follicular Lymphoma, Waldenstrom Macroglobulinemia, or Mantle Cell Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00711828	A5 Studientyp
161	NCT00718549	A Study of Maintenance Treatment With MabThera (Rituximab) in Patients With Progressive B-cell Chronic Lymphocytic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00718549	A2 Intervention
162	NCT00738374	A Study of MabThera (Rituximab) Plus Chlorambucil in Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia.. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00738374	A1 Patientenpopulation
163	NCT00738829	Lenalidomide Dose Escalation Combined With Rituximab/Fludarabine in Untreated CLL. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00738829	A1 Patientenpopulation
164	NCT00758693	Frontline Treatment With Bendamustine in Combination With Rituximab in Adults Age 65 or Older With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00758693	A2 Intervention
165	NCT00759603	Lenalidomide and Rituximab as Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00759603	A2 Intervention
166	NCT00759798	Identifying Prognostic Factors in Frontline FCR for Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00759798	A2 Intervention
167	NCT00764517	Vorinostat, Cladribine, and Rituximab in Treating Patients With Mantle Cell Lymphoma, Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia, or Relapsed B Cell Non-Hodgkin's Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00764517	A2 Intervention
168	NCT00769522	FCR or BR in Patients With Previously Untreated B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter:	A1 Patientenpopulation

Nr.	Studien ID	Studientitel	Ausschlussgrund
		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00769522	
169	NCT00771602	Alemtuzumab + Rituximab Consolidation in CLL. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00771602	A2 Intervention
170	NCT00772486	A Phase Ib Study of ISF35 in Combination With Chemotherapy (FCR) in Subjects With Relapsed, Refractory, and/or 17p- CLL. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00772486	A5 Studientyp
171	NCT00783367	Combination Therapy Using Lenalidomide (Revlimid)- Low Dose Dexamethasone and Rituximab for Treatment of Rituximab-Resistant, Non-Aggressive B-Cell Lymphomas. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00783367	A2 Intervention
172	NCT00784927	Lenalidomide, Rituximab, Cyclophosphamide, and Dexamethasone in Treating Patients With Previously Untreated Low-Grade Non-Hodgkin Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00784927	A1 Patientenpopulation
173	NCT00788684	Safety Study of ABT-263 in Combination With Rituximab in Lymphoid Cancers. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00788684	A2 Intervention
174	NCT00794820	Fludarabine, Cyclophosphamide, and Rituximab - High Dose Frontline. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00794820	A2 Intervention
175	NCT00797810	Intensification Therapy of Mature B-ALL, Burkitt and Burkitt Like and Other High Grade Non-Hodgkin's Lymphoma in Adults. ClinicalTrials.gov. 2009 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00797810	A5 Studientyp
176	NCT00801060	Evaluation of Safety and Efficacy of Fludarabine, Cyclophosphamide, and Rituximab (FCR) +/- Lumiliximab in Subjects With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00801060	A2 Intervention
177	NCT00801281	First-line R-CVP vs R-CHOP Induction Immunochemotherapy for Indolent Lymphoma and R Maintenance.. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00801281	A2 Intervention
178	NCT00801580	My-HyperCVAD in the Treatment of Relapsed Refractory Adult Acute Lymphoid Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2009 [Zugriffsdatum:	A5 Studientyp

Nr.	Studien ID	Studientitel	Ausschlussgrund
		16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00801580	
179	NCT00812669	CLL-Irl Study. ICORG 07-01, V7. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00812669	A5 Studientyp
180	NCT00816595	Pentostatin, Cyclophosphamide, and Rituximab With or Without Bevacizumab in Treating Patients With B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00816595	A2 Intervention
181	NCT00818961	Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With High-Risk Hematologic Cancer. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00818961	A5 Studientyp
182	NCT00833534	Lenalidomide With or Without Rituximab in Treating Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma Who Have Undergone Autologous or Syngeneic Stem Cell Transplant. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00833534	A2 Intervention
183	NCT00844298	Nilotinib and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Newly Diagnosed Acute Lymphoblastic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00844298	A1 Patientenpopulation
184	NCT00845104	Fludarabine Phosphate, Rituximab, and Bevacizumab in Treating Patients With B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia That Has Relapsed or Not Responded To Treatment. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00845104	A2 Intervention
185	NCT00848328	Lenalidomide and Rituximab in Treating Patients With Non-Hodgkin Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00848328	A5 Studientyp
186	NCT00858117	A Phase II Trial of Alemtuzumab and Rituximab in Patients With Previously Untreated CLL. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00858117	A1 Patientenpopulation
187	NCT00860457	Lenalidomide Following Fludarabine/Rituximab (FR) in Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00860457	A2 Intervention
188	NCT00864942	Trial of Bendamustine, Lenalidomide and Rituximab in Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) and Non-	A5 Studientyp

Nr.	Studien ID	Studientitel	Ausschlussgrund
		Hodgkin's Lymphoma (NHL). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00864942	
189	NCT00867529	Rituximab in Treating Patients Undergoing Donor Peripheral Blood Stem Cell Transplant for Relapsed or Refractory B-cell Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00867529	A5 Studientyp
190	NCT00868413	Study of ABT-263 When Administered in Combination With Either Fludarabine/Cyclophosphamide/Rituximab or Bendamustine/Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00868413	A5 Studientyp
191	NCT00877214	Significance of Duration of Maintenance Therapy With Rituximab in Non-Hodgkin Lymphomas. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00877214	A1 Patientenpopulation
192	NCT00889798	Tumor Registry of Lymphatic Neoplasia. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00889798	A5 Studientyp
193	NCT00892827	Combined Treatment With Fresh Frozen Plasma and Rituximab (Mabthera) in Patients With Advanced Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00892827	A2 Intervention
194	NCT00899431	Nonmyeloablative Stem Cell Transplantation for Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00899431	A2 Intervention
195	NCT00905034	Methotrexate, Vincristine, Pegylated L-Asparaginase and Dexamethasone (MOAD) in Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) Salvage. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00905034	A2 Intervention
196	NCT00918723	Vorinostat, Fludarabine Phosphate, Cyclophosphamide, and Rituximab in Treating Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00918723	A2 Intervention
197	NCT00923013	Cladribine With Simultaneous or Delayed Rituximab to Treat Hairy Cell Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum:	A2 Intervention

Nr.	Studien ID	Studientitel	Ausschlussgrund
		16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00923013	
198	NCT00927797	Interventional Study on Pentostatin, Cyclophosphamide and Rituximab in Indolent B-Cell Non-Hodgkin-Lymphoma (B-NHL). ClinicalTrials.gov. 2009 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00927797	A2 Intervention
199	NCT00939328	S0902 Bendamustine and Rituximab in Treating Patients With B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia That Has Not Responded to Previous Treatment. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00939328	A2 Intervention
200	NCT00940342	Rituximab Plus Sargramostim (GM-CSF) In Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00940342	A5 Studientyp
201	NCT00946023	Optimized Donor Selection, Nonmyeloablative BMT for B-cell Lymphomas With Post-transplantation Cy and Rituximab. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00946023	A2 Intervention
202	NCT00949988	A Study of Dasatinib and Rituximab for Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00949988	A2 Intervention
203	NCT00968760	Autologous CD19-specific T Cells Infusion. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00968760	A5 Studientyp
204	NCT00974233	Study of Bendamustine/Rituxan Induction Chemotherapy With Revlimid Maintenance for Relapsed/Refractory CLL and SLL. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00974233	A2 Intervention
205	NCT00980395	Bortezomib, Cladribine, and Rituximab in Treating Patients With Advanced Mantle Cell Lymphoma or Indolent Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00980395	A2 Intervention
206	NCT00991211	Bendamustine Plus Rituximab Versus CHOP Plus Rituximab. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00991211	A2 Intervention
207	NCT01005979	A Phase I Trial Using Cyclophosphamide, Rituximab and Revlimid (CR2) for the Treatment of	A2 Intervention

Nr.	Studien ID	Studientitel	Ausschlussgrund
		Relapsed/Refractory B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia (B-CLL) and Small Lymphocytic Lymphoma (SLL). ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01005979	
208	NCT01010061	CLL11: A Study of Obinutuzumab (RO5072759 [GA101]) With Chlorambucil in Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (Stage 1a). ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01010061	A2 Intervention
209	NCT01010217	Mismatched Transplantation Using High-dose Post-transplant Cyclophosphamide. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01010217	A5 Studientyp
210	NCT01013961	Rituximab and Alemtuzumab in Treating Older Patients With Progressive Chronic Lymphocytic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01013961	A2 Intervention
211	NCT01027000	Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With High-Risk Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01027000	A2 Intervention
212	NCT01035463	Lenalidomide as Maintenance Therapy After Combination Chemotherapy With or Without Rituximab and Stem Cell Transplant in Treating Patients With Persistent or Recurrent Non-Hodgkin Lymphoma That is Resistant to Chemotherapy. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01035463	A5 Studientyp
213	NCT01039376	Ofatumumab Maintenance Treatment vs No Further Treatment in Relapsed CLL Responding to Induction Therapy. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01039376	A2 Intervention
214	NCT01044745	Rituximab in Preventing Acute Graft-Versus-Host Disease in Patients Undergoing a Donor Stem Cell Transplant for Hematologic Cancer. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01044745	A2 Intervention
215	NCT01045928	Lenalidomide And Rituximab as Maintenance Therapy in Treating Patients With B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01045928	A2 Intervention
216	NCT01046825	Mature B-Cell Lymphoma And Leukemia Study III. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum:	A5 Studientyp

Nr.	Studien ID	Studientitel	Ausschlussgrund
		16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01046825	
217	NCT01056510	A Study of MabThera Added to Bendamustine or Chlorambucil in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (MaBLe). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01056510	A2 Intervention
218	NCT01059786	Randomized Phase II Trial of Rituximab With Either Pentostatin or Bendamustine for Multiply Relapsed or Refractory Hairy Cell Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01059786	A2 Intervention
219	NCT01072240	An Observational Study on Infusion-related Adverse Events at Administration of MabThera (Rituximab) in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01072240	A5 Studientyp
220	NCT01076556	Cyclophosphamide, Alvocidib, and Rituximab in Treating Patients With High Risk B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01076556	A2 Intervention
221	NCT01082939	Cyclophosphamide, Fludarabine, Alemtuzumab, and Rituximab (CFAR) for Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01082939	A2 Intervention
222	NCT01085617	Standard Chemotherapy With or Without Nelarabine or Rituximab in Treating Patients With Newly Diagnosed Acute Lymphoblastic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01085617	A2 Intervention
223	NCT01087151	A Study of ABT-263 in Combination With Dose-Intensive Rituximab, or Dose-Intensive Rituximab Alone, in Previously Untreated Patients With B-Cell, Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01087151	A2 Intervention
224	NCT01088048	Study to Investigate Idelalisib in Combination With Chemotherapeutic Agents, Immunomodulatory Agents and Anti-CD20 Monoclonal Antibody (mAb) in Subjects With Relapsed or Refractory Indolent B-cell Non-Hodgkin's Lymphoma, Mantle Cell Lymphoma or Chronic Lymphocytic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter:	A2 Intervention

Nr.	Studien ID	Studientitel	Ausschlussgrund
		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01088048	
225	NCT01096992	Fludarabine, Bendamustine, and Rituximab (FBR) in Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01096992	A5 Studientyp
226	NCT01110031	Ofatumumab Cardiac Repolarization (QTc) Study in Fludarabine-Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia Subjects. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01110031	A5 Studientyp
227	NCT01116232	Sirolimus, Tacrolimus, Thymoglobulin and Rituximab as Graft-versus-Host-Disease Prophylaxis in Patients Undergoing Haploidentical and HLA Partially Matched Donor Hematopoietic Cell Transplantation. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01116232	A5 Studientyp
228	NCT01118234	Rituximab Versus Observation as Maintenance Therapy in Chronic Lymphocytic Leukemia (Chronic Lymphocytic Leukemia). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01118234	A1 Patientenpopulation
229	NCT01119794	Ofatumumab and Bortezomib for Patients With Low-grade B-cell Non-hodgkin Lymphoma That Relapse After Rituximab. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01119794	A2 Intervention
230	NCT01123356	Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia in Patients Previously Exposed to Rituximab. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01123356	A5 Studientyp
231	NCT01125176	Alternating Thalidomide and Lenalidomide Therapy Plus Rituximab (THRiL) as Initial Treatment for Patients With CLL. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01125176	A1 Patientenpopulation
232	NCT01134575	CMC-544 in Relapsed Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01134575	A2 Intervention
233	NCT01173679	Dasatinib With Fludarabine and Rituximab in Relapsed and Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)/Small Lymphocytic Lymphoma (SLL). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01173679	A2 Intervention
234	NCT01178086	An Observational Study on MabThera/Rituxan (Rituximab) in Patients With Chronic Lymphocytic	A5 Studientyp

Nr.	Studien ID	Studientitel	Ausschlussgrund
		Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01178086	
235	NCT01181258	Penostatin, Rituximab and Ontak and Allogeneic Natural Killer (NK) Cells for Refractory Lymphoid Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01181258	A2 Intervention
236	NCT01184885	A Pilot Study to Determine the Safety and Tolerability of Sirolimus Given With Hyper-CVAD Chemotherapy. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01184885	A5 Studientyp
237	NCT01185262	Activity & Safety Study of Lenalidomide & Rituximab as Non-chemotherapy Based Therapy on Chronic Lymphocytic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01185262	A2 Intervention
238	NCT01199575	Multi-center Trial of Revlimid® and Rituximab for Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01199575	A2 Intervention
239	NCT01203930	A Study of Idelalisib and Rituximab in Elderly Patients With Untreated CLL or SLL. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01203930	A1 Patientenpopulation
240	NCT01206777	Feasibility Study of a 60 Minute Rapid Infusion Rituximab Protocol in Patients With B-cell Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01206777	A2 Intervention
241	NCT01209130	A Study of the Safety and Pharmacokinetics of Escalating Doses of DCDT2980S in Patients With Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma and Chronic Lymphocytic Leukemia And DCDT2980S in Combination With Rituximab in Patients With Relapsed or Refractory B-Cell Non Hodgkin's Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01209130	A5 Studientyp
242	NCT01224093	An Observational Study on the Safety Profile of MabThera/Rituxan (Rituximab) in Combination With Chemotherapy in Patients With B Cell-lineage Chronic Lymphocytic Leukaemia (MABERYC). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01224093	A5 Studientyp
243	NCT01230788	Rituximab for Patients With Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2014	A1 Patientenpopulation

Nr.	Studien ID	Studientitel	Ausschlussgrund
		[Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01230788	
244	NCT01253460	Sapacitabine, Cyclophosphamide, Rituximab for Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia, Small Lymphocytic Lymphoma (CLL/SLL) With Deletion (11q22-23). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01253460	A2 Intervention
245	NCT01263704	A Study of MabThera/Rituxan (Rituximab) in Combination With Fludarabine And Cyclophosphamide as Primary Therapy in Elderly Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01263704	A2 Intervention
246	NCT01269385	Imprime PGG, Alemtuzumab, and Rituximab in Treating Patients With High Risk Chronic Lymphocytic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01269385	A2 Intervention
247	NCT01271010	A Study of MabThera (Rituximab) in Combination With Fludarabine and Cyclophosphamide in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia And Favorable Somatic Status. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01271010	A2 Intervention
248	NCT01282424	Efficacy and Safety Study of Idelalisib in Subjects With Indolent B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01282424	A2 Intervention
249	NCT01283386	A Study to Compare Mabthera (Rituximab), Fludarabine and Cyclophosphamide to Mabthera and Chlorambucil in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia and Unfavourable Somatic Status. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01283386	A2 Intervention
250	NCT01290120	Chemotherapy Plus Rituximab Combination for Adult Lymphoblastic Leukemia (B-ALL) and Burkitt's Non-Hodgkin Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01290120	A2 Intervention
251	NCT01290549	A Study of Escalating Doses of DCDS4501A in Patients With Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkins Lymphoma and Chronic Lymphocytic Leukemia and DCDS4501A in Combination With Rituximab in Patients With Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkins Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter:	A2 Intervention

Nr.	Studien ID	Studientitel	Ausschlussgrund
		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01290549	
252	NCT01292135	Safety and Tolerability Study of PCI-32765 Combined With Fludarabine/Cyclophosphamide/Rituximab (FCR) and Bendamustine/Rituximab (BR) in Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01292135	A2 Intervention
253	NCT01292603	A Study to Compare Subcutaneous Versus Intravenous MabThera (Rituximab) in Combination With Chemotherapy in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01292603	A2 Intervention
254	NCT01317901	A Study of TRU-016 in Combination With Rituximab and Bendamustine in Subjects With Relapsed Indolent Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01317901	A2 Intervention
255	NCT01319981	Hyper-CVAD With Liposomal Vincristine in Acute Lymphoblastic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01319981	A5 Studientyp
256	NCT01326702	Veliparib, Bendamustine Hydrochloride, and Rituximab in Treating Patients With Relapsed or Refractory Lymphoma, Multiple Myeloma, or Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01326702	A2 Intervention
257	NCT01358253	Rituximab Plus Chemotherapy for CD20+ Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01358253	A5 Studientyp
258	NCT01362452	Infusion of Allogeneic Umbilical Cord Blood-Derived CD19-Specific T Cells. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01362452	A5 Studientyp
259	NCT01369849	Akt Inhibitor MK2206, Bendamustine Hydrochloride, and Rituximab in Treating Patients With Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01369849	A2 Intervention
260	NCT01370772	Intensified Rituimab Prephase Before FCR in Untreated B-CLL. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01370772	A1 Patientenpopulation
261	NCT01371630	Inotuzumab Ozogamycin in Elderly Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter:	A5 Studientyp

Nr.	Studien ID	Studientitel	Ausschlussgrund
		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01371630	
262	NCT01373229	Lenalidomide + Plerixafor in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01373229	A2 Intervention
263	NCT01381692	Bortezomib, Rituximab, and Dexamethasone With or Without Temsirolimus in Treating Patients With Untreated or Relapsed Waldenstrom Macroglobulinemia or Relapsed or Refractory Mantle Cell or Follicular Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01381692	A2 Intervention
264	NCT01400685	Lenalidomide Plus Bendamustine and Rituximab for Untreated CLL/SLL. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01400685	A2 Intervention
265	NCT01410513	Study Combining SAR245409 With Rituximab or Bendamustine Plus Rituximab in Subjects With Indolent Lymphoma, Mantle Cell Lymphoma and Chronic Lymphocytic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01410513	A5 Studientyp
266	NCT01416974	Consolidation Therapy With Autologous T Cells Genetically Targeted to the B Cell Specific Antigen CD19 in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia Following Upfront Chemotherapy With Pentostatin, Cyclophosphamide and Rituximab. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01416974	A5 Studientyp
267	NCT01419795	Lenalidomide With or Without Rituximab in Treating Patients With Progressive or Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia, Small Lymphocytic Lymphoma, Prolymphocytic Leukemia, or Non-Hodgkin Lymphoma Previously Treated With Donor Stem Cell Transplant. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01419795	A2 Intervention
268	NCT01424982	Hyper-CVAD and Ponatinib in Ph-Positive and/or BCR-ABL Positive Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01424982	A5 Studientyp
269	NCT01429025	Rituximab, Bendamustine Hydrochloride, and Lenalidomide in Treating Patients With Refractory or Relapsed Indolent Non-Hodgkin Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter:	A5 Studientyp

Nr.	Studien ID	Studientitel	Ausschlussgrund
		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01429025	
270	NCT01429610	Rituximab+mVPDL for CD20(+) Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01429610	A2 Intervention
271	NCT01446133	Combination of Lenalidomide and Rituximab in Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (CLL-SLL). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01446133	A2 Intervention
272	NCT01446900	R-2cda and Prolongation of Therapy With Rituximab Alone in Chronic Lymphocytic Leukaemia and Small Lymphocytic Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01446900	A5 Studientyp
273	NCT01465230	Maintenance Therapy: Lenalidomide Following Bendamustine and Rituximab Induction Therapy for Chronic Lymphocytic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01465230	A2 Intervention
274	NCT01466153	A Phase 2, Multicenter, Open-label Study of MEDI-551 in Adults With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01466153	A2 Intervention
275	NCT01471067	Cord Blood Fucosylation to Enhance Homing and Engraftment in Patients With Hematologic Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01471067	A5 Studientyp
276	NCT01486797	NOX-A12 in Combination With Bendamustine and Rituximab in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01486797	A2 Intervention
277	NCT01488162	An Observational Study of MabThera/Rituxan (Rituximab) in Patients With Relapsing or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01488162	A5 Studientyp
278	NCT01490723	Zevalin-Containing Nonmyeloablative Conditioning for Stem Cell Transplantation (SCT). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01490723	A5 Studientyp
279	NCT01500083	Bendamustine Hydrochloride (HCl) in Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma That Has Progressed During or Following Treatment With a Rituximab Regimen or Previously Untreated Chronic	A5 Studientyp

Nr.	Studien ID	Studientitel	Ausschlussgrund
		Lymphocytic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01500083	
280	NCT01516580	Intergroup Randomized Trial for Children or Adolescents With B-Cell Non Hodgkin Lymphoma or B-Acute Leukemia: Rituximab Evaluation in High Risk Patients. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01516580	A1 Patientenpopulation
281	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. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01520519	A2 Intervention
282	NCT01520922	Ofatumumab Plus Bendamustine in Frontline and Relapsed Chronic Lymphocytic Leukaemia (CLL). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01520922	A5 Studientyp
283	NCT01521689	Tolerance and Efficacy of Subcutanous Low Doses Rituximab for CLL Consolidation Treatment. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01521689	A5 Studientyp
284	NCT01539512	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Idelalisib in Combination With Rituximab for Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01539512	A2 Intervention
285	NCT01556776	A Study of Lenalidomide Maintenance for High-risk Patients With CLL Following First-line Therapy. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01556776	A2 Intervention
286	NCT01558167	A Safety and Efficacy Trial of a Combination of Bendamustine, Rituximab and Lenalidomid in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01558167	A5 Studientyp
287	NCT01569295	A Randomized, Double-Blind and Placebo-Controlled Study of Idelalisib in Combination With Bendamustine and Rituximab for Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01569295	A2 Intervention
288	NCT01576588	Rituximab in Pretreated Elderly or Unfit B-CLL	A2 Intervention

Nr.	Studien ID	Studientitel	Ausschlussgrund
		Patients. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01576588	
289	NCT01578707	A Phase 3 Study of Ibrutinib (PCI-32765) Versus Ofatumumab in Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01578707	A2 Intervention
290	NCT01595048	Combination Chemotherapy With or Without Rituximab in Treating Younger Patients With Stage III-IV Non-Hodgkin Lymphoma or B-Cell Acute Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01595048	A2 Intervention
291	NCT01609023	An Observational Study of MabThera/Rituxan (Rituximab) in Combination With Chemotherapy in Patients With CD20-Positive B-Cell Chronic Lymphocytic Leukaemia. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01609023	A5 Studientyp
292	NCT01611090	A Study of Ibrutinib in Combination With Bendamustine and Rituximab in Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01611090	A2 Intervention
293	NCT01619761	Natural Killer (NK) Cells in Cord Blood Transplantation. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01619761	A2 Intervention
294	NCT01625741	Phase II Study of High-Dose Rituximab in High-Risk Chronic Lymphocytic Leukemia Patients in Suboptimal Response After Induction Immunochemotherapy. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01625741	A5 Studientyp
295	NCT01644253	Phase 1b Safety and Efficacy Study of TRU-016 and Rituximab, Obinutuzumab or Idelalisib in Chronic Lymphocytic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01644253	A5 Studientyp
296	NCT01647971	Study of the Efficacy and Safety of Ublituximab in Patients With Relapsed or Refractory B-cell Non-Hodgkin Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01647971	A2 Intervention
297	NCT01650727	A Study of Dinaciclib in Combination With Rituximab in Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia and Small Lymphocytic	A2 Intervention

Nr.	Studien ID	Studientitel	Ausschlussgrund
		Lymphoma (P07974). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01650727	
298	NCT01665768	Maintenance Rituximab With mTor Inhibition After High-dose Consolidative Therapy in Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01665768	A5 Studientyp
299	NCT01670084	Nilotinib and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Newly Diagnosed Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia or Blastic Phase Chronic Myelogenous Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01670084	A2 Intervention
300	NCT01670812	Trial of FFP+HDMP+Rituximab for Ultra-high Risk Chronic Lymphocytic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01670812	A2 Intervention
301	NCT01671904	A Study of Venetoclax (GDC-0199, ABT-199) in Combination With Bendamustine And MabThera/Rituxan in Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01671904	A5 Studientyp
302	NCT01682044	Pegfilgrastim and Rituximab in Treating Patients With Untreated, Relapsed, or Refractory Follicular Lymphoma, Small Lymphocytic Lymphoma, or Marginal Zone Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01682044	A2 Intervention
303	NCT01682616	A Phase 1b Study Evaluating the Safety and Tolerability of ABT-199 in Combination With Rituximab in Subjects With Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia and Small Lymphocytic Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01682616	A2 Intervention
304	NCT01700946	Therapy for Pediatric Relapsed or Refractory Precursor B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia and Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01700946	A1 Patientenpopulation
305	NCT01703364	Fludarabine/Rituximab Combined With Escalating Doses of Lenalidomide in Untreated CLL. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01703364	A1 Patientenpopulation
306	NCT01723839	Phase II Protocol for CLL With Fludarabine and Cyclophosphamide With Rituximab (FCR) Plus Lenalidomide. ClinicalTrials.gov. 2015	A2 Intervention

Nr.	Studien ID	Studientitel	Ausschlussgrund
		[Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01723839	
307	NCT01732913	Efficacy and Safety of Idelalisib (GS-1101) in Combination With Rituximab for Previously Treated Indolent Non-Hodgkin Lymphomas. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01732913	A2 Intervention
308	NCT01732926	Efficacy and Safety of Idelalisib (GS-1101) in Combination With Bendamustine and Rituximab for Previously Treated Indolent Non-Hodgkin Lymphomas. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01732926	A2 Intervention
309	NCT01744626	Safety Study of CC-292 and Rituximab in Subjects With Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01744626	A2 Intervention
310	NCT01754857	Phase II Study of Bendamustine and Rituximab Induction Chemoimmunotherapy Followed by Maintenance Rituximab (Rituxan®) and Lenalidomide (Revlimid®) in Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) and Small Lymphocytic Lymphoma (SLL). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01754857	A1 Patientenpopulation
311	NCT01754870	Phase II Study of Bendamustine and Rituximab Induction Chemoimmunotherapy Followed by Maintenance Rituximab (Rituxan®) and Lenalidomide (Revlimid®) in Relapsed and Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) and Small Lymphocytic Lymphoma (SLL). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01754870	A2 Intervention
312	NCT01805037	Brentuximab Vedotin + Rituximab as Frontline Therapy for Pts w/ CD30+ and/or EBV+ Lymphomas. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01805037	A2 Intervention
313	NCT01832597	Efficacy and Safety Study of Bendamustine With or Without Rituximab in Chronic Lymphoproliferative Disorders. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01832597	A5 Studientyp
314	NCT01832922	BR in Patients With CLL With Comorbidities and/or Renal Dysfunction. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01832922	A5 Studientyp
315	NCT01842672	Mitoxantrone and Clofarabine for Treatment of	A5 Studientyp

Nr.	Studien ID	Studientitel	Ausschlussgrund
		Recurrent NHL or Acute Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01842672	
316	NCT01862445	Retrospective Study: Efficacy and Safety of Chlorambucil + Rituximab in CLL Patients. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01862445	A5 Studientyp
317	NCT01871675	Study of IPI-145 in Combination With Rituximab or Bendamustine/Rituximab in Hematologic Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01871675	A5 Studientyp
318	NCT01886872	Rituximab and Bendamustine Hydrochloride, Rituximab and Ibrutinib, or Ibrutinib Alone in Treating Older Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01886872	A1 Patientenpopulation
319	NCT01973387	A Study of PCI-32765 (Ibrutinib) Versus Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Leukemia/Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01973387	A6 Publikationstyp
320	NCT01980888	Efficacy and Safety of Idelalisib in Combination With Bendamustine and Rituximab in Subjects With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01980888	A2 Intervention
321	NCT01983761	Study of ASC-101 in Patients With Hematologic Malignancies Who Receive Dual-cord Umbilical Cord Blood Transplantation. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01983761	A5 Studientyp
322	NCT01998880	CLL11: A Study of Rituximab With Chlorambucil or Chlorambucil Alone in Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (Stage 1b). ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01998880	A2 Intervention
323	NCT02005471	A Study of GDC-0199 (ABT-199) Plus MabThera/Rituxan (Rituximab) Compared With Bendamustine Plus MabThera/Rituxan (Rituximab) in Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02005471	A2 Intervention
324	NCT02006485	Ublituximab in Combination With TGR-1202 +/- Ibrutinib in Patients With B-cell Malignancies.	A5 Studientyp

Nr.	Studien ID	Studientitel	Ausschlussgrund
		ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02006485	
325	NCT02007044	Ibrutinib Versus Ibrutinib + Rituximab (i vs iR) in Patients With Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02007044	A2 Intervention
326	NCT02013817	CHAIROS Study A Study of MabThera/Rituxan (Rituximab) Maintenance Therapy in Patients With B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Naive to Chemotherapy. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02013817	A5 Studientyp
327	NCT02043587	Chemotherapy With Liposomal Cytarabine CNS Prophylaxis for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia & Lymphoblastic Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02043587	A2 Intervention
328	NCT02044822	Efficacy and Safety of Idelalisib in Combination With Rituximab in Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia With 17p Deletion. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02044822	A5 Studientyp
329	NCT02048813	Ibrutinib and Rituximab Compared With Fludarabine Phosphate, Cyclophosphamide, and Rituximab in Treating Patients With Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02048813	A2 Intervention
330	NCT02053610	CLL11: A Study of Obinutuzumab (RO5072759 [GA101]) With Chlorambucil in Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (Stage 2). ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02053610	A2 Intervention
331	NCT02080884	An Observational Study Examining the Effect of Added MabThera Therapy in Patients With Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02080884	A5 Studientyp
332	NCT02110394	Ribomustin in the First Line Therapy of Chronic Lymphocytic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02110394	A5 Studientyp
333	NCT02136511	Expanded Access for Idelalisib in Combination With Rituximab in Chronic Lymphocytic Leukemia.	A2 Intervention

Nr.	Studien ID	Studientitel	Ausschlussgrund
		ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02136511	
334	NCT02137889	Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of VAY736 in Relapsed or Refractory CLL Patients. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02137889	A5 Studientyp
335	NCT02156726	Observational Study of Low Dose FCR in Elderly/Comorbid CLL/SLL: The Q-lite Project. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02156726	A5 Studientyp
336	NCT02157181	Treatment of Hairy Cell Leukaemia Variant and Relapsing Hairy Cell Leukaemia With Cladribine Plus Rituximab. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02157181	A1 Patientenpopulation
337	NCT02158091	A Phase 1b/2 Study of IPI-145 Plus FCR in Previously Untreated, Younger Patients With CLL. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02158091	A1 Patientenpopulation
338	NCT02160015	Lenalidomide, Ibrutinib, and Rituximab in Treating Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02160015	A2 Intervention
339	NCT02168907	CPI-613, Bendamustine Hydrochloride, and Rituximab in Treating Patients With Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02168907	A2 Intervention
340	NCT02194374	Autologous ROR1R-CAR-T Cells for Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02194374	A2 Intervention
341	NCT02199184	Burkitt Leukemia - Dose-Adjusted Etoposide, Prednisone, Vincristine, Cyclophosphamide, and Ofatumumab (EPOCH - O). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02199184	A5 Studientyp
342	NCT02200848	Phase I Study of Lenalidomide, Rituximab and Ibrutinib in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02200848	A2 Intervention
343	NCT02213913	Lenalidomide and Combination Chemotherapy (DA-EPOCH-R) in Treating Patients With MYC-	A2 Intervention

Nr.	Studien ID	Studientitel	Ausschlussgrund
		Associated B-Cell Lymphomas. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02213913	
344	NCT02232386	Phase 2 Study to Assess Activity & Safety of Front-line Ibrutinib + Rituximab in Unfit Chronic Lymphocytic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02232386	A2 Intervention
345	NCT02251548	A Phase II Study of Ibrutinib Plus FCR in Previously Untreated, Younger Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02251548	A1 Patientenpopulation
346	NCT02257242	Vincristine Sulfate Liposome Injection (Marqibo®), Bendamustine and Rituximab—Phase I Trial in Indolent B-cell Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02257242	A2 Intervention
347	NCT02258529	Idelalisib in Combination With Rituximab for Previously Untreated Follicular Lymphoma and Small Lymphocytic Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02258529	A2 Intervention
348	NCT02259348	Repeat Transplantation for Relapsed or Refractory Hematologic Malignancies Following Prior Transplantation. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02259348	A5 Studientyp
349	NCT02280525	Cord Blood Natural Killer (NK) Cells in Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02280525	A2 Intervention
350	NCT02281279	Rituximab, Romidepsin, and Lenalidomide in Treating Patients With Recurrent or Refractory B-cell Non-Hodgkin Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02281279	A2 Intervention
351	NCT02293109	Carfilzomib and Hyper-CVAD in Treating Patients With Newly Diagnosed Acute Lymphoblastic Leukemia or Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02293109	A5 Studientyp
352	NCT02315118	Pilot Study of Autologous T Lymphocytes With ADCC in Patients With CD20-Positive B-Cell Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02315118	A2 Intervention
353	NCT02356159	Study of Palifermin (Kepivance) in Persons Undergoing Unrelated Donor Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum:	A5 Studientyp

Nr.	Studien ID	Studientitel	Ausschlussgrund
		16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02356159	
354	NCT02381899	Observational Study in CLL Patients Receiving BR. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02381899	A5 Studientyp
355	NCT02384954	ALT-803 in Patients With Relapse/Refractory Indolent B Cell Non-Hodgkin Lymphoma (iNHL) in Conjunction With Rituximab. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02384954	A5 Studientyp
356	NCT02406742	A Phase ½, Open-label, Dose Finding Study to Evaluate CC-122 in Combination With Rituximab, Ibrutinib and Obinutuzumab in Subjects With Relapsed/Refractory CLL/SLL. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02406742	A5 Studientyp
357	NCT02414022	Economic Analysis of Alliance A041202 CLL Study. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02414022	A5 Studientyp
358	NCT02419469	Augmented Berlin-Frankfurt-Munster Therapy Plus Ofatumumab for Young Adults With Acute Lymphoblastic Leukemia or Lymphoblastic Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02419469	A2 Intervention
359	NCT02420717	Ruxolitinib or Dasatinib With Chemotherapy in Patients With Philadelphia Chromosome (Ph)-Like Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02420717	A1 Patientenpopulation
360	NCT02420938	Urelumab (CD137 mAb) With Rituximab for Relapsed, Refractory or High-risk Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Patients. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02420938	A2 Intervention
361	NCT02427451	Bcl-2 Inhibitor GDC-0199 in Combination With Obinutuzumab and Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed, Refractory, or Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02427451	A2 Intervention
362	NCT02461316	Rituximab in Combination With Fludarabine and Cyclophosphamide in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02461316	A5 Studientyp

Nr.	Studien ID	Studientitel	Ausschlussgrund
363	NCT02481297	Lirilumab With Rituximab for Relapsed, Refractory or High-risk Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Patients. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02481297	A2 Intervention
364	NCT02491398	Efficacy and Safety of Bendamustine Plus Rituximab in Chronic Lympocytic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02491398	A5 Studientyp
365	NCT02520895	Immunological Repertoire in Patients With Lymphoma and Chronic Lymphocytic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02520895	A1 Patientenpopulation
366	NCT02530515	Trial of Immune Reconstitution With Activated T-Cells Following Lymphodepleting Chemotherapy in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02530515	A2 Intervention
367	NCT02533401	A Study of Rituximab (MabThera) in Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02533401	A2 Intervention
368	NCT02535286	Study of Pembrolizumab in Combination With Ublituximab and TGR-1202 in Patients With Relapsed-refractory CLL. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02535286	A2 Intervention
369	NCT02538926	Etoposide, Prednisone, Vincristine Sulfate, Cyclophosphamide, and Doxorubicin Hydrochloride With Asparaginase in Treating Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia or Lymphoblastic Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02538926	A1 Patientenpopulation
370	NCT02576275	A Study of Duvelisib in Combination With Rituximab and Bendamustine vs Placebo in Combination With Rituximab and Bendamustine in Subjects With Previously-Treated Indolent Non-Hodgkin Lymphoma (BRAVURA). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02576275	A1 Patientenpopulation
371	NCT02623920	Brentuximab Vedotin, Bendamustine, and Rituximab in Patients With Relapsed or Refractory B-cell Non-Hodgkin Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02623920	A2 Intervention

Nr.	Studien ID	Studientitel	Ausschlussgrund
372	NCT02657447	Dosimetry Study of Betalutin for Treatment of Relapsed Non-Hodgkin Lymphoma (LYMRIT-37-02). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02657447	A2 Intervention
EU-CTR			
373	2004-002787-15	Phase III trial of combined immunochemotherapy with Fludarabine, Cyclophosphamide and Rituximab (FC-R) versus chemotherapy with Fludarabine and Cyclophosphamide (FC) alone in patients with previous.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002787-15	A2 Intervention
374	2005-001502-11	"CHAIROS" – Early brief intensification by chemoimmunotherapy with FCR followed by FR and Rituximab maintenance in chemonaive patients with B-CLL – A phase II study. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001502-11	A5 Studientyp
375	2005-001569-33	First line treatment with rituximab plus fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone (R-FCM) and maintenance therapy with rituximab in patients diagnosed with chronic lymphocytic leukemia. Tratamie.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001569-33	A5 Studientyp
376	2005-001596-34	Multicentre phase II trial of Bendamustine in combination with rituximab for patients with previously untreated or relapsed chronic lymphocytic leukemia. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001596-34	A5 Studientyp
377	2005-003018-14	Randomized phase III trial comparing early treatment with fludarabine, cyclophosphamide + rituximab versus deferred treatment in untreated Binet stage A patients with high risk of progression CLL 7.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003018-14	A1 Patientenpopulation
378	2005-004761-42	First line treatment with Rituximab asociated to CVP plus Interferon in Follicular Lymphoma. Phase II study. Asociación de Rituximab al esquema CVP	A5 Studientyp

Nr.	Studien ID	Studientitel	Ausschlussgrund
		+ Interferón en el tratamiento de primera línea d.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004761-42	
379	2005-005384-28	Randomized study of high-dose chemotherapy plus rituximab (R-HDS) vs conventional chemotherapy with rituximab (R-FC) in chronic lymphocytic leukemia at high risk.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005384-28	A2 Intervention
380	2006-002987-24	A Randomized, Open-Label, Multicenter, Phase 2 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Lumiliximab in Combination with Fludarabine, Cyclophosphamide, and Rituximab Versus Fludarabine, Cyclopho.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002987-24	A2 Intervention
381	2006-004247-29	A Multicenter, Randomized, Comparative, Patient-blinded Study to Evaluate the Safety and Efficacy of G-CSF Alone Versus AMD3100 (240 µg/kg) Added to a G-CSF Mobilization Regimen in Adult Patients w.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004247-29	A2 Intervention
382	2006-006152-34	A Multicenter, Open-Label, Single Arm Study of Weekly Alvocidib in Patients with Previously Treated B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) or Prolymphocytic Leukemia (PLL) Arising from CLL. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006152-34	A5 Studientyp
383	2006-006694-24	Phase I/II dose-escalation study of the investigational trifunctional bispecific anti-CD20 x anti-CD3 antibody FBTA05 in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006694-24	A5 Studientyp
384	2007-000172-16	An open-label study to characterize the safety and response rate of MabThera (Rituximab) plus chlorambucil in previously untreated patients with CD20-positive B-cell chronic lymphocytic	A1 Patientenpopulation

Nr.	Studien ID	Studientitel	Ausschlussgrund
		leukemia.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000172-16	
385	2007-000327-18	Phase III, multicenter, European, randomized trial comparing the combination Fludarabine-Cyclophosphamide-Rituximab (FCR) with the combination Fludarabine-Cyclophosphamide-Campath (FCCam) in previo.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000327-18	A2 Intervention
386	2007-001015-28	Single-agent rituximab as maintenance treatment versus observation after combined induction immunochemotherapy with fludarabine, cyclophosphamide and rituximab (FCR) in patients older than 65 years.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001015-28	A3 Vergleichstherapie
387	2007-001103-37	An open-label, multicentre, non-randomised, dose-escalating phase I/II study, with a randomized phase II part, to investigate the safety and tolerability of RO5072759 given as monotherapy in patien.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001103-37	A2 Intervention
388	2007-001818-16	Phase II Study of High-dose Methylprednisolone and Rituximab in Previously Treated Patients with High Risk Chronic B Lymphocytic Leukemia. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001818-16	A5 Studientyp
389	2007-003657-87	Reduced intensity conditioning with high-dose rituximab followed by allogeneic transplantation of hematopoietic cells for the treatment of relapsed/refractory B-cell non Hodgkin's lymphomas. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003657-87	A5 Studientyp
390	2007-003884-30	Open label, non-randomized, phase II study on fractioned cyclophosphamide, vincristine, liposomal doxorubicin or doxorubicin, and dexamethasone (MY HYPER-CVAD) in the treatment of relapsed refracto.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter:	A5 Studientyp

Nr.	Studien ID	Studientitel	Ausschlussgrund
		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003884-30	
391	2007-005477-54	Treosulfan-based conditioning and Rapamycin-base GvHD prophylaxis prior to un-manipulated allogeneic haematopoietic stem cell transplantation from a mismatched donor in patients with high risk haem.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005477-54	A5 Studientyp
392	2007-005487-28	Allogeneic Stem Cell Transplantation after Reduced Intensity Conditioning for High-risk Relapsed or Refractory CLL. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005487-28	A5 Studientyp
393	2007-007587-21	Phase III trial of combined immunochemotherapy with Fludarabine, Cyclophosphamide and Rituximab (FCR) versus Bendamustine and Rituximab (BR) in patients with previously untreated chronic lymphocyti.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007587-21	A2 Intervention
394	2008-001250-40	An open-label Phase II Study of the Efficacy and Safety of the Combination of Fludarabine, Cyclophosphamide, And Rituximab in Patients with Chronic Lymphocytic Leukaemia who are Newly Diagnosed, ha.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001250-40	A5 Studientyp
395	2008-001430-27	Fludarabine/Rituximab combined with escalating doses of Lenalidomide followed by Rituximab/Lenalidomide in untreated chronic lymphocytic leukemia (CLL) – a dose-finding study with concomitant evalu.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001430-27	A5 Studientyp
396	2008-001612-20	A study of chlorambucil plus MabThera as induction therapy followed in responders by maintenance therapy versus observation on response rate in patients ≥ 60 years with previously untreated .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	A1 Patientenpopulation

Nr.	Studien ID	Studientitel	Ausschlussgrund
		search/search?query=eudract_number:2008-001612-20	
397	2008-001824-30	Phase II study of the combination Bendamustine and sc Alemtuzumab for patients with refractory or relapsed B-cell chronic lynphocytic leukemia. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001824-30	A2 Intervention
398	2008-002204-25	A Phase 2, Randomized, Open-Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Fludarabine, Cyclophosphamide, and Rituximab (FCR) in Combination with Lumiliximab Versus FCR Alone in Subjects with P.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002204-25	A2 Intervention
399	2008-003460-19	An open-label, multi-centre, dose escalating, phase I/randomized phase II study to investigate the safety and tolerability of RO5072759 given as monotherapy in patients with CD20+ malignant disease.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003460-19	A2 Intervention
400	2008-004177-17	A Randomized, Open Label Study of Ofatumumab and Bendamustine Combination Therapy Compared with Bendamustine Monotherapy in Indolent B-cell Non-Hodgkin's Lymphoma Unresponsive to Rituximab or a Ri.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004177-17	A2 Intervention
401	2008-005859-16	Prospective randomized Multicenter study in first-line treatment of Advanced progredIeNT follicular And other IndoleNt and mantle cell lymphomas. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005859-16	A1 Patientenpopulation
402	2008-006342-25	ADMIRE: Does the ADdition of Mitoxantrone Improve REsponse to FCR chemotherapy in patients with CLL: A randomised Phase II Trial of fludarabine, cyclophosphamide and rituximab (FCR) with or withou.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006342-25	A2 Intervention

Nr.	Studien ID	Studientitel	Ausschlussgrund
403	2009-010998-20	Attenuated dose Rituximab with ChemoTherapy In CLL: A randomised, phase IIB trial in previously untreated patients with Chronic Lymphocytic Leukaemia (CLL) to compare fludarabine, cyclophosphamide .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010998-20	A1 Patientenpopulation
404	2009-012072-28	Estudio randomizado en fase IIIb de MabThera® (rituximab) agregado a quimioterápia, bendamustina o clorambucilo, en pacientes con leucemia linfática crónica. A randomized Phase IIIb study of MabTh.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012072-28	A2 Intervention
405	2009-012152-24	A PHASE II, MULTICENTER, RANDOMIZED, CONTROLLED, OPEN-LABEL STUDY OF THE SAFETY, EFFICACY AND PHARMACOKINETICS OF ABT-263 IN COMBINATION WITH DOSE-INTENSIVE RITUXIMAB, OR DOSE-INTENSIVE RITUXIMAB A.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012152-24	A1 Patientenpopulation
406	2009-012476-28	An open-label, multi-center, three arm randomized, phase III study to compare the efficacy and safety of RO5072759 + chlorambucil (GClb), rituximab + chlorambucil (RClb)or chlorambucil (Clb) alone .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012476-28	A2 Intervention
407	2009-012717-22	UKALL14 - A randomized trial for adults with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012717-22	A1 Patientenpopulation
408	2009-012957-39	A phase I/II safety and efficacy trial of a combination of bendamustine, rituximab and lenalidomide (BRL) in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012957-39	A5 Studientyp

Nr.	Studien ID	Studientitel	Ausschlussgrund
409	2009-013651-29	MABTENANCE: International, Multicentre, Randomized Phase III Study of Rituximab as Maintenance Treatment versus Observation alone in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013651-29	A3 Vergleichstherapie
410	2009-016378-34	An Open Label, Phase ½ Study of MEDI-551, a Humanized Monoclonal Antibody Directed Against CD19, in Adult Subjects With Relapsed or Refractory Advanced B-Cell Malignancies. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016378-34	A5 Studientyp
411	2009-017449-72	Nonmyeloablative Conditioning with Pre- and Post-Transplant Rituximab followed by Related or Unrelated Donor Hematopoietic Cell Transplantation for Patients with Advanced Chronic Lymphocytic Leukem.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017449-72	A5 Studientyp
412	2010-018519-14	Rituximab-2cda + Rituximab maintenance in Chronic Lymphocytic Leukaemia and Small Lymphocytic Lymphoma. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018519-14	A5 Studientyp
413	2010-018780-42	Phase III Randomized, Open Label Study of Single Agent Ofatumumab Vs. Single Agent Rituximab in Indolent B-Cell Non Hodgkin Lymphoma Relapsed After Rituximab-Containing Therapy. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018780-42	A2 Intervention
414	2010-019554-41	A Phase 1b/2 Open Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of TRU-016 in Combination with Bendamustine vs. Bendamustine Alone in Patients with Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia / Estudio.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019554-41	A2 Intervention
415	2010-019983-35	Phase I-II study of low dose CdA combined with valproic acid (VPA) in previously treated B-cell chronic lymphocytic leukemia (CLL) patients.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar	A5 Studientyp

Nr.	Studien ID	Studientitel	Ausschlussgrund
		unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019983-35	
416	2010-020820-23	A Phase ½ Study of CAT-8015 in Adult Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma and Chronic Lymphocytic Leukemia. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020820-23	A5 Studientyp
417	2010-022681-27	Ofatumumab Added to Dexamethasone in Subjects with Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022681-27	A5 Studientyp
418	2010-023066-52	An open label, multicenter study investigating the safety and efficacy of ofatumumab therapy versus physicians' choice in patients with bulky fludarabine refractory chronic lymphocytic leukaemia (CLL). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023066-52	A2 Intervention
419	2010-023205-35	Study of Rituximab in Addition to Glucocorticoid in Pretreated Elderly or Unfit Patients with Chronic B Lymphocytic Leukemia. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023205-35	A5 Studientyp
420	2010-024389-23	A Phase 2 Trial of Alemtuzumab-Ofatumumab Combination in Previously Untreated Symptomatic Chronic Lymphocytic Leukemia. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024389-23	A1 Patientenpopulation
421	2011-000088-28	A Randomized Phase III Study to Determine the Most Promising Postgrafting Immunosuppression for Prevention of Acute GVHD after Unrelated Donor Hematopoietic Cell Transplantation using Nonmyeloablat.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000088-28	A2 Intervention
422	2011-001534-42	Treosulfan and 4 Gy TBI based conditioning with Rapamycin-based GvHD prophylaxis for allogeneic stem cell transplantation in patients with	A5 Studientyp

Nr.	Studien ID	Studientitel	Ausschlussgrund
		haematological malignancies. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001534-42	
423	2011-002566-21	A Phase 2 Open-label Study of MEDI-551 and Bendamustine vs Rituximab and Bendamustine in Adults With Relapsed or Refractory CLL. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002566-21	A2 Intervention
424	2011-002677-30	Preclinical phase 0 micro dose study to evaluate the effekt of R-CHOP chemotherapy on cellular gene-expression. - Establisment of a preclinical model for in vivo evaluation of molecular biological.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002677-30	A2 Intervention
425	2011-004672-11	A multi-centre, open label, uncontrolled, Phase IIa clinical trial evaluating the safety and efficiacy of NOX-A12 in combination with a background therapy of bendamustine and rituximab (BR) in prev.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004672-11	A5 Studientyp
426	2011-004698-98	A phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study of the efficacy and safety of lenalidomide (Revlimid®) as maintenance therapy for high-risk patients with .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004698-98	A2 Intervention
427	2011-004912-43	Fludarabine/Rituximab combined with escalating doses of Lenalidomide in untreated chronic lymphocytic leukemia (CLL) – a dose-finding study with escalating starting dose of Lenalidomide and concomi.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004912-43	A5 Studientyp
428	2011-005174-27	Phase II study of High-Dose Rituximab in High Risk Chronic Lymphocytic Leukemia in Suboptimal Response after Induction Immunochemotherapy. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	A5 Studientyp

Nr.	Studien ID	Studientitel	Ausschlussgrund
		search/search?query=eudract_number:2011-005174-27	
429	2011-005180-24	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Idelalisib (CAL-101) in Combination with Rituximab for Previously Treated Chronic Lymphocytic Leu.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005180-24	A2 Intervention
430	2011-006292-20	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Idelalisib (GS-1101) in Combination with Bendamustine and Rituximab for Previously Treated Chroni.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006292-20	A2 Intervention
431	2011-006293-72	A Phase 3, Double-Blind Extension Study Evaluating the Efficacy and Safety of Two Different Dose Levels of Single-Agent Idelalisib (GS 1101) for Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia A .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006293-72	A2 Intervention
432	2012-000600-15	Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 3 Study of Ibrutinib, a Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, in Combination with Bendamustine and Rituximab (BR) in Subjects With Relapsed or.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000600-15	A2 Intervention
433	2012-002602-52	Open-label, uncontrolled Phase II trial of intravenous PI3K inhibitor BAY 80-6946 in patients with relapsed, indolent or aggressive Non-Hodgkin's lymphomas. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002602-52	A5 Studientyp
434	2012-003608-11	IciCLLe: Assessment of the Mechanism of Action of Ibrutinib (PCI-32765) in B-cell Receptor Pathway Inhibition in CLL.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003608-11	A5 Studientyp

Nr.	Studien ID	Studientitel	Ausschlussgrund
435	2012-003631-36	CALiBRe: Assessment of the Mechanism of Action of idelalisib (CAL-101) in B-cell Receptor Pathway Inhibition in CLL. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003631-36	A2 Intervention
436	2012-003786-17	Phase II study evaluating the efficacy of Lenalidomide in association with Rituximab in refractory or relapse of primary central nervous system lymphoma (PCNSL) - “Proof of concept”. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003786-17	A5 Studientyp
437	2012-003967-23	A Randomized, Multicenter, Open-label, Phase 3 Study of the Bruton’s Tyrosine Kinase Inhibitor PCI-32765 versus Chlorambucil in Patients 65 Years or Older with Treatment-naive Chronic Lymphocytic L.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003967-23	A1 Patientenpopulation
438	2013-001088-22	A prospective, multicenter, randomized, Phase-II Trial comparing efficacy and safety of Fludarabine - Cyclophosphamide + GA101 (FCG) and Bendamustine + GA101 (BG) in patients with relapsed or refra.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001088-22	A2 Intervention
439	2013-001944-76	FLAIR: Front-Line therapy in CLL: Assessment of Ibrutinib + Rituximab. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001944-76	A2 Intervention
440	2013-002110-12	A MULTICENTER, PHASE III, OPEN-LABEL, RANDOMIZED STUDY IN RELAPSED/REFRACTORY PATIENTS WITH CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA TO EVALUATE THE BENEFIT OF GDC-0199 (ABT-199) PLUS RITUXIMAB COMPARED WITH.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002110-12	A2 Intervention
441	2013-003313-17	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety	A2 Intervention

Nr.	Studien ID	Studientitel	Ausschlussgrund
		of Idelalisib in Combination with Bendamustine and Rituximab for Previously Untreated Chronic Lympho.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003313-17	
442	2013-003314-41	A Phase 2, Single Arm Study Evaluating the Efficacy and Safety of Idelalisib in Combination with Rituximab in Patients with Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia with 17p Deletion. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003314-41	A5 Studientyp
443	2013-005343-82	An Expanded Access Protocol for Idelalisib in Combination with Rituximab for Relapsed, Previously Treated Subjects with Chronic Lymphocytic Leukemia. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005343-82	A5 Studientyp
444	2014-000074-19	Full title of the trial: Allogeneic Stem Cell Transplantation of NiCord®, Umbilical Cord Blood-derived Ex Vivo Expanded Stem and Progenitor Cells, in Adolescents and Adult Patients with Hematologic.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000074-19	A5 Studientyp
445	2014-000569-35	A prospective, open-label, multicentre phase-II trial to evaluate the efficacy and safety of a sequential regimen of bendamustine followed by GA101 and ibrutinib (BIG) followed by ibrutinib and GA1.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000569-35	A5 Studientyp
446	2014-000580-40	A prospective, open-label, multicentre phase-II-trial to evaluate the efficacy and safety of a sequential regimen of Bendamustine followed by GA101 (Obinutuzumab) and ABT-199 (Venetoclax, GDC-0199).... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000580-40	A5 Studientyp
447	2014-001810-24	A PROSPECTIVE, OPEN-LABEL, MULTICENTER RANDOMIZED PHASE III	A2 Intervention

Nr.	Studien ID	Studientitel	Ausschlussgrund
		TRIAL TO COMPARE THE EFFICACY AND SAFETY OF A COMBINED REGIMEN OF OBINUTUZUMAB AND VENETOCLAX (GDC-0199/ABT 199) VERSUS OBINUTUZUMAB AND .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001810-24	
448	2014-002714-23	A phase 2 multicenter study to assess the activity and the safety of front-line Ibrutinib plus Rituximab (IR) in unfit patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL).. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002714-23	A5 Studientyp
449	2014-003056-31	Phase ½ Study to Determine the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Single Agent CC-122 and the Combinations of CC-122 and Rituximab, CC-122 and Ibrutinib, and CC-122 and Obinutuzumab in Sub.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003056-31	A5 Studientyp
WHO-ICTRP			
450	ACTRN12608000404325	An Australian, phase II , multicentre, randomised, open-label, dose intensification study of three patient cohorts, investigating varying dose schedules, each of 6 x 28day cycles, with monitoring continuing for 12 months into the post treatment period. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12608000404325	A1 Patientenpopulation
451	ChiCTR-ONC-12002442	Clinical study of chemoimmunotherapy with fresh frozen plasma, high dose methylprednisolone and rituximab for ultra-high risk chronic lymphocytic leukemia. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-ONC-12002442	A5 Studientyp
452	CTRI/2011/05/001772	AN INVESTIGATOR INITIATED OBSERVATIONAL STUDY TO EVALUATE THE RESPONSE RATE AND TOXICITY (SAFETY) OF THE COMBINATION OF BENDAMUSTINE AND RITUXIMAB (BR) IN FRESH ADULT CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA PATIENTS. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2011/05/001772	A5 Studientyp

Nr.	Studien ID	Studientitel	Ausschlussgrund
453	EUCTR2004-002787-15-CZ	Fludarabine and Cyclophosphamide With or Without Rituximab in Patients With Previously Untreated Chronic B-Cell Lymphocytic Leukemia. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-002787-15-CZ	A1 Patientenpopulation
454	EUCTR2005-001502-11-AT	"CHAIROS" – Early brief intensification by chemoimmunotherapy with FCR followed by FR and Rituximab maintenance in chemonaive patients with B-CLL – A phase II study - CHAIROS. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-001502-11-AT	A1 Patientenpopulation
455	EUCTR2005-001569-33-ES	First line treatment with rituximab plus fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone (R-FCM) and maintenance therapy with rituximab in patients diagnosed with chronic lymphocytic leukemia. Tratamiento de primera línea con rituximab combinado con fluradabina, ciclofosfamida y Mitoxantrone (R-FCM) y mantenimiento con rituximab de pacientes con leucemia linfática crónica (LLC) - R-FCM in CLL. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-001569-33-ES	A1 Patientenpopulation
456	EUCTR2005-001596-34-DE	Multicentre phase II trial of Bendamustine in combination with rituximab for patients with previously untreated or relapsed chronic lymphocytic leukemia - CLL2M. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-001596-34-DE	A2 Intervention
457	EUCTR2005-003018-14-AT	Randomized phase III trial comparing early treatment with fludarabine, cyclophosphamide + rituximab versus deferred treatment in untreated Binet stage A patients with high risk of progression CLL 7 protocol of the GCLLSG and FCGCLL. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-003018-14-AT	A1 Patientenpopulation
458	EUCTR2005-005384-28-IT	Randomized study of high-dose chemotherapy plus rituximab (R-HDS) vs conventional chemotherapy with rituximab (R-FC) in chronic lymphocytic leukemia at high risk. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-005384-28-IT	A2 Intervention
459	EUCTR2007-	An open-label study to characterize the safety and response rate of MabThera (Rituximab) plus	A1 Patientenpopulation

Nr.	Studien ID	Studientitel	Ausschlussgrund
	000172-16-GB	chlorambucil in previously untreated patients with CD20-positive B-cell chronic lymphocytic leukemia. - not applicable. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-000172-16-GB	
460	EUCTR2007-000327-18-FR	Phase III, multicenter, European, randomized trial comparing the combination Fludarabine-Cyclophosphamide-Rituximab (FCR) with the combination Fludarabine-Cyclophosphamide-Campath (FCCam) in previously untreated adults with B and C Binet stage B-chronic lymphoid leukemia (B-CLL). - CLL 2007 FMP. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-000327-18-FR	A1 Patientenpopulation
461	EUCTR2007-001015-28-FR	Single-agent rituximab as maintenance treatment versus observation after combined induction immunochemotherapy with fludarabine, cyclophosphamide and rituximab (FCR) in patients older than 65 years with previously untreated B-cell chronic lymphocytic leukemia (B-CLL): a phase III intergroup trial of the GOELAMS and the FCGCLL/WM groups. - LLC 2007 SA. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-001015-28-FR	A1 Patientenpopulation
462	EUCTR2007-001818-16-LT	Phase II Study of High-dose Methylprednisolone and Rituximab in Previously Treated Patients with High Risk Chronic B Lymphocytic Leukemia - High-dose Methylprednisolone and Rituximab in High Risk B-CLL. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-001818-16-LT	A2 Intervention
463	EUCTR2007-003884-30-IT	Open label, non-randomized, phase II study on fractioned cyclophosphamide, vincristine, liposomal doxorubicin or doxorubicin, and dexamethasone (MY HYPER-CVAD) in the treatment of relapsed refractory adult acute lymphoid leukemia - All 0206. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-003884-30-IT	A1 Patientenpopulation
464	EUCTR2007-005487-28-NL	Allogeneic Stem Cell Transplantation after Reduced Intensity Conditioning for High-risk Relapsed or Refractory CLL. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-005487-28-NL	A2 Intervention
465	EUCTR2007-007587-21-DE	Phase III trial of combined immunochemotherapy with Fludarabine, Cyclophosphamide and Rituximab	A1 Patientenpopulation

Nr.	Studien ID	Studientitel	Ausschlussgrund
		(FCR) versus Bendamustine and Rituximab (BR) in patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-007587-21-DE	
466	EUCTR2008-001430-27-AT	Fludarabine/Rituximab combined with escalating doses of Lenalidomide followed by Rituximab/Lenalidomide in untreated chronic lymphocytic leukemia (CLL) – a dose-finding study with concomitant evaluation of safety and efficacy - RevliRit. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-001430-27-AT	A1 Patientenpopulation
467	EUCTR2008-001591-80-IT	PHASE II STUDY OF LENALIDOMIDE IN COMBINATION WITH RITUXIMAB ® FOR THE TREATMENT OF INDOLENT NON FOLLICULAR NON HODGKIN LYMPHOMA - ND. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-001591-80-IT	A1 Patientenpopulation
468	EUCTR2008-001612-20-IT	A study of chlorambucil plus MabThera as induction therapy followed in responders by maintenance therapy versus observation on response rate in patients ≥ 60 years with previously untreated chronic lymphocytic leukemia - ND. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-001612-20-IT	A1 Patientenpopulation
469	EUCTR2008-002204-25-GB	A Phase 2, Randomized, Open-Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Fludarabine, Cyclophosphamide, and Rituximab (FCR) in Combination with Lumiliximab Versus FCR Alone in Subjects with Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-002204-25-GB	A1 Patientenpopulation
470	EUCTR2009-012072-28-ES	. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-012072-28-ES	A1 Patientenpopulation
471	EUCTR2009-012476-28-DE	CLL11: A Study of RO5072759 With Chlorambucil in Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-012476-28-DE	A1 Patientenpopulation
472	EUCTR2009-013651-29-AT	MABTENANCE: International, Multicentre, Randomized Phase III Study of Rituximab as Maintenance Treatment versus Observation alone in	A2 Intervention

Nr.	Studien ID	Studientitel	Ausschlussgrund
		Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-013651-29-AT	
473	EUCTR2009-017449-72-IT	Nonmyeloablative Conditioning with Pre- and Post-Transplant Rituximab followed by Related or Unrelated Donor Hematopoietic Cell Transplantation for Patients with Advanced Chronic Lymphocytic Leukemia: A Multi-Center Trial - ND. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-017449-72-IT	A2 Intervention
474	EUCTR2010-018519-14-IT	Rituximab-2cda + Rituximab maintenance in Chronic Lymphocytic Leukaemia and Small Lymphocytic Lymphoma - ND. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-018519-14-IT	A2 Intervention
475	EUCTR2010-023205-35-LT	Therapy for elderly or unfit leukemia patients. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-023205-35-LT	A2 Intervention
476	EUCTR2011-002677-30-DK	A scientific study on the cellular and genetic effect of the treatment used for malignant lymphomas. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-002677-30-DK	A2 Intervention
477	EUCTR2011-004672-11-DE	A clinical trial of NOX-A12 in patients with chronic lymphocytic leukemia who have been previously treated and who will be receiving bendamustine and rituximab treatment. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-004672-11-DE	A2 Intervention
478	EUCTR2011-004912-43-AT	Fludarabine/Rituximab combined with escalating doses of Lenalidomide in untreated chronic lymphocytic leukemia (CLL). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-004912-43-AT	A1 Patientenpopulation
479	EUCTR2011-005174-27-BE	Study of efficacy of consolidation immunotherapy with rituximab at high dose in patients with chronic lymphocytic leukemia who do not achieve complete eradication of their disease after standard treatment. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-005174-27-BE	A2 Intervention
480	EUCTR2013-002110-12-CZ	A MULTICENTER, PHASE III, OPEN-LABEL, RANDOMIZED STUDY IN RELAPSED/REFRACTORY PATIENTS WITH CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA TO EVALUATE THE BENEFIT OF GDC-0199 (ABT-	A2 Intervention

Nr.	Studien ID	Studientitel	Ausschlussgrund
		199) PLUS RITUXIMAB COMPARED WITH BENDAMUSTINE PLUS RITUXIMAB. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-002110-12-CZ	
481	EUCTR2013-005343-82-DE	A study to provide access to idelalisib in combination with rituximab for the treatment of previously treated chronic lymphocytic leukemia. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-005343-82-DE	A5 Studientyp
482	EUCTR2014-003056-31-AT	A clinical study to determine how the drug CC-122 works in the body and to see if it is safe and if it works, when given alone, or in combination with the drug Rituximab, or in combination with Ibrutinib, or in combination with Obinutuzumab, for people who have Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma and for which the disease came back or does not respond to other drugs. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003056-31-AT	A2 Intervention
483	ISRCTN02757147	Phase III trial of combined immunochemotherapy with Fludarabine, Cyclophosphamide and Rituximab (FC-R) versus chemotherapy with Fludarabine and Cyclophosphamide (FC) alone in patients with previously untreated chronic lymphocytic leukaemia. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN02757147	A2 Intervention
484	ISRCTN16544962	Attenuated dose Rituximab with ChemoTherapy In Chronic lymphocytic leukaemia (CLL). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN16544962	A1 Patientenpopulation
485	ISRCTN42165735	CLL6 (Roche): a randomised, phase II trial of fludarabine, cyclophosphamide and rituximab (FCR) with or without mitoxantrone in previously untreated chronic lymphocytic leukaemia. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN42165735	A2 Intervention
486	ISRCTN77546448	A randomised Phase II Trial of fludarabine, cyclophosphamide and mitoxantrone (FCM) with or without rituximab ® in previously treated chronic lymphocytic leukaemia. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN77546448	A2 Intervention
487	NCT00001586	Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (CLL/SLL): DNA	A2 Intervention

Nr.	Studien ID	Studientitel	Ausschlussgrund
		Microarray Gene Expression Analysis. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00001586	
488	NCT00003204	Combination Chemotherapy With or Without Monoclonal Antibody Therapy in Treating Patients With Stage III or Stage IV Low-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00003204	A2 Intervention
489	NCT00010192	Rituximab Plus Interleukin-2 in Treating Patients With Hematologic Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00010192	A2 Intervention
490	NCT00012298	Radiolabeled Monoclonal Antibody Plus Rituximab With and Without Filgrastim and Interleukin-11 in Treating Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00012298	A2 Intervention
491	NCT00017381	Monoclonal Antibody Therapy and Peripheral Stem Cell Transplant in Treating Patients With Non-Hodgkin's Lymphoma. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00017381	A2 Intervention
492	NCT00022971	Combination Antibody Therapy for Relapsed Lymphoma and Chronic Lymphocytic Leukemia. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00022971	A2 Intervention
493	NCT00026182	Rituximab and Interleukin-12 in Treating Patients With B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00026182	A2 Intervention
494	NCT00054639	Oblimersen Sodium and Rituximab in Treating Patients With Recurrent B-cell Non-Hodgkin Lymphoma. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00054639	A2 Intervention
495	NCT00057811	Rituximab, Rasburicase, and Combination Chemotherapy in Treating Young Patients With Newly Diagnosed Advanced B-Cell Leukemia or Lymphoma. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=	A5 Studientyp

Nr.	Studien ID	Studientitel	Ausschlussgrund
		NCT00057811	
496	NCT00058227	Alvocidib, Fludarabine Phosphate, and Rituximab in Treating Patients With Lymphoproliferative Disorders or Mantle Cell Lymphoma. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00058227	A2 Intervention
497	NCT00058461	Combination Chemotherapy and Rituximab in Treating Young Patients With Recurrent or Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma or Acute Lymphoblastic Leukemia. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00058461	A2 Intervention
498	NCT00067002	Randomized Double Cord Blood Transplant Study. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00067002	A2 Intervention
499	NCT00068315	Bortezomib and Fludarabine With or Without Rituximab in Treating Patients With Relapsed or Refractory Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma or Chronic Lymphocytic Leukemia. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00068315	A2 Intervention
500	NCT00071396	Campath-1H Plus Rituximab for CD52- and CD20-Positive Refractory or Relapsed Chronic Lymphoid Disorders. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00071396	A5 Studientyp
501	NCT00072514	Gemcitabine Hydrochloride, Carboplatin, Dexamethasone, and Rituximab in Treating Patients With Previously Treated Lymphoid Malignancies. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00072514	A2 Intervention
502	NCT00078234	Genasense® (Oblimersen Sodium), Fludarabine, and Rituximab in Subjects With Chronic Lymphocytic Leukemia. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00078234	A5 Studientyp
503	NCT00079443	FR901228 Alone or Combined With Rituximab and Fludarabine in Treating Patients With Relapsed or Refractory Low-Grade B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00079443	A2 Intervention
504	NCT00086203	Study of Talabostat and Rituximab in Advanced	A5 Studientyp

Nr.	Studien ID	Studientitel	Ausschlussgrund
		Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00086203	
505	NCT00090051	FCR Versus FC Alone in the Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) in Relapsed Patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00090051	A2 Intervention
506	NCT00098488	17-N-Allylamino-17-Demethoxygeldanamycin With or Without Rituximab in Treating Patients With Relapsed B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia or Prolymphocytic Leukemia. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00098488	A2 Intervention
507	NCT00098670	Fludarabine, Rituximab, and Alemtuzumab in Treating Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00098670	A2 Intervention
508	NCT00104858	Fludarabine Phosphate, Radiation Therapy, and Rituximab in Treating Patients Who Are Undergoing Donor Stem Cell Transplant Followed by Rituximab for High-Risk Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00104858	A5 Studientyp
509	NCT00119392	Yttrium Y 90 Ibritumomab Tiuxetan, Fludarabine, Radiation Therapy, and Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00119392	A5 Studientyp
510	NCT00131313	Efficacy and Safety of Nipent, Cytoxan and Rituxan in the Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00131313	A5 Studientyp
511	NCT00143065	Fludarabine, Rituximab, and Alemtuzumab for B-Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00143065	A5 Studientyp
512	NCT00198978	German Multicenter Trial for Treatment of Elderly Patients With Newly Diagnosed Acute Lymphoblastic Leukemia. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter:	A5 Studientyp

Nr.	Studien ID	Studientitel	Ausschlussgrund
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00198978	
513	NCT00199004	Trial for Treatment of Adult Patients With Standard Risk Acute Lymphoblastic Leukemia With Chemotherapy and Rituximab. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00199004	A5 Studientyp
514	NCT00201682	Etanercept and Rituximab in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia and Small Lymphocytic Lymphoma. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00201682	A5 Studientyp
515	NCT00201721	Pentostatin, and Rituximab With and Without Cyclophosphamide for Previously Untreated B-Chronic Lymphocytic Leukemia. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00201721	A2 Intervention
516	NCT00254163	Fludarabine, Cyclophosphamide, and Rituximab Versus Pentostatin, Cyclophosphamide, and Rituximab in Previously Untreated or Treated B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia Patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00254163	A2 Intervention
517	NCT00254410	FCM-R (Fludarabine, Cyclophosphamide, Mitoxantrone, Rituximab) in Previously Untreated Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) < 70 Years. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00254410	A2 Intervention
518	NCT00280241	Protocol for the Treatment of Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00280241	A1 Patientenpopulation
519	NCT00288067	Fenretinide and Rituximab in Treating Patients With B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00288067	A2 Intervention
520	NCT00290407	Rituximab Plus Beta-Glucan in Chronic Lymphocytic Leukemia(CLL)/Small Lymphocytic Lymphoma (SLL). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00290407	A5 Studientyp

Nr.	Studien ID	Studientitel	Ausschlussgrund
521	NCT00327678	Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) in Younger Adults. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00327678	A1 Patientenpopulation
522	NCT00330252	Weekly Subcutaneous Alemtuzumab and Rituximab for Relapsed CLL. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00330252	A2 Intervention
523	NCT00381004	FCR Plus Sargramostim (GM-CSF) as Frontline Therapy for Symptomatic Chronic Lymphocytic Leukemia. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00381004	A2 Intervention
524	NCT00448019	FCR and Bevacizumab in the Treatment of Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00448019	A2 Intervention
525	NCT00525603	CFAR Study in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00525603	A2 Intervention
526	NCT00532129	A Study of MabThera (Rituximab) Plus Chlorambucil in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00532129	A5 Studientyp
527	NCT00536341	Fludarabine, Rituximab, and Lenalidomide in Minimally Treated/Untreated Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00536341	A2 Intervention
528	NCT00543114	Dose Escalation Study of Revlimid With Fludarabine-Rituximab for CLL/SLL. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00543114	A5 Studientyp
529	NCT00545714	A Study of MabThera (Rituximab) in First Line Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00545714	A5 Studientyp
530	NCT00558181	High-dose Methylprednisolone and Rituximab in High Risk B-CLL. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter:	A5 Studientyp

Nr.	Studien ID	Studientitel	Ausschlussgrund
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00558181	
531	NCT00589316	Iodine I 131 Monoclonal Antibody BC8, Fludarabine Phosphate, Cyclophosphamide, Total-Body Irradiation and Donor Bone Marrow Transplant in Treating Patients With Advanced Acute Myeloid Leukemia, Acute Lymphoblastic Leukemia, or High-Risk Myelodysplastic Syndrome. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00589316	A5 Studientyp
532	NCT00601718	Vorinostat, Rituximab, Ifosfamide, Carboplatin, and Etoposide in Treating Patients With Relapsed or Refractory Lymphoma or Previously Untreated T-Cell Non-Hodgkin Lymphoma or Mantle Cell Lymphoma. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00601718	A2 Intervention
533	NCT00602459	Fludarabine and Rituximab With or Without Lenalidomide or Cyclophosphamide in Treating Patients With Symptomatic Chronic Lymphocytic Leukemia. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00602459	A2 Intervention
534	NCT00609869	Lenalidomide in Comb w/Rituximab for Pts w/CD5+/CD20+ Hem Malignancies Who Relapse/Progress After Rituximab. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00609869	A2 Intervention
535	NCT00612612	Obatoclax, Fludarabine, and Rituximab in Treating Patients With Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00612612	A2 Intervention
536	NCT00628238	Multi-center Trial of Revlimid® and Rituximab, for First-Line Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00628238	A1 Patientenpopulation
537	NCT00636155	EL625 in Persistent Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00636155	A2 Intervention
538	NCT00671658	Modified Hyper-CVAD (Cyclophosphamide, Vincristine, Adriamycin, and Dexamethasone) Program for Acute Lymphoblastic Leukemia.	A2 Intervention

Nr.	Studien ID	Studientitel	Ausschlussgrund
		ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00671658	
539	NCT00711828	Rituximab, Cyclophosphamide, Bortezomib, and Dexamethasone in Treating Patients With Relapsed or Refractory Low-Grade Follicular Lymphoma, Waldenstrom Macroglobulinemia, or Mantle Cell Lymphoma. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00711828	A5 Studientyp
540	NCT00718549	A Study of Maintenance Treatment With MabThera (Rituximab) in Patients With Progressive B-cell Chronic Lymphocytic Leukemia. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00718549	A2 Intervention
541	NCT00758693	Frontline Treatment With Bendamustine in Combination With Rituximab in Adults Age 65 or Older With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00758693	A2 Intervention
542	NCT00759603	Lenalidomide and Rituximab as Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00759603	A2 Intervention
543	NCT00759798	Identifying Prognostic Factors in Frontline FCR for Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00759798	A2 Intervention
544	NCT00764517	Vorinostat, Cladribine, and Rituximab in Treating Patients With Mantle Cell Lymphoma, Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia, or Relapsed B Cell Non-Hodgkin's Lymphoma. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00764517	A2 Intervention
545	NCT00771602	Alemtuzumab + Rituximab Consolidation in CLL. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00771602	A2 Intervention
546	NCT00788684	Safety Study of ABT-263 in Combination With Rituximab in Lymphoid Cancers. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00788684	A2 Intervention
547	NCT00794820	Fludarabine, Cyclophosphamide, and Rituximab -	A2 Intervention

Nr.	Studien ID	Studientitel	Ausschlussgrund
		High Dose Frontline. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00794820	
548	NCT00797810	Intensification Therapy of Mature B-ALL, Burkitt and Burkitt Like and Other High Grade Non-Hodgkin's Lymphoma in Adults. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00797810	A5 Studientyp
549	NCT00801281	First-line R-CVP vs R-CHOP Induction Immunochemotherapy for Indolent Lymphoma and R Maintenance. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00801281	A2 Intervention
550	NCT00845104	Fludarabine Phosphate, Rituximab, and Bevacizumab in Treating Patients With B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia That Has Relapsed or Not Responded To Treatment. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00845104	A2 Intervention
551	NCT00860457	Lenalidomide Following Fludarabine/Rituximab (FR) in Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00860457	A2 Intervention
552	NCT00867529	Rituximab in Treating Patients Undergoing Donor Peripheral Blood Stem Cell Transplant for Relapsed or Refractory B-cell Lymphoma. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00867529	A5 Studientyp
553	NCT00892827	Combined Treatment With Fresh Frozen Plasma and Rituximab (Mabthera) in Patients With Advanced Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00892827	A2 Intervention
554	NCT00899431	Nonmyeloablative Stem Cell Transplantation for Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00899431	A2 Intervention
555	NCT00905034	Methotrexate, Vincristine, Pegylated L-Asparaginase and Dexamethasone (MOAD) in Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) Salvage. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=	A2 Intervention

Nr.	Studien ID	Studientitel	Ausschlussgrund
		NCT00905034	
556	NCT00918723	Vorinostat, Fludarabine Phosphate, Cyclophosphamide, and Rituximab in Treating Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00918723	A2 Intervention
557	NCT00923013	Cladribine With Simultaneous or Delayed Rituximab to Treat Hairy Cell Leukemia. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00923013	A2 Intervention
558	NCT00927797	Interventional Study on Pentostatin, Cyclophosphamide and Rituximab in Indolent B-Cell Non-Hodgkin-Lymphoma (B-NHL). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00927797	A2 Intervention
559	NCT00949988	A Study of Dasatinib and Rituximab for Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00949988	A2 Intervention
560	NCT00974233	Study of Bendamustine/Rituxan Induction Chemotherapy With Revlimid Maintenance for Relapsed/Refractory CLL and SLL. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00974233	A2 Intervention
561	NCT01005979	A Phase I Trial Using Cyclophosphamide, Rituximab and Revlimid (CR2) for the Treatment of Relapsed/Refractory B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia (B-CLL) and Small Lymphocytic Lymphoma (SLL). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01005979	A2 Intervention
562	NCT01013961	Rituximab and Alemtuzumab in Treating Older Patients With Progressive Chronic Lymphocytic Leukemia. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01013961	A2 Intervention
563	NCT01035463	Lenalidomide as Maintenance Therapy After Combination Chemotherapy With or Without Rituximab and Stem Cell Transplant in Treating Patients With Persistent or Recurrent Non-Hodgkin Lymphoma That is Resistant to Chemotherapy. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter:	A5 Studientyp

Nr.	Studien ID	Studientitel	Ausschlussgrund
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01035463	
564	NCT01044745	Rituximab in Preventing Acute Graft-Versus-Host Disease in Patients Undergoing a Donor Stem Cell Transplant for Hematologic Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01044745	A2 Intervention
565	NCT01045928	Lenalidomide And Rituximab as Maintenance Therapy in Treating Patients With B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01045928	A2 Intervention
566	NCT01059786	Randomized Phase II Trial of Rituximab With Either Pentostatin or Bendamustine for Multiply Relapsed or Refractory Hairy Cell Leukemia. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01059786	A2 Intervention
567	NCT01072240	An Observational Study on Infusion-related Adverse Events at Administration of MabThera (Rituximab) in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01072240	A5 Studientyp
568	NCT01076556	Cyclophosphamide, Alvocidib, and Rituximab in Treating Patients With High Risk B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01076556	A2 Intervention
569	NCT01082939	Cyclophosphamide, Fludarabine, Alemtuzumab, and Rituximab (CFAR) for Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01082939	A2 Intervention
570	NCT01087151	A Study of ABT-263 in Combination With Dose-Intensive Rituximab, or Dose-Intensive Rituximab Alone, in Previously Untreated Patients With B-Cell, Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01087151	A2 Intervention
571	NCT01088048	Study to Investigate Idelalisib in Combination With Chemotherapeutic Agents, Immunomodulatory Agents and Anti-CD20 Monoclonal Antibody (mAb) in Subjects With Relapsed or Refractory Indolent B-cell Non-Hodgkin's Lymphoma, Mantle Cell Lymphoma or Chronic Lymphocytic Leukemia.	A2 Intervention

Nr.	Studien ID	Studientitel	Ausschlussgrund
		ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01088048	
572	NCT01118234	Rituximab Versus Observation as Maintenance Therapy in Chronic Lymphocytic Leukemia (Chronic Lymphocytic Leukemia). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01118234	A3 Vergleichstherapie
573	NCT01125176	Alternating Thalidomide and Lenalidomide Therapy Plus Rituximab (THRiL) as Initial Treatment for Patients With CLL. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01125176	A1 Patientenpopulation
574	NCT01134575	CMC-544 in Relapsed Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01134575	A2 Intervention
575	NCT01173679	Dasatinib With Fludarabine and Rituximab in Relapsed and Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)/Small Lymphocytic Lymphoma (SLL). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01173679	A2 Intervention
576	NCT01181258	Penostatin, Rituximab and Ontak and Allogeneic Natural Killer (NK) Cells for Refractory Lymphoid Malignancies. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01181258	A2 Intervention
577	NCT01185262	Activity & Safety Study of Lenalidomide & Rituximab as Non-chemotherapy Based Therapy on Chronic Lymphocytic Leukemia. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01185262	A2 Intervention
578	NCT01199575	Multi-center Trial of Revlimid® and Rituximab for Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01199575	A2 Intervention
579	NCT01203930	A Study of Idelalisib and Rituximab in Elderly Patients With Untreated CLL or SLL. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01203930	A1 Patientenpopulation
580	NCT01209130	A Study of the Safety and Pharmacokinetics of	A5 Studientyp

Nr.	Studien ID	Studientitel	Ausschlussgrund
		Escalating Doses of DCDT2980S in Patients With Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma and Chronic Lymphocytic Leukemia And DCDT2980S in Combination With Rituximab in Patients With Relapsed or Refractory B-Cell Non Hodgkin's Lymphoma. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01209130	
581	NCT01224093	An Observational Study on the Safety Profile of MabThera/Rituxan (Rituximab) in Combination With Chemotherapy in Patients With B Cell-lineage Chronic Lymphocytic Leukaemia (MABERYC). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01224093	A5 Studientyp
582	NCT01230788	Rituximab for Patients With Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01230788	A1 Patientenpopulation
583	NCT01263704	A Study of MabThera/Rituxan (Rituximab) in Combination With Fludarabine And Cyclophosphamide as Primary Therapy in Elderly Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01263704	A2 Intervention
584	NCT01269385	Imprime PGG, Alemtuzumab, and Rituximab in Treating Patients With High Risk Chronic Lymphocytic Leukemia. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01269385	A2 Intervention
585	NCT01271010	A Study of MabThera (Rituximab) in Combination With Fludarabine and Cyclophosphamide in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia And Favorable Somatic Status. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01271010	A2 Intervention
586	NCT01283386	A Study to Compare Mabthera (Rituximab), Fludarabine and Cyclophosphamide to Mabthera and Chlorambucil in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia and Unfavourable Somatic Status. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01283386	A2 Intervention
587	NCT01290549	A Study of Escalating Doses of DCDS4501A in Patients With Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkins Lymphoma and Chronic Lymphocytic Leukemia and DCDS4501A in Combination With	A2 Intervention

Nr.	Studien ID	Studientitel	Ausschlussgrund
		Rituximab in Patients With Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkins Lymphoma. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01290549	
588	NCT01292603	A Study to Compare Subcutaneous Versus Intravenous MabThera (Rituximab) in Combination With Chemotherapy in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01292603	A2 Intervention
589	NCT01300572	Yttrium Y 90 Anti-CD45 Monoclonal Antibody BC8 Followed by Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With High-Risk Acute Myeloid Leukemia, Acute Lymphoblastic Leukemia, or Myelodysplastic Syndrome. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01300572	A1 Patientenpopulation
590	NCT01317901	A Study of TRU-016 in Combination With Rituximab and Bendamustine in Subjects With Relapsed Indolent Lymphoma. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01317901	A2 Intervention
591	NCT01326702	Veliparib, Bendamustine Hydrochloride, and Rituximab in Treating Patients With Relapsed or Refractory Lymphoma, Multiple Myeloma, or Solid Tumors. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01326702	A2 Intervention
592	NCT01358253	Rituximab Plus Chemotherapy for CD20+ Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01358253	A5 Studientyp
593	NCT01369849	Akt Inhibitor MK2206, Bendamustine Hydrochloride, and Rituximab in Treating Patients With Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01369849	A2 Intervention
594	NCT01370772	Intensified Rituimab Prephase Before FCR in Untreated B-CLL. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01370772	A1 Patientenpopulation
595	NCT01371630	Inotuzumab Ozogamycin in Elderly Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL). ICTRP. 2016.	A5 Studientyp

Nr.	Studien ID	Studientitel	Ausschlussgrund
		[Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01371630	
596	NCT01373229	Lenalidomide + Plerixafor in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01373229	A2 Intervention
597	NCT01381692	Bortezomib, Rituximab, and Dexamethasone With or Without Temsirolimus in Treating Patients With Untreated or Relapsed Waldenstrom Macroglobulinemia or Relapsed or Refractory Mantle Cell or Follicular Lymphoma. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01381692	A2 Intervention
598	NCT01400685	Lenalidomide Plus Bendamustine and Rituximab for Untreated CLL/SLL. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01400685	A2 Intervention
599	NCT01419795	Lenalidomide With or Without Rituximab in Treating Patients With Progressive or Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia, Small Lymphocytic Lymphoma, Prolymphocytic Leukemia, or Non-Hodgkin Lymphoma Previously Treated With Donor Stem Cell Transplant. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01419795	A2 Intervention
600	NCT01429610	Rituximab+mVPDL for CD20(+) Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01429610	A2 Intervention
601	NCT01466153	A Phase 2, Multicenter, Open-label Study of MEDI-551 in Adults With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01466153	A2 Intervention
602	NCT01521689	Tolerance and Efficacy of Subcutanous Low Doses Rituximab for CLL Consolidation Treatment. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01521689	A5 Studientyp
603	NCT01539512	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Idelalisib in Combination With Rituximab for Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=	A2 Intervention

Nr.	Studien ID	Studientitel	Ausschlussgrund
		NCT01539512	
604	NCT01569295	A Randomized, Double-Blind and Placebo-Controlled Study of Idelalisib in Combination With Bendamustine and Rituximab for Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01569295	A2 Intervention
605	NCT01576588	Rituximab in Pretreated Elderly or Unfit B-CLL Patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01576588	A2 Intervention
606	NCT01611090	A Study of Ibrutinib in Combination With Bendamustine and Rituximab in Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01611090	A2 Intervention
607	NCT01619761	Natural Killer (NK) Cells in Cord Blood Transplantation. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01619761	A2 Intervention
608	NCT01625741	Phase II Study of High-Dose Rituximab in High-Risk Chronic Lymphocytic Leukemia Patients in Suboptimal Response After Induction Immunochemotherapy. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01625741	A5 Studientyp
609	NCT01644253	Phase 1b Safety and Efficacy Study of TRU-016 and Rituximab, Obinutuzumab or Idelalisib in Chronic Lymphocytic Leukemia. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01644253	A5 Studientyp
610	NCT01650727	A Study of Dinaciclib in Combination With Rituximab in Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia and Small Lymphocytic Lymphoma (P07974). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01650727	A2 Intervention
611	NCT01665768	Maintenance Rituximab With mTor Inhibition After High-dose Consolidative Therapy in Lymphoma. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01665768	A5 Studientyp
612	NCT01670084	Nilotinib and Combination Chemotherapy in	A2 Intervention

Nr.	Studien ID	Studientitel	Ausschlussgrund
		Treating Patients With Newly Diagnosed Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia or Blastic Phase Chronic Myelogenous Leukemia. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01670084	
613	NCT01670812	Trial of FFP+HDMP+Rituximab for Ultra-high Risk Chronic Lymphocytic Leukemia. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01670812	A2 Intervention
614	NCT01671904	A Study of Venetoclax (GDC-0199, ABT-199) in Combination With Bendamustine And MabThera/Rituxan in Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01671904	A5 Studientyp
615	NCT01678443	Monoclonal Antibody Therapy Before Stem Cell Transplant in Treating Patients With Relapsed or Refractory Lymphoid Malignancies. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01678443	A5 Studientyp
616	NCT01682044	Pegfilgrastim and Rituximab in Treating Patients With Untreated, Relapsed, or Refractory Follicular Lymphoma, Small Lymphocytic Lymphoma, or Marginal Zone Lymphoma. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01682044	A5 Studientyp
617	NCT01682616	A Phase 1b Study Evaluating the Safety and Tolerability of ABT-199 in Combination With Rituximab in Subjects With Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia and Small Lymphocytic Lymphoma. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01682616	A2 Intervention
618	NCT01700946	Therapy for Pediatric Relapsed or Refractory Precursor B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia and Lymphoma. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01700946	A1 Patientenpopulation
619	NCT01723839	Phase II Protocol for CLL With Fludarabine and Cyclophosphamide With Rituximab (FCR) Plus Lenalidomide. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01723839	A2 Intervention

Nr.	Studien ID	Studientitel	Ausschlussgrund
620	NCT01744626	Safety Study of CC-292 and Rituximab in Subjects With Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01744626	A5 Studientyp
621	NCT01748721	MORAb-004 in Treating Young Patients With Recurrent or Refractory Solid Tumors or Lymphoma. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01748721	A5 Studientyp
622	NCT01754857	Phase II Study of Bendamustine and Rituximab Induction Chemoimmunotherapy Followed by Maintenance Rituximab (Rituxan®) and Lenalidomide (Revlimid®) in Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) and Small Lymphocytic Lymphoma (SLL). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01754857	A1 Patientenpopulation
623	NCT01754870	Phase II Study of Bendamustine and Rituximab Induction Chemoimmunotherapy Followed by Maintenance Rituximab (Rituxan®) and Lenalidomide (Revlimid®) in Relapsed and Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) and Small Lymphocytic Lymphoma (SLL). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01754870	A5 Studientyp
624	NCT01805037	Brentuximab Vedotin + Rituximab as Frontline Therapy for Pts w/ CD30+ and/or EBV+ Lymphomas. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01805037	A5 Studientyp
625	NCT01832922	BR in Patients With CLL With Comorbidities and/or Renal Dysfunction. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01832922	A5 Studientyp
626	NCT01871675	Study of IPI-145 in Combination With Rituximab or Bendamustine/Rituximab in Hematologic Malignancies. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01871675	A5 Studientyp
627	NCT01886872	Rituximab and Bendamustine Hydrochloride, Rituximab and Ibrutinib, or Ibrutinib Alone in Treating Older Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter:	A1 Patientenpopulation

Nr.	Studien ID	Studientitel	Ausschlussgrund
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01886872	
628	NCT01921387	Radiolabeled Monoclonal Antibody and Combination Chemotherapy Before Stem Cell Transplant in Treating Patients With High-Risk Lymphoid Malignancies. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01921387	A5 Studientyp
629	NCT01973387	A Study of PCI-32765 (Ibrutinib) Versus Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Leukemia/Lymphoma. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01973387	A6 Publikationstyp
630	NCT01980888	Efficacy and Safety of Idelalisib in Combination With Bendamustine and Rituximab in Subjects With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01980888	A1 Patientenpopulation
631	NCT02005471	A Study of GDC-0199 (ABT-199) Plus MabThera/Rituxan (Rituximab) Compared With Bendamustine Plus MabThera/Rituxan (Rituximab) in Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02005471	A2 Intervention
632	NCT02013817	CHAIROS Study A Study of MabThera/Rituxan (Rituximab) Maintenance Therapy in Patients With B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Naive to Chemotherapy. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02013817	A5 Studientyp
633	NCT02043587	Chemotherapy With Liposomal Cytarabine CNS Prophylaxis for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia & Lymphoblastic Lymphoma. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02043587	A1 Patientenpopulation
634	NCT02044822	Efficacy and Safety of Idelalisib in Combination With Rituximab in Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia With 17p Deletion. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02044822	A2 Intervention
635	NCT02048813	Ibrutinib and Rituximab Compared With Fludarabine Phosphate, Cyclophosphamide, and	A2 Intervention

Nr.	Studien ID	Studientitel	Ausschlussgrund
		Rituximab in Treating Patients With Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02048813	
636	NCT02110394	Ribomustin in the First Line Therapy of Chronic Lymphocytic Leukemia. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02110394	A5 Studientyp
637	NCT02157181	Treatment of Hairy Cell Leukaemia Variant and Relapsing Hairy Cell Leukaemia With Cladribine Plus Rituximab. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02157181	A1 Patientenpopulation
638	NCT02158091	A Phase 1b/2 Study of IPI-145 Plus FCR in Previously Untreated, Younger Patients With CLL. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02158091	A1 Patientenpopulation
639	NCT02160015	Lenalidomide, Ibrutinib, and Rituximab in Treating Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02160015	A2 Intervention
640	NCT02168907	CPI-613, Bendamustine Hydrochloride, and Rituximab in Treating Patients With Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02168907	A2 Intervention
641	NCT02200848	Phase I Study of Lenalidomide, Rituximab and Ibrutinib in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02200848	A2 Intervention
642	NCT02213913	Lenalidomide and Combination Chemotherapy (DA-EPOCH-R) in Treating Patients With MYC-Associated B-Cell Lymphomas. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02213913	A2 Intervention
643	NCT02251548	A Phase II Study of Ibrutinib Plus FCR in Previously Untreated, Younger Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=	A2 Intervention

Nr.	Studien ID	Studientitel	Ausschlussgrund
		NCT02251548	
644	NCT02258529	Idelalisib in Combination With Rituximab for Previously Untreated Follicular Lymphoma and Small Lymphocytic Lymphoma. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02258529	A1 Patientenpopulation
645	NCT02259348	Repeat Transplantation for Relapsed or Refractory Hematologic Malignancies Following Prior Transplantation. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02259348	A5 Studientyp
646	NCT02281279	Rituximab, Romidepsin, and Lenalidomide in Treating Patients With Recurrent or Refractory B-cell Non-Hodgkin Lymphoma. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02281279	A2 Intervention
647	NCT02293109	Carfilzomib and Hyper-CVAD in Treating Patients With Newly Diagnosed Acute Lymphoblastic Leukemia or Lymphoma. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02293109	A5 Studientyp
648	NCT02315118	Pilot Study of Autologous T Lymphocytes With ADCC in Patients With CD20-Positive B-Cell Malignancies. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02315118	A2 Intervention
649	NCT02381899	Observational Study in CLL Patients Receiving BR. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02381899	A5 Studientyp
650	NCT02406742	A Phase ½, Open-label, Dose Finding Study to Evaluate CC-122 in Combination With Rituximab, Ibrutinib and Obinutuzumab in Subjects With Relapsed/Refractory CLL/SLL. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02406742	A5 Studientyp
651	NCT02419469	Augmented Berlin-Frankfurt-Munster Therapy Plus Ofatumumab for Young Adults With Acute Lymphoblastic Leukemia or Lymphoblastic Lymphoma. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02419469	A2 Intervention
652	NCT02481297	Lirilumab With Rituximab for Relapsed, Refractory or High-risk Untreated Chronic Lymphocytic	A2 Intervention

Nr.	Studien ID	Studientitel	Ausschlussgrund
		Leukemia (CLL) Patients. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02481297	
653	NCT02491398	Efficacy and Safety of Bendamustine Plus Rituximab in Chronic Lympocytic Leukemia. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02491398	A2 Intervention
654	NCT02530515	Trial of Immune Reconstitution With Activated T-Cells Following Lymphodepleting Chemotherapy in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02530515	A2 Intervention
655	NCT02533401	A Study of Rituximab (MabThera) in Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02533401	A2 Intervention
656	NCT02538926	Etoposide, Prednisone, Vincristine Sulfate, Cyclophosphamide, and Doxorubicin Hydrochloride With Asparaginase in Treating Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia or Lymphoblastic Lymphoma. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02538926	A1 Patientenpopulation
657	NCT02576275	A Study of Duvelisib in Combination With Rituximab and Bendamustine vs Placebo in Combination With Rituximab and Bendamustine in Subjects With Previously-Treated Indolent Non-Hodgkin Lymphoma (BRAVURA). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02576275	A1 Patientenpopulation
658	NCT02623920	Brentuximab Vedotin, Bendamustine, and Rituximab in Patients With Relapsed or Refractory B-cell Non-Hodgkin Lymphoma. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02623920	A2 Intervention
659	NTR1461	Allogeneic Stem Cell Transplantation after Reduced Intensity Conditioning for High- risk Relapsed or Refractory CLLA prospective multi-centre phase II study. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR1461	A5 Studientyp
660	NTR3052	Efficacy and safety of first-line therapy with chlorambucil, rituximab and lenalidomide	A5 Studientyp

Nr.	Studien ID	Studientitel	Ausschlussgrund
		(Revlimid®) (CR2) in elderly patients and young frail patients with advanced Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): A phase II trial. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR3052	
Pharmnet.Bund			
661	2005-001596-34	Multicentre phase II trial of Bendamustine in combination with rituximab for patients with previously untreated or relapsed chronic lymphocytic leukemia. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Patientenpopulation
662	2006-002987-24	A Randomized, Open-Label, Multicenter, Phase 2 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Lumiliximab in Combination with Fludarabine, Cyclophosphamide, and Rituximab Versus Fludarabine, Cyclophosphamide, and Rituximab Alone in Subjects with Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 Intervention
663	2006-004247-29	A Multicenter, Randomized, Comparative, Patient-blinded Study to Evaluate the Safety and Efficacy of G-CSF Alone Versus AMD3100 (240 µg/kg) Added to a G-CSF Mobilization Regimen in Adult Patients with Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL), Hodgkin's Disease (HD) or Multiple Myeloma (MM) Who Have Previously Failed Stem Cell Collections.. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 Intervention
664	2006-006152-34	A Multicenter, Open-Label, Single Arm Study of Weekly Alvocidib in Patients with Previously Treated B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) or Prolymphocytic Leukemia (PLL) Arising from CLL. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 Intervention
665	2006-006694-24	Phase I/II dose-escalation study of the investigational trifunctional bispecific anti-CD20 x anti-CD3 antibody FBTA05 in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 Intervention
666	2007-007587-21	Phase III trial of combined immunochemotherapy with Fludarabine, Cyclophosphamide and Rituximab	A1 Patientenpopulation

Nr.	Studien ID	Studientitel	Ausschlussgrund
		(FCR) versus Bendamustine and Rituximab (BR) in patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	
667	2008-004177-17	A Randomized, Open Label Study of Ofatumumab and Bendamustine Combination Therapy Compared with Bendamustine Monotherapy in Indolent B-cell Non-Hodgkin's Lymphoma Unresponsive to Rituximab or a Rituximab-Containing Regimen During or Within Six Months of Treatment. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 Intervention
668	2009-012476-28	An open-label, multi-center, three arm randomized, phase III study to compare the efficacy and safety of RO5072759 + chlorambucil (GClb), rituximab + chlorambucil (RClb)or chlorambucil (Clb) alone in previously untreated CLL patients with comorbidities.. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Patientenpopulation
669	2009-012957-39	A phase I/II safety and efficacy trial of a combination of bendamustine, rituximab and lenalidomide (BRL) in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 Intervention
670	2010-019554-41	A Phase 1b/2 Open Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of TRU-016 in Combination with Bendamustine vs. Bendamustine Alone in Patients with Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 Intervention
671	2010-020820-23	A Phase ½ Study of CAT-8015 in Adult Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma and Chronic Lymphocytic Leukemia. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 Intervention
672	2010-023066-52	An open label, multicenter study investigating the safety and efficacy of ofatumumab therapy versus physicians' choice in patients with bulky fludarabine refractory chronic lymphocytic leukaemia (CLL). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-	A2 Intervention

Nr.	Studien ID	Studientitel	Ausschlussgrund
		bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	
673	2011-000088-28	A Randomized Phase III Study to Determine the Most Promising Postgrafting Immunosuppression for Prevention of Acute GVHD after Unrelated Donor Hematopoietic Cell Transplantation using Nonmyeloablative Conditioning for Patients with Hematologic Malignancies A Multi-Center Trial. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 Intervention
674	2011-002192-41	Multicenter phase II study of peritransplantation immunosuppression using ATG, rituximab, sirolimus and mycophenolate mofetil in patient receiving mismatched hematopoietic cell transplantation after reduced intensity conditioning with fludarabine and treosulfan - Multizentrische Phase II Studie zur Peritransplantations-Immunsuppression mit ATG, Rituximab, Sirolimus und Mycophenolat Mofetil bei Patienten, die eine Mismatch Stammzelltransplantation nach einer dosisreduzierten Konditionierung mit Fludarabine und Treosulfan erhalten. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 Intervention
675	2011-002566-21	A Phase 2 Open-label Study of MEDI-551 and Bendamustine vs Rituximab and Bendamustine in Adults With Relapsed or Refractory CLL. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 Intervention
676	2011-004672-11	A multi-centre, open label, uncontrolled, Phase IIa clinical trial evaluating the safety and efficiacy of NOX-A12 in combination with a background therapy of bendamustine and rituximab (BR) in previously treated patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL).. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 Intervention
677	2011-004698-98	A phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study of the efficacy and safety of lenalidomide (Revlimid®) as maintenance therapy for high-risk patients with chronic lymphocytic leukemia following first-line therapy - A phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study of the efficacy and safety of lenalidomide (Revlimid®) as maintenance therapy for high-risk patients with chronic lymphocytic leukemia	A2 Intervention

Nr.	Studien ID	Studientitel	Ausschlussgrund
		following first-line therapy. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	
678	2011-005180-24	A Phase 3, Double-Blind Extension Study Evaluating the Efficacy and Safety of Two Different Dose Levels of Single-Agent Idelalisib (GS 1101) for Previously Treated Chronic Lymphocytic LeukemiaA Companion Trial to Study GS-US. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 Intervention
679	2011-006292	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Idelalisib (GS-1101) in Combination with Rituximab for Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 Intervention
680	2011-006292-20	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Idelalisib (GS-1101) in Combination with Bendamustine and Rituximab for Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 Intervention
681	2012-000600-15	Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 3 Study of Ibrutinib, a Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, in Combination with Bendamustine and Rituximab (BR) in Subjects With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma.. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 Intervention
682	2012-002602-52	Open-label, uncontrolled Phase II trial of intravenous PI3K inhibitor BAY. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 Intervention
683	2012-003967-23	A Randomized, Multicenter, Open-label, Phase 3 Study of theBruton's Tyrosine Kinase Inhibitor PCI-32765 versusChlorambucil in Patients 65 Years or Older with Treatment-naiveChronic Lymphocytic Leukemia or Small LymphocyticLymphoma. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 Intervention

Nr.	Studien ID	Studientitel	Ausschlussgrund
684	2014-003056-31	Phase ½ Study to Determine the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Single Agent CC-122 and the Combinations of CC-122 and Rituximab, CC-122 and Ibrutinib, and CC-122 and Obinutuzumab in Subjects with Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 Intervention

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Tabelle 4-168: Liste der ausgeschlossenen Studien in der Studienregistersuche nach dem zu bewertenden Arzneimittel Idelalisib für Teilpopulation 2

Nr.	Studien ID	Studientitel	Ausschlussgrund
Clinicaltrials.gov			
1	NCT00710528	Dose Escalation Study of CAL-101 in Select Relapsed or Refractory Hematologic Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00710528	A2 Intervention
2	NCT00836914	Study to Investigate Effects of CAL-101 in Subjects With Allergic Rhinitis Exposed to Allergen in an Environmental Chamber. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00836914	A1 Patientenpopulation
3	NCT01088048	Study to Investigate Idelalisib in Combination With Chemotherapeutic Agents, Immunomodulatory Agents and Anti-CD20 Monoclonal Antibody (mAb) in Subjects With Relapsed or Refractory Indolent B-cell Non-Hodgkin's Lymphoma, Mantle Cell Lymphoma or Chronic Lymphocytic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01088048	A5 Studientyp
4	NCT01090414	An Extension Study for Subjects Who Are Deriving Benefit With Idelalisib (GS-1101; CAL-101) Following Completion of a Prior Idelalisib Study. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01090414	A2 Intervention
5	NCT01173380	Soy Nut Study on Markers of Health. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01173380	A1 Patientenpopulation
6	NCT01282424	Efficacy and Safety Study of Idelalisib in Subjects With Indolent B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01282424	A2 Intervention
7	NCT01306643	Safety and Efficacy Study of Idelalisib (GS-1101, CAL-101) in Patients With Previously Treated Low-grade Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01306643	A2 Intervention
8	NCT01393106	Safety and Efficacy of Idelalisib in Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01393106	A1 Patientenpopulation
9	NCT01539291	Extension Study of Idelalisib for Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia Who Participated	A2 Intervention

Nr.	Studien ID	Studientitel	Ausschlussgrund
		in GS-US-312-0116. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01539291	
10	NCT01539512	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Idelalisib in Combination With Rituximab for Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01539512	A1 Patientenpopulation
11	NCT01569295	A Randomized, Double-Blind and Placebo-Controlled Study of Idelalisib in Combination With Bendamustine and Rituximab for Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01569295	A2 Intervention
12	NCT01644253	Phase 1b Safety and Efficacy Study of TRU-016 and Rituximab, Obinutuzumab or Idelalisib in Chronic Lymphocytic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01644253	A2 Intervention
13	NCT01644799	Lenalidomide and Idelalisib in Treating Patients With Recurrent Follicular Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01644799	A1 Patientenpopulation
14	NCT01659021	Efficacy and Safety of Idelalisib (GS-1101; CAL-101) in Combination With Ofatumumab for Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01659021	A1 Patientenpopulation
15	NCT01659047	A Phase 2, Single-Arm, Open-Label Study Evaluating the Efficacy and Safety of Single Agent GS 1101 (CAL 101) as Therapy for Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01659047	A2 Intervention
16	NCT01732913	Efficacy and Safety of Idelalisib (GS-1101) in Combination With Rituximab for Previously Treated Indolent Non-Hodgkin Lymphomas. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01732913	A1 Patientenpopulation
17	NCT01732926	Efficacy and Safety of Idelalisib (GS-1101) in Combination With Bendamustine and Rituximab for Previously Treated Indolent Non-Hodgkin Lymphomas. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01732926	A2 Intervention

Nr.	Studien ID	Studientitel	Ausschlussgrund
18	NCT01796470	Entospletinib in Combination With Idelalisib in Adults With Relapsed or Refractory Hematologic Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01796470	A2 Intervention
19	NCT01838434	Lenalidomide With or Without Idelalisib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01838434	A1 Patientenpopulation
20	NCT01980875	Efficacy and Safety of Idelalisib in Combination With Obinutuzumab Compared to Chlorambucil in Combination With Obinutuzumab for Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01980875	A2 Intervention
21	NCT01980888	Efficacy and Safety of Idelalisib in Combination With Bendamustine and Rituximab in Subjects With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01980888	A2 Intervention
22	NCT02044822	Efficacy and Safety of Idelalisib in Combination With Rituximab in Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia With 17p Deletion. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02044822	A6 Publikationstyp
23	NCT02135133	A Study of Idelalisib (GS1101, CAL101) + Ofatumumab in Previously Untreated CLL/SLL. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02135133	A6 Publikationstyp
24	NCT02136511	Expanded Access for Idelalisib in Combination With Rituximab in Chronic Lymphocytic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02136511	A1 Patientenpopulation
25	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. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02141282	A2 Intervention
26	NCT02242045	Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Idelalisib in Japanese Adults With Relapsed or Refractory Indolent B-Cell Non-Hodgkin Lymphomas or Chronic Lymphocytic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum:	A2 Intervention

Nr.	Studien ID	Studientitel	Ausschlussgrund
		16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02242045	
27	NCT02258529	Idelalisib in Combination With Rituximab for Previously Untreated Follicular Lymphoma and Small Lymphocytic Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02258529	A1 Patientenpopulation
28	NCT02332980	Pembrolizumab Alone or With Idelalisib or Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Other Low-Grade B-Cell Non-Hodgkin Lymphomas. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02332980	A2 Intervention
29	NCT02404220	Safety and Efficacy of Entospletinib With Vincristine and Dexamethasone in Adults With Relapsed or Refractory Acute Lymphoid Leukemia (ALL). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02404220	A1 Patientenpopulation
30	NCT02436135	Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Idelalisib in Adults Receiving Ruxolitinib as Therapy for Primary, Post-Polycythemia Vera, or Post-Essential Thrombocythemia Myelofibrosis With Progressive or Relapsed Disease. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02436135	A1 Patientenpopulation
31	NCT02439138	Study of Phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K) Inhibitor Idelalisib (GS-1101) in Waldenström Macroglobulinemia. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02439138	A1 Patientenpopulation
32	NCT02445131	Sequential Regimen of Bendamustine-Debulking Followed by CAL-101 and GA101-Induction and -Maintenance in CLL (CLL2-BCG). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02445131	A2 Intervention
33	NCT02457598	Dose Escalation and Dose Expansion Study of ONO/GS-4059 in Combination With Other Targeted Anti-cancer Therapies in Adults With B-cell Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02457598	A2 Intervention
34	NCT02468557	Study of Single Agent Idelalisib Followed by Idelalisib in Combination With Chemotherapy in Adults With Metastatic Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02468557	A1 Patientenpopulation

Nr.	Studien ID	Studientitel	Ausschlussgrund
35	NCT02536300	Dose Optimization Study of Idelalisib in Follicular Lymphoma and Small Lymphocytic Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02536300	A1 Patientenpopulation
36	NCT02538614	Study of Idelalisib in Combination With BI 836826 in Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02538614	A2 Intervention
37	NCT02590588	Idelalisib for Immunoglobulin M (IgM)-Associated Primary (AL) Amyloidosis. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02590588	A1 Patientenpopulation
38	NCT02603445	Study of Safety and Efficacy of BCL201 and Idelalisib in Patients With FL and MCL. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02603445	A1 Patientenpopulation
39	NCT02639910	Study to Evaluate Efficacy and Safety of MOR208 With Idelalisib in R/R CLL/SLL Patients Pretreated With BTKi. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02639910	A2 Intervention
40	NCT02662296	Ibrutinib or Idelalisib in Treating Patients With Persistent or Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia, Small Lymphocytic Lymphoma, or Non-Hodgkin Lymphoma After Donor Stem Cell Transplant. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02662296	A6 Publikationstyp
EU-CTR			
41	2010-022155-33	A Phase 2 Study to Assess the Efficacy and Safety of Idelalisib in Subjects with Indolent B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma Refractory to Rituximab and Alkylating Agents. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 15.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022155-33	A2 Intervention
42	2011-000087-95	AN OPEN-LABEL, PHASE 3 STUDY OF THE CONTRACEPTIVE EFFICACY AND SAFETY OF AGILE TRANSDERMAL CONTRACEPTIVE DELIVERY SYSTEM (TCDS) IN SEXUALLY ACTIVE WOMEN REQUESTING CONTRACEPTION. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 15.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000087-95	A1 Patientenpopulation
43	2011-000919-22	RIAltO: A Randomised Investigation of Alternative	A2 Intervention

Nr.	Studien ID	Studientitel	Ausschlussgrund
		Ofatumumab-containing regimens in less fit patients with CLL. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 15.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000919-22	
44	2011-005180-24	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Idelalisib (CAL-101) in Combination with Rituximab for Previously Treated Chronic Lymphocytic Leu.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 15.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005180-24	A1 Patientenpopulation
45	2011-006292-20	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Idelalisib (GS-1101) in Combination with Bendamustine and Rituximab for Previously Treated Chroni.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 15.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006292-20	A1 Patientenpopulation
46	2011-006293-72	A Phase 3, Double-Blind Extension Study Evaluating the Efficacy and Safety of Two Different Dose Levels of Single-Agent Idelalisib (GS 1101) for Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia A .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 15.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006293-72	A2 Intervention
47	2012-001172-12	A randomized, double-blind, 12-week treatment, parallelgroup study to evaluate the efficacy and safety of QMF149 (150 µg/160 µg o.d.) compared with salmeterol xinafoate/fluticasone propionate (50 µ.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 15.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001172-12	A1 Patientenpopulation
48	2012-001236-65	A Phase 3, Randomized, Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Idelalisib (GS-1101) in Combination with Ofatumumab for Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 15.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001236-65	A1 Patientenpopulation
49	2012-001585-14	Effect of the elimination of colonization by Pneumocystis jirovecii on inflammatory response in	A1 Patientenpopulation

Nr.	Studien ID	Studientitel	Ausschlussgrund
		patients with chronic obstructive pulmonary disease. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 15.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001585-14	
50	2012-003346-32	A 12-week treatment, multi-center, randomized, double-blind, parallel group, placebo and active controlled study to assess the efficacy, safety, and tolerability of QVA149 (indacaterol maleate /gly.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 15.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003346-32	A1 Patientenpopulation
51	2012-003347-30	A 12-week treatment, multi-center, randomized, double-blind, parallel group, placebo and active controlled study to assess the efficacy, safety, and tolerability of QVA149 (indacaterol maleate /gly.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 15.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003347-30	A1 Patientenpopulation
52	2012-003631-36	CALiBRe: Assessment of the Mechanism of Action of idelalisib (CAL-101) in B-cell Receptor Pathway Inhibition in CLL. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 15.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003631-36	A2 >TEXT<
53	2012-004013-13	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Idelalisib (GS-1101) in Combination with Rituximab for Previously Treated Indolent Non-Hodgkin Ly.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 15.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004013-13	A1 Patientenpopulation
54	2012-004034-42	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Idelalisib (GS 1101) in Combination with Bendamustine and Rituximab for Previously Treated Indole.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 15.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004034-42	A2 Intervention
55	2012-005007-41	A Randomised, Double Blind, Double Dummy, Parallel Group Study Comparing UMEC/VI (A Fixed Combination Of Umeclidinium and Vilanterol) With Tiotropium In COPD Subjects Who	A1 Patientenpopulation

Nr.	Studien ID	Studientitel	Ausschlussgrund
		Continue To Have Sympto.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 15.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005007-41	
56	2012-005087-10	A 12-week treatment, multi-center, randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group study to assess the efficacy, safety and tolerability of QVA149 compared to fluticasone/salmeterol in COPD .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 15.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005087-10	A1 Patientenpopulation
57	2012-005102-22	A 12-week treatment, multi-center, randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group study to assess the efficacy, safety and tolerability of QVA149 compared to fluticasone/salmeterol in COPD .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 15.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005102-22	A1 Patientenpopulation
58	2013-000583-29	Corifollitropin alfa followed by hp-HMG versus recombinant FSH in young poor ovarian responders. A multicentre randomized controlled clinical trial. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 15.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000583-29	A1 Patientenpopulation
59	2013-003313-17	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Idelalisib in Combination with Bendamustine and Rituximab for Previously Untreated Chronic Lympho.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 15.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003313-17	A2 Intervention
60	2013-003314-41	A Phase 2, Single Arm Study Evaluating the Efficacy and Safety of Idelalisib in Combination with Rituximab in Patients with Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia with 17p Deletion. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 15.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003314-41	A6 Publikationstyp
61	2013-004551-20	A Phase 3, Randomized, Open-Label Study Evaluating the Efficacy and Safety of Idelalisib in Combination with Obinutuzumab Compared to Chlorambucil in Combination with Obinutuzumab	A2 Intervention

Nr.	Studien ID	Studientitel	Ausschlussgrund
		for Previously Un.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 15.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004551-20	
62	2013-005343-82	An Expanded Access Protocol for Idelalisib in Combination with Rituximab for Relapsed, Previously Treated Subjects with Chronic Lymphocytic Leukemia. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 15.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005343-82	A2 Intervention
63	2014-000582-47	A prospective, open-label, multicenter phase-II-trial to evaluate the efficacy and safety of a sequential regimen of bendamustine followed by GA101 (obinutuzumab) and CAL-101 (idelalisib) followed .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 15.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000582-47	A2 Intervention
64	2014-000925-19	A randomized, double-blind Phase III study of copanlisib versus placebo in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin's lymphoma (iNHL) - CHRONOS-2. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 15.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000925-19	A2 Intervention
65	2014-001704-22	A 52-week, Double Blind, Double dummy, Randomized, Multinational, Multicentre, 2-arm Parallel Group, active Controlled Clinical Trial of fixed combination of beclometasone dipropionate plus formote.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 15.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001704-22	A1 Patientenpopulation
66	2014-001835-35	Transdermal testosterone gel for poor ovarian responders. A multicenter double-blind placebo controlled randomized trial.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 15.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001835-35	A1 Patientenpopulation
67	2014-004818-28	A randomized, double-blind, parallel group, 26-week study evaluating the efficacy, safety and tolerability of NVA237 given once or twice daily, in patients with moderate and severe chronic obstruct.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 15.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	A1 Patientenpopulation

Nr.	Studien ID	Studientitel	Ausschlussgrund
		search/search?query=eudract_number:2014-004818-28	
68	2015-000114-22	A 26-week, randomized, double blind, parallel-group multicenter study to assess the efficacy and safety of QVA149 (110/50 µg o.d.) vs tiotropium (18 µg o.d.) + salmeterol/fluticasone propionate FDC.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 15.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000114-22	A1 Patientenpopulation
69	2015-000366-66	Dose Optimization Study of Idelalisib in Follicular Lymphoma and Small Lymphocytic Lymphoma. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 15.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000366-66	A1 Patientenpopulation
70	2015-002915-14	A Phase II, Single Arm, Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of MOR00208 Combined with Idelalisib in Patients with Relapsed or Refractory CLL/SLL Previously Treated wit.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 15.03.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002915-14	A2 Intervention
WHO-ICTRP			
71	EUCTR2011-000919-22-GB	A trial to compare the safety and effectiveness of ofatumumab when given in combination with two different chemotherapy drugs called chlorambucil and bendamustine. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000919-22-GB	A2 Intervention
72	EUCTR2012-003631-36-GB	CALiBRe: Assessment of the Mechanism of Action of idelalisib (CAL-101) in B-cell Receptor Pathway Inhibition in CLL. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-003631-36-GB	A2 Intervention
73	EUCTR2013-005343-82-DE	A study to provide access to idelalisib in combination with rituximab for the treatment of previously treated chronic lymphocytic leukemia. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-005343-82-DE	A1 Patientenpopulation
74	EUCTR2014-000582-47-DE	A prospective, open-label, multicenter phase-II-trial to evaluate the efficacy and safety of a sequential regimen of bendamustine followed by GA101 (obinutuzumab) and CAL-101 (idelalisib) followed	A2 Intervention

Nr.	Studien ID	Studientitel	Ausschlussgrund
		by CAL-101 and GA101 maintenance in CLL patients (CLL2-BCG-trial of the GCLLSG). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-000582-47-DE	
75	EUCTR2015-002915-14-AT	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of MOR00208 used in combination with Idelalisib in Patients with Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma who have been previously Treated with Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002915-14-AT	A2 Intervention
76	NCT00710528	Dose Escalation Study of CAL-101 in Select Relapsed or Refractory Hematologic Malignancies. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00710528	A2 Intervention
77	NCT00836914	Study to Investigate Effects of CAL-101 in Subjects With Allergic Rhinitis Exposed to Allergen in an Environmental Chamber. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00836914	A1 Patientenpopulation
78	NCT01088048	Study to Investigate Idelalisib in Combination With Chemotherapeutic Agents, Immunomodulatory Agents and Anti-CD20 Monoclonal Antibody (mAb) in Subjects With Relapsed or Refractory Indolent B-cell Non-Hodgkin's Lymphoma, Mantle Cell Lymphoma or Chronic Lymphocytic Leukemia. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01088048	A5 Studientyp
79	NCT01090414	An Extension Study for Subjects Who Are Deriving Benefit With Idelalisib (GS-1101; CAL-101) Following Completion of a Prior Idelalisib Study. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01090414	A2 Intervention
80	NCT01282424	Efficacy and Safety Study of Idelalisib in Subjects With Indolent B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01282424	A2 Intervention
81	NCT01306643	Safety and Efficacy Study of Idelalisib (GS-1101, CAL-101) in Patients With Previously Treated Low-grade Lymphoma. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum:	A1 Patientenpopulation

Nr.	Studien ID	Studientitel	Ausschlussgrund
		16.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01306643	
82	NCT01393106	Safety and Efficacy of Idelalisib in Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01393106	A1 Patientenpopulation
83	NCT01539291	Extension Study of Idelalisib for Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia Who Participated in GS-US-312-0116. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01539291	A1 Patientenpopulation
84	NCT01539512	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Idelalisib in Combination With Rituximab for Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01539512	A1 Patientenpopulation
85	NCT01569295	A Randomized, Double-Blind and Placebo-Controlled Study of Idelalisib in Combination With Bendamustine and Rituximab for Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01569295	A2 Intervention
86	NCT01644253	Phase 1b Safety and Efficacy Study of TRU-016 and Rituximab, Obinutuzumab or Idelalisib in Chronic Lymphocytic Leukemia. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01644253	A2 Intervention
87	NCT01644799	Lenalidomide and Idelalisib in Treating Patients With Recurrent Follicular Lymphoma. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01644799	A1 Patientenpopulation
88	NCT01659021	Efficacy and Safety of Idelalisib (GS-1101; CAL-101) in Combination With Ofatumumab for Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01659021	A1 Patientenpopulation
89	NCT01659047	A Phase 2, Single-Arm, Open-Label Study Evaluating the Efficacy and Safety of Single Agent GS 1101 (CAL 101) as Therapy for Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=	A1 Patientenpopulation

Nr.	Studien ID	Studientitel	Ausschlussgrund
		NCT01659047	
90	NCT01732913	Efficacy and Safety of Idelalisib (GS-1101) in Combination With Rituximab for Previously Treated Indolent Non-Hodgkin Lymphomas. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01732913	A1 Patientenpopulation
91	NCT01732926	Efficacy and Safety of Idelalisib (GS-1101) in Combination With Bendamustine and Rituximab for Previously Treated Indolent Non-Hodgkin Lymphomas. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01732926	A2 Intervention
92	NCT01796470	A Phase 2 of GS-9973 in Combination With Idelalisib in Subjects With Relapsed or Refractory Hematologic Malignancies. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01796470	A2 Intervention
93	NCT01838434	Lenalidomide With or Without Idelalisib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01838434	A1 Patientenpopulation
94	NCT01980875	Efficacy and Safety of Idelalisib in Combination With Obinutuzumab Compared to Chlorambucil in Combination With Obinutuzumab for Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01980875	A2 Intervention
95	NCT01980888	Efficacy and Safety of Idelalisib in Combination With Bendamustine and Rituximab in Subjects With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01980888	A2 Intervention
96	NCT02044822	Efficacy and Safety of Idelalisib in Combination With Rituximab in Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia With 17p Deletion. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02044822	A6 Publikationstyp
97	NCT02135133	A Study of Idelalisib (GS1101, CAL101) + Ofatumumab in Previously Untreated CLL/SLL. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=	A6 Publikationstyp

Nr.	Studien ID	Studientitel	Ausschlussgrund
		NCT02135133	
98	NCT02242045	Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Idelalisib in Japanese Adults With Relapsed or Refractory Indolent B-Cell Non-Hodgkin Lymphomas or Chronic Lymphocytic Leukemia. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02242045	A2 Intervention
99	NCT02258529	Idelalisib in Combination With Rituximab for Previously Untreated Follicular Lymphoma and Small Lymphocytic Lymphoma. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02258529	A1 Patientenpopulation
100	NCT02332980	Pembrolizumab Alone or With Idelalisib or Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Other Low-Grade B-Cell Non-Hodgkin Lymphomas. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02332980	A1 Patientenpopulation
101	NCT02436135	Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Idelalisib in Adults Receiving Ruxolitinib as Therapy for Primary, Post-Polycythemia Vera, or Post-Essential Thrombocythemia Myelofibrosis With Progressive or Relapsed Disease. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02436135	A1 Patientenpopulation
102	NCT02439138	Study of Phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K) Inhibitor Idelalisib (GS-1101) in Waldenström Macroglobulinemia. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02439138	A1 Patientenpopulation
103	NCT02445131	Sequential Regimen of Bendamustine-Debulking Followed by CAL-101 and GA101-Induction and -Maintenance in CLL (CLL2-BCG). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02445131	A2 Intervention
104	NCT02457598	Dose Escalation and Dose Expansion Study of ONO/GS-4059 in Combination With Other Targeted Anti-cancer Therapies in Adults With B-cell Malignancies. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02457598	A2 Intervention
105	NCT02468557	Study of Single Agent Idelalisib Followed by Idelalisib in Combination With Chemotherapy in Adults With Metastatic Pancreatic Ductal	A1 Patientenpopulation

Nr.	Studien ID	Studientitel	Ausschlussgrund
		Adenocarcinoma. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02468557	
106	NCT02536300	Dose Optimization Study of Idelalisib in Follicular Lymphoma and Small Lymphocytic Lymphoma. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02536300	A1 Patientenpopulation
107	NCT02538614	Study of Idelalisib in Combination With BI 836826 in Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02538614	A2 Intervention
108	NCT02590588	Idelalisib for Immunoglobulin M (IgM)-Associated Primary (AL) Amyloidosis. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02590588	A1 Patientenpopulation
109	NCT02603445	Study of Safety and Efficacy of BCL201 and Idelalisib in Patients With FL and MCL. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02603445	A1 Patientenpopulation
110	NCT02639910	Study to Evaluate Efficacy and Safety of MOR208 With Idelalisib in R/R CLL/SLL Patients Pretreated With BTKi. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02639910	A2 Intervention
111	NCT02662296	Ibrutinib or Idelalisib in Treating Patients With Persistent or Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia, Small Lymphocytic Lymphoma, or Non-Hodgkin Lymphoma After Donor Stem Cell Transplant. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02662296	A1 Patientenpopulation
Pharmnet.Bund			
112	2010-022155-33	A Phase 2 Study to Assess the Efficacy and Safety of Idelalisib in Subjects with Indolent B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma Refractory to Rituximab and Alkylating Agents. PharmNet.Bund. 2010 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Patientenpopulation
113	2011-005180-24	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Idelalisib (GS-1101) in Combination with	A1 Patientenpopulation

Nr.	Studien ID	Studientitel	Ausschlussgrund
		Rituximab for Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia. PharmNet.Bund. 2011 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	
114	2011-006292-20	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Idelalisib (GS-1101) in Combination with Bendamustine and Rituximab for Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia. PharmNet.Bund. 2011 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 Intervention
115	2011-006293-72	A Phase 3, Double-Blind Extension Study Evaluating the Efficacy and Safety of Two Different Dose Levels of Single-Agent Idelalisib (GS 1101) for Previously Treated Chronic Lymphocytic LeukemiaA Companion Trial to Study GS-US. PharmNet.Bund. 2011 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 Intervention
116	2012-004013-13	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Idelalisib (GS-1101) in Combination with Rituximab for Previously Treated Indolent Non-Hodgkin Lymphomas. PharmNet.Bund. 2012 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Patientenpopulation
117	2012-004034-42	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Idelalisib (GS 1101) in Combination with Bendamustine and Rituximab for Previously Treated Indolent Non-Hodgkin Lymphomas. PharmNet.Bund. 2012 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 Intervention
118	2014-000582-47	A prospective, open-label, multicenter phase-II-trial to evaluate the efficacy and safety of a sequential regimen of bendamustine followed by GA101 (obinutuzumab) and CAL-101 (idelalisib) followed by CAL-101 and GA101 maintenance in CLL patients (CLL2-BCG-trial of the GCLLSG). PharmNet.Bund. 2014 [Zugriffsdatum: 16.03.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 Intervention

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-170 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 4-170 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-169 (Anhang): Studiendesign und -methodik der Studie GS-US-312-0119

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Ziel der Studie war die Bewertung der Auswirkungen der Behandlung mit Idelalisib in Kombination mit Ofatumumab auf das progressionsfreie Überleben von Patienten mit vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie. Formale Hypothese bzgl. des progressionsfreien Überlebens (PFS): Hazard Ratio HR=1 vs. HR=0,57
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Offene, randomisierte Phase-3-Studie mit zwei parallelen Behandlungsarmen und einem Zuteilungsverhältnis von 2:1 (Idelalisib + Ofatumumab vs Ofatumumab).
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<u>Amendment 2 (9. November 2012):</u> • Ausschlusskriterium 4 wurde hinzugefügt, um sicherzustellen, dass keine Patienten mit einer bekannten Hypersensitivität gegen Idelalisib oder Ofatumumab eingeschlossen werden. • Ausschlusskriterium 15 wurde hinzugefügt, um sicherzustellen, dass keine Patienten, die zuvor an einer anderen Studie mit Idelalisib teilgenommen haben, eingeschlossen werden. • Aktualisierung des Vorgehens zur Kontrolle des α-Fehlers • Aktualisierung der Einschlusskriterien bzgl. Empfängnisverhütungsmethoden • Anpassung des Protokolls, so dass Patienten ohne aktive HBV eingeschlossen werden dürfen • Anpassung der Untergrenze des

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Normalbereichs der Milz von 10 cm auf 12 cm auf Basis der Empfehlung eines Radiologen • Streichung der Regelung, dass die finale Analyse spätestens 18 Monate nach Einschluss des letzten Patienten erfolgt Amendment 3 (17. Oktober 2013): • Änderung der Reihenfolge, in der die sekundären Endpunkte getestet werden sollen • Erhöhung der Fallzahl auf 255 Patienten, um sicherzustellen, dass die finale Analyse innerhalb des geplanten Zeitraums durchgeführt werden kann • Update der klinischen Responsekriterien, um sie an die Kriterien des IRC anzupassen Amendment 4 (13. Januar 2014): • Update der klinischen Responsekriterien, um sie mit anderen onkologischen Gilead-Studien zu vereinheitlichen Amendment 5 (4. März 2014) • Die Interimanalysen und Stoppregeln wurden zum Protokoll hinzugefügt
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: 1. Männer und Frauen ≥18 Jahre 2. Diagnose einer chronischen lymphatischen B-Zell-Leukämie, wobei die Diagnose den IWCLL (International Workshop of CLL)-Kriterien entsprechen und in den Behandlungsunterlagen dokumentiert sein muss. 3. Behandlungsbedürftige CLL (in Übereinstimmung mit den IWCLL-Kriterien). Jede der folgenden Merkmale begründet eine Behandlungsbedürftigkeit: a) Anzeichen eines fortschreitenden Knochenmarksversagens, erkennbar durch das Einsetzen oder die Verschlechterung von Anämie und/oder Thrombopenie. b) Massive (d. h. unteres Ende der Milz ≥6 cm unterhalb der Unterkante des Brustkorbs),

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		progressive oder symptomatische Splenomegalie c) Massive (d. h. längster Durchmesser ≥10 cm), progressive oder symptomatische Lymphadenopathie d) Progressive Lymphozytose ohne Infektion und für die Dauer eines 2-Monatsintervalls ALC ≥50% erhöht oder Verdopplung der Lymphozyten innerhalb von <6 Monaten mit ALC ≥30.000/L e) Autoimmune Anämie und/oder Thrombopenie mit schlechtem Ansprechen auf Kortikosteroide oder andere Standardtherapien f) Konstitutionelle Symptome, definiert als eine oder mehrere der folgenden krankheitsbedingten Symptome, jedoch ohne Anzeichen auf eine Infektion: i. Unbeabsichtigter Gewichtsverlust um ≥10% innerhalb der 6 vorhergegangenen Monate ii. Erhebliche Erschöpfung (≥ Grad 2) iii. Fieber >100.5°F bzw. 38.0°C für ≥ 2 Wochen iv. Auftreten von Nachtschweiß > 1 Monat 4. Vorliegen messbarer Lymphadenopathie (definiert als Vorliegen von ≥1 nodalen Läsionen von ≥2 cm im längsten Durchmesser [LD] und ≥2 cm im längsten dazu senkrechten Durchmesser [LPD] bestätigt durch Computertomografie oder Magnetresonanztomografie) 5. Vorbehandlung der CLL mit einer der folgenden Arzneimittel, als Monotherapie oder in Kombination: a) Ein Purinanalogon (z. B. Fludarabin, Pentostatin,

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Cladribin) für ≥2 Behandlungszyklen verabreicht b) Bendamustin für ≥2 Behandlungszyklen verabreicht *Anmerkung: Die Vorbehandlung kann sowohl als Monotherapie oder als Teil einer Kombinationstherapie erfolgt sein. Außerdem dürfen Patienten auch mit anderen kommerziell verfügbaren Therapien behandelt worden sein (z. B. u. a. Rituximab, Alemtuzumab, Ofatumumab Lenalidomid, Kortikosteroide) oder mit experimentellen Therapien, sofern diese nicht ausgeschlossen wurden. Wiederholungstherapien mit derselben Substanz werden sowohl in der Monotherapie als auch in Kombination als eigenständige Regime betrachtet.* 6. Abbruch jeglicher Therapie zur Behandlung von CLL ≥6 Wochen vor der Randomisierung (einschließlich Strahlentherapien, Chemotherapien, Immuntherapien und experimenteller Therapien) *Anmerkung: Patienten dürfen Kortikosteroide zur Bewältigung von CLL-Symptomen erhalten.* 7. Rückgang aller akuter, toxischer Wirkungen vorheriger tumorbekämpfender Therapien vor der Randomisierung auf Grad ≤ 1 (mit Ausnahme von Alopezie, Neurotoxizität [Grad ≤ 2 zulässig] und Knochenmarksparametern [Grad 0, 1, 2, 3 oder 4 zulässig]) 8. Karnofsky-Performance-Status ≥ 60 (entspricht ECOG von 0, 1, 2 oder 3) 9. Erforderliche Baseline-Laborparameter (innerhalb von 4 Wochen vor dem Beginn der Anwendung der Studienmedikation): • Leberparameter: o Gesamtbilirubin im Serum ≤1.5 × Obergrenze des Normalbereichs (außer bei erhöhten Werten aufgrund von Morbus Meulengracht oder Hämolyse) o ALT ≤2.5 × Obergrenze des Normalbereichs o AST ≤2.5 × Obergrenze des Normalbereichs

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Nierenparameter o Geschätzte Kreatinin-Clearance (eC_{CR}) >30 ml/min • Schwangerschaftsparameter: o β-HCG negativ • Infektionsparameter: o HIV-Antikörper negativ o Hepatitis-B-Virus (HBV): Hepatitis-B-Oberflächen-Antigen (HBsAg) negativ und HBV-Core-Antigen (HBc) negativ ODER HBc positiv und HBV-DNS auf Basis quantitativer Polymerase-Kettenreaktion (PCR) negativ o Hepatitis-C-Virus (HBV) (falls HCV-Antikörper positiv): Viren-RNS negativ *Anmerkung: Bei Werten außerhalb des zulässigen Bereichs sollte eine weitere Bestätigung erwägt werden, um festzustellen, ob die Anomalität echt ist oder auf künstliche Faktoren zurückgeführt werden kann. Die Werte sollten während des Screenings erhoben werden, wobei grundsätzlich die aktuellsten Werte zu verwenden sind. Patienten, die aufgrund der CLL oder vorhergegangener Therapien an Neutropenie, Thrombopenie oder Anämie jeglicher Ausprägung leiden, dürfen eingeschlossen werden.* 10. Bei Frauen im gebärfähigen Alter: Bereitschaft zur Anwendung einer im Protokoll empfohlenen Verhütungsmethode ab dem Screening (Visite 1) durchgehend bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation und bis 12 Monate nach der letzten Dosis Ofatumumab: *Anmerkung: Als gebärfähig gelten alle Frauen mit Ausnahme von Frauen, bei denen eine Hysterektomie oder eine beidseitige Ovariektomie durchgeführt wurde, Frauen mit einer ärztlich festgestellten Ovarialinsuffizienz (vorausgesetzt Estradiolwerte im Serum und Werte des follikelstimulierenden Hormons sind innerhalb des einheitlich*

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		festgelegten postmenopausalen Bereichs und β-HCG ist negativ) und menopausale Frauen (Alter ≥55 Jahre und seit ≥6 Monaten Amenorrhö). 11. Bei zeugungsfähigen Männern, die Geschlechtsverkehr mit gebärfähigen Frauen haben: Bereitschaft zur Anwendung einer im Protokoll empfohlenen Verhütungsmethode ab der Randomisierung (Visite 2) durchgehend bis 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation *Anmerkung: Als zeugungsfähig gelten alle Männer mit Ausnahme von Männern, bei denen eine beidseitige Vasektomie mit bestätigter Aspermie oder eine Orchiektomie durchgeführt wurde oder Männern mit andauernder testikulärer Suppression durch ein Depot eines luteinisierendes Hormon freisetzenden Hormon-Agonisten (z. B. Goserelin Acetat [Zoladex®], Leuprorelin [Lupron®], Triptorelin Pamoat [Trelstar®]).* 12. Nach Ermessen des Prüfarztes akzeptables Nutzen-Risiko-Verhältnis unter Abwägung der vorliegenden CLL-Erkrankung, des Krankheitsbilds, dem potenziellen Nutzen und den Risiken alternativer CLL-Behandlungen 13. Bereitschaft und Fähigkeit, den geplanten Visiten, dem Anwendungsplan der Medikation, bildgebenden Verfahren, Labortests, sowie den anderen Studienmaßnahmen und den Restriktionen, die mit der Studie einhergehen, zu entsprechen *Anmerkung: Psychologische, soziale, familiäre und geografische Faktoren, die eine ordentliche Teilnahme an der Studie behindern könnten, sollten in Betracht gezogen werden.* 14. Beleg des persönlich unterschriebenen Informed Consent, um zu zeigen, dass die Patientin / der Patient sich des neoplastischen Charakters ihrer / seiner Erkrankung bewusst war und über die zu befolgende Vorgehensweise, den experimentellen Charakter der Therapie, Alternativen, potenziellen Nutzen, mögliche Nebenwirkungen, potenzielle Risiken und Unannehmlichkeiten, sowie andere Aspekte der Studienteilnahme informiert wurde

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Ausschlusskriterien: 1. Bekannte histologische Wandlung der CLL zu einem aggressiven Lymphom (Richter-Syndrom) *Anmerkung: Bestätigung des (Nicht-)Vorliegens einer Transformation durch eine Biopsie ist nicht notwendig* 2. Vorliegen eines mittelschweren oder schweren Myelodysplastischen Syndroms (d. h. ausgeschlossen werden Patienten mit ≥5% Blasten im Knochenmark, Patienten mit karyotypischen Anomalitäten (ausgenommen Normal, Y-Deletion, 2q-Deletion und 20q-Deletion) und Patienten mit ≥2 Linien der Zytopenie) 3. Vorgeschichte hinsichtlich CLL-unabhängiger Malignitäten mit Ausnahme von: • hinreichend behandeltem lokalem Basalzell- oder Plattenepithelkarzinom der Haut; Zervixkarzinom *in situ*; • oberflächlichem Blasenkrebs; • asymptomatischem Prostatakrebs ohne bekannte Metastasenbildung, der keiner Therapie oder nur einer Hormontherapie bedarf, wobei die prostataspezifischen Antigene ≥1 Jahr vor der Randomisierung normal sein müssen; • anderen hinreichend behandelten Krebserkrankungen des Stadiums I oder II, die sich in vollständiger Remission befinden oder jegliche andere Krebserkrankungen, die sich seit ≥2 Jahren in vollständiger Remission befinden. 4. Bekannte Hypersensitivität oder Unverträglichkeit gegenüber einer der aktiven Substanzen oder Hilfsstoffe der Rezeptur von Idelalisib oder Ofatumumab 5. Hinweise auf eine fortwährende systemische Bakterien-, Pilz oder Virusinfektion zum Zeitpunkt der Randomisierung (Visite 2) *Anmerkung: Patienten mit einer lokalen*

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Pilzinfektion der Haut oder Finger- bzw. Fußnägel dürfen eingeschlossen werden. Es liegt im Ermessen des Prüfarztes Patienten prophylaktisch mit antiviralen oder antibakteriellen Therapien zu behandeln; eine Pneumocystis-Prophylaxe wird empfohlen. Bei Patienten mit erheblichem Risiko einer Infektion (z. B. Influenza), die durch eine Impfung verhindert werden könnte, sollte in Betracht gezogen werden, vor dem Beginn des Protokolls die Impfung durchzuführen. 6. Fortwährende arzneimittelinduzierte Leberschäden, chronische aktive Hepatitis C (HCV), chronische aktive Hepatitis B (HBV), Alkohollebersyndrom, nicht alkoholbedingte Steatohepatitis, primär biliäre Zirrhose oder fortwährende extrahepatische Obstruktion, verursacht durch Gallensteine, Zirrhose oder portale Hypertension 7. Fortwährende medikamenteninduzierte Pneumonitis 8. Fortwährende chronisch-entzündliche Darmerkrankung 9. Fortwährende Alkohol- oder Drogenabhängigkeit 10. Schwangerschaft oder Stillen eines Kindes 11. Vorgeschichte mit allogener Knochenmarks-Progenitorzellen-Transplantation oder einer Organtransplantation 12. Fortwährende immunsuppressive Therapie, mit Ausnahme systemischer Kortikosteroide zur Behandlung der CLL *Anmerkung: Patienten dürfen topische, enterale, inhalierte oder systemische Steroide zur Behandlung von CLL-Symptomen, von Morbidität, von autoimmuner Anämie und/oder Thrombopenie erhalten. Während der Studie dürfen Patienten systemische oder andere Kortikosteroide als Vorbehandlung zu Ofatumumab-Infusionen erhalten oder, wenn nötig, zur Behandlung anderer therapieassoziierter Morbidität.* 13. Bei Patienten mit vorhergegangener Ofatumumab-Therapie muss die Zeit

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		von der letzten Ofatumumab-Dosis bis zum dokumentierten CLL-Progress >6 Monate betragen 14. Vorbehandlung mit einem AKT (Serin/Threonin-Proteinkinase)-Inhibitor, einem BTK (Bruton-Tyrosinkinase)-Inhibitor, einem JAK(Januskinase)-Inhibitor, einem mTor (Mammalian Target of Rapamycin)-Inhibitor, einem PI3K (Phosphoinositide 3-kinase)-Inhibitor (einschließlich Idelalisib) oder einem Syk (Spleen Tyrosine Kinase)-Inhibitor 15. Vorherige Teilnahme an einer klinischen Studie mit Idelalisib 16. Gleichzeitige Teilnahme an einer anderen therapeutischen klinischen Studie 17. Fortwährende klinisch signifikante Erkrankungen, vorhergehende chirurgische Behandlungen, körperliche Befunde, EKG-Befunde oder abnormale Laborwerte, welche nach Ermessen des Prüfarztes die Sicherheit der Patientin / des Patienten gefährden oder die Bewertung der Studienergebnisse behindern könnten.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie, durchgeführt an 81 Zentren in den USA, Kanada, Belgien, Dänemark, Irland, Polen, Spanien, Schweden, Großbritannien und Australien
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<u>Verumarm</u> Idelalisib durchgängig* 150 mg zwei Mal täglich (BID) als 150 mg-Tabletten zur oralen Einnahme. Bei Patienten, die eine Dosisreduzierung benötigen: Idelalisib 100 mg BID als 100 mg-Tabletten zur oralen Einnahme. Ofatumumab intravenös, max. 12 Infusionen: - 300 mg: Woche 1 (Tag 1); - 1000 mg: Woche 2 (Tag 8), Woche 3 (Tag 15), Woche 4 (Tag 22), Woche 5 (Tag 29), Woche 6 (Tag 36), Woche 7 (Tag 43), Woche 8 (Tag 50), Woche 12 (Tag 78), Woche 16 (Tag 106), Woche 20 (Tag 134),

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Woche 24 (Tag 162) ** bis zum Progress/Tod, einem Auftreten nicht tolerierbarer Nebenwirkungen, einer Schwangerschaft oder einem Studienabbruch* <u>Kontrollarm</u> Ofatumumab intravenös, max. 12 Infusionen: - 300 mg: Woche 1 (Tag 1); - 2000 mg: Woche 2 (Tag 8), Woche 3 (Tag 15), Woche 4 (Tag 22), Woche 5 (Tag 29), Woche 6 (Tag 36), Woche 7 (Tag 43), Woche 8 (Tag 50), Woche 12 (Tag 78), Woche 16 (Tag 106), Woche 20 (Tag 134), Woche 24 (Tag 162)
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<u>Primäres Zielkriterium</u>: IRC-bewertetes progressionsfreies Überleben (PFS): Intervall von der Randomisierung bis zum Progress bzw. Tod unabhängig von der Todesursache. Die Bewertung eines Progress erfolgte durch ein unabhängiges Reviewkomitee (IRC) anhand von Standardkriterien [57], d. h. Zunahme der Lymphadenopathie, von Organomegalien oder des Befall des Knochenmarks, Abnahme der Blutplättchenzahl, des Hämoglobins oder Neutrophilenzahl, Verschlimmerung krankheitsassoziierter Symptome. <u>Sekundäre Zielkriterien:</u> Es wurden fünf sekundäre Endpunkte bestimmt, für die eine sequentielle Teststrategie zur Wahrung des α-Fehlers geplant war: Demnach waren formelle Hypothesentests für diese Endpunkte nur bei signifikantem Ergebnis für den primären Endpunkt durchzuführen. Die Hypothesentests für die sekundären Endpunkte waren der Reihe nach durchzuführen (ORR, LNR, Rate der kompletten Ansprecher, OS, PFS in der Subgruppe mit 17p-Deletion/TP53-Mutation), wobei für jeden Endpunkt nur

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		dann ein formeller Test durchgeführt werden sollte, wenn die vorherigen Tests signifikant waren. • Gesamtansprechrate (ORR): Anteil der Patienten, die ein partielles oder komplettes Ansprechen zeigen (CR oder PR) und dieses mindestens für 8 Wochen beibehielten • Rate der kompletten Ansprecher: Anteil der Patienten, die komplettes Ansprechen (CR) zeigten • Gesamtüberleben (OS): Intervall von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache • PFS in der Subgruppe mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation. <u>Weitere sekundäre und explorative Zielkriterien:</u> Tumorkontrolle: • Dauer bis zum Ansprechen (TTR): Intervall von der Randomisierung bis zum ersten partiellen oder kompletten Ansprechen • Dauer des Ansprechen (DOR): Intervall vom ersten Ansprechen (PR oder CR) bis zur Progress bzw. Tod unabhängig von der Todesursache • Prozentuale Änderung der Lymphknotenfläche: Prozentale Änderung der Summe der Produkte der längsten wechselseitig senkrechten Durchmesser der beobachteten Lymphknoten (SPD) gegenüber Baseline • Splenomegalie-Responderrate: Anteil mit ≥50% Reduktion gegenüber Baseline (mindestens 2 cm) bzgl. der Vergrößerung der Milz in der längsten vertikalen Dimension [LVD] oder auf ≤12 cm bestimmt anhand bildgebender Verfahren • Hepatomegalie-Responderrate: Anteil der Patienten mit 50% Reduktion (mindestens 2 cm) bzgl. der Vergrößerung der Leber in der längsten vertikalen Dimension [LVD] oder auf ≤18 cm, bestimmt anhand bildgebender Verfahren oder Rückgang auf eine LVD der Leber von ≤15 cm, bestimmt durch eine körperlich Untersuchung • Lymphozyten-Responderrate: Anteil der

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		zu Baseline von Lymphozytose betroffenen Patienten (ALC≥$4 \cdot 10^9$/L), die während der Studie eine ALC <$4 \cdot 10^9$/L erreichen oder eine ≥50% Reduktion der ALC gegenüber Baseline zeigen • Blutplättchen-Responderrate: Anteil der zu Baseline von Thrombopenie betroffenen Patienten (Blutplättchenzahl <$100 \cdot 10^9$/L), die während der Studie eine Blutplättchenzahl ≥$100 \cdot 10^9$/L oder eine ≥50% Zunahme der Blutplättchen gegenüber Baseline zeigen ohne eine Transfusion roter Blutkörperchen oder exogene Wachstumsfaktoren zu benötigen. Dabei werden Messungen innerhalb von 4 Wochen nach Baseline ausgeschlossen. • Hämoglobin-Responderrate: Anteil der zum Zeitpunkt der Baseline von Anämie betroffenen Patienten (Hämoglobin <110 g/L [11,0 g/dL]), die während der Studie Hämoglobin ≥110 g/L [11,0 g/dL] oder eine ≥50% Zunahme des Hämoglobins gegenüber Baseline zeigen ohne exogene Wachstumsfaktoren zu benötigen. Dabei werden Messungen innerhalb von 4 Wochen nach Baseline ausgeschlossen. • Neutrophilen-Responderrate: Anteil der zum Zeitpunkt der Baseline von Neutrophilie betroffenen Patienten (ANC <$1 \cdot 10^9$/L), die eine ANC ≥$1{,}5 \cdot 10^9$/L oder eine ≥50% Zunahme der ANC gegenüber der Baseline zeigen ohne exogene Wachstumsfaktoren zu benötigen. Dabei werden Messungen innerhalb von 4 Wochen nach Baseline ausgeschlossen. Wohlbefinden der Patienten: • Änderung der Lebensqualität gegenüber Baseline gemessen anhand des FACT-Leu; Zeit bis zur ersten Verschlechterung/ Verbesserung um 10%, 20% oder 30% gegenüber Baseline • Änderung des Karnofsky-Performance-Status gegenüber Baseline; Zeit bis zur ersten definitiven Verschlechterung/ Verbesserung gegenüber Baseline (eine definitive Verschlechterung/ Verbesserung heißt, dass die Verbesserung bzw. die

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Verschlechterung auch bei allen nachfolgenden Messungen bestätigt wurde) Pharmakodynamische Marker: • Änderungen der Aktivierung des Signalwegs von PI3K (Phosphoinositide 3-kinase) / Akt (serine/threonine protein kinase) / mTOR (mammalian Target of rapamycin) als Maß der Aktivität des PI3K-Signalwegs • Änderungen in der Plasmakonzentration der krankheitsassoziierten Chemokine und Cytokine Anwendung: • Anwendung der Studienmedikation gemäß Verschreibung und Compliance, erfasst durch die Mengenbestimmung der verbrauchten und unverbrauchten Medikation • Mittels bioanalytischer Methode validierte Mindestkonzentration (vor der Verabreichung) und Höchstkonzentration (1,5-Stunden-Proben) von Idelalisib im Plasma Sicherheit • Umfassendes Sicherheitsprofil beider Studientherapieregime: Art, Häufigkeit, Schweregrad, Timing und Verhältnis der Studientherapie zu jeglichen unerwünschten Ereignissen oder abnormalen Laborbefunden; schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; Abbruch der Studienmedikation aufgrund von unerwünschten Ereignissen Pharmakoökonomie: • Änderung der Gesamtgesundheit und der Einzel-Item-Dimensionen-Scores des EuroQoL-Five-Dimension-Fragebogens (EQ-5D) gegenüber Baseline • Messung der Gesundheitsressourcen, einschließlich Ressourcenverwendung, Gesamtkosten, Kosten pro Nutzeneinheit (z. B. Kosten pro zusätzlichem progressionsfreiem Monat, Kosten pro Lebensqualität-adjustiertes Lebensjahr [QALY])
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Amendment 2 (9. November 2012): • Klarstellung, dass für die primäre Analyse die IRC-Bewertungen herangezogen werden.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Aktualisierung der Angaben zu den sekundären und tertiären Endpunkten Amendment 3 (17. Oktober 2013): • Änderung der Reihenfolge, in der die sekundären Endpunkte getestet werden sollen Amendment 6 (26. September 2014) • Das Kriterium, dass das Ansprechen mindestens 8 Wochen beibehalten werden musste, wurde aufgrund einer Rückmeldung der FDA ergänzt • PFS in der Subgruppe der Patienten mit 17p-Deletion/TP53-Mutation wurde als sekundärer Endpunkt hinzugefügt
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Ausgehend von einer Phase-2-Studie mit Ofatumumab in der Monotherapie wurde unter Berücksichtigung der geplanten Studienpopulation von einer medianen progressionsfreien Überlebenszeit von ~8 Monaten im Kontrollarm und ~14 Monaten im Verumarm ausgegangen, bzw. einem Hazard Ratio von 0,57. Unter der Annahme, dass das PFS exponentialverteilt ist, werden 129 Events benötigt, um mit einem stratifizierten Log-Rank-Test mit 5% Signifikanzniveau (2-seitig) eine Power von >85% zu erreichen. Bei einer geplanten Rekrutierungsphase von 12 Monaten (wobei 60% der Patienten innerhalb der ersten 6 Monate eingeschlossen werden sollen und 40% danach) und einer Nachverfolgungsphase von 12 Monaten genügen unter der Annahme eines Loss-to-Follow-up von 10% (jeweils 5% während der Rekrutierungsphase und der Nachverfolgungsphase) voraussichtlich 170 Patienten im Verumarm und 85 Patienten im Kontrollarm, um 129 Ereignisse wie erwartet zu erreichen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Gemäß Protokoll waren zwei formelle Interimanalysen geplant – durchzuführen nach ~50% bzw. ~75% der 129 erwarteten Ereignisse – um bei signifikanter Evidenz eines klinischen Nutzens von Idelalisib in Kombination mit Ofatumumab die Studie ggf. vorzeitig zu beenden. Der α-Fehler wurde dabei mit Hilfe der O'Brien-Flemming Methode kontrolliert. Somit betrug das Signifikanzniveau für den primären Endpunkt bei der ersten

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Interimanalyse 0,003, bei der zweiten Interimanalyse 0,018 und bei der finalen Analyse 0,044. *Anmerkung: Zu dem Zeitpunkt, als die erste Interimanalyse durchgeführt wurde, waren bereits ~75% der insgesamt erwarteten 129 PFS-Ereignisse erreicht worden. Daher wurde entschieden, die zweite Interimanalyse wegzulassen und für die erste Interimanalyse ein Signifikanzniveau von 0,018 zu verwenden. Auf Basis der Ergebnisse wurde die Entscheidung getroffen, die Studie bis zur finalen Analyse fortzuführen.*
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Computergenerierte Zuteilung zu den Behandlungsgruppen.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	2:1-Zuteilung (Verum : Kontrolle) zu den Behandlungsarmen mittels Fixed-Block-Randomisierung mit 8 Strata. Stratifikationsfaktoren: • 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation in CLL-Zellen (vorhanden vs. nicht vorhanden bzw. nicht feststellbar) • Mutationen in der variablen Region der Immunglobulin-Schwerketten-Gene (IGHV): *IGHV3-21* oder mutiert vs. nicht mutiert oder nicht feststellbar) • Krankheitsstatus (rezidivierend, d. h. Progress ≥6 Monate nach Beendigung der Vortherapie vs. refraktär, d. h. Progress ≤6 Monate nach Beendigung der Vortherapie)
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Randomisierung erfolgte mit Hilfe eines zentralen Web-Dialogsystems (IWRS), wodurch den Patienten Kit-Nummern zum Erhalt der Medikation zugewiesen wurden.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nach Durchführung des notwendigen Screenings und Feststellung der Eignung eines Patienten wurden die notwendigen Daten des Patienten durch das Personal im betreffenden Zentrum in das IWRS eingegeben. Die Gruppenzuteilung erfolgte automatisch.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung	a) nein – offene Studie

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	b) nein – offene Studie c) ja – die wesentlichen Wirksamkeits-endpunkte wurden anhand der radiologischen Befunde und Patientendaten durch ein unabhängiges Reviewkomitee (IRC) bewertet, welches hinsichtlich der Gruppenzuteilung der Patienten verblindet war.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	nicht zutreffend
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Population Die primäre Analyse beruht auf der Intention-to-treat (ITT)-Population (bestehend aus allen randomisierten Patienten, unabhängig davon, ob sie behandelt wurden oder nicht) mit Gruppenzuordnung entsprechend der Randomisierung. Primärer Endpunkt: Zur primären Analyse der Dauer des progressionsfreien Überlebens (PFS) waren die beiden Behandlungsarme mittels eines hinsichtlich der Stratifikationsfaktoren der Randomisierung stratifizierten Log-Rank-Tests zu vergleichen. Wesentliche sekundäre Endpunkte: Das Gesamtüberleben war mittels eines nach den Stratifikationsfaktoren stratifizierten Log-Rank-Tests zu analysieren. Die Gesamt-Responderrate, die Lymphknoten-Responderrate und die Rate der kompletten Ansprecher waren jeweils mittels eines Cochran-Mantel-Haenszel-Chi-Quadrat-Tests mit Adjustierung hinsichtlich der Stratifikationsfaktoren zu analysieren. Multiplizität: Zur Wahrung eines Gesamt-α-Fehlers von 0,05 wurde bestimmt, dass die Hypothesentests für die primären und sekundären Endpunkte der Reihe nach durchzuführen sind (PFS, ORR, LNR, Rate der kompletten Ansprecher, OS, PFS in der Subgruppe mit 17p-Deletion/TP53-Mutation). Dabei war ein Hypothesentest für jeden Endpunkt nur durchzuführen, wenn die vorherigen Tests signifikant waren.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und	Sensitivitätsanalysen:

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	adjustierte Analysen	• Verwendung eines nicht stratifizierten Log-Rank-Tests statt eines stratifizierten Log-Rank-Tests • Analyse der Per-Protocol (PP)-Population • Zensierung von überlebenden Patienten ab dem Zeitpunkt, zu dem das letzte Mal eine Progressionsfreiheit dokumentiert wurde (anstatt ab dem Zeitpunkt, zu dem eine andere Therapie begonnen wurde) <u>Subgruppenanalysen</u>: • Geschlecht: m vs. w • Alter: <65 vs. ≥65 Jahre • Ethnie: weiß vs. nicht weiß • 17p-Deletion: vorhanden vs. nicht vorhanden bzw. nicht feststellbar • 17p-Deletion und/oder p-TP53-Mutation: vorhanden vs. nicht vorhanden bzw. nicht feststellbar • Mutationen in der variablen Region der Immunglobulin-Schwerketten-Gene (IGHV): *IGHV3-21* oder mutiert vs. nicht mutiert oder nicht feststellbar) • Krankheitsstatus: rezidivierend vs. refraktär
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Ide+Ofa / Ofa a) 174 / 87 b) 173 / 86 c) 174 / 87
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	siehe Abbildung 34
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	4. Dezember 2012: Screening des ersten Patienten 15. Januar 2015: Datenschnitt der finalen Analyse
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet	Laufende Studie; die finale

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	wurde	Wirksamkeitsanalyse wurde in Übereinstimmung mit dem Protokoll bereits durchgeführt.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

Abbildung 34: Patientenfluss der Studie GS-US-312-0119

Tabelle 4-170 (Anhang): Studiendesign und -methodik der Studie GS-US-312-0116

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Ziel der Studie war die Bewertung der Auswirkungen der Behandlung mit Idelalisib in Kombination mit Rituximab auf das progressionsfreie Überleben von Patienten mit vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie. Formale Hypothese bzgl. des progressionsfreien Überlebens (PFS): Hazard Ratio HR=1 vs. HR=0,57
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Doppelblinde randomisierte Phase-3-Studie mit zwei parallelen Behandlungsarmen und einem Zuteilungsverhältnis von 1:1.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Amendment 2 (19. Dezember 1012): • Nachbesserung bzw. Präzisierung der Einschlusskriterien hinsichtlich potenzieller Schwangerschaften • Erhöhung der Anzahl der Studienzentren • Nachbesserung bzw. Präzisierung der Einschlusskriterien bezüglich HBV • Nachbesserung der Einschlusskriterien bezüglich der Verwendung von Kortikosteroiden Amendment 3 (21. Juni 2013): • Aufnahme von zwei formalen Zwischenanalysen bezüglich der Effektivitätsparameter ins Protokoll; durchzuführen nach ~50% bzw. ~75% der 119 erwarteten Ereignisse (Progression oder Tod) • Erhöhung der Fallzahl von 160 auf 200, um die geplante Dauer der Studie nicht zu verlängern, nachdem der Blind Data Review drauf hingedeutet hatte, dass die Rekrutierung von Patienten langsamer verlief als ursprünglich geplant
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: 1. Männer und Frauen ≥18 Jahre

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		2. Diagnose einer chronisch lymphatischen B-Zell-Leukämie, wobei die Diagnose den IWCLL-Kriterien entsprechen und in den Behandlungsunterlagen dokumentiert sein muss. 3. Behandlungsbedürftige CLL (in Übereinstimmung mit den IWCLL-Kriterien). Jede der folgenden Merkmale begründet eine Behandlungsbedürftigkeit: a. Massive (d. h. unteres Ende der Milz ≥6 cm unterhalb der Unterkante des Brustkorbs), progressive oder symptomatische Splenomegalie b. Massive (d. h. längster Durchmesser ≥10 cm), progressive oder symptomatische Lymphadenopathie c. Progressive Lymphozytose ohne Infektion und für die Dauer eines 2-Monatsintervalls ALC ≥50% erhöht oder Verdopplung der Lymphozyten innerhalb von <6 Monaten mit ALC ≥30.000/L d. Autoimmune Anämie und/oder Thrombopenie mit schlechtem Ansprechen auf Kortikosteroide oder andere Standardtherapien e. Konstitutionelle Symptome, definiert als eine oder mehrere der folgenden krankheitsbedingten Symptome, jedoch ohne Anzeichen auf eine Infektion: i. Unbeabsichtigter Gewichtsverlust um ≥10% innerhalb der 6 vorhergegangenen Monate ii. Erhebliche Erschöpfung (≥ Grad 2) iii. Fieber >100.5°F bzw. 38.0°C für ≥ 2 Wochen iv. Auftreten von Nachtschweiß > 1 Monat

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		4. Vorliegen messbarer Lymphadenopathie (definiert als Vorliegen von ≥1 nodalen Läsionen von ≥2 cm im längsten Durchmesser [LD] und ≥2 cm im längsten dazu senkrechten Durchmesser [LPD] bestätigt durch Computertomografie oder Magnetresonanztomografie) 5. Vorbehandlung mit einer CLL-Therapie, wie folgt: a. Vorbehandlung mit ≥1 Regime, das einen therapeutischen Anti-CD20-Antikörper beinhaltet (z. B. Rituximab, Ofatumumab, GA-101), wovon ≥2 Dosen gegeben wurden b. Vorbehandlung mit ≥2 Regime, das ≥1 zytotoxische Substanz beinhaltet (z. B. Fludarabin, Pentostatin, Cladribin, Cyclophosphamid, Chlorambucil, Bendamustin), wovon ≥2 Zyklen gegeben wurden *Anmerkung: Die Vorbehandlung mit Anti-CD20-Antikörpern bzw. zytotoxischen Mittel kann sowohl als Monotherapie oder als Teil einer Kombinationstherapie erfolgt sein. Außerdem dürfen Patienten auch mit anderen kommerziell verfügbaren Therapien behandelt worden sein (z. B. u. a. Alemtuzumab, Lenalidomid, Kortikosteroide) oder mit experimentellen Therapien, sofern diese nicht ausgeschlossen wurden. Wiederholungstherapien mit derselben Substanz werden sowohl in der Monotherapie als auch in Kombination als eigenständige Regime betrachtet.* 6. Bei Patienten, deren letzte vorhergegangene Therapie Anti-CD20-Antikörper beinhaltete (z. B. Rituximab, Ofatumumab, GA-101) sind Belege einer Verbesserung der Erkrankung während der Behandlung erforderlich oder ein dokumentierter CLL-Progress erst ≥6 Monaten nach Ende der Behandlung. *Anmerkung: Patienten, deren letzte vorhergegangene Therapie nicht Anti-CD20-Antikörper beinhaltete (z. B. Rituximab, Ofatumumab, GA-101) müssen keine Verbesserung der*

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Erkrankung vorweisen und dürfen innerhalb <6 Monate nach Ende der Behandlung einen Progress erfahren haben. 7. Dokumentierter CLL-Progress innerhalb <24 Monate nach Ende der letzten Behandlung 8. Abbruch jeglicher Therapie zur Behandlung von CLL ≥3 Wochen vor der Randomisierung (einschließlich Strahlentherapien, Chemotherapien, Immuntherapien, systemischen Kortikosteroiden und experimenteller Therapien) 9. Rückgang aller akuter, toxischer Wirkungen vorheriger tumorbekämpfender Therapien vor der Randomisierung auf Grad ≤ 1 (mit Ausnahme von Alopezie, Neurotoxizität [Grad ≤ 2 zulässig] und Knochenmarksparametern [Grad 0, 1, 2, 3 oder 4 zulässig] 10. Karnofsky-Performance-Status ≥ 40 (entspricht ECOG-Index von 0, 1, 2 oder 3) 11. Eignung für eine nicht zytotoxische Therapie, basierend auf der Erfüllung mindestens eines der folgenden Kriterien: a. Grad ≥3 Neutropenie oder Thrombopenie, die auf kumulative Myelotoxizität durch vorhergegangene Behandlung mit zytotoxischen Substanzen zurückgeführt werden kann b. Geschätzte Kreatinin-Clearance (eC_{CR}) <60 mL/min (durch die Cockcroft-Gault-Methode bestimmt) c. Ein Wert von >6 auf der „Cumulative Illness Rating Scale [CIRS]“ 12. Erforderliche Baseline-Laborparameter (innerhalb von 4 Wochen vor dem Beginn der Anwendung der Studienmedikation): • Leberparameter: o Gesamtbilirubin im Serum ≤1.5 × Obergrenze des Normalbereichs (außer bei erhöhten Werten aufgrund von Morbus

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Meulengracht) o ALT ≤2.5 × Obergrenze des Normalbereichs o AST ≤2.5 × Obergrenze des Normalbereichs • Nierenparameter o Geschätzte Kreatinin-Clearance (eC_{CR}) >30 ml/min • Schwangerschaftsparameter: o β-HCG negativ (bei gebärfähigen Frauen) • Infektionsparameter: o HIV-Antikörper negativ o Hepatitis-B-Virus (HBV) (falls seropositiv): Hepatitis-B-Oberflächen-Antigen (HBsAg) negativ und HBV-Core-Antigen negativ o Hepatitis-C-Virus (HCV) (falls HCV-Antikörper positiv): Viren-RNS negativ *Anmerkung: Bei Werten außerhalb des zulässigen Bereichs sollte eine weitere Bestätigung erwägt werden, um festzustellen, ob die Anomalität echt ist oder auf künstliche Faktoren zurückgeführt werden kann. Die Werte sollten während des Screenings erhoben werden, wobei grundsätzlich die aktuellsten Werte zu verwenden sind. Patienten, die aufgrund der CLL oder vorhergegangener Therapien an Neutropenie, Thrombopenie oder Anämie jeglicher Ausprägung leiden, dürfen eingeschlossen werden.* 13. Bei Frauen im gebärfähigen Alter: Bereitschaft zur Enthaltung von heterosexuellem Geschlechtsverkehr oder Bereitschaft zur Anwendung einer im Protokoll empfohlenen Verhütungsmethode ab dem Screening (Visite 1) durchgehend bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation *Anmerkung: Als gebärfähig gelten alle Frauen mit Ausnahme von Frauen, bei denen eine Hysterektomie oder eine beidseitige Ovariektomie durchgeführt wurde, Frauen mit einer ärztlich festgestellten Ovarialinsuffizienz*

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		(vorausgesetzt Estradiolwerte im Serum und Werte des follikelstimulierenden Hormons sind innerhalb des einheitlich festgelegten postmenopausalen Bereichs und β-HCG ist negativ) und menopausale Frauen (Alter ≥55 Jahre und seit ≥6 Monaten Amenorrhö). 14. Bei zeugungsfähigen Männern: Bereitschaft zur Enthaltung von heterosexuellem Geschlechtsverkehr oder Bereitschaft zur Anwendung einer im Protokoll empfohlenen Verhütungsmethode ab der Randomisierung (Visite 2) durchgehend bis 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation *Anmerkung: Als zeugungsfähig gelten alle Männer mit Ausnahme von Männern, bei denen eine beidseitige Vasektomie mit bestätigter Aspermie oder eine Orchiektomie durchgeführt wurde oder Männern mit andauernder testikulärer Suppression durch ein Depot eines luteinisierendes Hormon freisetzenden Hormon-Agonisten (z. B. Goserelin Acetat [Zoladex®], Leuprorelin [Lupron®], Triptorelin Pamoat [Trelstar®]).* 15. Nach Ermessen des Prüfarztes akzeptables Nutzen-Risiko-Verhältnis unter Abwägung der vorliegenden CLL-Erkrankung, des Krankheitsbilds, dem potenziellen Nutzen und Risiken alternativer CLL-Behandlungen 16. Bereitschaft und Fähigkeit, den geplanten Visiten, dem Anwendungsplan der Medikation, bildgebenden Verfahren, Labortests, sowie den anderen Studienmaßnahmen und den Restriktionen, die mit der Studie einhergehen, zu entsprechen *Anmerkung: Psychologische, soziale, familiäre und geografische Faktoren, die eine ordentliche Teilnahme an der Studie behindern könnten, sollten in Betracht gezogen werden.* 17. Beleg des persönlich unterschriebenen Informed Consent, um zu zeigen, dass die Patientin / der Patient sich des neoplastischen Charakters ihrer / seiner Erkrankung bewusst war und über die zu befolgende Vorgehensweise, den experimentellen Charakter der Therapie, Alternativen, potenziellen Nutzen, mögliche Nebenwirkungen, potenzielle

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Risiken und Unannehmlichkeiten, sowie andere Aspekte der Studienteilnahme informiert wurde Ausschlusskriterien: 1. Bekannte histologische Wandlung der CLL zu einem aggressiven Lymphom (Richter Syndrom) *Anmerkung: Bestätigung durch eine Biopsie ist nicht notwendig* 2. Vorliegen eines mittelschweren oder schweren Myelodysplastischen Syndroms (d. h. ausgeschlossen werden Patienten mit ≥5 Blasten im Knochenmark, Patienten mit karyotypischen Anomalitäten (ausgenommen Normal, Y-Deletion, 2q-Deletion und 20q-Deletion) und Patienten mit ≥2 Linien der Zytopenie) 3. Vorgeschichte hinsichtlich CLL-unabhängiger Malignitäten mit Ausnahme von: • hinreichend behandeltem lokalem Basalzell- oder Plattenepithelkarzinom der Haut; Zervixkarzinom *in situ*; • oberflächlichem Blasenkrebs; • asymptomatischem Prostatakrebs ohne bekannte Metastasenbildung, der keiner Therapie oder nur einer Hormontherapie bedarf, wobei die prostataspezifischen Antigene ≥1 Jahr vor der Randomisierung normal sein müssen; • anderen hinreichend behandelten Krebserkrankungen des Stadiums I oder II, die sich in vollständiger Remission befinden oder jegliche andere Krebserkrankungen, die sich seit 5 Jahren in vollständiger Remission befinden. 4. Hinweise auf eine fortwährende systemische Bakterien-, Pilz oder Virusinfektion *Anmerkung: Patienten mit einer lokalen Pilzinfektion der Haut oder Finger- bzw. Fußnägel dürfen eingeschlossen werden. Es liegt im Ermessen des Prüfarztes Patienten prophylaktisch mit antiviralen oder antibakteriellen*

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Therapien zu behandeln; eine Pneumocystis-Prophylaxe wird empfohlen. Bei Patienten mit erheblichem Risiko einer Infektion (z. B. Influenza), die durch eine Impfung verhindert werden könnte, sollte in Betracht gezogen werden, vor dem Beginn des Protokolls die Impfung durchzuführen. 5. Andauernde arzneimittelinduzierte Leberschäden, chronische aktive Hepatitis C (HCV), chronische aktive Hepatitis B (HBV), Alkohollebersyndrom, nicht alkoholbedingte Steatohepatitis, primär biliäre Zirrhose oder fortwährende extrahepatische Obstruktion, verursacht durch Gallensteine, Zirrhose oder portale Hypertension 6. Bekannte Vorgeschichte medikamenteninduzierter Pneumonitis 7. Fortwährende chronisch-entzündliche Darmerkrankung 8. Bestehende Alkohol- oder Drogenabhängigkeit 9. Schwangerschaft oder Stillen eines Kindes 10. Vorgeschichte mit allogener Knochenmarks-Progenitorzellen-Transplantation oder einer Organtransplantation 11. Fortwährende immunsuppressive Therapie, einschließlich systemischer Kortikosteroide zur Behandlung der CLL *Anmerkung: Patienten dürfen topische, enterale oder inhalierte Kortikosteroide zur Therapie von Komorbidität sowie systemische Steroide zur Behandlung autoimmuner Anämie und/oder Thrombopenie erhalten. Eine Weiterverwendung von niedrigdosierten Kortikosteroiden zur Behandlung von rheumatischen Erkrankungen ist zugelassen (Methylprednisolon ≤5mg/Tag oder gleichwertige Behandlung). Während der Studie dürfen Patienten systemische oder andere Kortikosteroide als Vorbehandlung zu Rituximab-Infusionen erhalten oder, wenn nötig, zur Behandlung anderer therapieassoziierter Morbidität.* 12. Vorbehandlung mit jeglichen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		BTK (Bruton-Tyrosinkinase)-Inhibitoren, JC (Januskinase)-Inhibitoren, mTor (Mammalian Target of Rapamycin)-Inhibitoren, PI3K (Phosphoinositide 3-Kinase)-Inhibitoren (einschließlich Idelalisib) oder Syk (Spleen Tyrosine Kinase)-Inhibitoren 13. Vorgeschichte einer Anaphylaxie in Verbindung mit einer früheren Verabreichung von monoklonalen Antikörpern 14. Gleichzeitige Teilnahme an einer anderen therapeutischen klinischen Studie 15. Fortwährende klinisch signifikante Erkrankungen, vorhergehende chirurgische Behandlungen, körperliche Befunde, EKG-Befunde oder abnormale Laborwerte, welche nach Ermessen des Prüfarztes die Sicherheit der Patientin / des Patienten gefährden oder die Bewertung der Studienergebnisse behindern könnte.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie, durchgeführt an 53 Zentren in den USA, Frankreich, Großbritannien, Italien und Deutschland
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<u>Alle Patienten</u> Rituximab (insgesamt max. 8 Zyklen, intravenös): • 375 mg/m^2 an Tag 1 (Woche 0) • 500 mg/m^2 an Tag 15 (Woche 2), Tag 29 (Woche 4), Tag 43 (Woche 6), Tag 57 (Woche 8), Tag 85 (Woche 12),Tag 113 (Woche 16), Tag 141 (Woche 20) <u>Verumarm</u> Durchgängig*: • Idelalisib 150 mg zwei Mal täglich (BID) als 150 mg-Tabletten zur oralen Einnahme. Bei Patienten, die eine Dosisreduzierung benötigen: Idelalisib 100 mg BID als 100 mg-Tabletten zur oralen Einnahme <u>Kontrollarm</u> Durchgängig*: • Placebo BID als Tabletten zur oralen Einnahme

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		** bis zum Progress/Tod, einem Auftreten nicht tolerierbarer Nebenwirkungen, einer Schwangerschaft oder einem Studienabbruch*
6	Zielkriterien	

6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primäres Zielkriterium:
		IRC-bewertetes progressionsfreies Überleben (PFS): Intervall von der Randomisierung bis zum Progress bzw. Tod unabhängig von der Todesursache.
		Die Bewertung von Progressionen erfolgte durch ein unabhängiges Reviewkomitee (IRC) anhand von Standardkriterien [57], d. h. Zunahme der Lymphadenopathie, von Organomegalien oder des Befall des Knochenmarks, Abnahme der Blutplättchenzahl, des Hämoglobins oder Neutrophilenzahl, Verschlimmerung krankheitsassoziierter Symptome.
		
		Sekundäre Zielkriterien:
		• Gesamtansprechrate: Anteil der Patienten, die ein partielles oder komplettes Ansprechen zeigen (CR oder PR)
		• Gesamtüberleben (OS): Intervall von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache
		• Lymph node response rate (LNR): Anteil der Patienten, die eine ≥50% Reduzierung der Summe der Produkte der längsten wechselseitig senkrechten Durchmesser der beobachteten Lymphknoten (SPD) erreichen
		• Rate der kompletten Ansprecher: Anteil der Patienten, die ein komplettes Ansprechen (CR) zeigen
		
		Tertiäre Zielkriterien:
		1. Tumorkontrolle
		  • Dauer bis zum Ansprechen (TTR): Intervall von der Randomisierung bis zum ersten partiellen oder kompletten Ansprechen
		  • Dauer des Ansprechen (DOR): Intervall vom ersten Ansprechen (PR oder CR) bis zur Progress bzw. Tod unabhängig von der Todesursache

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Prozentuale Änderung der der Lymphknotenfläche: Prozentale Änderung der Summe der Produkte der längsten wechselseitig senkrechten Durchmesser der beobachteten Lymphknoten (SPD) gegenüber Baseline • Splenomegalie-Responderrate: Anteil der zu Baseline von Splenomegalie betroffenen Patienten, die während der Studie ein komplettes Ansprechen (Normalisierung) oder eine partielles Ansprechen (≥50% Reduktion gegenüber Baseline) bzgl. der Größe der Milz zeigen • Lymphozyten-Responderrate: Anteil der zu Baseline von Lymphozytose betroffenen Patienten (ALC≥$4 \cdot 10^9$/L), die während der Studie eine ALC <$4 \cdot 10^9$/L erreichen oder eine ≥50% Reduktion der ALC gegenüber Baseline zeigen • Blutplättchen-Responderrate: Anteil der zu Baseline von Thrombopenie betroffenen Patienten (Blutplättchenzahl <$100 \cdot 10^9$/L), die während der Studie eine Blutplättchenzahl ≥$100 \cdot 10^9$/L oder eine ≥50% Zunahme der Blutplättchen gegenüber Baseline zeigen • Hämoglobin-Responderrate: Anteil der zum Zeitpunkt der Baseline von Anämie betroffenen Patienten (Hämoglobin <110 g/L [11,0 g/dL]), die während der Studie Hämoglobin ≥110 g/L [11,0 g/dL] oder eine ≥50% Zunahme des Hämoglobins gegenüber Baseline zeigen • Neutrophilen-Responderrate: Anteil der zum Zeitpunkt der Baseline von Neutrophilie betroffenen Patienten (ANC <$1 \cdot 10^9$/L), die eine ANC ≥$1 \cdot 10^9$/L oder eine ≥50% Zunahme der ANC gegenüber der Baseline zeigen 2. Wohlbefinden der Patienten:

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Änderung der Lebensqualität gegenüber Baseline gemessen anhand des FACT-Leu; Zeit bis zur ersten Verschlechterung/ Verbesserung • Änderung des Karnofsky-Performance-Status gegenüber Baseline; Zeit bis zur ersten definitiven Verschlechterung/ Verbesserung 3. Pharmakodynamische Marker: • Änderungen der Aktivierung des Signalwegs von PI3K (Phosphoinositide 3-kinase) / Akt (serine/threonine protein kinase) / mTOR (mammalian Target of rapamycin) und Änderungen in der Plasmakonzentration der krankheitsassoziierten Chemokine und Cytokine 4. Anwendung: • Anwendung der Studienmedikation gemäß Verschreibung und Compliance, erfasst durch die Mengenbestimmung der verbrauchten und unverbrauchten Medikation • Mittels bioanalytischer Methode validierte Mindestkonzentration (vor der Verabreichung) und Höchstkonzentration (1.5-Stunden-Proben) von Idelalisib im Plasma 5. Sicherheit • Umfassendes Sicherheitsprofil beider Studientherapieregime: Art, Häufigkeit, Schweregrad, Timing und Verhältnis der Studientherapie zu jeglichen unerwünschten Ereignissen oder Anomalitäten in körperlichen Befunden, Laborbefunden und EKGs; Abbruch der Studienmedikation aufgrund von unerwünschten Ereignissen; schwerwiegende unerwünschte Ereignisse 6. Pharmakoökonomie:

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Änderung der Gesamtgesundheit und der Einzel-Item-Dimensionen-Scores des EuroQoL-Five-Dimension-Fragebogens (EQ-5D) gegenüber Baseline • Messung der Gesundheitsressourcen, einschließlich Ressourcenverwendung, Gesamtkosten, Kosten pro Nutzeneinheit (z. B. Kosten pro zusätzlichem progressionsfreiem Monat, Kosten pro Lebensqualität-adjustiertes Lebensjahr [QALY])
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<u>Amendment 2 (19. Dezember 1012):</u> • Einführung einer Differenzierung zwischen sekundären und tertiären Endpunkten; Einführung einer Teststrategie für die primären und sekundären Endpunkte zur Wahrung des Gesamt-α-Fehlers • Verdeutlichung, dass wichtige Krankheitsendpunkte (z. B. Progression) bei allen Patienten durch ein unabhängiges Reviewkomitee (IRC) beurteilt werden sollten • Änderung der für die Effektivitätsanalysen zu verwendenden Analyse-Population vom Full Analysis Set (beinhaltet nur Patienten, die auch behandelt wurden) zum ITT Set. • Anpassung der Bewertungskriterien für den Krankheitsstatus von Patienten an die standardisierten IWCLL-Kriterien [57] • Anpassung der Obergrenze des Normalbereiches der Größe der Milz, um Empfehlungen von Radiologie-Experten zu entsprechen <u>Amendment 3 (21. Juni 2013)</u> • Anpassung der Kriterien für einen Progress an die Empfehlungen von Hallek et al. [57] <u>Amendment 4 (10. September 2013)</u>

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Aktualisierung der Kriterien für ein Ansprechen entsprechend der neuen Charta des unabhängiges Datenkontrollkomitees (IRC)
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Ausgehend von vorrausgegangenen Studien wurde von einer medianen progressionsfreien Überlebenszeit von ~6 Monaten im Kontrollarm und ~10,5 Monaten im Verumarm ausgegangen, bzw. einem Hazard Ratio von 0,57. Unter der Annahme, dass die progressionsfreien Überlebenszeiten exponentialverteilt sind, werden 119 Events benötigt, um mittels eines stratifizierten Log-Rank-Tests mit einem 5% Signifikanzniveau (2-seitig) eine Power von >85% zu erreichen. Bei einer geplanten Rekrutierungsphase von 12 Monaten (wobei 60% der Patienten innerhalb der ersten 6 Monate und 40% der Patienten innerhalb der zweiten 6 Monate rekrutiert werden sollen) und einer Nachverfolgungsphase von 12 Monaten werden unter der Annahme einer Loss-to-Follow-up von 10% (jeweils 5% während der Rekrutierungsphase und der Nachverfolgungsphase) 100 Patienten pro Arm benötigt, um 119 Ereignisse erwarten zu können. D. h. insgesamt sollten 200 Patienten rekrutiert werden.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Nach Amendment 2 waren zwei formale Zwischenanalysen – durchzuführen nach ~50% bzw. ~75% der 119 erwarteten Ereignisse – geplant, um bei signifikanter Evidenz eines klinischen Nutzens von Idelalisib die Studie ggf. vorzeitig zu beenden. Hinsichtlich der primären Analyse des PFS war für die Zwischenanalysen dieselbe statistische Methodik wie für die finale Analyse vorgesehen. Um den α-Fehler zu kontrollieren, betrug das geplante Signifikanzniveau für die erste Zwischenanalyse 0,001, für die zweite Zwischenanalyse 0,005 und für die finale Zwischenanalyse 0,044. *Anmerkung: In der Folge der ersten Zwischenanalyse wurde die Entscheidung getroffen, die Studie aufgrund überragender Ergebnisse zu entblinden und vorzeitig zu beenden. Vor der Entblindung wurde noch eine finale/zweite Zwischenanalyse (Datenschnitt: 9. Oktober 2013) durchgeführt; dies war die für die Zulassung*

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		maßgebliche Analyse. *Die verbliebenen Patienten (auch die aus dem Kontrollarm) konnten aufgrund des Stopps der Studie in die Extensionsstudie GS-US-312-0117 wechseln, um eine Behandlung mit Idelalisib zu erhalten.*
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Computergenerierte Zuteilung zu den Behandlungsgruppen.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	1:1-Zuteilung zu den Behandlungsarmen mittels Fixed-Block-Randomisierung mit 8 Strata und einer Blocklänge von 2. Stratifikationsfaktoren: • 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation (vorhanden; nicht vorhanden bzw. nicht feststellbar) • Mutationen in der variablen Region der Immunglobulin-Schwerketten-Gene (IGHV): *IGHV3-21* oder mutiert; nicht mutiert oder nicht feststellbar) • Vorbehandlung mit therapeutischen Anit-CD20-Anitkörpern (ja; nein)
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Randomisierung erfolgte mit Hilfe eines zentralen Web-Dialogsystems (IWRS), wodurch die Patienten nummerierte Flaschen mit der Medikation (Idelalisib oder Placebo) zugeordnet bekamen.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nach Durchführung des notwendigen Screenings und Feststellung der Eignung eines Patienten wurden die notwendigen Daten des Patienten durch das Personal im betreffenden Zentrum in das IWRS eingegeben. Die Zuteilung zu einem Behandlungsarm erfolgte automatisch durch das System und war für das Personal im Zentrum nicht einsehbar.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) ja b) ja c) ja
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Placebo-Medikation glich Idelalisib bezüglich des Aussehens (rosa Filmtabletten derselben Größe), der Verpackung, der Beschriftung und der Einnahmeverordnung.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Population Die primäre Analyse beruht auf der Intention-to-treat (ITT)-Population (bestehend aus allen randomisierten Patienten, unabhängig davon, ob sie behandelt wurden oder nicht) mit Gruppenzuordnung entsprechend der Randomisierung. Primärer Endpunkt: Zur primären Analyse der Dauer des progressionsfreien Überlebens (PFS) waren die beiden Behandlungsarme mittels eines hinsichtlich der Stratifikationsfaktoren der Randomisierung stratifizierten Log-Rank-Tests zu vergleichen. Sekundäre Endpunkte: Das Gesamtüberleben war mittels eines nach den Stratifikationsfaktoren stratifizierten Log-Rank-Tests zu analysieren. Die Gesamt-Responderrate, die Lymphknoten-Responderrate und die Rate der kompletten Ansprecher waren jeweils mittels eines Cochran-Mantel-Haenszel-Chi-Quadrat-Tests mit Adjustierung hinsichtlich der Stratifikationsfaktoren zu analysieren. Multiplizität: Zur Wahrung eines Gesamt-α-Fehlers von 0,05 wurde bestimmt, dass die Hypothesentests für die primären und sekundären Endpunkte der Reihe nach durchzuführen sind (PFS, ORR, LNR, OS, Rate der kompletten Ansprecher). Dabei war ein Hypothesentest für jeden Endpunkt nur durchzuführen, wenn die vorherigen Tests signifikant waren.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Sensitivitätsanalysen: • Verwendung eines nicht stratifizierten Log-Rank-Tests statt eines stratifizierten Log-Rank-Tests • Analyse der Per-Protocol (PP)-Population • Zensierung von überlebenden Patienten ab dem Zeitpunkt, zu dem das letzte Mal eine Progressionsfreiheit dokumentiert wurde (anstatt ab dem Zeitpunkt, zu dem eine andere Therapie

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		begonnen wurde) Subgruppenanalysen: • Geschlecht: m vs. w • Alter: <65 vs. ≥65 Jahre • Ethnie: weiß vs. nicht weiß • 17p-Deletion: vorhanden vs. nicht vorhanden bzw. nicht feststellbar • 17p-Deletion und/oder p-TP53-Mutation: vorhanden vs. nicht vorhanden bzw. nicht feststellbar • Mutationen in der variablen Region der Immunglobulin-Schwerketten-Gene (IGHV): *IGHV3-21* oder mutiert vs. nicht mutiert oder nicht feststellbar) • Vorbehandlung mit therapeutischen Anti-CD20-Anitkörpern: ja vs. nein *Anmerkung: Aufgrund der geringen Zahl der Patienten ohne Vorbehandlung mit Anti-CD20-Anitkörpern wurde dieser Faktor später in der Analyse nicht mehr berücksichtigt*
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Ide+R / Pbo+R a) 110 / 110 b) 110 / 108 c) 110 / 110
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Verumarm: • Unerwünschtes Ereignis: N=9 • Ärztliche Entscheidung: N=1 • Patientenentscheidung: N=12 • Anderer Grund: N=1 Kontrollarm: • Unerwünschtes Ereignis: N=7 • Ärztliche Entscheidung: N=1 • Patientenentscheidung: N=5
14	Aufnahme / Rekrutierung	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	1. Mai 2012: Randomisierung des ersten Patienten 9. Oktober 2013: Finale Analyse vor der Entblindung 20. April 2014: Letzte Patientenbeobachtung
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Nach der ersten geplanten Zwischenanalyse gab ein unabhängiges Datenkontrollgremium aufgrund der überwältigenden Wirksamkeitsergebnisse zu Gunsten von Idelalisib die Empfehlung, die Studie vorzeitig zu beenden. Der Sponsor entschied sich, dieser Empfehlung zu folgen. Die verbliebenen Patienten konnten in die offene Extensionsstudie GS-US-312-0117 wechseln, um ihnen eine Behandlung mit Idelalisib zu ermöglichen.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

Abbildung 35: Patientenfluss der Studie GS-US-312-0116

Tabelle 4-171 (Anhang): Studiendesign und -methodik der Studie GS-US-312-0117

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	• Beurteilung der Auswirkungen von Idelalisib auf Beginn, Ausmaß und Dauer der Tumorkontrolle • Vergleich der Tumorkontrolle bei Patienten unter Rituximab Monotherapie in Studie GS-US-312-0116 mit ihrer Tumorkontrolle unter Idelalisib Monotherapie in Studie GS-US-312-0117 • Bewertung der Auswirkungen von Idelalisib auf das Wohlbefinden der Patienten, einschließlich Gesamtüberleben, gesundheitsbedingter Lebensqualität und Karnofsky-Performance-Status • Bewertung der Auswirkungen von Idelalisib auf krankheitsassoziierte Biomarker und Beurteilung möglicher Resistenzmechanismen gegen Idelalisib • Charakterisierung der Idelalisib Aufnahme durch den Körper (anhand der Dosis und der Idelalisib-konzentration im Plasma im zeitlichen Verlauf) • Beschreibung des Sicherheitsprofils von Idelalisib • Schätzung der mit einer Idelalisib-Behandlung verbundenen Kosten / des Ressourcenverbrauchs
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Extensionsstudie zu Studie GS-US-312-0116. <u>Doppelt-verblindete Phase</u>: Patienten aus Studie GS-US-312-0116, die die Studienmedikation vertragen hatten, jedoch während ihrer Teilnahme an Studie GS-US-312-0116 einen Progress hatten, konnten auf Wunsch in Studie GS-US-312-0117 eingeschlossen werden. Die Behandlung der Patienten in Studie GS-US-312-0117 basierte auf der Randomisierung der Studie GS-US-312-0116: Patienten aus dem Verumarm von GS-US-312-0116 wurden in Studie GS-US-312-0117 mit Idelalisib 300 mg BID behandelt, Patienten aus dem Kontrollarm von GS-US-312-0116 mit

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Idelalisib 150 mg BID + Placebo BID. Die doppelte Verblindung aus Studie GS-US-312-0116 wurde dabei aufrechterhalten. Offene Phase: Nach dem vorzeitigen Ende der Studie GS-US-312-0116 aufgrund überragender Wirksamkeitsergebnisse, wurde die Studie GS-US-312-0117 in eine offene Extensionsstudie umgewandelt, die allen Patienten aus dem Verumarm der Studie GS-US-312-0116 die Möglichkeit bot, weiterhin ihre aktuelle Dosis Idelalisib zu beziehen und Patienten aus dem Kontrollarm ermöglichte, Idelalisib 150 mg BID zu erhalten.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Amendment 1 (23. Januar 2013): • Einschlusskriterien in Bezug auf die vorgeschriebene Empfängnisverhütung aktualisiert • Erhöhung der Anzahl der Studienzentren • Nachbesserung der Einschlusskriterien bezüglich der Verwendung von Kortikosteroiden • Anpassung der geplanten Analysepopulationen Amendment 2 (10. September 2013): • Offene Phase der Studie zum Studienschema hinzugefügt • Beschreibung der offenen Phase der Studie hinzugefügt • Klarstellung, dass die primäre Analyse erst nach der Entblindung durchgeführt wird Amendment 3 (16. Dezember 2013): • Spezifizierung welche Daten als Teil der Langzeitnachverfolgung gesammelt werden
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: 1. Teilnahme an Studie GS-US-312-0116. 2. Auftreten eines bestätigten, eindeutigen Progresses der CLL während der Behandlung mit der Studienmedikation (Idelalisib/Placebo) in Studie GS-US-312-0116. *Anmerkung: Ein eindeutiger Progress der CLL Erkrankung basiert auf den Standardkriterien (d. h. Zunahme*

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		der Lymphadenopathie, der Organomegalie oder des Knochenmarkbefalls; Abnahme der Blutplättchenzahl, des Hämoglobins oder der Neutrophilenzahl; oder Verschlechterung der krankheitsassoziierten Symptome) mit Ausnahme der Lymphozytose. Patienten benötigen eine Bestätigung durch den Sponsor in Zusammenarbeit mit einem unabhängigen Datenreview-Komitee, dass ein Progress der Erkrankung (während der Studie GS-US-312-0116) vorliegt, bevor eine sekundäre Idelalisib-Therapie im Rahmen der Extensionsstudie erfolgen darf. 3. Vorliegen einer radiologisch messbaren Lymphadenopathie (definiert durch das Vorhandensein von ≥1 nodalen Läsion, die gemäß einer Untersuchung durch Computer- oder Magnetresonanztomographie im längsten Durchmesser [LD] ≥2.0 cm und im längsten dazu senkrechten Durchmesser [LPD] ≥1.0 cm misst). 4. Dauerhafte Beendigung der Behandlung im Rahmen der Studie GS-US-312-0116 (Idelalisib/Placebo plus Rituximab) sowie keine andere/weitere Therapie zur Behandlung der CLL (einschließlich Strahlentherapie, Chemotherapie, Immuntherapie oder experimentelle Therapien). *Anmerkung: Patienten dürfen Kortikosteroide zur Symptombehandlung erhalten.* 5. Dauer zwischen dem Ende der Behandlung (Idelalisib/Placebo plus Rituximab) in Studie GS-US-312-0116 und dem Beginn der Behandlung beträgt ≤12 Wochen. *Anmerkung: Studienmaßnahmen, die bereits im Rahmen der Studie GS-US-312-0116 durchgeführt wurden, müssen nicht wiederholt werden und können als Screening der Studie GS-US-312-0117 herangezogen werden, sofern sie innerhalb von 4 Wochen vor Beginn der Behandlung im Rahmen der Studie GS-US-312-0117 durchgeführt wurden.* 6. Karnofsky-Performance-Status ≥40. 7. Erforderliche Laborparameter (innerhalb von 4 Wochen vor Beginn der Anwendung der Studienmedikation): a. Leberparameter:

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		i. Gesamtbilirubin im Serum ≤1.5 × Obergrenze des Normalbereichs (außer bei erhöhten Werten aufgrund von Morbus Meulengracht) ii. ALT ≤2.5 × Obergrenze des Normalbereichs iii. AST ≤2.5 × Obergrenze des Normalbereichs b. Nierenparameter i. Geschätzte Kreatinin-Clearance (eC_{CR}) >30 ml/min c. Schwangerschaftsparameter: i. β-HCG negativ *Anmerkung: Bei Werten außerhalb des zulässigen Bereichs sollte eine weitere Bestätigung erwägt werden, um festzustellen, ob die Anomalität echt ist oder auf künstliche Faktoren zurückgeführt werden kann. Die Werte sollten während des Screenings erhoben werden, wobei grundsätzlich die aktuellsten Werte zu verwenden sind. Patienten, die aufgrund der CLL oder vorhergegangener Therapien an Neutropenie, Thrombopenie oder Anämie jeglicher Ausprägung leiden, dürfen eingeschlossen werden.* 8. Bei Frauen im gebärfähigen Alter: Bereitschaft zur Enthaltung von heterosexuellem Geschlechtsverkehr oder Bereitschaft zur Anwendung einer im Protokoll empfohlenen Verhütungsmethode ab dem Screening (Visite 1) durchgehend bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation. *Anmerkung: Als gebärfähig gelten alle Frauen mit Ausnahme von Frauen, bei denen eine Hysterektomie oder eine beidseitige Ovariektomie durchgeführt wurde, Frauen mit einer ärztlich festgestellten Ovarialinsuffizienz (vorausgesetzt Estradiolwerte im Serum und Werte des follikelstimulierenden Hormons sind innerhalb des einheitlich festgelegten postmenopausalen Bereichs und β-HCG ist negativ) und menopausale Frauen (Alter ≥55 Jahre und seit ≥6 Monaten Amenorrhö).*

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		9. Bei zeugungsfähigen Männern: Bereitschaft zur Enthaltung von heterosexuellem Geschlechtsverkehr oder Bereitschaft zur Anwendung einer im Protokoll empfohlenen Verhütungsmethode ab der Randomisierung (Visite 2) durchgehend bis 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation. *Anmerkung: Als zeugungsfähig gelten alle Männer mit Ausnahme von Männer, bei denen eine beidseitige Vasektomie mit bestätigter Aspermie oder eine Orchiektomie durchgeführt wurde; Männer mit andauernder testikulärer Suppression durch ein Depot eines luteinisierendes Hormon freisetzenden Hormon-Agonisten (z. B. Goserelin Acetat [Zoladex®], Leuprorelin [Lupron®], Triptorelin Pamoat [Trelstar®]).* 10. Nach Ermessen des Prüfarztes akzeptables Nutzen-Risiko-Verhältnis unter Abwägung der vorliegenden CLL-Erkrankung, des Krankheitsbildes und der potenziellen Nutzen und Risiken alternativer CLL-Behandlungen. 11. Bereitschaft den geplanten Visiten, dem Anwendungsplan der Medikation, bildgebenden Verfahren, Labortests, anderen Studienmaßnahmen sowie den, mit der Studie einhergehenden Restriktionen zu entsprechen. *Anmerkung: Psychologische, soziale, familiäre und geografische Faktoren, die eine ordentliche Teilnahme an der Studie behindern könnten, sollten in Betracht gezogen werden.* 12. Beleg des persönlich unterschriebenen Informed Consent, um zu zeigen, dass die Patientin / der Patient sich des neoplastischen Charakters seiner Erkrankung bewusst war und über die zu befolgende Vorgehensweise, den experimentellen Charakter der Therapie, Alternativen, potenziellen Nutzen, mögliche Nebenwirkungen, potenzielle Risiken und Unannehmlichkeiten, sowie andere Aspekte der Studienteilnahme informiert wurde <u>Ausschlusskriterien:</u> 1. Bekannte histologische Wandlung der CLL zu einem aggressiven Lymphom

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		(Richter Syndrom). *Anmerkung: Bestätigung durch eine Biopsie ist nicht notwendig* 2. Hinweise auf eine fortwährende systemische Bakterien-, Pilz oder Virusinfektion. *Anmerkung: Patienten mit einer lokalen Pilzinfektion der Haut oder der Finger- bzw. Fußnägel dürfen eingeschlossen werden. Es liegt im Ermessen des Prüfarztes Patienten prophylaktisch mit antiviralen oder antibakteriellen Therapien zu behandeln; eine Pneumocystis-Prophylaxe wird empfohlen. Bei Patienten mit einem erheblichen Risiko einer Infektion (z. B. Influenza), die durch eine Impfung verhindert werden könnte, sollte vor dem Beginn des Protokolls eine Impfung in Betracht gezogen werden.* 3. Schwangerschaft oder Stillen eines Kindes. 4. Absichtliche Aufhebung der Verblindung durch den Patienten oder den Prüfarzt in Studie GS-US-312-0116. 5. Gleichzeitige Teilnahme an einer anderen therapeutischen klinischen Studie. 6. Bereits bestehende oder fortwährende, klinisch signifikante Erkrankungen, vorhergehende chirurgische Behandlungen, körperliche Befunde, EKG-Befunde oder abnormale Laborwerte, welche nach Ermessen des Prüfarztes die Sicherheit der Patientin / des Patienten gefährden oder die Auswertung der Studien behindern könnten.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie, durchgeführt an bis zu 53 Zentren in den USA, Frankreich, Großbritannien, Italien und Deutschland
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Doppelt-verblindete Phase: • Patienten aus dem Verumarm der Studie GS-US-312-0116: Idelalisib 300 mg, oral BID (jeweils zwei Tabletten a 150 mg) • Patienten aus dem Kontrollarm der Studie GS-US-312-0116: Idelalisib 150 mg, oral BID + Placebo, oral BID Offene Phase:

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Patienten aus dem Verumarm der Studie GS-US-312-0116: Weiterbehandlung mit Idelalisib entsprechend der zuletzt erhaltenen Dosis • Patienten aus dem Kontrollarm der Studie GS-US-312-0116: Idelalisib 150 mg, oral BID <u>Behandlungsdauer</u>: Bis zum Progress/Tod, einem Auftreten nicht tolerierbarer Nebenwirkungen, einer Schwangerschaft oder einem Studienabbruch
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	1. Tumorkontrolle • IRC-bewertetes progressionsfreies Überleben (PFS): Intervall ab der Randomisierung bis Progress bzw. Tod unabhängig von der Todesursache • Gesamtansprechrate (ORR): Anteil der Patienten, die partielles oder komplettes Ansprechen zeigen (CR oder PR) • Lymph node response rate (LNR): Anteil der Patienten, die eine ≥50% Reduzierung der Summe der Produkte der längsten wechselseitig senkrechten Durchmesser der beobachteten Lymphknoten (SPD) erreichen • Rate der kompletten Ansprecher: Anteil der Patienten, die komplettes Ansprechen (CR) zeigen • Dauer bis zum Ansprechen (TTR): Intervall ab der Randomisierung bis zum ersten partiellen oder kompletten Ansprechen • Dauer des Ansprechen (DOR): Intervall ab dem ersten Ansprechen (PR oder CR) bis Progress bzw. Tod unabhängig von der Todesursache • Prozentuale Änderung der der Lymphknotenfläche: Prozentuale Änderung der Summe der Produkte der

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		längsten wechselseitig senkrechten Durchmesser der beobachteten Lymphknoten (SPD) gegenüber Baseline • Splenomegalie-Responderrate: Anteil der zu Baseline von Splenomegalie betroffenen Patienten, die während der Studie eine Normalisierung oder 50% Reduktion gegenüber Baseline (mindestens 2 cm) bezogen auf die längste vertikale Dimension [LVD] der Milz zu Baseline (durch ein bildgebendes Verfahren bestimmt) • Hepatomegalie-Responderrate: Anteil der zu Baseline von Hepatomegalie betroffenen Patienten, die während der Studie eine Normalisierung oder 50% Reduktion gegenüber Baseline (mindestens 2 cm) bezogen auf die längste vertikale Dimension [LVD] der Leber zu Baseline (durch ein bildgebendes Verfahren bestimmt) • Lymphozyten-Responderrate: Anteil der zu Baseline von Lymphozytose betroffenen Patienten (ALC$\geq 4 \cdot 10^9$/L), die während der Studie eine ALC $<4 \cdot 10^9$/L erreichen oder eine ≥50% Reduktion der ALC gegenüber Baseline zeigen ohne exogene Wachstumsfaktoren zu benötigen • Blutplättchen-Responderrate: Anteil der zum Zeitpunkt der Baseline von Thrombopenie betroffenen Patienten (Blutplättchenzahl $<100 \cdot 10^9$/L), die während der Studie eine Blutplättchenzahl $\geq 100 \cdot 10^9$/L oder eine ≥50% Zunahme der Blutplättchen gegenüber Baseline erreichen ohne eine Transfusion roter Blutkörperchen oder exogene Wachstumsfaktoren zu benötigen • Hämoglobin-Responderrate: Anteil der zu Baseline von Anämie betroffenen Patienten

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		(Hämoglobin <110 g/L [11,0 g/dL]), die während der Studie Hämoglobin ≥110 g/L [11,0 g/dL] oder eine ≥50% Zunahme des Hämoglobins gegenüber Baseline erreichen ohne exogene Wachstumsfaktoren zu benötigen • Neutrophilen-Responderrate: Anteil der zu Baseline von Neutrophilie betroffenen Patienten (ANC $<1\cdot10^9$/L), die eine ANC $\geq1{,}5\cdot10^9$/L oder eine ≥50% Zunahme der ANC gegenüber Baseline erreichten 2. Wohlbefinden der Patienten: • Gesamtüberleben (OS): Intervall ab der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache • Änderung der Lebensqualität gegenüber Baseline, gemessen anhand des FACT-Leu; Zeit bis zur ersten definitiven Verschlechterung/ Verbesserung • Änderung des Karnofsky-Performance-Status gegenüber Baseline; Zeit bis zur ersten Verschlechterung/ Verbesserung 3. Pharmakodynamische Marker: • Änderungen der Aktivierung des Signalwegs von PI3K (Phosphoinositide 3-kinase) / Akt (serine/threonine protein kinase) / mTOR (mammalian Target of rapamycin) • Änderungen in der Plasmakonzentration der krankheitsassoziierten Chemokine und Cytokine 4. Anwendung: • Anwendung der Studienmedikation gemäß Verschreibung und Compliance, erfasst durch die Mengenbestimmung der verbrauchten und unverbrauchten Medikation • Mittels bioanalytischer Methode validierte Mindestkonzentration (vor der Verabreichung) und Höchstkonzentration (1.5-Stunden-Proben) von Idelalisib

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		im Plasma 5. Sicherheit • Umfassendes Sicherheitsprofil beider Studientherapieregime: Art, Häufigkeit, Schweregrad, Timing und Verhältnis der Studientherapie zu jeglichen unerwünschten Ereignissen oder Anomalitäten in Laborbefunden; Abbruch der Studienmedikation aufgrund von unerwünschten Ereignissen; schwerwiegende unerwünschte Ereignisse 6. Pharmakoökonomie: • Änderung der Gesamtgesundheit und der Einzel-Item-Dimensionen-Scores des EuroQoL-Five-Dimension-Fragebogens (EQ-5D) gegenüber Baseline • Messung der Gesundheitsressourcen, einschließlich Ressourcenverwendung, Gesamtkosten, Kosten pro Nutzeneinheit (z. B. Kosten pro zusätzlichem progressionsfreiem Monat, Kosten pro Lebensqualität-adjustiertes Lebensjahr [QALY])
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Amendment 1 (23. Januar 2013): • Aktualisierung der Endpunkte: Rate der kompletten Ansprecher hinzugefügt; Time-to-failure gelöscht; Splenomegalie- und Hepatomegalie-Responderrate modifiziert; Lymphozyten-Responderrate hinzugefügt • Klarstellung, dass hinsichtlich des PFS die Bewertung des unabhängigen Review Komitees für die primäre Analyse verwendet wird • Anpassung der Kriterien für ein Ansprechen an die Empfehlungen von Hallek et al. [57] Amendment 2 (10. September 2013): • Aktualisierung der Kriterien für ein Ansprechen entsprechend der neuen Charta des unabhängiges Reviewkomitees (IRC)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Amendment 4 (2. Juni 2014): • Anpassung der Definition der Splenomegalie-Responderrate, der Hepatomegalie-Responderrate, der Blutplättchen-Responderrate, Hämoglobin-Responderrate und der Neutrophilen-Responderrate
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Es wurde keine Fallzahlberechnung durchgeführt. Die Fallzahl war durch die Zahl der geeigneten Patienten aus Studie GS-US-312-0116, die an Studie GS-US-312-0117 teilnehmen wollten, vorgegeben.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es sind keine Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch festgelegt. Zwischenauswertungen werden zu verschiedenen Zeitpunkten durchgeführt, um regelmäßig aktualisierte Ergebnisse zur Verfügung zu stellen.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Für diese Studie wurde keine separate Randomisierung durchgeführt. Die Gruppenzuteilung der Patienten wurde entsprechend der Randomisierung in Studie GS-US-312-0116 bestimmt.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Siehe Einzelheiten zur Randomisierung von Studie GS-US-312-0116 in Tabelle 4-170.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Siehe Einzelheiten zur Randomisierung von Studie GS-US-312-0116 in Tabelle 4-170.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Siehe Einzelheiten zur Randomisierung von Studie GS-US-312-0116 in Tabelle 4-170.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Doppelt-verblindete Phase: a) ja* b) ja* c) ja * (**) Offene Phase: a) nein b) nein c) ja*

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Während der doppelt-verblindeten Phase wurde die Verblindung aus der GS-US-312-0116 aufrecht erhalten; die Gruppenzuteilung war weder für die Patienten oder für das Personal des Studienzentrums, noch für das Projektteam bei Gilead Sciences einsehbar.* * Wirksamkeitsendpunkte zur Tumorkontrolle wurden durch ein verblindetes IRC bewertet.*
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Placebo-Medikation glich Idelalisib bezüglich des Aussehens (rosa Filmtabletten derselben Größe), Verpackung, Beschriftung und Einnahmeverordnung.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	• Für Ereigniszeit-Endpunkte: Verwendung von Kaplan-Meier-Analysen, ggf. Cox-Regressionen. • Für stetige Endpunkte: Analyse der Änderungen gegenüber Baseline unter Verwendung adäquater Methoden (z. B. ANCOVA oder t-Tests für abhängige Stichproben), Darstellung von Mittelwerten und Standardfehlern. • Für kategorische Endpunkte: Darstellung der prozentualen Verteilung.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	nicht zutreffend
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Es wurde keine Randomisierung durchgeführt, da es sich um eine Extensionsstudie handelt. Patienten, die nach Progress in Studie GS-US-312-0117 wechselten: • Patienten aus dem Verumarm der Studie GS-US-312-0116: - eingeschlossen: N=4* - behandelt: N=4* - analysiert: N=4* • Patienten aus dem Kontrollarm der Studie GS-US-312-0116: - eingeschossen: N=42 - behandelt: N=42 - analysiert: N=42 Patienten, die ohne vorherigen Progress in Studie GS-US-312-0117 wechselten: • Patienten aus dem Verumarm der Studie GS-US-312-0116: - eingeschlossen: N=71

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		- behandelt: N=71 - analysiert: N=71 • Patienten aus dem Kontrollarm der Studie GS-US-312-0116: - eingeschlossen: N=44 - behandelt: N=44 - analysiert: N=44 **Aufgrund der geringen Fallzahl erfolgte die Analyse der Patienten aus dem ursprünglichen Verumarm, die nach einem vorherigen Progress wechselten, gemeinsam mit den anderen Patienten aus dem ursprünglichen Verumarm.*
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	siehe Abbildung 37
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Beginn der doppelt-verblindeten Phase: Mai 2012 Beginn der offenen Phase: Oktober 2013
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Laufende Studie
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

Abbildung 36: Patientenfluss der Studie GS-US-312-0117 (I/II)

Abbildung 37: Patientenfluss der Studie GS-US-312-0117 (II/II)

Tabelle 4-172 (Anhang): Studiendesign und -methodik der Studie 101-08

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Ziel der Studie war die Untersuchung der Wirksamkeit sowie der Sicherheit von Idelalisib in Kombination mit Rituximab (Kohorte 1) oder Idelalisib Monotherapie (Kohorte 2) in der Behandlung von älteren, behandlungsnaiven Patienten mit chronisch-lymphatischer Leukämie (CLL) oder Kleinzelligem Lymphozytischen Lymphom (SLL). Formale Hypothese: Gesamtansprechrate ORR=0,5 vs. ORR=0,7
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Einarmige, multizentrische Phase-2-Studie
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<u>Amendment 1 (16. August 2010):</u> • Sicherheit nicht mehr als primäres Ziel der Studie; Anpassung der Endpunkte • Sekundäre Endpunkte hinzugefügt • Stoppregel für Zwischenanalysen festgelegt • Definition bzgl. der klinischen Responsekriterien hinzugefügt • Methoden zur Datenanalyse ergänzt • Möglichkeit einer Dosissteigerung nach vorheriger Dosisreduktion eingeführt <u>Amendment 2 (20. Oktober 2010):</u> • Aktualisierung der Hypothesen in Bezug auf die Fallzahlberechnung • Details zu Interim-, Sicherheits- und Wirksamkeitsanalysen hinzugefügt <u>Amendment 3 (8. Juli 2013):</u> • Kohorte 2 hinzugefügt, um das Potenzial von Idelalisib Monotherapie zu untersuchen • Update der iNHL-Response-Kriterien für Kohorte 2 auf Basis von Cheson 2007
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien</u>: 1. Histologisch oder zytologisch bestätigte CLL oder SLL. Diagnose sollte anhand der IWCLL-Kriterien erfolgen [57] 2. Alter ≥65 Jahre zu Visite 1 3. CLL: Binet-Stadium C oder Rai-Stadium

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		III oder IV oder aktive Erkrankung definiert durch die Erfüllung mindestens eines der folgenden Kriterien: • Anzeichen eines fortschreitenden Knochenmarksversagens, erkennbar durch das Einsetzen oder die Verschlechterung von Anämie und/oder Thrombopenie. • Massive (d. h. unteres Ende der Milz ≥6 cm unterhalb der Unterkante des Brustkorbs auf der linken Seite), progressive oder symptomatische Splenomegalie • Massive (d. h. längster Durchmesser ≥10 cm), progressive oder symptomatische Lymphadenopathie • Progressive Lymphzytose mit Erhöhung des ALC ≥50% während eines 2-Monatsintervalls oder Verdopplung des ALC innerhalb von <6 Monaten • Autoimmune Anämie und/oder Thrombopenie mit schlechtem Ansprechen auf Kortikosteroide oder andere Standardtherapien • Mindestens eines der folgenden krankheitsbedingten Symptome: – Unbeabsichtigter Gewichtsverlust um ≥10% innerhalb der vorhergegangenen 6 Monate – Erhebliche Erschöpfung – Fieber >100.5°F bzw. 38.0°C für ≥2 Wochen ohne anderweitige Anzeichen für eine Infektion – Auftreten von Nachtschweiß für >1 Monat ohne anderweitige Anzeichen für eine Infektion 4. SLL: aktive Erkrankung so wie oben für CLL beschrieben mit Ausnahme des Lymphozytose-Kriteriums, das für SLL nicht gilt. 5. WHO-Performance-Status ≤2 6. Bei Männern im zeugungsfähigen Alter: Bereitschaft zur Verwendung adäquater Verhütungsmethoden während der gesamten Dauer der Studie 7. Fähigkeit zur schriftlichen Erteilung der informierten Einwilligung

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Ausschlusskriterien: 1. Vorhergegangene Therapie zur Behandlung der CLL oder SLL mit Ausnahme von Kortikosteroiden zur Milderung der Symptome 2. Behandlung mit Kortikosteroiden innerhalb von einer Woche vor Visite 1 3. Kenntnisse über einen aktiven Tumorbefall des zentralen Nervensystems 4. Bestehen einer andauernden, aktiven, schwerwiegenden, systematische Therapie erfordernden Infektion bei Visite 2. Prophylaktische antibiotische oder antivirale Behandlung war erlaubt (Prüfarztentscheidung) 5. Serum-Kreatinin ≥2,0 mg/dL 6. Serum-Bilirubin ≥2 mg/dL bei CLL- oder iNHL-Patienten (außer falls durch Morbus Meulengracht verursacht) und Serum-Transaminase (d. h. Aspartat-Aminotransferase [AST], Alanin-Aminotransferase [ALT]) ≥2 × Obergrenze des Normalbereichs 7. Positiver Test auf HIV-Antikörper 8. Aktive (durch RNS-Test bestätigte) Hepatitis B oder C (serologische Hinweise auf einen Viruskontakt sind kein Ausschlussgrund)
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Durchgeführt an 5 Zentren in den USA
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Studienmedikation: Kohorte 1: Idelalisib oral 150 mg BID täglich für 48 Wochen (12 Zyklen) + Rituximab intravenös 375 mg/m^2 wöchentlich in Zyklus 1 und 2, d. h. acht Dosen Kohorte 2: Idelalisib oral 150 mg BID täglich für 48 Wochen (12 Zyklen) Mögliche Idelalisib-Dosisreduktion auf 100 mg BID (Kohorte 1 und Kohorte 2) oder 75 mg BID (nur Kohorte 1) bei auftretender Toxizität. Behandlungsdauer: 48 Wochen oder bis zum Auftreten von Kriterien für einen vorzeitigen Abbruch (z. B. Progress, Auftreten von Toxizität), danach Teilnahme an der Extensionsstudie 101-99 möglich (nur Patienten aus für Kohorte 1)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primärer Endpunkt • Gesamtansprechrate (ORR) basierend auf den folgenden Erhebungszeitpunkten: o Ende von Zyklus 2, unmittelbar vor Beginn von Woche 9 o Ende von Woche 16, unmittelbar vor Beginn von Woche 17 o Ende von Woche 24, unmittelbar vor Beginn von Woche 25 o Ende von Woche 36, unmittelbar vor Beginn von Woche 37 o Ende von Woche 48 Sekundäre Endpunkte • Sicherheitsprofil (Unerwünschte Ereignisse, Labor, etc.) • Therapietreue / Compliance • Dauer des Ansprechens • Progressionsfreies Überleben (PFS) • Zeit bis zum Ansprechen • Lymphadenopathie-Response-Rate (≥50% Reduktion in der Summe der wechselseitig senkrechten Durchmesser der messbaren Index-Läsionen [SPD] gegenüber Baseline) • Änderung der Summe der wechselseitig senkrechten Durchmesser der messbaren Index-Läsionen (SPD) gegenüber Baseline • Idelalisib Konzentration im Plasma • Pharmakodynamische Marker
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Amendment 1 (16. August 2010): • Festlegung auf ORR als alleinigen primären Endpunkt; Sicherheit nur noch sekundärer Endpunkt • Dauer des Ansprechens und PFS als sekundäre Endpunkte hinzugefügt
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Das Protokoll verweist auf eine Studie, in der die ORR bei CLL- und SLL-Patienten in der ersten Therapielinie unter Rituximab mono 50% betrug. Ein Anstieg der ORR auf 70% wurde für Studie 101-08 als klinisch relevant erachtet. Die Fallzahl wurde berechnet, um

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		einen solchen Unterschied bei einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05 feststellen zu können. Mit einer Fallzahl von 59 Patienten ergab sich bei der Berechnung eine Power von 0,81.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	1. Es war eine Zwischenanalyse zur Auswertung der Sicherheit und der Wirksamkeit geplant – durchzuführen nachdem die ersten 18 Patienten alle die ersten beiden Behandlungszyklen durchlaufen hatten – um zu bestimmen, ob die Studie aufgrund übermäßiger Toxizität oder mangelnder Wirksamkeit abgebrochen werden sollte. Kriterium für einen vorzeitigen Studienabbruch war ≤10 Patienten mit Ansprechen bei der Zwischenanalyse (für Patienten, die zum Zeitpunkt der Zwischenanalyse <6 Zyklen abgeschlossen hatten, galten modifizierte Ansprechkriterien: Für ein Ansprechen genügte es, wenn entweder das Lymphadenopathie-Responsekriterium ODER das B-Lymphozyten-Responsekriterium erfüllt war.) 2. Des Weiteren wurde eine Zwischenanalyse der Patienten in Kohorte 1 durchgeführt, nachdem alle Patienten in Kohorte 1 die Studie beendet hatten. Diese Zwischenanalyse war ursprünglich – d. h. bevor durch ein Amendment 3 Kohorte 2 zum Design hinzugefügt wurde – als finale Analyse geplant und wurde gemäß dem vor Amendment 3 gültigen Protokoll durchgeführt. Diese Analyse kann also als finale Analyse für Kohorte 1 betrachtet werden.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Keine Randomisierung
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Keine Randomisierung
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Keine Randomisierung
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Keine Randomisierung

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Keine Verblindung – offene Studie
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Keine Verblindung – offene Studie
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<u>Analyse der primären Endpunkte:</u> Darstellung des Gesamtansprechens ORR mit 95%-KI. <u>Analyse der sekundären Endpunkte:</u> • Darstellung deskriptiver Statistiken mit 95%-KI • Ereigniszeit-Endpunkte: Kaplan-Meier-Analysen Die Analysepopulation ist die ITT-Population, welche alle Patienten, die ≥1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben, umfasst. Zeitpunkt der finalen Analyse gemäß Protokoll: Wenn alle Patienten 12 Behandlungszyklen durchlaufen haben
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Folgende Subgruppen wurden untersucht: • 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation • NPOTCH1-Mutation • SFB31-Mutation • IGHV-Mutation • 11q-Deletion Zusätzlich bei Sicherheitsendpunkten: • Geschlecht • Alter (<70, ≥70)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,	Kohorte 1: a) eingeschlossen: N=64 b) tatsächlich geplante Intervention erhalten: N=64

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	c) analysiert: N=64 Kohorte 2: d) eingeschlossen: N=41 e) tatsächlich geplante Intervention erhalten: N=41 f) analysiert: N=41
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Kohorte 1: Studie abgebrochen: N=21* • Unerwünschtes Ereignis: N=17 • Rücknahme der Einwilligung: N=1 • Tod: N=3 **Stand: 3. Juli 2013* Kohorte 2: Studie abgebrochen: N=10** • Unerwünschtes Ereignis: N=5 • Rücknahme der Einwilligung: N=4 • Tod: N=1 ***Stand: 22. September 2014*
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Beginn des Screenings: 28. September 2010; Beginn der Behandlung des ersten Patienten: 7. Oktober 2010; Beginn der Behandlung des letzten Patienten in Kohorte 1: 17. April 2012; Ende der Studie: offen
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie 101-08 ist eine laufende Studie. Alle Patienten aus Kohorte 1 haben die Studie bereits beendet; ein Teil dieser Patienten (N=41) wurde jedoch in die Extensionsstudie 101-99 eingeschlossen und wurde mit Idelalisib 150 mg BID weiterbehandelt. Bei der letzten Interimanalyse der Studie 101-99 nahmen an der Studie weiterhin 23 Patienten aus Kohorte 1 der Studie 101-08 teil (Stand: 1. August 2014). 31 Patienten aus Kohorte 2 haben die Studie bisher noch nicht beendet (Stand: 22. September 2015).
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

Abbildung 38: Patientenfluss der Studie 101-08

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 4-173 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie GS-US-312-0116

Studie: GS-US-312-0116

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Protokoll der Studie GS-US-312-0116	CSP GS-US-312-0116
Statistischer Analyseplan der Studie GS-US-312-0116	SAP GS-US-312-0116
Zweiter Zwischenbericht der Studie GS-US-312-0116	2nd Interim CSR GS-US-312-0116
Finaler Studienbericht der Studie GS-US-312-0116	Final CSR GS-US-312-0116

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:

Zentrale Zuteilung zu den Behandlungsgruppen durch ein Web-Dialogsystem (IWRS)

1.
<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Computergenerierte Randomisierungssequenz

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

2.
<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es erfolgte eine zentrale Zuteilung zu nummerierten Flaschen mit der Studienmedikation (Tabletten zur oralen Anwendung). Eine äußerliche Gleichheit von Placebo- und Idelalisib bezüglich Aussehen, Verpackung, Beschriftung und Anwendungshinweisen war gewährleistet. Eine Verblindung der Patienten war somit bis zur Entblindung der Studie einschließlich des letzten verblindeten Datenschnitts sichergestellt.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Eine Verblindung aller behandelnden Personen war bis zur Entblindung der Studie einschließlich des letzten verblindeten Datenschnitts sichergestellt.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Anhaltspunkte, Hinweise oder Belege, dass systematische Verzerrungen die Ergebnisse der Studie verändert haben.

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

Endpunkt: Gesamtüberleben (OS)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

   Eine Verblindung der Endpunkterheber war bis zur Entblindung der Studie einschließlich des letzten verblindeten Datenschnitts sichergestellt.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

   ☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine relevanten Hinweise auf eine Verzerrung festgestellt.

Endpunkt: Gesamtansprechrate (ORR)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

   Die Bewertung dieses Endpunkts erfolgte durch ein verblindetes IRC.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

   ☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine relevanten Hinweise auf eine Verzerrung festgestellt.

Endpunkt: Zeit bis zum Ansprechen (TTR)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Bewertung dieses Endpunkts erfolgte durch ein verblindetes IRC.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

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

Die Auswertung der TTR erfolgte zusätzlich zur Analyse der ORR und ermöglicht eine umfassendere Bewertung des Ansprechens in den beiden Studienarmen. Eingeschlossen in die Analyse wurden nur Patienten, die auch ein Ansprechen zeigten. Hiermit liegt zwar eine Verletzung des ITT-Prinzips vor, jedoch ergäbe sich ein Potential zur Verzerrung nur, wenn der Endpunkt TTR losgelöst von der Ansprecherrate berichtet würde. Daher ist trotz der Verletzung des ITT-Prinzips nicht von einem hohen Verzerrungspotential auszugehen.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine relevanten Hinweise auf eine Verzerrung festgestellt.

Endpunkt: Dauer des Ansprechens (DOR)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Bewertung dieses Endpunkts erfolgte durch ein verblindetes IRC.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

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

Die Auswertung der DOR erfolgte zusätzlich zur Analyse der ORR und ermöglicht eine umfassendere Bewertung des Ansprechens in den beiden Studienarmen. Eingeschlossen in die Analyse wurden nur Patienten, die auch ein Ansprechen zeigten. Hiermit liegt zwar eine Verletzung des ITT-Prinzips vor, jedoch ergäbe sich ein Potential zur Verzerrung nur, wenn der Endpunkt DOR losgelöst von der Ansprecherrate berichtet würde. Daher ist trotz der Verletzung des ITT-Prinzips nicht von einem hohen Verzerrungspotential auszugehen.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine relevanten Hinweise auf eine Verzerrung festgestellt.

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben (PFS)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

   Die Bewertung dieses Endpunkts erfolgte durch ein verblindetes IRC.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

   ☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine relevanten Hinweise auf eine Verzerrung festgestellt.

Endpunkt: Lymph node response rate (LNR)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Bewertung dieses Endpunkts erfolgte durch ein verblindetes IRC.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

In die Analyse eingeschlossen werden konnten nur Patienten mit mindestens einer Baseline-Bewertung und mindestens einer Post-Baseline-Bewertung der SPD. Allerdings ist die Zahl der dadurch verlorengegangenen Patienten –mit 8 Patienten im Verumarm und 9 Patienten im Kontrollarm (beim letzten verblindeten Datenschnitt) – gering. Deshalb wird hierin keine relevante Verletzung des ITT-Prinzips gesehen.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine relevanten Hinweise auf eine Verzerrung festgestellt.

Endpunkt: Lymphadenopathien als stetiges Merkmal (SPD)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Bewertung dieses Endpunkts erfolgte durch ein verblindetes IRC.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

In die Analyse eingeschlossen werden konnten nur Patienten mit mindestens einer Baseline-Bewertung und mindestens einer Post-Baseline-Bewertung der SPD. Allerdings ist die Zahl der dadurch verlorengegangenen Patienten –mit 8 Patienten im Verumarm und 9 Patienten im Kontrollarm (beim letzten verblindeten Datenschnitt) – gering. Deshalb wird hierin keine relevante Verletzung des ITT-Prinzips gesehen.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine relevanten Hinweise auf eine Verzerrung festgestellt.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des FACT-Leu

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Eine Verblindung der Endpunkterheber war bis zur Entblindung der Studie einschließlich des letzten verblindeten Datenschnitts sichergestellt.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Der Nichtberücksichtigungsanteil variierte zwischen den Subskalen mit 35% beim PWB, 39% beim SWB, 29% beim EWB, 20% beim FWB und 8% beim LeuS (jeweils beim letzten verblindeten Datenschnitt). Somit muss zwischen den Subskalen differenziert werden: Für die Subskalen PWB, SWB und EWB ist daher von einer Verletzung des ITT-Prinzips auszugehen, beim FWB und LeuS ist Verletzung des ITT-Prinzips dagegen nur gering.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der Nichtberücksichtigungsanteil variierte zwischen den Subskalen mit 35% beim PWB, 39% beim SWB, 29% beim EWB, 20% beim FWB und 8% beim LeuS. Vor diesem Hintergrund wird das Verzerrungspotential für die Subskalen PWB, SWB und EWB als hoch betrachtet, beim FWB und LeuS dagegen als niedrig.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des EQ-5D

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Eine Verblindung der Endpunkterheber war bis zur Entblindung der Studie einschließlich des letzten verblindeten Datenschnitts sichergestellt.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

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

Bei der Auswertung konnte z. T. ein relevanter Anteil der Patienten nicht berücksichtigt werden.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Auswertung konnte z. T. ein relevanter Anteil der Patienten nicht berücksichtigt werden. Hierin besteht eine Verletzung des ITT-Prinzips. Das Verzerrungspotential für den FACT-Leu in Studie GS-US-312-0116 ist daher als hoch anzunehmen.

Endpunkt: Karnofsky-Performance-Status (KPS)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Eine Verblindung der Endpunkterheber war bis zur Entblindung der Studie einschließlich des letzten verblindeten Datenschnitts sichergestellt.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

In der Analyse des KPS konnten nur Patienten mit ≥1 Baseline-Messung und ≥1 Post-Baseline-Messung ausgewertet werden konnten. Daher liegt der Analyse nicht die vollständige ITT-Population zu Grunde. Allerdings ist die Zahl der dadurch verloren gegangenen Patienten – mit 2 Patienten im Verumarm und 5 Patienten im Kontrollarm (beim letzten verblindeten Datenschnitt) – vernachlässigbar gering. Deshalb wird hierin keine Verletzung des ITT-Prinzips gesehen.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine relevanten Hinweise auf eine Verzerrung festgestellt.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse (gesamt)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Eine Verblindung der Endpunkterheber war bis zur Entblindung der Studie einschließlich des letzten verblindeten Datenschnitts sichergestellt.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

In der Studie GS-US-312-0116 wurde für die Analyse der unerwünschten Ereignisse die Safety-Population (alle Patienten mit ≥1 Dosis der Studienmedikation) herangezogen. Allerdings stimmt die Safety-Population weitgehend mit der ITT-Population überein (bis auf zwei Patienten aus dem Kontrollarm, die randomisiert wurden, aber bereits vor der ersten Behandlung abbrachen). Somit liegt keine Verletzung des ITT-Prinzips vor.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☐ **ja** ☒ **nein**

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

Die den UE zugrunde liegende Beobachtungsdauer unterscheidet sich zwischen den beiden Studienarmen, jedoch war der Unterschied – zumindest beim Datenschnitt der letzten verblindeten Analyse – nicht gravierend, so dass hierin keine relevante Verzerrung gesehen wird.

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine relevanten Hinweise auf eine Verzerrung festgestellt.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse von CTCAE-Grad ≥3

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Eine Verblindung der Endpunkterheber war bis zur Entblindung der Studie einschließlich des letzten verblindeten Datenschnitts sichergestellt.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

In der Studie GS-US-312-0116 wurde für die Analyse der unerwünschten Ereignisse die Safety-Population (alle Patienten mit ≥1 Dosis der Studienmedikation) herangezogen. Allerdings stimmt die Safety-Population weitgehend mit der ITT-Population überein (bis auf zwei Patienten aus dem Kontrollarm, die randomisiert wurden, aber bereits vor der ersten Behandlung abbrachen). Somit liegt keine Verletzung des ITT-Prinzips vor.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☐ **ja** ☒ **nein**

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

Die den UE zugrunde liegende Beobachtungsdauer unterscheidet sich zwischen den beiden Studienarmen, jedoch war der Unterschied – zumindest beim Datenschnitt der letzten verblindeten Analyse – nicht gravierend, so dass hierin keine relevante Verzerrung gesehen wird.

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine relevanten Hinweise auf eine Verzerrung festgestellt.

Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Eine Verblindung der Endpunkterheber war bis zur Entblindung der Studie einschließlich des letzten verblindeten Datenschnitts sichergestellt.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

In der Studie GS-US-312-0116 wurde für die Analyse der unerwünschten Ereignisse die Safety-Population (alle Patienten mit ≥1 Dosis der Studienmedikation) herangezogen. Allerdings stimmt die Safety-Population weitgehend mit der ITT-Population überein (bis auf zwei Patienten aus dem Kontrollarm, die randomisiert wurden, aber bereits vor der ersten Behandlung abbrachen). Somit liegt keine Verletzung des ITT-Prinzips vor.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☐ **ja** ☒ **nein**

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

Die den UE zugrunde liegende Beobachtungsdauer unterscheidet sich zwischen den beiden Studienarmen, jedoch war der Unterschied – zumindest beim Datenschnitt der letzten verblindeten Analyse – nicht gravierend, so dass hierin keine relevante Verzerrung gesehen wird.

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine relevanten Hinweise auf eine Verzerrung festgestellt.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Eine Verblindung der Endpunkterheber war bis zur Entblindung der Studie einschließlich des letzten verblindeten Datenschnitts sichergestellt.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

In der Studie GS-US-312-0116 wurde für die Analyse der unerwünschten Ereignisse die Safety-Population (alle Patienten mit ≥1 Dosis der Studienmedikation) herangezogen. Allerdings stimmt die Safety-Population weitgehend mit der ITT-Population überein (bis auf zwei Patienten aus dem Kontrollarm, die randomisiert wurden, aber bereits vor der ersten Behandlung abbrachen). Somit liegt keine Verletzung des ITT-Prinzips vor.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☐ **ja** ☒ **nein**

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

Die den UE zugrunde liegende Beobachtungsdauer unterscheidet sich zwischen den beiden Studienarmen, jedoch war der Unterschied – zumindest beim Datenschnitt der letzten verblindeten Analyse – nicht gravierend, so dass hierin keine relevante Verzerrung gesehen wird.

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine relevanten Hinweise auf eine Verzerrung festgestellt.

Endpunkt: Erhöhte Transaminasen

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Eine Verblindung der Endpunkterheber war bis zur Entblindung der Studie einschließlich des letzten verblindeten Datenschnitts sichergestellt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

In der Studie GS-US-312-0116 wurde für die Analyse der unerwünschten Ereignisse die Safety-Population (alle Patienten mit ≥1 Dosis der Studienmedikation) herangezogen. Allerdings stimmt die Safety-Population weitgehend mit der ITT-Population überein (bis auf zwei Patienten aus dem Kontrollarm, die randomisiert wurden, aber bereits vor der ersten Behandlung abbrachen). Somit liegt keine Verletzung des ITT-Prinzips vor.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

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

Die den UE zugrunde liegende Beobachtungsdauer unterscheidet sich zwischen den beiden Studienarmen, jedoch war der Unterschied – zumindest beim Datenschnitt der letzten verblindeten Analyse – nicht gravierend, so dass hierin keine relevante Verzerrung gesehen wird.

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine relevanten Hinweise auf eine Verzerrung festgestellt.

Endpunkt: Diarrhöen

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Eine Verblindung der Endpunkterheber war bis zur Entblindung der Studie einschließlich des letzten verblindeten Datenschnitts sichergestellt.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

In der Studie GS-US-312-0116 wurde für die Analyse der unerwünschten Ereignisse die Safety-Population (alle Patienten mit ≥1 Dosis der Studienmedikation) herangezogen. Allerdings stimmt die Safety-Population weitgehend mit der ITT-Population überein (bis auf zwei Patienten aus dem Kontrollarm, die randomisiert wurden, aber bereits vor der ersten Behandlung abbrachen). Somit liegt keine Verletzung des ITT-Prinzips vor.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☐ **ja** ☒ **nein**

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

Die den UE zugrunde liegende Beobachtungsdauer unterscheidet sich zwischen den beiden Studienarmen, jedoch war der Unterschied – zumindest beim Datenschnitt der letzten verblindeten Analyse – nicht gravierend, so dass hierin keine relevante Verzerrung gesehen wird.

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine relevanten Hinweise auf eine Verzerrung festgestellt.

Endpunkt: Exantheme

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Eine Verblindung der Endpunkterheber war bis zur Entblindung der Studie einschließlich des letzten verblindeten Datenschnitts sichergestellt.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

In der Studie GS-US-312-0116 wurde für die Analyse der unerwünschten Ereignisse die Safety-Population (alle Patienten mit ≥1 Dosis der Studienmedikation) herangezogen. Allerdings stimmt die Safety-Population weitgehend mit der ITT-Population überein (bis auf zwei Patienten aus dem Kontrollarm, die randomisiert wurden, aber bereits vor der ersten Behandlung abbrachen). Somit liegt keine Verletzung des ITT-Prinzips vor.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☐ **ja** ☒ **nein**

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

Die den UE zugrunde liegende Beobachtungsdauer unterscheidet sich zwischen den beiden Studienarmen, jedoch war der Unterschied – zumindest beim Datenschnitt der letzten verblindeten Analyse – nicht gravierend, so dass hierin keine relevante Verzerrung gesehen wird.

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine relevanten Hinweise auf eine Verzerrung festgestellt.

Endpunkt: Infektionen und parasitäre Erkrankungen

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Eine Verblindung der Endpunkterheber war bis zur Entblindung der Studie einschließlich des letzten verblindeten Datenschnitts sichergestellt.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

In der Studie GS-US-312-0116 wurde für die Analyse der unerwünschten Ereignisse die Safety-Population (alle Patienten mit ≥1 Dosis der Studienmedikation) herangezogen. Allerdings stimmt die Safety-Population weitgehend mit der ITT-Population überein (bis auf zwei Patienten aus dem Kontrollarm, die randomisiert wurden, aber bereits vor der ersten Behandlung abbrachen). Somit liegt keine Verletzung des ITT-Prinzips vor.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☐ **ja** ☒ **nein**

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

Die den UE zugrunde liegende Beobachtungsdauer unterscheidet sich zwischen den beiden Studienarmen, jedoch war der Unterschied – zumindest beim Datenschnitt der letzten verblindeten Analyse – nicht gravierend, so dass hierin keine relevante Verzerrung gesehen wird.

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine relevanten Hinweise auf eine Verzerrung festgestellt.

Endpunkt: Schwerwiegende Infektionen und parasitäre Erkrankungen

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Eine Verblindung der Endpunkterheber war bis zur Entblindung der Studie einschließlich des letzten verblindeten Datenschnitts sichergestellt.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

In der Studie GS-US-312-0116 wurde für die Analyse der unerwünschten Ereignisse die Safety-Population (alle Patienten mit ≥1 Dosis der Studienmedikation) herangezogen. Allerdings stimmt die Safety-Population weitgehend mit der ITT-Population überein (bis auf zwei Patienten aus dem Kontrollarm, die randomisiert wurden, aber bereits vor der ersten Behandlung abbrachen). Somit liegt keine Verletzung des ITT-Prinzips vor.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☐ **ja** ☒ **nein**

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

Die den UE zugrunde liegende Beobachtungsdauer unterscheidet sich zwischen den beiden Studienarmen, jedoch war der Unterschied – zumindest beim Datenschnitt der letzten verblindeten Analyse – nicht gravierend, so dass hierin keine relevante Verzerrung gesehen wird.

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine relevanten Hinweise auf eine Verzerrung festgestellt.

Endpunkt: Pneumonitis

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Eine Verblindung der Endpunkterheber war bis zur Entblindung der Studie einschließlich des letzten verblindeten Datenschnitts sichergestellt.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

In der Studie GS-US-312-0116 wurde für die Analyse der unerwünschten Ereignisse die Safety-Population (alle Patienten mit ≥1 Dosis der Studienmedikation) herangezogen. Allerdings stimmt die Safety-Population weitgehend mit der ITT-Population überein (bis auf zwei Patienten aus dem Kontrollarm, die randomisiert wurden, aber bereits vor der ersten Behandlung abbrachen). Somit liegt keine Verletzung des ITT-Prinzips vor.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☐ **ja** ☒ **nein**

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

Die den UE zugrunde liegende Beobachtungsdauer unterscheidet sich zwischen den beiden Studienarmen, jedoch war der Unterschied – zumindest beim Datenschnitt der letzten verblindeten Analyse – nicht gravierend, so dass hierin keine relevante Verzerrung gesehen wird.

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine relevanten Hinweise auf eine Verzerrung festgestellt.

Tabelle 4-174 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie GS-US-312-0117

Studie: GS-US-312-0117

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Protokoll der Studie GS-US-312-0117	CSP GS-US-312-0117
Statistischer Analyseplan der Studie GS-US-312-0117	SAP GS-US-312-0117
Zwischenbericht der Studie GS-US-312-0117 (vom 29. Januar 2016)	Interim CSR GS-US-312-0117

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:

In Studie GS-US-312-0117 wurde die Randomisierung aus Studie GS-US-312-0116 weitergeführt. Gleichwohl ist anzumerken, dass für die Studie keine eigene Randomisierung durchgeführt wurde und dass die in Studie GS-US-312-0117 eingeschlossenen Patienten nur einen Teil der ursprünglich in GS-US-312-0116 randomisierten Patienten umfassen.

1.

<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung in Studie GS-US-312-0117 folgte der Randomisierung aus Studie GS-US-312-0116, welche auf einer computergenerierten Randomisierungssequenz basierte.

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

2.

<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Gruppenzuteilung in Studie GS-US-312-0117 basierte auf der Gruppenzuteilung in Studie GS-US-312-0116. Eine Verdeckung dieser Zuteilung war während der doppelt-verblindeten Phase der Studie gewährleistet.

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Gruppenzuteilung in Studie GS-US-312-0117 beruhte auf der Behandlung der Patienten in Studie GS-US-312-0116.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Eine Verblindung der Patienten wurde nur bis zur Entblindung der Studie sichergestellt.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Eine Verblindung der Behandelnden Personen wurde nur bis zur Entblindung der Studie sichergestellt.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☐ **ja** ☒ **nein**

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

In Studie GS-US-312-0117 erhalten alle Patienten eine Therapie mit Idelalisib. Die Studie kann daher nicht mehr herangezogen werden, um der ursprünglichen Fragestellung der Vorgängerstudie GS-US-312-0116 (im Sinne eines Vergleichs zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der Kontrolltherapie) beizukommen.

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

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie wird nur unterstützend, zusätzlich zu den Analysen der GS-US-312-0116, dargestellt. Vor diesem Hintergrund wird von einer Bewertung des Verzerrungspotentials der Ergebnisse auf Studienebene abgesehen.

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

Endpunkt: Gesamtüberleben (OS)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Endpunkterheber waren nur bis zur Entblindung der Studie verblindet.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Analyse erfolgte auf Basis aller Patienten, die in der Vorgängerstudie GS-US-312-0116 randomisiert worden waren (ITT-Population).

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Gesamtansprechrate (ORR)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Dieser Endpunkt wurde durch ein verblindetes IRC bewertet.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Analyse erfolgte auf Basis aller Patienten, die in Studie GS-US-312-0116 oder GS-US-312-0117 mindestens eine Dosis Idelalisib erhalten hatten.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☐ **ja** ☒ **nein**

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

Für die Patienten aus dem Verumarm der Studie GS-US-312-0116 wurden ihre Ausgangswerte in Studie GS-US-312-0116 als Baseline herangezogen; für die Patienten aus dem Kontrollarm der Studie GS-US-312-0116 wurden ihre Ausgangswerte in GS-US-312-0117 als Baseline herangezogen.

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

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Zeit bis zum Ansprechen (TTR)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Dieser Endpunkt wurde durch ein verblindetes IRC bewertet.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Analyse erfolgte auf Basis aller Patienten, die in Studie GS-US-312-0116 oder GS-US-312-0117 mindestens eine Dosis Idelalisib erhalten hatten. Dabei wurden jedoch nur Patienten berücksichtigt, die auch ein Ansprechen zeigten.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☐ **ja** ☒ **nein**

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

Für die Patienten aus dem Verumarm der Studie GS-US-312-0116 wurden ihre Ausgangswerte in Studie GS-US-312-0116 als Baseline herangezogen; für die Patienten aus dem Kontrollarm der Studie GS-US-312-0116 wurden ihre Ausgangswerte in GS-US-312-0117 als Baseline herangezogen.

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

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Dauer des Ansprechens (DOR)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Dieser Endpunkt wurde durch ein verblindetes IRC bewertet.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Analyse erfolgte auf Basis aller Patienten, die in Studie GS-US-312-0116 oder GS-US-312-0117 mindestens eine Dosis Idelalisib erhalten hatten. Dabei wurden jedoch nur Patienten berücksichtigt, die auch ein Ansprechen zeigten.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☐ **ja** ☒ **nein**

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

Für die Patienten aus dem Verumarm der Studie GS-US-312-0116 wurden ihre Ausgangswerte in Studie GS-US-312-0116 als Baseline herangezogen; für die Patienten aus dem Kontrollarm der Studie GS-US-312-0116 wurden ihre Ausgangswerte in GS-US-312-0117 als Baseline herangezogen.

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

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben (PFS)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Dieser Endpunkt wurde durch ein verblindetes IRC bewertet.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Analyse erfolgte auf Basis aller Patienten, die in Studie GS-US-312-0116 oder GS-US-312-0117 mindestens eine Dosis Idelalisib erhalten hatten.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☐ **ja** ☒ **nein**

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

Für die Patienten aus dem Verumarm der Studie GS-US-312-0116 wurden ihre Ausgangswerte in Studie GS-US-312-0116 als Baseline herangezogen; für die Patienten aus dem Kontrollarm der Studie GS-US-312-0116 wurden ihre Ausgangswerte in GS-US-312-0117 als Baseline herangezogen.

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

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Lymph node response rate (LNR)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Dieser Endpunkt wurde durch ein verblindetes IRC bewertet.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Analyse erfolgte auf Basis aller Patienten, die in Studie GS-US-312-0116 oder GS-US-312-0117 mindestens eine Dosis Idelalisib erhalten hatten. Dabei wurden jedoch nur Patienten mit mindestens einer Baseline-Bewertung und mindestens einer Post-Baseline-Bewertung der SPD berücksichtigt.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☐ **ja** ☒ **nein**

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

Für die Patienten aus dem Verumarm der Studie GS-US-312-0116 wurden ihre Ausgangswerte in Studie GS-US-312-0116 als Baseline herangezogen; für die Patienten aus dem Kontrollarm der Studie GS-US-312-0116 wurden ihre Ausgangswerte in GS-US-312-0117 als Baseline herangezogen.

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

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Lymphadenopathien als stetiges Merkmal (SPD)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Dieser Endpunkt wurde durch ein verblindetes IRC bewertet.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Analyse erfolgte auf Basis aller Patienten, die in Studie GS-US-312-0116 oder GS-US-312-0117 mindestens eine Dosis Idelalisib erhalten hatten. Dabei wurden jedoch nur Patienten mit mindestens einer Baseline-Bewertung und mindestens einer Post-Baseline-Bewertung der SPD berücksichtigt.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☐ **ja** ☒ **nein**

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

Für die Patienten aus dem Verumarm der Studie GS-US-312-0116 wurden ihre Ausgangswerte in Studie GS-US-312-0116 als Baseline herangezogen; für die Patienten aus dem Kontrollarm der Studie GS-US-312-0116 wurden ihre Ausgangswerte in GS-US-312-0117 als Baseline herangezogen.

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

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Karnofsky-Performance-Status (KPS)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Endpunkterheber waren nur bis zur Entblindung der Studie verblindet.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Analyse erfolgte auf Basis aller Patienten, die in Studie GS-US-312-0116 oder GS-US-312-0117 mindestens eine Dosis Idelalisib erhalten hatten.
Dabei wurden jedoch nur Patienten mit ≥1 Baseline-Bewertung und ≥1 Post-Baseline-Bewertung des KPS berücksichtigt.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☐ **ja** ☒ **nein**

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

Für die Patienten aus dem Verumarm der Studie GS-US-312-0116 wurden ihre Ausgangswerte in Studie GS-US-312-0116 als Baseline herangezogen; für die Patienten aus dem Kontrollarm der Studie GS-US-312-0116 wurden ihre Ausgangswerte in GS-US-312-0117 als Baseline herangezogen.

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

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse (gesamt)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Endpunkterheber waren nur bis zur Entblindung der Studie verblindet.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Analyse erfolgte auf Basis aller Patienten, die in Studie GS-US-312-0116 oder GS-US-312-0117 mindestens eine Dosis Idelalisib erhalten hatten.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☐ **ja** ☒ **nein**

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

Unerwünschte Ereignisse wurden bei Patienten aus dem Verumarm ab der ersten Dosis Idelalisib in Studie GS-US-312-0116 berücksichtigt, bei Patienten aus dem Kontrollarm ab der ersten Dosis Idelalisib in Studie GS-US-312-0117.

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

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse von CTCAE-Grad ≥3

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Endpunkterheber waren nur bis zur Entblindung der Studie verblindet.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Analyse erfolgte auf Basis aller Patienten, die in Studie GS-US-312-0116 oder GS-US-312-0117 mindestens eine Dosis Idelalisib erhalten hatten.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☐ **ja** ☒ **nein**

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

Unerwünschte Ereignisse wurden bei Patienten aus dem Verumarm ab der ersten Dosis Idelalisib in Studie GS-US-312-0116 berücksichtigt, bei Patienten aus dem Kontrollarm ab der ersten Dosis Idelalisib in Studie GS-US-312-0117.

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

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Endpunkterheber waren nur bis zur Entblindung der Studie verblindet.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Analyse erfolgte auf Basis aller Patienten, die in Studie GS-US-312-0116 oder GS-US-312-0117 mindestens eine Dosis Idelalisib erhalten hatten.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☐ **ja** ☒ **nein**

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

Unerwünschte Ereignisse wurden bei Patienten aus dem Verumarm ab der ersten Dosis Idelalisib in Studie GS-US-312-0116 berücksichtigt, bei Patienten aus dem Kontrollarm ab der ersten Dosis Idelalisib in Studie GS-US-312-0117.

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

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Endpunkterheber waren nur bis zur Entblindung der Studie verblindet.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Analyse erfolgte auf Basis aller Patienten, die in Studie GS-US-312-0116 oder GS-US-312-0117 mindestens eine Dosis Idelalisib erhalten hatten.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☐ **ja** ☒ **nein**

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

Unerwünschte Ereignisse wurden bei Patienten aus dem Verumarm ab der ersten Dosis Idelalisib in Studie GS-US-312-0116 berücksichtigt, bei Patienten aus dem Kontrollarm ab der ersten Dosis Idelalisib in Studie GS-US-312-0117.

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

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Erhöhte Transaminasen

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Endpunkterheber waren nur bis zur Entblindung der Studie verblindet.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Analyse erfolgte auf Basis aller Patienten, die in Studie GS-US-312-0116 oder GS-US-312-0117 mindestens eine Dosis Idelalisib erhalten hatten.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☐ **ja** ☒ **nein**

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

Unerwünschte Ereignisse wurden bei Patienten aus dem Verumarm ab der ersten Dosis Idelalisib in Studie GS-US-312-0116 berücksichtigt, bei Patienten aus dem Kontrollarm ab der ersten Dosis Idelalisib in Studie GS-US-312-0117.

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

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Diarrhöen

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Endpunkterheber waren nur bis zur Entblindung der Studie verblindet.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Analyse erfolgte auf Basis aller Patienten, die in Studie GS-US-312-0116 oder GS-US-312-0117 mindestens eine Dosis Idelalisib erhalten hatten.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☐ **ja** ☒ **nein**

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

Unerwünschte Ereignisse wurden bei Patienten aus dem Verumarm ab der ersten Dosis Idelalisib in Studie GS-US-312-0116 berücksichtigt, bei Patienten aus dem Kontrollarm ab der ersten Dosis Idelalisib in Studie GS-US-312-0117.

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

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Exantheme

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Endpunkterheber waren nur bis zur Entblindung der Studie verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Analyse erfolgte auf Basis aller Patienten, die in Studie GS-US-312-0116 oder GS-US-312-0117 mindestens eine Dosis Idelalisib erhalten hatten.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

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

Unerwünschte Ereignisse wurden bei Patienten aus dem Verumarm ab der ersten Dosis Idelalisib in Studie GS-US-312-0116 berücksichtigt, bei Patienten aus dem Kontrollarm ab der ersten Dosis Idelalisib in Studie GS-US-312-0117.

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

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Infektionen und parasitäre Erkrankungen

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Endpunkterheber waren nur bis zur Entblindung der Studie verblindet.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Analyse erfolgte auf Basis aller Patienten, die in Studie GS-US-312-0116 oder GS-US-312-0117 mindestens eine Dosis Idelalisib erhalten hatten.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☐ **ja** ☒ **nein**

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

Unerwünschte Ereignisse wurden bei Patienten aus dem Verumarm ab der ersten Dosis Idelalisib in Studie GS-US-312-0116 berücksichtigt, bei Patienten aus dem Kontrollarm ab der ersten Dosis Idelalisib in Studie GS-US-312-0117.

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

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Schwerwiegende Infektionen und parasitäre Erkrankungen

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Endpunkterheber waren nur bis zur Entblindung der Studie verblindet.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Analyse erfolgte auf Basis aller Patienten, die in Studie GS-US-312-0116 oder GS-US-312-0117 mindestens eine Dosis Idelalisib erhalten hatten.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☐ **ja** ☒ **nein**

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

Unerwünschte Ereignisse wurden bei Patienten aus dem Verumarm ab der ersten Dosis Idelalisib in Studie GS-US-312-0116 berücksichtigt, bei Patienten aus dem Kontrollarm ab der ersten Dosis Idelalisib in Studie GS-US-312-0117.

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

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Pneumonitis

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Endpunkterheber waren nur bis zur Entblindung der Studie verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Analyse erfolgte auf Basis aller Patienten, die in Studie GS-US-312-0116 oder GS-US-312-0117 mindestens eine Dosis Idelalisib erhalten hatten.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

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

Unerwünschte Ereignisse wurden bei Patienten aus dem Verumarm ab der ersten Dosis Idelalisib in Studie GS-US-312-0116 berücksichtigt, bei Patienten aus dem Kontrollarm ab der ersten Dosis Idelalisib in Studie GS-US-312-0117.

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

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Tabelle 4-175 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie GS-US-312-0119

Studie: GS-US-312-0119

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Protokoll der Studie GS-US-312-0119	CSP GS-US-312-0119
Statistischer Analyseplan der Studie GS-US-312-0119	SAP GS-US-312-0119
Zwischenbericht der Studie GS-US-312-0119 (vom 21. April 2015)	Interim CSR GS-US-312-0119

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:

Zentrale Zuteilung zu den Behandlungsgruppen durch ein Web-Dialogsystem (IWRS)

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:

2.
für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

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

Es handelt sich um eine offene Studie ohne Verblindung.

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie ohne Verblindung.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie ohne Verblindung.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Anhaltspunkte, Hinweise oder Belege, dass systematische Verzerrungen die Ergebnisse der Studie verändert haben.

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

Endpunkt: Gesamtüberleben (OS)

5. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Trotz fehlender Verblindung ist beim OS nicht von einer Verzerrung der Ergebnisse auszugehen. Das Gesamtüberleben zählt aufgrund seiner eindeutigen und klaren Bestimmbarkeit zu den sogenannten „harten“ klinischen Endpunkten, da es verlässlich und unabhängig von subjektiven Einschätzungen durch Patienten oder andere Befunder erhoben werden kann.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

8. 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:

Es wurden keine relevanten Hinweise auf eine Verzerrung festgestellt.

Endpunkt: Gesamtansprechrate (ORR)

5. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Dieser Endpunkt wurde durch ein verblindetes IRC bewertet.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

8. 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:

Es wurden keine relevanten Hinweise auf eine Verzerrung festgestellt.

Endpunkt: Zeit bis zum Ansprechen (TTR)

5. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Dieser Endpunkt wurde durch ein verblindetes IRC bewertet.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

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

Die Auswertung der TTR erfolgte zusätzlich zur Analyse der ORR und ermöglicht eine umfassendere Bewertung des Ansprechens in den beiden Studienarmen. Eingeschlossen in die Analyse wurden nur Patienten, die auch ein Ansprechen zeigten. Hiermit liegt zwar eine Verletzung des ITT-Prinzips vor, jedoch ergäbe sich ein Potential zur Verzerrung nur, wenn der Endpunkt TTR losgelöst von der Ansprecherrate berichtet würde. Daher ist trotz der Verletzung des ITT-Prinzips nicht von einem hohen Verzerrungspotential auszugehen.

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

8. 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:

Es wurden keine relevanten Hinweise auf eine Verzerrung festgestellt.

Endpunkt: Dauer des Ansprechens (DOR)

5. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Dieser Endpunkt wurde durch ein verblindetes IRC bewertet.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

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

Die Auswertung der DOR erfolgte zusätzlich zur Analyse der ORR und ermöglicht eine umfassendere Bewertung des Ansprechens in den beiden Studienarmen. Eingeschlossen in die Analyse wurden nur Patienten, die auch ein Ansprechen zeigten. Hiermit liegt zwar eine Verletzung des ITT-Prinzips vor, jedoch ergäbe sich ein Potential zur Verzerrung nur, wenn der Endpunkt DOR losgelöst von der Ansprecherrate berichtet würde. Daher ist trotz der Verletzung des ITT-Prinzips nicht von einem hohen Verzerrungspotential auszugehen.

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

8. 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:

Es wurden keine relevanten Hinweise auf eine Verzerrung festgestellt.

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben (PFS)

5. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Dieser Endpunkt wurde durch ein verblindetes IRC bewertet.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

8. 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:

Es wurden keine relevanten Hinweise auf eine Verzerrung festgestellt.

Endpunkt: Lymph node response rate (LNR)

5. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Dieser Endpunkt wurde durch ein verblindetes IRC bewertet.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

In die Analyse eingeschlossen werden konnten nur Patienten mit mindestens einer Baseline-Bewertung und mindestens einer Post-Baseline-Bewertung der SPD. Allerdings ist die Zahl der dadurch verlorengegangenen Patienten gering (für die Chemotherapie-geeignete Teilpopulation der Studie: im Verumarm 3 Patienten, im Kontrollarm 1 Patient). Deshalb wird hierin keine relevante Verletzung des ITT-Prinzips gesehen.

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

8. 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:

Es wurden keine relevanten Hinweise auf eine Verzerrung festgestellt.

Endpunkt: Lymphadenopathien als stetiges Merkmal (SPD)

5. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Dieser Endpunkt wurde durch ein verblindetes IRC bewertet.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

In die Analyse eingeschlossen werden konnten nur Patienten mit mindestens einer Baseline-Bewertung und mindestens einer Post-Baseline-Bewertung der SPD. Allerdings ist die Zahl der dadurch verlorengegangenen Patienten gering (für die Chemotherapie-geeignete Teilpopulation der Studie: im Verumarm 3 Patienten, im Kontrollarm 1 Patient). Deshalb wird hierin keine relevante Verletzung des ITT-Prinzips gesehen.

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

8. 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:

Es wurden keine relevanten Hinweise auf eine Verzerrung festgestellt.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des FACT-Leu

5. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Es handelt sich um eine offene Studie ohne Verblindung.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

8. 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:

Da keine Verblindung der Patienten vorlag, kann eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des EQ-5D

5. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Es handelt sich um eine offene Studie ohne Verblindung.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

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

Bei der Auswertung konnte z. T. ein relevanter Anteil der Patienten nicht berücksichtigt werden.

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

8. 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:

Da keine Verblindung der Patienten vorlag und aufgrund des hohen Nichtberücksichtigungsanteils, kann eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden.

Endpunkt: Karnofsky-Performance-Status (KPS)

5. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Es handelt sich um eine offene Studie ohne Verblindung.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

In der Analyse des KPS konnten nur Patienten mit ≥1 Baseline-Messung und ≥1 Post-Baseline-Messung ausgewertet werden konnten. Entsprechende Messungen lagen jedoch für alle Patienten in der Chemotherapie-geeigneten Teilpopulation der Studie vor.

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

8. 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:

Aufgrund des offenen Designs waren die Bewerter des Endpunkts KPS nicht verblindet. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass es hierdurch zu einer verzerrten Bewertung kam.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse (gesamt)

5. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Es handelt sich um eine offene Studie ohne Verblindung.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

In der Studie GS-US-312-0119 wurde für die Analyse der unerwünschten Ereignisse die Safety-Population (alle Patienten mit ≥1 Dosis der Studienmedikation) herangezogen. Allerdings stimmt die Safety-Population mit der ITT-Population überein. Somit liegt keine Verletzung des ITT-Prinzips vor.

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

8. 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:

Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die mangelnde Verblindung der Prüfärzte und der Patienten zu Verzerrungen beim Berichten der unerwünschten Ereignisse geführt hat.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse von CTCAE-Grad ≥3

5. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Es handelt sich um eine offene Studie ohne Verblindung.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

In der Studie GS-US-312-0119 wurde für die Analyse der unerwünschten Ereignisse die Safety-Population (alle Patienten mit ≥1 Dosis der Studienmedikation) herangezogen. Allerdings stimmt die Safety-Population mit der ITT-Population überein. Somit liegt keine Verletzung des ITT-Prinzips vor.

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

8. 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:

Da der Endpunkt ausschließlich unerwünschte Ereignisse von CTCAE-Grad ≥3 umfasst (d. h. UE von mindestens schwerer Intensität), wird nicht von einer relevanten Verzerrung durch die fehlende Verblindung ausgegangen. Unerwünschte Ereignisse dieses Schweregrads sind objektiv erfassbar; ihre Definition erfolgt anhand von festgelegten Kriterien.

Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

5. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Es handelt sich um eine offene Studie ohne Verblindung.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

In der Studie GS-US-312-0119 wurde für die Analyse der unerwünschten Ereignisse die Safety-Population (alle Patienten mit ≥1 Dosis der Studienmedikation) herangezogen. Allerdings stimmt die Safety-Population mit der ITT-Population überein. Somit liegt keine Verletzung des ITT-Prinzips vor.

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

8. 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:

Da der Endpunkt ausschließlich schwerwiegende unerwünschte Ereignisse umfasst, wird nicht von einer relevanten Verzerrung durch die fehlende Verblindung ausgegangen. Aufgrund der klaren Kriterien für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse sind diese objektiv erfassbar.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten

5. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Es handelt sich um eine offene Studie ohne Verblindung.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

In der Studie GS-US-312-0119 wurde für die Analyse der unerwünschten Ereignisse die Safety-Population (alle Patienten mit ≥1 Dosis der Studienmedikation) herangezogen. Allerdings stimmt die Safety-Population mit der ITT-Population überein. Somit liegt keine Verletzung des ITT-Prinzips vor.

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

8. 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:

Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die mangelnde Verblindung der Prüfärzte und der Patienten zu Verzerrungen beim Berichten der unerwünschten Ereignisse geführt hat.

Endpunkt: Erhöhte Transaminasen

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Es handelt sich um eine offene Studie ohne Verblindung.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

In der Studie GS-US-312-0119 wurde für die Analyse der unerwünschten Ereignisse die Safety-Population (alle Patienten mit ≥1 Dosis der Studienmedikation) herangezogen. Allerdings stimmt die Safety-Population mit der ITT-Population überein. Somit liegt keine Verletzung des ITT-Prinzips vor.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die mangelnde Verblindung der Prüfärzte und der Patienten zu Verzerrungen beim Berichten der unerwünschten Ereignisse geführt hat.

Endpunkt: Diarrhöen

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Es handelt sich um eine offene Studie ohne Verblindung.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

In der Studie GS-US-312-0119 wurde für die Analyse der unerwünschten Ereignisse die Safety-Population (alle Patienten mit ≥1 Dosis der Studienmedikation) herangezogen. Allerdings stimmt die Safety-Population mit der ITT-Population überein. Somit liegt keine Verletzung des ITT-Prinzips vor.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die mangelnde Verblindung der Prüfärzte und der Patienten zu Verzerrungen beim Berichten der unerwünschten Ereignisse geführt hat.

Endpunkt: Exantheme

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Es handelt sich um eine offene Studie ohne Verblindung.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

In der Studie GS-US-312-0119 wurde für die Analyse der unerwünschten Ereignisse die Safety-Population (alle Patienten mit ≥1 Dosis der Studienmedikation) herangezogen. Allerdings stimmt die Safety-Population mit der ITT-Population überein. Somit liegt keine Verletzung des ITT-Prinzips vor.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die mangelnde Verblindung der Prüfärzte und der Patienten zu Verzerrungen beim Berichten der unerwünschten Ereignisse geführt hat.

Endpunkt: Infektionen und parasitäre Erkrankungen

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Es handelt sich um eine offene Studie ohne Verblindung.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

In der Studie GS-US-312-0119 wurde für die Analyse der unerwünschten Ereignisse die Safety-Population (alle Patienten mit ≥1 Dosis der Studienmedikation) herangezogen. Allerdings stimmt die Safety-Population mit der ITT-Population überein. Somit liegt keine Verletzung des ITT-Prinzips vor.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die mangelnde Verblindung der Prüfärzte und der Patienten zu Verzerrungen beim Berichten der unerwünschten Ereignisse geführt hat.

Endpunkt: Schwerwiegende Infektionen und parasitäre Erkrankungen

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Es handelt sich um eine offene Studie ohne Verblindung.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

In der Studie GS-US-312-0119 wurde für die Analyse der unerwünschten Ereignisse die Safety-Population (alle Patienten mit ≥1 Dosis der Studienmedikation) herangezogen. Allerdings stimmt die Safety-Population mit der ITT-Population überein. Somit liegt keine Verletzung des ITT-Prinzips vor.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Da der Endpunkt ausschließlich schwerwiegende unerwünschte Ereignisse umfasst, wird nicht von einer relevanten Verzerrung durch die fehlende Verblindung ausgegangen. Aufgrund der klaren Kriterien für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse sind diese objektiv erfassbar.

Endpunkt: Pneumonitis

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Es handelt sich um eine offene Studie ohne Verblindung.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

In der Studie GS-US-312-0119 wurde für die Analyse der unerwünschten Ereignisse die Safety-Population (alle Patienten mit ≥1 Dosis der Studienmedikation) herangezogen. Allerdings stimmt die Safety-Population mit der ITT-Population überein. Somit liegt keine Verletzung des ITT-Prinzips vor.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die mangelnde Verblindung der Prüfärzte und der Patienten zu Verzerrungen beim Berichten der unerwünschten Ereignisse geführt hat.

Tabelle 4-176 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 101-08

Studie: Studie 101-08

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Protokoll der Studie 101-08	CSP 101-08
Statistischer Analyseplan der Studie 101-08	SAP 101-08
Zwischenbericht der Studie 101-08 (vom 19. Juli 2013)	Interim CSR 101-08
Zwischenbericht der Extensionsstudie 101-99 (vom 9. Februar 2015)	Interim CSR 101-99

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:

Keine Randomisierung – einarmige Studie/keine Kontrollgruppe

1.

<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend – einarmige Studie/keine Kontrollgruppe

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Nicht zutreffend – einarmige Studie/keine Kontrollgruppe

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Einarmige Studie/keine Kontrollgruppe

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Einarmige Studie/keine Kontrollgruppe

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

Endpunkt: Gesamtüberleben (OS)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

   Offene Studie

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

   ☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Gesamt-Ansprecherrate (ORR)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

   Offene Studie

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

   ☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Zeit bis zum Ansprechen (TTR)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Offene Studie

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Auswertung der TTR erfolgte zusätzlich zur Analyse der ORR und ermöglicht eine umfassendere Bewertung des Ansprechens in den beiden Studienarmen. Eingeschlossen in die Analyse wurden nur Patienten, die auch ein Ansprechen zeigten. Da jedoch alle 9 Hochrisiko-Patienten, die im Dossier dargestellt werden, ein Ansprechen zeigten, liegt keine Verletzung des ITT-Prinzips vor.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Dauer des Ansprechens (DOR)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Offene Studie

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Auswertung der DOR erfolgte zusätzlich zur Analyse der ORR und ermöglicht eine umfassendere Bewertung des Ansprechens in den beiden Studienarmen. Eingeschlossen in die Analyse wurden nur Patienten, die auch ein Ansprechen zeigten. Da jedoch alle 9 Hochrisiko-Patienten, die im Dossier dargestellt werden, ein Ansprechen zeigten, liegt keine Verletzung des ITT-Prinzips vor.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben (PFS)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

   Offene Studie

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

   ☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Lymph node response rate (LNR)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

   Offene Studie

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

   ☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Lymphadenopathien und extranodale Lymphome als stetiges Merkmal (SPD)

5. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Offene Studie

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

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

Es konnten nur Patienten mit ≥1 Baseline-SPD-Messung und ≥1 Post-Baseline-SPD-Messung berücksichtigt (5 von 9 der im Dossier dargestellten Hochrisiko-Patienten).

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

8. 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: B-Symptome

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Offene Studie

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

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

Es konnten nur Patienten mit einer Messung der B-Symptome zu Baseline berücksichtigt werden (3 von 9 der im Dossier dargestellten Hochrisiko-Patienten).

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse (UE)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

   Offene Studie

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

   ☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

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

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

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

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

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

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

☐ **nein**: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja**: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

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

☐ **nein**: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

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

☐ **unklar**: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

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

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

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

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen

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

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

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

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

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

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:
- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
  Zulässige Gründe sind:
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

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

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

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

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

---

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

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

☐ **ja**

☐ **nein**

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

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

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

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

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

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

Endpunkt: _____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
   In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

   ☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

   ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

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

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

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

   ☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
   - Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung: