

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Duvelisib (Copiktra®)

Secura Bio Limited

Modul 4 B

*Als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit
follikulärem Lymphom (FL), das gegenüber mindestens zwei
vorherigen systemischen Therapien refraktär ist.*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	8
Abkürzungsverzeichnis	10
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	14
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4	15
4.2 Methodik	26
4.2.1 Fragestellung	26
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	28
4.2.3 Informationsbeschaffung	30
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	30
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	30
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	31
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA	32
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	34
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise	34
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	36
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	36
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	36
4.2.5.3 Meta-Analysen	42
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	43
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	44
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	45
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	48
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	48
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	48
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	48
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	50
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	51
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	52
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	53
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	54
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	54
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene	56
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	57
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT	57
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT	61
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	63

4.3.2	Weitere Unterlagen.....	64
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	64
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	64
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	64
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	65
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	65
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	67
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT	67
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	67
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	68
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	68
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	69
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	69
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	70
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	70
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	71
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	71
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	72
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	73
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	74
4.3.2.3.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	75
4.3.2.3.1.5	Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	75
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	76
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	76
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	88
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	88
4.3.2.3.3.1	Endpunkte – weitere Untersuchungen	89
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	141
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	142
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	143
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	143
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	145
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	149
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	150
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	150
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	150
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	150
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	151

4.6 Referenzliste.....	153
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	156
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	159
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	161
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....	162
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	186
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	205

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der Studie IPI-145-06...	18
Tabelle 4-2: Übersicht der Ein-/Ausschlusskriterien der berücksichtigten Studien	28
Tabelle 4-3: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	49
Tabelle 4-4: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	49
Tabelle 4-5: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	52
Tabelle 4-6: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittelkeine	53
Tabelle 4-7: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	54
Tabelle 4-8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	55
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	56
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	56
Tabelle 4-11: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	57
Tabelle 4-12: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	57
Tabelle 4-13: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	60
Tabelle 4-14: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	60
Tabelle 4-15: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	61
Tabelle 4-16: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	62
Tabelle 4-17: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>	63
Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	65
Tabelle 4-19: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	65
Tabelle 4-20: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	66
Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	66
Tabelle 4-22: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	66

Tabelle 4-23: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	68
Tabelle 4-24: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	69
Tabelle 4-25: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	69
Tabelle 4-26: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	70
Tabelle 4-27: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	72
Tabelle 4-28: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	73
Tabelle 4-29: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	74
Tabelle 4-30: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittelkeine	75
Tabelle 4-31: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	75
Tabelle 4-32: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen....	77
Tabelle 4-33: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen	79
Tabelle 4-34: Charakterisierung der Studienpopulationen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen.....	79
Tabelle 4-35: Charakterisierung der Studienpopulationen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Krankheitscharakteristika zu Baseline	80
Tabelle 4-36: Charakterisierung der Studienpopulationen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Vortherapien.....	83
Tabelle 4-37: Anzahl an begonnenen Zyklen	87
Tabelle 4-38: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	88
Tabelle 4-39: Operationalisierung von „Gesamtüberleben“ – weitere Untersuchungen	89
Tabelle 4-40: Ergebnisse für „Gesamtüberleben“ – weitere Untersuchungen (ITT-Population)	90
Tabelle 4-41: Operationalisierung von „Ansprechen“ – weitere Untersuchungen	93
Tabelle 4-42: Ergebnisse für „Gesamtansprechrate“ (ORR) gemäß IRC – weitere Untersuchungen (ITT-Population)	96
Tabelle 4-43: Ergebnisse für „Gesamtansprechrate“ (ORR) gemäß Prüfarzt – weitere Untersuchungen (ITT-Population)	97
Tabelle 4-44: Ergebnisse für „Zeit bis zum Ansprechen“ (TTR) gemäß IRC bei Patienten mit Ansprechen– weitere Untersuchungen	98

Tabelle 4-45: Ergebnisse für „Zeit bis zum Ansprechen“ (TTR) gemäß Prüfarzt bei Patienten mit Ansprechen – weitere Untersuchungen.....	99
Tabelle 4-46: Ergebnisse für „Zeit bis zum Ansprechen“ (TTR) gemäß IRC – weitere Untersuchungen (ITT-Population)	100
Tabelle 4-47: Ergebnisse für „Zeit bis zum Ansprechen“ (TTR) gemäß Prüfarzt – weitere Untersuchungen (ITT-Population)	102
Tabelle 4-48: Ergebnisse für „Dauer des Gesamtansprechens“ (DOR) bei Patienten mit Ansprechen gemäß IRC – weitere Untersuchungen	104
Tabelle 4-49: Ergebnisse für „Dauer des Gesamtansprechens“ (DOR) bei Patienten mit Ansprechen gemäß Prüfarzt – weitere Untersuchungen	107
Tabelle 4-50: Ergebnisse für „Bestes Gesamtansprechen“ gemäß IRC – weitere Untersuchungen (ITT-Population)	110
Tabelle 4-51: Ergebnisse für „Bestes Gesamtansprechen“ gemäß Prüfarzt – weitere Untersuchungen (ITT-Population)	111
Tabelle 4-52: Ergebnisse für „Krankheitskontrollrate“ (DCR) gemäß IRC – weitere Untersuchungen (ITT-Population)	112
Tabelle 4-53: Ergebnisse für „Krankheitskontrollrate“ (DCR) gemäß Prüfarzt – weitere Untersuchungen (ITT-Population)	112
Tabelle 4-54: Ergebnisse für „Lymphknoten-Ansprechen“ gemäß IRC – weitere Untersuchungen (ITT-Population)	113
Tabelle 4-55: Ergebnisse für „Lymphknoten-Ansprechen“ gemäß Prüfarzt – weitere Untersuchungen (ITT-Population)	114
Tabelle 4-56: Operationalisierung von „Progressionsfreies Überleben“ (PFS)– weitere Untersuchungen.....	115
Tabelle 4-57: Ergebnisse für „Progressionsfreies Überleben“(PFS) gemäß IRC – weitere Untersuchungen (ITT-Population)	117
Tabelle 4-58: Ergebnisse für „Progressionsfreies Überleben“ (PFS) gemäß Prüfarzt – weitere Untersuchungen (ITT-Population)	120
Tabelle 4-59: Operationalisierung von „EQ-5D-VAS“ – weitere Untersuchungen	123
Tabelle 4-60: Ergebnisse für „EQ-5D-VAS“ gemäß IRC – weitere Untersuchungen	124
Tabelle 4-61: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen – weitere Untersuchungen.....	128
Tabelle 4-62: Zusammenfassung unerwünschte Ereignisse mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Gesamtraten – weitere Untersuchungen (ITT-Population).....	131
Tabelle 4-63: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades nach SOC und PT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Auftreten bei ≥ 10 % der Patienten – weitere Untersuchungen (ITT-Population)	132
Tabelle 4-64: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse: SOC und PT nach Schweregraden mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Auftreten bei ≥ 10 % der Patienten (Grad 1 und 2) und Auftreten bei ≥ 5 % der Patienten ($\geq$ Grad 3) – weitere Untersuchungen (ITT-Population)	134

Tabelle 4-65: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach SOC und PT, Auftreten bei $\geq 5\%$ der Patienten – weitere Untersuchungen (ITT-Population)	137
Tabelle 4-66: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) nach Gesamtraten und nach Schweregrad mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen (ITT-Population)	138
Tabelle 4-67: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, nach SOC und PT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen (ITT-Population)	139
Tabelle 4-68: Liste der für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	142
Tabelle 4-69: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse und Ableitung des Zusatznutzens	146
Tabelle 4-70: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens	149
Tabelle 4-71 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie IPI-145-06 (DYNAMO)	188
Tabelle 4-72 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie IPI-145-06 (DYNAMO)	206

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	51
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	73
Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Plot des Gesamtüberlebens (Datenschnitt 2016) – weitere Untersuchungen (ITT-Population)	91
Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Plot des Gesamtüberlebens (Datenschnitt 2018) – weitere Untersuchungen (ITT-Population)	91
Abbildung 4-5: Kaplan-Meier Plot der Zeit bis zum Ansprechen (TTR) gemäß IRC (Datenschnitt 2016) – weitere Untersuchungen (ITT-Population)	101
Abbildung 4-6: Kaplan-Meier Plot der Zeit bis zum Ansprechen (TTR) gemäß IRC (Datenschnitt 2018) – weitere Untersuchungen (ITT-Population)	101
Abbildung 4-7: Kaplan-Meier Plot der Zeit bis zum Ansprechen TTR gemäß Prüfarzt (Datenschnitt 2016) – weitere Untersuchungen (ITT-Population)	103
Abbildung 4-8: Kaplan-Meier Plot der Zeit bis zum Ansprechen TTR gemäß Prüfarzt (Datenschnitt 2018) – weitere Untersuchungen (ITT-Population)	103
Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Plot „Dauer des Ansprechens“ (DOR) bei Patienten mit Ansprechen gemäß IRC (Datenschnitt 2016) – weitere Untersuchungen.....	105
Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Plot „Dauer des Ansprechens“ (DOR) bei Patienten mit Ansprechen gemäß IRC (Datenschnitt 2018) – weitere Untersuchungen.....	106
Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Plot „Dauer des Ansprechens“ (DOR) bei Patienten mit Ansprechen gemäß Prüfarzt (Datenschnitt 2016) – weitere Untersuchungen	108
Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Plot „Dauer des Ansprechens“ (DOR) bei Patienten mit Ansprechen gemäß Prüfarzt (Datenschnitt 2018) – weitere Untersuchungen	109
Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Plot „Progressionsfreies Überleben“ (PFS) gemäß IRC (Datenschnitt 2016) – weitere Untersuchungen (ITT-Population)	119
Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Plot „Progressionsfreies Überleben“ (PFS) gemäß IRC (Datenschnitt 2018) – weitere Untersuchungen (ITT-Population)	119
Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Plot „Progressionsfreies Überleben“ (PFS) gemäß Prüfarzt (Datenschnitt 2016) – weitere Untersuchungen (ITT-Population).....	121
Abbildung 4-16: Mittelwertveränderungsplot „EQ-5D-VAS“ (Datenschnitt 2016) – weitere Untersuchungen.....	126
Abbildung 4-17: Mittelwertveränderungsplot „EQ-5D-VAS“ (Datenschnitt 2018) – weitere Untersuchungen.....	127
Abbildung 4-18: Patienten-Flow-Chart der Studie IPI-145-06 (DYNAMO) (Datenschnitt 2016).....	200
Abbildung 4-19: Disposition der Patienten innerhalb jedes Lymphom-Subtyps der Studie IPI-145-06 (DYNAMO) (Datenschnitt 2016).....	201

Abbildung 4-20: Patienten-Flow-Chart der Studie IPI-145-06 (DYNAMO) (Datenschnitt 2018)	202
Abbildung 4-21: Disposition der Patienten innerhalb jedes Lymphom-Subtyps der Studie IPI-145-06 (DYNAMO) (Datenschnitt 2018).....	203
Abbildung 4-22: Disposition der Patienten innerhalb jedes Lymphom-Subtyps der Studie IPI-145-06 (DYNAMO) (Datenschnitt 2020).....	204

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AESI	Adverse Event of Special Interest
ALT	Alaninaminotransferase
AMIS	Arzneimittel-Informationssystem
AM-NutzenV	Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V
AST	Aspartataminotransferase
BMI	Body-Mass-Index
BOR	Best Overall Response (Bestes Gesamtansprechen)
BTK	Bruton-Tyrosinkinase
CMV	Cytomegalievirus
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CR	Complete Response (vollständiges Ansprechen)
CT	Computertomographie
CYP	Cytochrom P450
DCO	Data cut-off (Datenschnitt)
DCR	Disease Control Rate (Krankheitskontrollrate)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DOR	Duration of Response (Dauer des Ansprechens)
EAS	Evaluable analysis set
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EoT	End of Treatment (Behandlungsende)
EQ-5D	EuroQol-5 Dimensions
FAS	Full Analysis Set
FDG	¹⁸ F-Fluordesoxyglucose
FL	Follikuläres Lymphom
FLIPI	Follicular Lymphoma International Prognostic Index
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
hCG	Humanes Choriongonadotropin

Abkürzung	Bedeutung
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HSV	Herpes simplex Virus
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IEC	Independent Ethics Committee (unabhängiges Ethik-Komitee)
iNHL	Indolentes Non-Hodgkin-Lymphom
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRB	Institutional Review Board (institutionelle Prüfstelle)
IRC	Independent Review Committee (unabhängiges Review Komitee)
ITT	Intention-to-Treat
KI	Konfidenzintervall
KPS	Karnofsky Performance Status
LDH	Lactatdehydrogenase
LNR	Lymph Node Response (Lymphknoten-Ansprechen)
LNRR	Lymph Node Response Rate (Lymphknoten-Ansprechratenrate)
Max.	Maximum
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
Min.	Minimum
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MRT	Magnetresonanztomographie
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
MZL	Marginalzonenlymphom
NA	Not applicable (nicht zutreffend)
NCI CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events
NED	No Evidence of Disease (kein Krankheitsnachweis)
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
OR	Overall Response (Gesamtansprechen)
ORR	Overall Response Rate (Gesamtansprechratenrate)
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
p. o.	Per os (oral)
PD	Progressive Disease (progrediente Erkrankung)

Abkürzung	Bedeutung
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFS	Progression-free Survival (progressionsfreies Überleben)
PI3K	Phosphoinositid-3-Kinase
PK	Pharmakokinetik
PR	Partial Response (partiellles Ansprechen)
PT	Preferred Terms nach MedDRA
QoL	Quality of Life (Lebensqualität)
QTc	corrected QT interval (frequenzkorrigierte QT-Zeit)
R-CHOP	Kombinationschemotherapie mit Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicinhydrochlorid, Vincristinsulfat, Prednison
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
R-CVP	Kombinationschemotherapie mit Rituximab, Cyclophosphamid, Vincristinsulfat, Prednison
RIT	Radioimmuntherapie
SAP	Statistical Analysis Plan (statistischer Analyseplan)
SD	Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
SLL	Small lymphocytic lymphoma (kleinzelliges lymphozytisches Lymphom)
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse) nach MedDRA
SPD	Sum of the products of the perpendicular diameters (Summe der Querschnittsflächen)
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TTR	Time to Response (Zeit bis zum Ansprechen)
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Upper limit of normal (obere Normwertgrenze)
UN	Unknown (unbekannt)

Abkürzung	Bedeutung
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
VZV	Varizella Zoster Virus
WHO	World Health Organization
ZNS	Zentrales Nervensystem
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

Das Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens für den Phosphoinositid-3-Kinase (PI3K)-Inhibitor Duvelisib als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit follikulärem Lymphom (FL), das gegenüber mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien refraktär ist, anhand von patientenrelevanten Endpunkten (Mortalität, Morbidität und Sicherheit) durch Vorlegen der verfügbaren Evidenz.

Datenquellen

Duvelisib wurde am 19.05.2021 durch die European Medicines Agency (EMA) zugelassen [1].

Duvelisib hatte zuvor am 26.04.2013 durch die EMA den Status als Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden (Orphan Drug) erhalten [2], dieser wurde jedoch im weiteren Zulassungsprozess wieder zurückgezogen. Vor diesem Hintergrund stellt die Verfügbarkeit einer einarmigen offenen Studie die höchstmögliche Evidenz dar.

Die für die Zulassung eingereichte pivotale Studie IPI-145-06 „*A Phase 2 Study of Duvelisib in Subjects With Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma (DYNAMO)*“ dient als Grundlage für dieses Nutzenbewertungsdossier. Es handelt sich bei der Studie IPI-145-06 um eine einarmige, offene, multizentrische Phase II Studie, in die erwachsene Patienten mit indolentem Non-Hodgkin-Lymphom (iNHL), definiert als follikuläres Lymphom, Marginalzonenlymphom (MZL, splenisch, nodal oder extra-nodal) oder kleinzelliges lymphozytisches Lymphom (small lymphocytic lymphoma [SLL]), eingeschlossen wurden. Die Ergebnisse dieser Studie werden im Folgenden dargestellt, um das Ausmaß des Zusatznutzen von Duvelisib abzuleiten. Für das Dossier werden ausschließlich die vorliegenden Daten zum follikulären Lymphom berichtet (83 Patienten), da von der EMA für diese Indikation die Zulassung erteilt wurde. Es werden zwei Datenschnitte (data cut-off [DCO]) der Zulassungsstudie gezeigt, die Interimsanalyse vom 07.04.2016 und der Datenschnitt vom 18.05.2018 [3; 4]. Nach dem Datenschnitt 2018 wurden lediglich 3 Patienten mit Duvelisib weiter therapiert (Abbildung 4-21). Auf eine Darstellung der Daten basierend auf lediglich 3 Patienten wird verzichtet. Der finale Datenschnitt am 18.11.2020 zeigt nur Daten für Patienten nach Beendigung der Studie [5]. Zu diesem Zeitpunkt erhielt kein Patient mehr die Studienmedikation. Es zeigten sich keine Änderungen des Wirksamkeits- und Sicherheitsprofils von Duvelisib im Vergleich zum ursprünglichen Studienbericht. Auf eine detaillierte Darstellung des Datenschnitts 2020 wird daher verzichtet.

Es wurde eine bibliographische Literaturrecherche sowie eine Suche in Studienregistern und auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) durchgeführt, um für das vorliegende Dossier relevante Studien zu identifizieren.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Mit Hilfe der Definition von Einschlusskriterien wurden relevante Studien für diese Bewertung selektiert. Durch diese Kriterien wurden die gefundenen Studien hinsichtlich der Patientenpopulation, dem Studientyp, der Studiendauer, der Intervention und der Vergleichstherapie eingegrenzt, siehe hierzu Tabelle 4-2.

Methodik der Studie IPI-145-06 (DYNAMO)

Bei der Studie IPI-145-06 (DYNAMO) handelt es sich um eine einarmige, offene Studie, mit dem Ziel die Wirksamkeit und Sicherheit von Duvelisib zu zeigen. Es wurden Patienten in die Studie aufgenommen, bei denen ein iNHL (FL, MZL oder SLL) diagnostiziert wurde, die eine Krankheitsprogression aufwiesen und deren Erkrankung refraktär gegenüber Rituximab und gegenüber einer Chemotherapie oder Radioimmuntherapie (RIT) war. Die Studienmedikation umfasst 25 mg Duvelisib, oral zweimal täglich in Zyklen von 28 Tagen eingenommen, bis eine Krankheitsprogression oder eine unakzeptable Toxizität auftritt. Das Ansprechen und die Progression der Erkrankung wurden durch den Prüfarzt und durch ein unabhängiges Gremium von Radiologen und Onkologen (Independent Review Committee [IRC]) gemäß den *Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma* [6] beurteilt. Die Studie wurde an 56 Zentren in 12 Ländern durchgeführt.

Im vorliegenden Dossier werden die Ergebnisse der Studie IPI-145-06 für die Population der FL-Patienten (im folgenden Intention-to-Treat [ITT]-Population) für die drei patientenrelevanten Dimensionen Mortalität, Morbidität und Sicherheit dargestellt. Von den in die Studie eingeschlossenen 83 Patienten erhielten 88 % der Studienteilnehmer mindestens zwei vorangegangene systemische Therapien und 81 % waren gegenüber mindestens zwei Vortherapien refraktär (> 80 % der ITT-Population), 94 % der FL-Patienten waren refraktär auf die letzte vorherige antineoplastische Therapie.

Mortalität

- Gesamtüberleben

Morbidität

- Ansprechen
 - Gesamtansprechrate
 - Zeit bis zum Gesamtansprechen
 - Dauer des Gesamtansprechens
 - Bestes Gesamtansprechen
 - Krankheitskontrollrate
 - Lymphknoten-Ansprechen

- Progressionsfreies Überleben
- EuroQol 5 Dimensions - Visual Analog Scale

Sicherheit

- Unerwünschte Ereignisse
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
- Unerwünschte Ereignisse gemäß Schweregrad
- Unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse: Diarrhö/Kolitis, Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Neutropenie, Pneumonitis, Hautausschlag, Erhöhung von Transaminasen
- Therapieabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses

Sensitivitätsanalysen

Im statistischen Analyseplan (SAP) der Studie DYNAMO waren keine Sensitivitätsanalysen für die Indikation FL spezifiziert.

Subgruppenanalysen

Da nur eine einarmige Studie zur Verfügung als beste verfügbare Evidenz vorliegt, wird auf eine Auswertung von Subgruppen verzichtet. Dieses Vorgehen wurde im Rahmen der Zulassung von Duvelisib auch von der EMA akzeptiert, da aufgrund kleiner Patientenzahlen aus Subgruppenanalysen auf keine Unterschiede in der Wirksamkeit bei verschiedenen Patientengruppen geschlossen werden kann [1].

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

Die Aussagesicherheit der erbrachten Evidenz wurde auf der Basis der Vorgaben der Dossiervorlage sowie der Anweisungen aus Anhang 4-F bewertet.

Die für die Bewertung des Zusatznutzens relevante pivotale Studie IPI-145-06 wurde anhand der Anforderungen des Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design (TREND)-Statements für nicht-randomisierte Studien dargestellt. Die Studienpopulation wurde anhand von demographischen Daten (Alter, Geschlecht, Herkunft, Ethnie, Größe, Gewicht, Body-Mass-Index [BMI]) und krankheitsspezifischer Charakteristika (u. a., Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG] Performance Status, Follicular Lymphoma International Prognostic Index [FLIPI]) sowie der Anzahl an Vortherapien beschrieben.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Eine zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie IPI-145-06 erfolgt in Tabelle 4-1.

Tabelle 4-1: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der Studie IPI-145-06

IPI-145-06 Dimension Endpunkt	Duvelisib (N = 83) DCO 2018 (IRC) Effektschätzer [95 %-KI] ^a	Ergebnis
Mortalität		
Gesamtüberleben (OS)	Anzahl der verstorbenen Patienten: 41 (49,4 %) OS ^b : Median 28,0 Monate [20,8; NA]	Nach einer medianen Beobachtungsdauer von 31,9 Monaten waren von den 83 Patienten, die in die Studie aufgenommen worden sind, 41 Patienten (49,4 %) verstorben. Das mediane Gesamtüberleben lag bei 28,0 Monaten.
Morbidität		
Gesamtansprechen • OR, ORR • DOR • TTR	ORR: 35 (42,2 %) [31,4; 53,5] TTR (Responder): Median 1,91 Monate TTR (ITT-Population): Median NA [3,750; NA] DOR (Responder): Median 10,0 Monate [4,5; 21,9]	Es zeigten 35 Patienten eine OR, somit liegt die ORR bei 42,2 %. Die mediane Zeit bis zum Ansprechen (TTR) lag bei den Patienten mit Ansprechen bei 1,91 Monaten und die mediane Dauer des Ansprechens (DOR) bei 10,0 Monaten.
Bestes Gesamtansprechen (BOR)	CR: 1 (1,2 %) PR: 34 (41,0 %) SD: 29 (34,9 %) PD: 14 (16,9 %) UN: 5 (6,0 %)	Es zeigte 1 Patient ein vollständiges Ansprechen (1,2 %), 34 Patienten ein partielles Ansprechen (41,0 %) und 29 Patienten eine stabile Erkrankung (34,9 %). Bei 14 Patienten (16,9 %) wurde ein Progress festgestellt und bei 5 Patienten (6,0 %) ist das beste Gesamtansprechen unbekannt.
Krankheitskontrollrate (DCR)	64 (77 %) [66,6; 85,6]	Es zeigten 77 % der Patienten eine Krankheitskontrolle.
Lymphknotenansprechen (LNR)	Anzahl an Patienten mit nodalen Zielläsionen zur Baseline: 79 (95,2 %) LNRR: 37 (46,8 %) [35,5; 58,4]	Zur Baseline-Visite hatten 79 Patienten (95,2 %) nodale Zielläsionen. Es zeigten 37 Patienten (46,8 %) ein Lymphknoten-Ansprechen während der Behandlung mit Duvelisib.
Progressionsfreies Überleben (PFS)	Anzahl an Patienten mit PD oder Tod: 51 (61,4 %) PFS: Median 8,3 Monate [5,3; 11,6]	Zum Zeitpunkt des Datenschnitts hatten 51 Patienten (61,4 %) einen Progress oder waren verstorben. Das mediane PFS lag bei 8,3 Monaten.
EQ-5D-VAS	Baseline: Rücklaufquote 100 % MW (SD): 67,48 (17,950) Veränderung zu Zyklus 3: Rücklaufquote: 87 % MW (SD): 4,36 (19,733) Veränderung zu EoT: Rücklaufquote 63 % MW (SD): -0,21 (21,482)	Zur Baseline-Erhebung betrug der von Patienten berichtete Mittelwert der VAS 67,48 Punkte von maximal 100 Punkten. Nach Zyklus 3 wurde eine Rücklaufquote von 87 % erreicht und es zeigte sich eine Verbesserung um 4,36 Punkten. Bei Behandlungsende lag die Rücklaufquote < 70 %.
Sicherheit		
Gesamtrate UE	82 (99 %)	Es zeigen 99 % der Patienten ein UE, 86 % ein UE von mindestens Grad 3 sowie 60 % ein SUE. Insgesamt brachen
Gesamtrate ≥ Grad 3	71 (86 %)	

IPI-145-06 Dimension Endpunkt	Duvelisib (N = 83) DCO 2018 (IRC) Effektschätzer [95 %-KI] ^a	Ergebnis
Gesamtrate SUE	50 (60 %)	29 % der Patienten die Therapie aufgrund eines UE ab.
Therapieabbruch aufgrund von UE	24 (29 %)	
AESI	Gesamtrate AESI: 69 (83 %) Gesamtrate schwerwiegende AESI: 30 (36 %) Therapieabbrüche aufgrund AESI: 13 (16 %) Rate • Diarrhö/Kolitis: 41 (49 %) • Infektionen und parasitäre Erkrankungen: 45 (54 %) • Neutropenie: 25 (30 %) • Pneumonitis: 4 (5 %) • Hautausschlag: 26 (31 %) • Erhöhung von Transaminasen: 12 (14 %)	Bei 83 % der Patienten trat ein AESI auf, bei 36 % ein schwerwiegendes AESI. Es brachen 16 % der Patienten die Therapie mit Duvelisib aufgrund eines AESI ab. Das AESI Infektionen und parasitäre Erkrankungen trat bei 54 % der Patienten und damit am häufigsten auf. Das zweithäufigste AESI war Diarrhö/Kolitis (49 %). Die AESI Neutropenie (30 %) und Hautausschlag (31 %) traten gleich häufig auf. Bei 14 % der Patienten wurde das AESI Erhöhung von Transaminasen berichtet und bei 5 % das AESI Pneumonitis.
^a Das 95 % KI basiert auf der Methode von Kaplan-Meier. ^b Zum Datenschnitt 2020 waren 46 Patienten (55,4 %) verstorben. Das mediane Überleben lag bei 28,11 Monaten [20,84; 36,69]. AESI: Adverse Event of Special Interest; DCO: Data cut-off (Datenschnitt); BOR: Best Overall Response (bestes Gesamtansprechen); DCR: Disease Control Rate (Krankheitskontrollrate); DOR: Duration of Response (Dauer des Ansprechens); EoT: End of Treatment (Behandlungsende); EQ-5D: EuroQol-5 Dimensions; IRC: Independent Review Committee (unabhängiges Review Komitee); KI: Konfidenzintervall; LNR: Lymph Node Response (Lymphknoten-Ansprechen); LNRR: Lymph Node Response Rate (Lymphknoten-Ansprechenrate); N: Anzahl der Patienten in der Population; NA: not applicable (nicht zutreffend); ORR: Overall Response Rate (Gesamtansprechrate); OS: Overall Survival (Gesamtüberleben); PD: Progressive Disease (progrediente Erkrankung); PFS: Progression-free Survival (progressionsfreies Überleben); SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TTR: Time to Response (Zeit bis zum Ansprechen); UE: unerwünschtes Ereignis; UN: Unknown (unbekannt); VAS: visuelle Analogskala		

Mortalität

Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben (Overall Survival [OS]) ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienbehandlung bis zum Zeitpunkt des Todes unabhängig von der Todesursache und ist somit unmittelbar patientenrelevant.

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts 2018 waren 42 Patienten noch am Leben (50,6 %) und das mediane Gesamtüberleben lag bei 28,0 Monaten (95 %-Konfidenzintervall [KI] [20,8; NA]) bei einer medianen Beobachtungsdauer von 31,9 Monaten (95 %-KI [29,6; 34,7]). Die mit der Kaplan-Meier-Methode geschätzte Rate des Gesamtüberlebens nach 24 Monaten lag bei 58,8 % (95 %-KI [47,0; 68,9]).

Morbidität

Ansprechen

Gesamtansprechen

Das Gesamtansprechen (Overall Response [OR]) stellt den primären Endpunkt der Studie IPI-145-06 dar und ist definiert als Anteil der Patienten mit vollständigem Ansprechen (Complete Response [CR]) oder partiellem Ansprechen (Partial Response [PR]) gemäß den *Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma* [6] im Beobachtungszeitraum. Das Ansprechen des Lymphoms auf die Behandlung ist die Grundvoraussetzung für patientenrelevante Effekte einer antineoplastischen Therapie und ist somit patientenrelevant.

Im Datenschnitt 2018 erreichten gemäß Beurteilung durch ein unabhängiges Review Komitee (Independent Review Committee [IRC]) 35 Patienten ein Ansprechen, somit lag die Gesamtansprechrate bei 42,2 % (95 %-KI [31,4; 53,5]). Dabei zeigte 1 Patient (1,2 %) eine CR und 34 Patienten (41,0 %) eine PR. Bei den Patienten, die ein Ansprechen erreichten, lag die mediane Zeit bis zum Ansprechen (Time to Response [TTR]) bei 1,91 Monaten und die mediane Dauer des Ansprechens (Duration of Response [DOR]) bei 10,0 Monaten (95 %-KI [4,5; 21,9]).

Von den 83 in die Studie aufgenommenen Patienten zeigten im Datenschnitt 2018 29 Patienten (34,9 %) eine stabile Erkrankung (Stable Disease [SD]) und 14 Patienten (16,9 %) hatten eine Krankheitsprogression. Bei 5 Patienten (6,0 %) war der Erkrankungsstatus unbekannt, da bei 4 Patienten der Status nur zur Baseline erhoben wurde. Ein weiterer Patient wies keine Anzeichen einer Erkrankung in der Bildgebung auf, wurde aber im Screening als knochenmarkpositiv klassifiziert. Es erfolgte jedoch kein erneuter Scan, um Positivität zu bestätigen.

Krankheitskontrollrate

Die Krankheitskontrollrate (Disease Control Rate [DCR]) ist definiert als Anteil der Patienten mit CR, PR oder SD im Beobachtungszeitraum. In der 3. Therapielinie ist neben dem Erreichen eines vollständigen oder partiellen Ansprechens auch eine stabile Erkrankung als Therapieerfolg anzusehen und daher patientenrelevant.

Im Datenschnitt 2018 erreichten 64 Patienten (77 %) eine Krankheitskontrolle durch die Therapie mit Duvelisib.

Lymphknoten-Ansprechen

Das Lymphknoten-Ansprechen (Lymph Node Response [LNR]) ist definiert als eine Reduktion der Summe der Querschnittsflächen der nodalen Zielläsionen um mehr als 50 % gegenüber dem Baseline-Wert. In der Studie IPI-145-06 hatten 79 Patienten (95,2 %) bei zu Baseline nodale Zielläsionen. Im Datenschnitt 2018 zeigten 37 Patienten ein LNR, das entspricht einer Lymphknoten-Ansprechrate (Lymph Node Response Rate [LNRR]) von 46,8 % (95 %-KI [35,5; 58,4]).

Progressionsfreies Überleben

Progressionsfreies Überleben (Progression-free Survival [PFS]) wurde definiert als die Zeit von Behandlungsbeginn bis zur ersten Dokumentation der objektiven Tumorprogression oder Tod aufgrund jedweder Ursache, je nachdem was zuerst eintrat. Alle Komponenten repräsentieren für den Patienten unmittelbar bedeutsame Ereignisse, da beispielsweise mit einem Progress der Erkrankung häufig eine Zunahme der Symptomatik, eine Verschlechterung der Lebensqualität sowie in der vorliegenden Indikation insbesondere eine schlechtere Prognose assoziiert sind.

Zum Zeitpunkt des Datenschnitt 2018 hatten 51 Patienten (61,4 %) einen Progress oder waren verstorben. Das mediane progressionsfreie Überleben lag im Datenschnitt 2018 bei 8,3 Monaten (95 %-KI [5,3; 11,6]) und die geschätzte progressionsfreie Rate, berechnet nach der Kaplan-Meier-Methode, lag zu Monat 18 bei 21,7 % (95 %-KI [11,3; 34,3]). Die EMA stuft das Ergebnis des progressionsfreien Überlebens in Anbetracht der späten Therapielinie als klinisch bedeutsam ein [1].

European Quality of Life 5 Dimensions Visual Analogue Scale (EQ-5D-VAS)

Der European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version (EQ-5D-5L) besteht aus zwei Komponenten: einem deskriptiven Fragenkatalog mit Fragen zu fünf Dimensionen (Mobilität, alltägliche Tätigkeiten, Schmerzen, Angst/Niedergeschlagenheit und Selbstversorgung) und einer visuellen Analogskala (VAS). Dieses Instrument ist standardisiert, generisch und etabliert, um indikationsunabhängig den von Patienten selbstberichteten Gesundheitszustand zu ermitteln. Dabei bewertet der Patient sein Wohlbefinden auf einer vertikalen, visuellen Skala von 0 (schlechtester Gesundheitszustand) bis 100 (beste mögliche Gesundheit). Der EQ-5D-VAS ist ein gebräuchliches Instrument in klinischen Studien zur Beschreibung und Auswertung des Gesundheitszustandes von Patienten, das auch vom G-BA und vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen [IQWiG] bereits als valides Messinstrument bei onkologischen Erkrankungen akzeptiert und zur Nutzenbewertung herangezogen worden ist und auch für die Bevölkerung in Deutschland validiert wurde [7].

Der selbstberichtete Gesundheitszustand, insbesondere dessen Verbesserung sowie der Rückgang von Krankheitssymptomen, wird als patientenrelevant angesehen.

Bei der Erhebung zur Baseline lag der von Patienten berichtete Mittelwert der VAS bei 67,48 Punkten (SD: 17,950). Nach Zyklus 3 wurde eine Rücklaufquote von 87 % erreicht und die Veränderung des Mittelwerts zur Baseline lag bei 4,36 Punkten (SD: 19,733). In den darauffolgenden Zyklen wurden Rücklaufquoten erreicht, die unter 70 % lagen. Bei Behandlungsende lag die Rücklaufquote bei 63 % und die Veränderung des Mittelwerts zur Baseline betrug -0,21 Punkte (SD: 21,482).

Sicherheit

Die Sicherheit und Verträglichkeit von Duvelisib wurde durch die Häufigkeit des Auftretens unerwünschter Ereignisse (UE), schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE), UE nach Schweregrad sowie der Therapieabbrüche aufgrund von UE und unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Adverse Event of Special Interest [AESI]) bewertet.

Duvelisib hat ein Sicherheitsprofil mit tolerierbaren, kontrollierbaren und reversiblen unerwünschten Ereignissen [8]. Im klinischen Alltag zeigen sie sich in der Regel gut behandelbar. In der Studie IPI-145-06 wurden zudem Maßnahmen zur Risikominimierung getroffen, darunter fallen Dosismodifikationen, Dosisunterbrechungen und eine Prophylaxe gegen opportunistische Infektionen. Die am häufigsten aufgetretenen UE jeglichen Schweregrades traten im Bereich der Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes auf (75 %). Hämatologische Nebenwirkungen waren die häufigsten unerwünschten Ereignisse vom NCI CTCAE-Grad ≥ 3 .

In der Studie IPI-145-06 trat bei 82 von 83 Patienten (99 %) mindestens ein UE auf, 50 Patienten (60 %) erlitten mindestens ein SUE. Schwere UE (also UE mit einem National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events [NCI CTCAE] $\geq$ Grad 3) traten bei 71 Patienten (86 %) auf.

Von den 83 in die Studie aufgenommenen Patienten brachen 24 Patienten (29 %) die Therapie aufgrund eines UE ab. Eine Therapie des Medikamentes Duvelisib wurde bei 14 Patienten aufgrund von UE mit einer verringerten Dosis weitergeführt.

Für Duvelisib wurden folgende AESI definiert:

- Diarrhö/Kolitis
- Infektionen und parasitäre Erkrankungen
- Neutropenie
- Pneumonitis
- Hautausschlag
- Erhöhung von Transaminasen

Im Datenschnitt von 2018 traten bei insgesamt 69 Patienten (83 %) AESI auf und bei 30 Patienten (36 %) schwerwiegende AESI. Bei 13 Patienten (16 %) wurde die Therapie mit Duvelisib aufgrund von einem AESI abgebrochen. Die zwei AESI, die am häufigsten auftraten waren Infektionen und parasitäre Erkrankungen (54 %) sowie Diarrhö/Kolitis (49 %). Bei 31 % der FL-Patienten wurde das AESI Hautausschlag berichtet und das AESI Neutropenie bei 30 %. Die beiden AESI Erhöhung von Transaminasen und Pneumonitis waren mit 14 % bzw. 5 % am seltensten.

Um die Sicherheit von Duvelisib an einem größeren Patientenkollektiv zu beurteilen, wurde bei der EMA-Zulassung eine gepoolte Phase III Studie (VS-0145-328) vorgelegt, um Langzeitdaten bei der Sicherheit zu berichten. Es handelt sich um eine offene Studie, in welcher die Sicherheitsdaten der Studien IPI-145-02, IPI-145-06, IPI-145-07 und IPI-145-12 zusammengefasst wurden. Dadurch konnte die Sicherheit an 443 Patienten beurteilt werden, die im Median 40 Wochen Duvelisib eingenommen haben. Die Sicherheitsdaten der Studie

VS-0145-328 zeigen keine bedeutsamen Änderungen der unerwünschten Ereignisse und keine neuen unerwünschten Ereignisse. Es zeigt sich ein leichter, erwartbarer Anstieg aller unerwünschten Ereignisse (bei den Gesamtraten, schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, beim Tod und bei den AESI) [1]. Dies zeigte sich auch zwischen den beiden Datenschnitten 2016 und 2018 in der Studie IPI-145-06, die in dieser Nutzenbewertung dargestellt sind.

Zusammengefasst hat Duvelisib ein günstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis in der zugelassenen Indikation [8].

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Trotz vieler effektiver Behandlungsoptionen bleibt FL für die meisten Patienten eine unheilbare Krankheit und bei mehrfachen Rezidiven und refraktärer Erkrankung schwierig zu behandeln und ohne etablierte Standardtherapie [9]. In die Studie IPI-145-06 wurden Patienten mit FL aufgenommen, die refraktär gegenüber Rituximab und einer Chemotherapie oder Radioimmuntherapie sind. Mindestens 2 Vortherapien erhielten 88 % der Studienteilnehmer, dabei sind 81 % der Studienteilnehmer refraktär auf mindestens zwei Vortherapien (> 80 % der ITT-Population) und 94 % der FL-Patienten refraktär auf die letzte vorangegangene Therapie [1]. Es wird daher auf die Daten der ITT-Population zurückgegriffen. Sie repräsentiert eine Population meist älterer Patienten (in der vorliegenden Studie im Median 64 Jahre) mit einer schlechten Krankheitsprognose, denn selbst mit den neueren verfügbaren Behandlungsoptionen erleiden die meisten FL-Patienten zu einem späteren Zeitpunkt eine Progression oder werden refraktär gegenüber der Therapie, die in der Vergangenheit zu einer Remission geführt hat. Darüber hinaus nimmt das Ansprechen und die Dauer des Ansprechens bei jeder weiteren Therapielinie progressiv ab. Alle zugelassenen Therapien bei FL sind mit Toxizität und unerwünschten Ereignissen verbunden, die ihren Einsatz bei Patienten mit bestimmten Vorerkrankungen einschränken können. Daher werden weitere Therapieoptionen benötigt, um diesen ungedeckten medizinischen Bedarf zu decken [1].

In der internationalen Leitlinie der European Society for Medical Oncology (ESMO) wird für Rituximab-refraktäre Patienten die Kombinationstherapie aus Obinutuzumab und Bendamustin empfohlen gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Obinutuzumab [10]. Bei dieser Therapie können schwere Infektionen, Fieber, Übelkeit und Erbrechen sowie ein Hautexanthem auftreten. Ebenfalls zu beachten ist die Knochenmarkstoxizität, die bei der Behandlung von Bendamustin kumulativ ist [11].

Für spätere Rezidive bei Refraktärität gegenüber Rituximab wird in der ESMO-Leitlinie eine RIT empfohlen. Für doppelt-refraktäre FL-Patienten, die Gegenstand dieser Nutzenbewertung sind, empfiehlt die Leitlinie als einzige Therapieoption Idelalisib [10]. Hier zeigt sich der therapeutische Bedarf an neuen Therapieoptionen in der vorliegenden Indikation.

Duvelisib als oral wirksamer, hochselektiver, dualer Inhibitor der PI3K- δ und PI3K- γ hat das Potential diese Therapielücke zu füllen und den stark vorbehandelten FL-Patienten neue Behandlungsmöglichkeit zu geben. Die Enzyme werden bevorzugt in Leukozyten exprimiert und PI3K- δ und PI3K- γ haben jeweils unterschiedliche und sich überwiegend nicht überschneidende Aufgaben bei der Funktion von B-Zellen, T-Zellen und myeloischen Zellen. Zusätzlich zu ihrer Bedeutung beim intrinsischen Überleben der malignen B-Zellen, haben PI3K- δ und PI3K- γ auch eine Rolle in dem dynamischen Zusammenspiel zwischen Tumorzellen und der Mikroumgebung, sowie beim Etablieren und Aufrechterhalten der Tumor-Mikroumgebung selbst. Diese ist dafür bekannt, dass sie von zentraler Bedeutung bei der Entwicklung und Aufrechterhaltung von hämatologischen Malignomen wie FL ist. Die Hemmung der beiden Isoformen der PI3K durch eine Therapie mit Duvelisib hat somit vielschichtige Effekte auf das Wachstum und Überleben von Tumorzellen.

Da es sich bei FL, das das gegenüber mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien refraktär ist, um eine schwere chronische Erkrankung handelt und es nur begrenzt Behandlungsalternativen gibt, sieht Secura Bio einen therapeutischen Bedarf für doppelt-refraktäre Patienten und es liegt aus der vorlegten Evidenz ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** vor.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

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

Durch das Vorlegen des Nutzenbewertungsdossier soll das Ausmaß des Zusatznutzens von Duvelisib als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit FL, die gegenüber zwei vorherigen systemischen Therapien refraktär ist, im Hinblick auf Mortalität, Morbidität und Sicherheit auf Basis der verfügbaren Evidenz bestimmt werden. Dies geschieht auf der Basis der Zulassung von Duvelisib und der zur Zulassung eingereichten pivotalen Studie IPI-145-06 (DYNAMO).

Patientenpopulation

Erwachsene Patienten mit FL, das gegenüber mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien refraktär ist.

Von den in die Studie eingeschlossenen 83 Patienten erhielten 88 % der Studienteilnehmer mindestens zwei vorangegangene systemische Therapien und 81 % waren gegenüber mindestens zwei Vortherapien refraktär (> 80 % der ITT-Population), 94 % der FL-Patienten waren refraktär auf die letzte vorherige antineoplastische Therapie.

Intervention

Duvelisib 25 mg.

Die Dosierung von Duvelisib beträgt zweimal täglich 25 mg per oral (p. o., als Kapsel) in Zyklen von 28 Tagen gemäß Fachinformation [12]. Die Einnahme wird so lange fortgeführt, bis eine Krankheitsprogression auftritt oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität. Im Fall von individuell auftretender Toxizität, die mit der Einnahme von Duvelisib in Verbindung stehen könnten, oder bei Entscheidung des behandelnden Arztes, besteht die Möglichkeit, die Therapie mit Duvelisib auszusetzen oder die Duvelisib-Dosis auf 15 mg zu reduzieren.

Vergleichstherapie

Es handelt sich um eine einarmige Studie.

Endpunkte

Durch folgende Endpunkte wird das Ausmaß des Zusatznutzens hinsichtlich Mortalität, Morbidität und Sicherheit bewertet:

Mortalität

- Gesamtüberleben

Morbidität

- Ansprechen
 - Gesamtansprechrate
 - Zeit bis zum Gesamtansprechen
 - Dauer des Gesamtansprechens
 - Bestes Gesamtansprechen
 - Krankheitskontrollrate
 - Lymphknoten-Ansprechen
- Progressionsfreies Überleben
- EQ-5D-VAS

Sicherheit

- Unerwünschte Ereignisse
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
- Unerwünschte Ereignisse gemäß Schweregrad

- AESI
- Therapieabbruch aufgrund eines UE

Studientyp

Bei der Studie IPI-145-06 (DYNAMO) handelt es sich um eine einarmige, offene multizentrische Phase II Studie.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Tabelle 4-2: Übersicht der Ein-/Ausschlusskriterien der berücksichtigten Studien

Kriterium		Einschlusskriterium	Ausschluss-kriterium	Begründung
1	Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit FL, das gegenüber mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien refraktär ist	Patientenpopulation abweichend	Zugelassene Population im betrachteten Anwendungsgebiet (Zielpopulation)
2	Intervention	Duvelisib Monotherapie nach Maßgabe der Fachinformation	Intervention abweichend	Der Einsatz von Duvelisib muss zulassungskonform erfolgen.
3	Vergleichstherapie	Es wurden keine Einschränkungen vorgenommen, um auch einarmige Studien zu finden.		
4	Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt zu • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogener Lebensqualität	Keine patientenrelevanten Endpunkte.	Anforderungen von AMNutzenV [13] und IQWiG Methodenpapier [14]

Kriterium		Einschlusskriterium	Ausschluss-kriterium	Begründung
		• Sicherheit		
5	Studiendesign	<u>Für RCT:</u> Randomisierte kontrollierte Studien	Studien, die nicht randomisiert und nicht kontrolliert sind. Extensionsstudien ohne Aufrechterhaltung der RCT-Bedingungen, Dosis-Reduktionsstudien, nicht-interventionelle Studien, systematische Reviews, Meta-Analysen	
		<u>Für weitere Untersuchungen:</u> • Klinische Studien, • Interventionelle Studien, Beobachtungsstudien mit vorliegenden Ergebnissen	Nicht-interventionelle Studien, retrospektive Beobachtungsstudien, systematische Reviews, Meta-Analysen	
6	Studiendauer	Keine Einschränkung	-	Eine Beschränkung der Studiendauer ist bei onkologischen Studien aufgrund ereignisgesteuerter Endpunkte nicht sinnvoll.
7	Publikationstyp	Vollpublikation oder Bericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. narrativer Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder Paper, Short Survey, unsystematische Übersichtsarbeit).	Anforderung gemäß VerfO des G-BA [15]
8	Studienstatus	Abgeschlossene oder laufende Studie mit vorliegenden Ergebnissen.	Rekrutierende Studie oder abgeschlossene oder laufende Studie ohne verfügbare Ergebnisse.	

Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschluss-kriterium	Begründung
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie; VerfO: Verfahrensordnung; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie			

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 0 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Eine bibliografische Literaturrecherche nach RCTs wurde im am 15.12.2021 in den Datenbanken MEDLINE, der Cochrane Library sowie in EMBASE durchgeführt. Es wurde eine Recherche durchgeführt, die sowohl für die Identifikation von RCT als auch für nicht-randomisierte Interventionsstudien mit dem zu bewertenden Arzneimittel geeignet ist. Die Treffer wurden anschließend nach den zur Fragestellung passenden Selektionskriterien bewertet.

In jeder Datenbank wurde eine angepasste Suchstrategie verwendet. Auf Einschränkungen der Suchkriterien zu Studientyp, Studiendauer, Publikationszeitraum und Sprache wurde verzichtet.

Die jeweiligen Suchstrategien zu oben genannter Fragestellung sind in Anhang 4-A dokumentiert.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

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

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

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

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

Die Suche zu oben genannter Fragestellung wurde entsprechend den Vorgaben in den Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register, International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) durchgeführt. Eine komplette Suche wurde am 15.12.2021 in den Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken anhand separater Suchstrategien durchgeführt. Im Rahmen dieser Suchen wurden abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfasst. Es wurden keine generellen Einschränkungen der Recherche vorgenommen. Die jeweiligen Suchstrategien sind in Anhang 4-B dokumentiert.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

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

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

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

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Auf der Homepage des G-BA wurde zu den für diese Nutzenbewertung relevanten Studien mit dem Wirkstoff Duvelisib eine Suche gemäß den Anforderungen des G-BA durchgeführt.

¹ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. BMJ 2015;350:h796

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die durch die Suche in bibliografischen Datenbanken und in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken identifizierten Quellen wurden in einem ersten Schritt durch die verwendete Literaturverwaltungs-Software (Endnote X8) um etwaige Dubletten bereinigt. In einem weiteren Schritt wurden verbliebene Dubletten manuell aussortiert.

Die Selektion der Treffer erfolgte anhand ihres Titels und – sofern vorhanden – ihres Abstracts anhand der in Abschnitt 4.2.2 aufgeführten Kriterien.

Die Selektion erfolgte durch zwei Personen unabhängig voneinander. Etwaige Diskrepanzen in der Bewertung wurden durch Diskussion zwischen den zwei Personen aufgelöst.

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.

Um dem G-BA eine Einschätzung der Aussagesicherheit zu ermöglichen, wurden die verwendeten Nachweise hinsichtlich ihrer Aussagekraft bewertet. Die Bewertung erfolgte anhand der zur Verfügung stehenden Informationen aus dem Studienbericht der Studie und nach den Vorgaben für nicht-randomisierte Studien sowohl auf Studienebene als auch auf Ebene der betrachteten Endpunkte. Generell erschwerte das Fehlen einer Kontrollgruppe die Bewertung der Aussagekraft anhand der Vorgaben aus Anhang 4-F und führte *per se* zu einer Herabstufung bei der Bewertung der Aussagekraft.

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 0 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Design und Methodik der Zulassungsstudie wurde anhand der Items 3 bis 11 des TREND-Statements beschrieben. Die Beschreibung des Patientenflusses erfolgte anhand des Item 12 des TREND-Statements. Eine ausführlichere Darstellung der Designcharakteristika findet sich in Anhang 4-E.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 0 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

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

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

⁴ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

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

Die Studienpopulation wurde anhand folgender demographischer und krankheitsspezifischer Charakteristika beschrieben:

- Alter
- Geschlecht
- Herkunft
- Ethnie
- Größe
- Gewicht
- BMI
- ECOG Performance Status
- FLIPI Score
- Translokation t(14;18)
- Translokation c-Myc (8q24)
- Erhöhte Lactatdehydrogenase (LDH) zur Baseline
- Zeit von der Erstdiagnose bis zur ersten Dosis Duvelisib
- NHL Staging bei der Erstdiagnose
- NHL Staging bei Studieneintritt
- B-Symptome zur Baseline
- Bulky-Disease zur Baseline
- $\geq$ Grad 3 Neutropenie

- $\geq$ Grad 3 Anämie
- $\geq$ Grad 3 Thrombozytopenie
- Anzahl an vorangegangenen Krebstherapien
- Zeit seit Abschluss der letzten Therapie
- Anzahl an Patienten mit definierten Krebstherapien
- Zeit seit Abschluss der letzten Rituximab-haltigen Therapie
- Zeit seit Abschluss der letzten Alkylans-/Purinanalogon-haltigen Therapie
- Refraktärität gegenüber Krebstherapie
- Vorangegangene Operation und Bestrahlung

Um den medizinischen Nutzen von Duvelisib hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte – Verbesserung des Gesundheitszustandes, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens und Verringerung von Nebenwirkungen – bezogen auf die relevante Patientenpopulation darzustellen, wurden folgende Endpunkte untersucht:

Mortalität

- Gesamtüberleben

Morbidität

- Ansprechen
 - Gesamtansprechrate
 - Zeit bis zum Gesamtansprechen
 - Dauer des Gesamtansprechens
 - Bestes Gesamtansprechen
 - Krankheitskontrollrate
 - Lymphknoten-Ansprechen
- Progressionsfreies Überleben
- EQ-5D-VAS

Sicherheit

- Unerwünschte Ereignisse

- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
- Unerwünschte Ereignisse gemäß Schweregrad
- AESI
- Therapieabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses

Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung der Endpunkte

Die Patientenrelevanz und Validität der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Endpunkte wird im Folgenden begründet.

Endpunktkategorie Mortalität

Endpunkt: Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben ist definiert als die Zeit vom Start der Studienbehandlung bis zum Zeitpunkt des Todes unabhängig von der Todesursache.

Die Mortalität ist ein in der Verfahrensordnung (VerfO) definierter patientenrelevanter Endpunkt [15]. Entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittel-Nutzenverordnung (AM-NutzenV) ist der Nutzen eines Arzneimittels belegt, wenn ein patientenrelevanter therapeutischer Effekt insbesondere hinsichtlich der Verlängerung des Überlebens vorliegt.

Endpunktkategorie Morbidität

Endpunkt: Ansprechen

Das Ansprechen der Erkrankung auf die Therapie mit Duvelisib wird anhand der *Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma* [6] beurteilt und durch ein unabhängiges Review Komitee (IRC) und durch den Prüfarzt bewertet.

Als primärer Endpunkt der Studie IPI-145-06 wird das Gesamtansprechen (OR) erhoben, das sich aus vollständigem Ansprechen (CR) und partiellen Ansprechen (PR) zusammensetzt. Während bei vielen Erkrankungen durch die medikamentöse Therapie versucht wird, eine Heilung der Krankheit zu erreichen, handelt es sich bei FL um eine indolente Erkrankung mit dem Therapieziel, eine Remission zu erreichen, dessen Voraussetzung ein Ansprechen auf die Behandlung ist. Gerade bei Patienten mit FL, die bereits auf zwei vorausgegangene systemische Erkrankungen refraktär ist, ist das Ansprechen auf die Therapie ein relevanter Hinweis darauf, dass die antineoplastische Behandlung wirksam ist. Somit ist das Ansprechen auf die Erkrankung patientenrelevant.

Neben dem Ansprechen auf die Therapie ist auf die Dauer des Ansprechens (DOR) patientenrelevant, da mit späteren Therapielinien sowohl das Ansprechen als auch die Dauer des Ansprechens abnimmt, aber ein anhaltendes Ansprechen für den Patienten bedeutet, dass die Krankheit nicht fortschreitet. In späteren Therapielinien, vor allem bei refraktärer Erkrankung, ist auch die Zeit bis zum Ansprechen patientenrelevant, da bei fehlendem Ansprechen eine Therapiealternative in Erwägung gezogen werden muss.

Da in der Drittlinien-Therapie auch die Stabilisierung der Erkrankung eine wichtige Rolle spielt, wird ergänzend zum Gesamtansprechen auch die Krankheitskontrollrate (DCR) dargestellt. Die Krankheitskontrollrate ist definiert als Anteil der Patienten mit CR, PR oder SD im Beobachtungszeitraum. In der 3. Therapielinie ist neben dem Erreichen eines vollständigen oder partiellen Ansprechens auch eine stabile Erkrankung als Therapieerfolg anzusehen und daher patientenrelevant.

Um den Endpunkt „Ansprechen“ zu ergänzen und zu vervollständigen, wird zudem das beste Gesamtansprechen dargestellt.

Endpunkt: Lymphknoten-Ansprechen

Das Lymphknoten-Ansprechen (LNR) ist definiert als eine Reduktion der Summe der Querschnittsflächen der nodalen Zielläsionen um mehr als 50 % gegenüber Beurteilung zur Baseline.

Eine progressive Lymphadenopathie, vor allem bei sehr stark ausgeprägter Lymphknotenvergrößerung, ist eines der Symptome der Erkrankung FL, das von Patienten unmittelbar wahrgenommen wird [16]. Obwohl die Lymphknotenvergrößerungen meist schmerzlos sind, kann das Anschwellen der Lymphknoten für die betroffenen Patienten mit einem unangenehmen Druckgefühl verbunden sein oder, je nach Lage, für Außenstehende sichtbar sein, was zu einer Stigmatisierung und psychischen Problemen von FL-Patienten führen kann.

Der Endpunkt ist als patientenrelevant anzusehen, da durch es ein Ansprechen des Lymphknotens auf die Behandlung mit Duvelisib zu einer Verkleinerung des Lymphknotens kommt und dadurch die Begleitsymptome wie Schmerzen, Druck oder psychisches Wohlbefinden wegfallen.

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben

Das PFS ist definiert als die Zeit von Behandlungsbeginn bis zum ersten dokumentierten Auftreten einer progredienten Erkrankung (PD), bewertet nach den *Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma* [6] oder bis zum Tod durch jedwede Ursache. Die Beurteilung fand sowohl objektiv durch das IRC als auch durch den Prüfarzt statt. Die Kombination der beiden Auswertung von IRC und Prüfarzt bei den Progressionsereignissen ergibt eine konservativere Schätzung als die des IRC allein [1].

Bei FL handelt es sich um eine indolente Erkrankung, die progredient fortschreitet und die durch eine medikamentöse Therapie nicht geheilt werden kann. Selbst mit den neueren

verfügbaren Behandlungsoptionen erleiden die meisten FL-Patienten zu einem späteren Zeitpunkt eine Progression. Die Behandlung der Erkrankung erfolgt in aufeinanderfolgenden Therapielinien, wodurch es schwer ist, eine Verlängerung des Gesamtüberlebens einem bestimmten Medikament zuzuordnen. Das PFS kann bei langsam fortschreitenden onkologischen Erkrankungen an dieser Stelle die Wirksamkeit der Therapie und die Krankheitsprogression, die mit einer weiteren medikamentösen und mit Nebenwirkungen verbundenen Therapie verbunden ist, besser beschreiben. Zudem reflektiert das PFS ein Tumorwachstum und somit das Ausmaß der Erkrankung und drückt so auch den Zeitraum bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustandes aus. Eine Einschätzung zur Wirksamkeit eines Medikaments kann so früher erfolgen als bei bloßer Betrachtung des Gesamtüberlebens [6].

Durch diese besondere Situation bei der Erkrankung FL ist der Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ für die Bewertung der klinischen Wirksamkeit von Wirkstoffen gegen Tumorerkrankungen geeignet und ist somit patientenrelevant.

Für die Durchführung von onkologischen Studien empfiehlt die EMA die Erhebung des PFS als Studienendpunkt und bewertet eine ausreichende Verlängerung des PFS als einen klinisch bedeutsamen Vorteil für den Patienten [17].

Endpunkt: EQ-5D-VAS

Beim EQ-5D handelt es sich um einen generischen (krankheitsübergreifenden) Fragebogen zum Selbstauffüllen durch den Patienten, mit dem der gesundheitliche Zustand über ein breites Spektrum an gesundheitlichen Problemen und Behandlungen beurteilt werden kann. Im ersten Abschnitt wird durch den Patienten tagesaktuell die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand von 5 Dimensionen beurteilt: Beweglichkeit/Mobilität, Selbstversorgung, allgemeine Tätigkeiten, Schmerzen/körperliche Beschwerden, Angst/Niedergeschlagenheit.

Jeder Dimension wird ein Score von 1 bis 5 zugewiesen: (1) keine, (2) leichte, (3) mittelschwere, (4) schwere und (5) extreme Probleme. Der zweite Abschnitt umfasst eine vertikale visuelle Analogskala (VAS) von 20 cm Länge, deren Score von 0 (schlechteste Gesundheit) bis 100 (beste Gesundheit) reicht.

Der EQ-5D-VAS ist ein gebräuchliches Instrument in klinischen Studien zur Beschreibung und Auswertung des Gesundheitszustandes von Patienten, das auch vom G-BA und vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) bereits als valides Messinstrument bei onkologischen Erkrankungen akzeptiert und zur Nutzenbewertung herangezogen worden ist und auch für die Bevölkerung in Deutschland validiert wurde [7]. Der selbstberichtete Gesundheitszustand, insbesondere dessen Verbesserung sowie der Rückgang von Krankheitssymptomen, wird als patientenrelevant angesehen.

Endpunktkategorie Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse haben einen unmittelbaren Einfluss auf den Gesundheitszustand des Patienten und sind somit als patientenrelevant zu betrachten. Entsprechend § 2 Satz 3 der AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels belegt, wenn ein patientenrelevanter

therapeutischer Effekt insbesondere hinsichtlich der Verringerung von Nebenwirkungen vorliegt.

Statistik

Bei der statistischen Auswertung werden kategoriale Endpunkte deskriptiv als absolute und relative Häufigkeiten (in Prozent) dargestellt, kontinuierliche Endpunkte werden anhand von deskriptiver Statistik durch Median, Mittelwert, Standardabweichung, Minimum und Maximum sowie 25 %-75 %-Perzentil präsentiert. Für Analysen der Dauer und Zeit bis zum Ereignis und zur Berechnung des 95 %-Konfidenzintervalls wurde die Kaplan-Meier-Methodik verwendet.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

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

⁵ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev 2015: 25-27.

kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁶ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{7, 5} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Da für dieses Nutzenbewertung nur eine relevante Studie identifiziert werden konnte, wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

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.

⁶ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

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

Im statistischen Analyseplan (SAP) der Studie IPI-145-06 (DYNAMO) waren keine Sensitivitätsanalysen für die Indikation FL spezifiziert.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

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

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

In der Studie IPI-145-06 (DYNAMO) wurde nur für den primären Endpunkt Gesamtansprechrate (Overall Response Rate [ORR]) und DOR eine Subgruppenanalyse geplant. Zusätzlich zur Darstellung der gesamten Studienpopulation wurde eine Auswertung der Endpunkte für die einzelnen Untergruppen des iNHL, also FL, SLL und MZL, durchgeführt.

Laut IQWiG werden Subgruppenanalysen nur dann durchgeführt, falls jede Subgruppe mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse pro Subgruppe aufgetreten sind [14]. Auf eine Darstellung von Subgruppen wird daher verzichtet, da aussagekräftige Effektmodifikationen bei dieser niedrigen Anzahl an Patienten und einer einarmigen Studie als nicht sinnvoll erachtet werden. Dieses Vorgehen wurde im Rahmen der Zulassung von Duvelisib auch von der EMA akzeptiert, da aufgrund kleiner Patientenzahlen aus Subgruppenanalysen auf keine Unterschiede in der Wirksamkeit bei verschiedenen Patientengruppen geschlossen werden kann [1].

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹⁰ und Rücker (2012)¹¹ vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten

⁸ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDs und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWiG_GMDs_IBS_DR.pdf.

⁹ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.

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

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

Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹².

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{13, 14, 15}

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

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*

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

¹³ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.

¹⁴ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343 :d4909

¹⁵ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Für diese Nutzenbewertung wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

Tabelle 4-3: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
nicht zutreffend					
RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-3 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.

Es wurden keine RCT im Therapiegebiet FL durchgeführt.

Die Information hat den Stand vom 15.12.2021.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-3 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend	---
RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

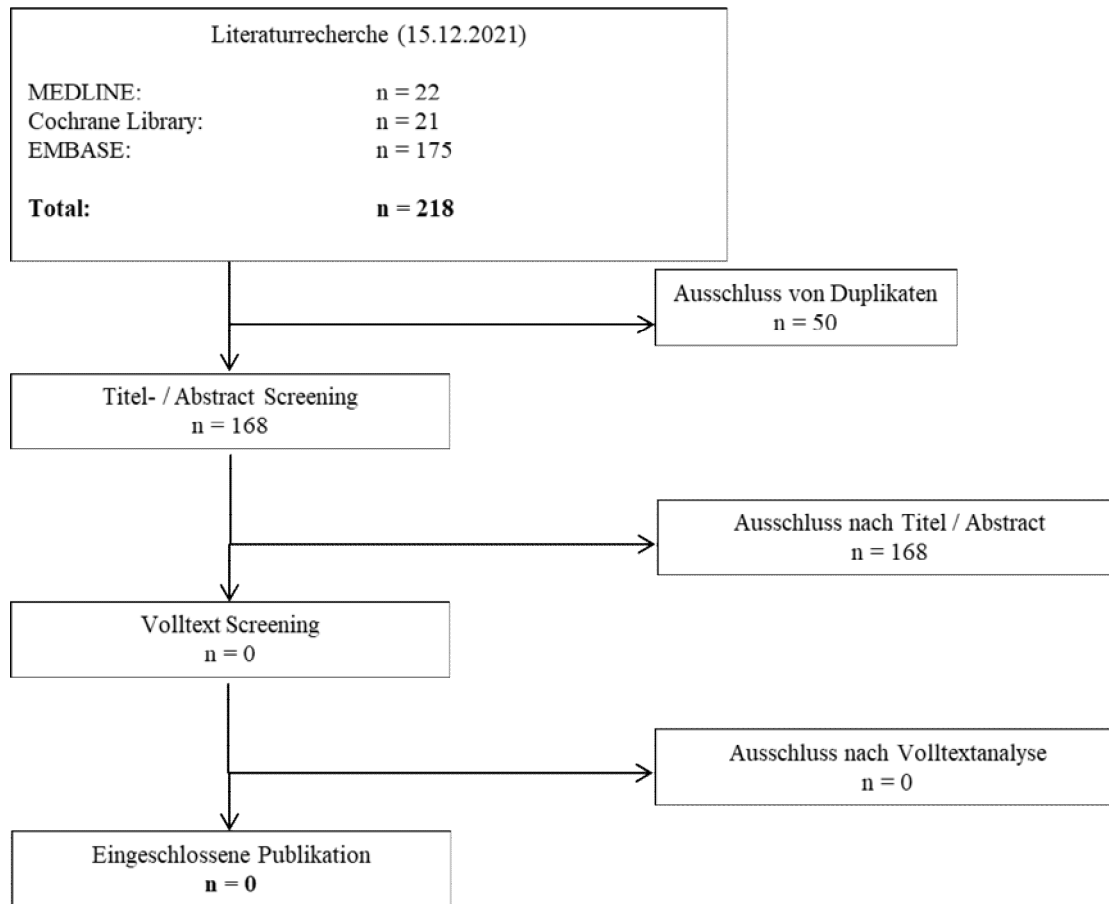


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliografische Literaturrecherche ergab insgesamt 218 Treffer. Nach Ausschluss von 50 Duplikaten wurden die verbleibenden 168 Publikationen von zwei Personen unabhängig voneinander basierend auf den in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien nach Relevanz selektiert. Nach dem Screening von Titel und Abstract wurden alle 168 Publikationen ausgeschlossen.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-3) 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 4-5: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
keine Studien identifiziert				
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 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 in Studienregistern ergab keine RCT.

Die Information hat den Stand vom 15.12.2021.

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

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-3) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-6: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittelkeine

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmens enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Nicht zutreffend.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA ergab keine RCT.

Die Information hat den Stand vom 15.12.2021.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

Tabelle 4-7: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
nicht zutreffend	---	---	---	---	---	---
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
nicht zutreffend	---	---	---	---	---	---
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden. 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: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.						

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

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

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

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

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
Nicht zutreffend	---	---	---
RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)			

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

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w/m (%)	ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, Therapieabbrecher, Studienabbrecher, weitere Basisdaten projektabhängig
Nicht zutreffend	---	---	---	---
RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)				

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

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

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Nicht zutreffend	---	---	---	---	---	---	---
RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

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

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend	---	---	---	---	---
RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)					

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

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

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

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

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

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

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

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 4-13: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

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

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

Tabelle 4-14: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nicht zutreffend	---	---	---	---	---	---
ITT: Intention-to-Treat; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

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

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)					
Nicht zutreffend	---	---	---	---	---	---
RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)						

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.¹⁶

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.

¹⁶ unbesetzt

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

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

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

Tabelle 4-16: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Nicht zutreffend	---	---	---	---	---	---

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-17 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-17: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Nicht zutreffend	---	---	---	---	---	---

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend	---	---	---	---	---
RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)					

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

Tabelle 4-19: 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>
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 4-20: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	---

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

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

Tabelle 4-21: 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
Nicht zutreffend	---	--	---	--	--	---
ITT: Intention-to-Treat; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)						

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 4-22: 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)					
Nicht zutreffend	---	---	---	---	---	---
RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)						

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-23: 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		
Nicht zutreffend	---	---	---	---	---	---

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Tabelle 4-24: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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 4-25: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	---

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

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

Tabelle 4-26: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
Nicht zutreffend	---	---	---	---

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.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 0, 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 0, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Tabelle 4-27: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
IPI-145-06 DYNAMO	ja	nein	abgeschlossen	17.06.2013 – 07.04.2016 1. Datenschnitt 07.04.2016 2. Datenschnitt 18.05.2018 3. Datenschnitt 18.11.2020	Duvelisib p. o. zweimal täglich 25 mg
IPI-145-02	nein	nein	abgeschlossen	Oktober 2011 – Januar 2017	Duvelisib p. o. zweimal täglich - 8 mg oder 15 mg - Zwischen 25 mg und 100 mg - 25 mg - 75 mg
VS-0145-328	nein	nein	abgeschlossen	Datenschnitt 19. Juli 2020	Duvelisib p. o. zweimal täglich 25 mg Ziel der Studie war es, Langzeitdaten zur Sicherheit zu sammeln.

Die Information hat den Stand vom 15.12.2021.

Tabelle 4-28: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
IPI-145-02	Phase I Studie (Dosisfindung, Beurteilung der Pharmakokinetik und der biologischen Aktivität von Duvelisib)
VS-0145-328	Die Patientenpopulation der Studie passt nicht zum Label: In die Studie wurden erwachsene Patienten mit hämatologischen Erkrankungen eingeschlossen, die 25 mg Duvelisib zweimal täglich in den Studien IPI-145-02, IPI-145-06, IPI-145-07 oder IPI-145-12 erhalten haben.

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

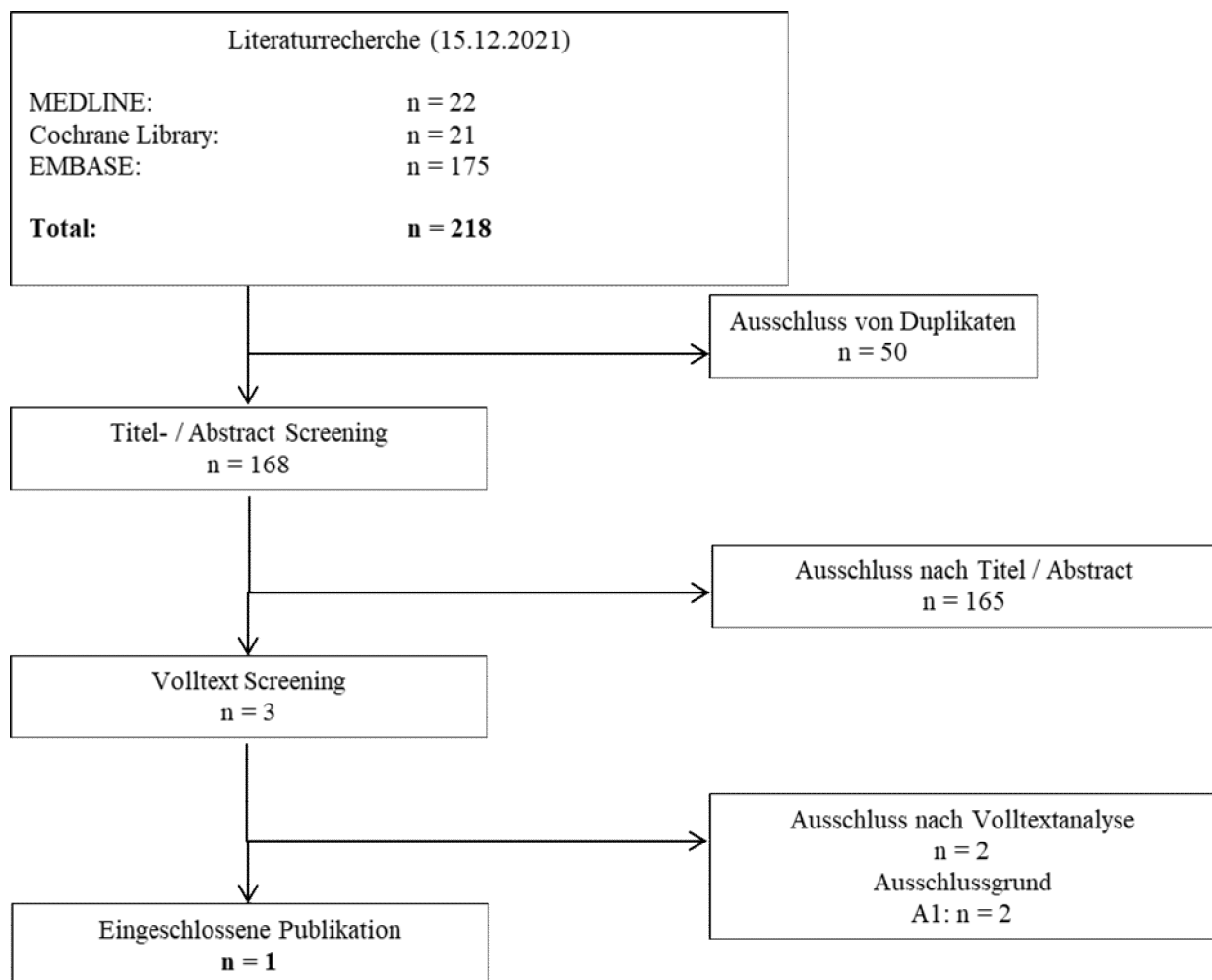


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliografische Literaturrecherche ergab insgesamt 218 Treffer. Nach Ausschluss von 50 Duplikaten wurden die verbleibenden 168 Publikationen von zwei Personen unabhängig voneinander basierend auf den in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien nach Relevanz selektiert. Nach dem Screening von Titel und Abstract wurden 165 Publikationen ausgeschlossen. Es wurden 3 Publikationen im Volltext gesichtet und eine davon letztlich als relevant eingeschlossen. Die eingeschlossene Publikation von Flinn et al. 2019 [18] bezieht sich auf die Studie IPI-145-06.

4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Tabelle 4-29: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
IPI-145-06	<u>Clinicaltrials.gov</u> : NCT01882803 [19] <u>EU-CTR</u> : 2013-004008-20 [20] <u>ICTRP</u> : NCT01882803 [21]	ja	ja	laufend
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Die Information hat den Stand vom 15.12.2021.

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

Tabelle 4-30: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittelkeine

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmens enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnis datenbanken identifiziert (ja/nein)
keine Quellen identifiziert				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Die Information hat den Stand vom 15.12.2021.

4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-31: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
Zulassungsstudie						
IPI-145-06 (DYNA MO)	ja	ja	nein	ja [3]	ja [19-21]	ja [18; 22]
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden. 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: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.						

Der Studienpool umfasst die Zulassungsstudie IPI-145-06 (DYNAMO).

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.

Für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Duvelisib wurde die multizentrische, offene und einarmige Zulassungsstudie IPI-145-06 (DYNAMO) der Phase II herangezogen. Die Studienpopulation der Studie IPI-145-06 schließt Patienten mit den Indikationen follikuläres Lymphom (FL), kleinzelliges lymphozytisches Lymphom (SLL) und Marginalzonen-Lymphom (MZL) ein. Da die vorliegende Zulassung von Duvelisib im Anwendungsgebiet nur Patienten mit FL umfasst, das gegenüber mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien refraktär ist, wurden im nachfolgenden Abschnitt des Nutzenbewertungsdossiers ausschließlich die Studienergebnisse für die FL-Patienten berücksichtigt. Von den 83 Patienten mit FL, die in die Studie aufgenommen wurden, hatten 73 Patienten mindestens 2 vorangegangene Therapien (88 %) und 81 % der Patienten waren auf mindestens zwei Vortherapien refraktär (s. Tabelle 4-36).

Die Population bestehend aus Patienten mit FL (N = 83) wird im Folgenden als ITT-Population bezeichnet. Mit einem Anteil von > 80 % an der FL-Gesamtpopulation erfüllt die Studie demnach die Anforderung hinsichtlich der Erfüllung der Einschlusskriterien gemäß IQWiG Methoden [14].

Tabelle 4-32: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
IPI-145-06 (DYNAMO)	Einarmige, offene, multizentrische, Zulassungsstudie der Phase II	Patienten mit iNHL (definiert als FL, SLL und MZL [splenisch, nodal und extranodal]) Erwachsene ≥ 18 Jahre Refraktärität auf Rituximab und entweder einer Chemotherapie oder RIT	Duvelisib 25 mg p. o. zweimal täglich (in Zyklen von 28 Tagen) 129 Patienten: - FL: 83 - SLL: 28 - MZL: 18	Behandlung: Bis zur Krankheits- progression oder bis zum Auftreten von inakzeptabler Toxizität 1. Datenschnitt (Interimanalyse): 07.04.2016 2. Datenschnitt: 18.05.2018 Follow-up: EoT-Visite nach 30 Tagen (+ 7 Tage) nach der letzten Gabe der Studienmedikation OS-Follow-up: alle 6 Monate (± 4 Wochen) ab dem Zeitpunkt des permanenten Absetzens von Duvelisib für bis zu 3 Jahre nach der ersten Dosis der Studienmedikation oder bis zum Tod 3. Datenschnitt (final): 18.11.2020	Europa (Belarus, Belgien, Bulgarien, Frankreich, Georgien, Italien, Spanien, Tschechische Republik, UK, Ungarn) und Nordamerika (Kanada und USA) 17.06.2013 – 07.04.2016	Primärer Endpunkt: - ORR Weitere patientenrelevante Endpunkte - OS - DOR - TTR - BOR - DCR - LNR - PFS - EQ-5D-VAS Sicherheit - UE - UE nach Schweregrad - SUE - AESI - Therapieabbruch aufgrund von UE

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
				Abschließende Analyse zur Wirksamkeit und Sicherheit. Die Studie war zu diesem Zeitpunkt abgeschlossen und kein Patient erhielt mehr die Studienmedikation.		
AESI: Adverse Event of Special Interest; BOR: Best Overall Response (bestes Gesamtansprechen); DCR: Disease Control Rate (Krankheitskontrollrate); DOR: Duration of Response (Dauer des Ansprechens); EoT: End of Treatment (Behandlungsende); EQ-5D: EuroQol-5 Dimensions; FL: follikuläres Lymphom; iNHL: indolentes Non-Hodgkin-Lymphom; LNR: Lymph Node Response (Lymphknoten-Ansprechen); MZL: Marginalzonenlymphom; ORR: Overall Response Rate (Gesamtansprechrage); OS: Overall Survival (Gesamtüberleben); PFS: Progression-free Survival (progressionsfreies Überleben); p. o.: per os (oral); RIT: Radioimmuntherapie; SLL: Small lymphocytic lymphoma (kleinzelliges lymphozytisches Lymphom); SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TTR: Time to Response (Zeit bis zum Ansprechen); UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala						

Tabelle 4-33: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen

Studie	Duvelisib
IPI-145-06 (DYNAMO)	orale Einnahme von Duvelisib-Kapseln zweimal täglich 25 mg in Zyklen von 28 Tagen während der gesamten Studie ggf. Dosismodifikationen nach auftretender Toxizität oder nach Ermessen des Prüfarztes (Dosisreduktion oder Aussetzen)

Tabelle 4-34: Charakterisierung der Studienpopulationen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen

IPI-145-06 (DYNAMO)	
Charakteristika	FL-Patienten
N	83
Alter (Jahre)	
n	83
MW (SD)	62,0 (11,89)
Median (Min.; Max)	64,0 (30; 82)
Geschlecht (%)	
Weiblich	27 (32,5)
Männlich	56 (67,5)
Herkunft (%)	
Ureinwohner Amerikas oder Alaskas	1 (1,2)
Asiatisch	1 (1,2)
Schwarz oder Afroamerikanisch	3 (3,6)
Weiß	74 (89,2)
Andere	1 (1,2)
Nicht bekannt	1 (1,2)
Fehlt	2 (2,4)
Ethnie (%)	
Hispanisch oder lateinamerikanisch	3 (3,6)
Nicht-hispanisch oder lateinamerikanisch	74 (89,2)
Fehlt	6 (7,2)
Größe (cm)	
n	78
MW (SD)	171,2 (9,68)
Median (Min.; Max)	171,5 (145; 194)
Gewicht (kg)	
n	83
MW (SD)	83,6 (18,05)

IPI-145-06 (DYNAMO)	
Charakteristika	FL-Patienten
N	83
Median (Min.; Max)	80,0 (55; 154)
BMI (kg/m²)^a	
n	78
MW (SD)	28,38 (5,322)
Median (Min.; Max)	26,80 (20,0; 48,8)
^a BMI = Körpergewicht [kg] / (Körpergröße [m]) ² Hinweis: Die Angaben in Prozent erfolgen gerundet, dadurch können in der Summe Rundungsfehler auftreten. BMI: Body-Mass-Index; FL: follikuläres Lymphom; Max.: Maximum; Min.: Minimum; MW: Mittelwert; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; N: Anzahl der Patienten in der Population; SD: Standardabweichung Quelle: DCO 2016: Clinical Study Report Section 14 Tables and Figures: Table 14.1.3.1 [23]	

Tabelle 4-35: Charakterisierung der Studienpopulationen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Krankheitscharakteristika zu Baseline

IPI-145-06 (DYNAMO)	
Charakteristika	FL-Patienten
N	83
ECOG Performance Status beim Screening (%)	
0	42 (50,6)
1	35 (42,2)
2	6 (7,2)
FLIPI Score beim Screening (%)	
0 Punkte	2 (2,4)
1 Punkt	9 (10,8)
2 Punkte	17 (20,5)
3 Punkte	26 (31,3)
4 Punkte	21 (25,3)
5 Punkte	7 (8,4)
Fehlt	1 (1,2)
Translokation t(14;18) (%)	
Ja	19 (22,9)
Nein	15 (18,1)
Unbekannt	49 (59,0)
Translokation c-Myc (8q24) (%)	
Ja	1 (1,2)

IPI-145-06 (DYNAMO)	
Charakteristika	FL-Patienten
N	83
Nein	18 (21,7)
Unbekannt	64 (77,1)
Erhöhte LDH zur Baseline (%) ^{a, b}	
Ja	62 (74,7)
Nein	20 (24,1)
Fehlt	1 (1,2)
Zeit von der Erstdiagnose bis zur ersten Dosis Duvelisib (Monate)	
n	83
MW (SD)	67,15 (60,955)
Median (Min.; Max)	51,10 (3,9; 324,0)
NHL Staging bei der Erstdiagnose (%)	
Stadium I	6 (7,2)
Stadium II	9 (10,8)
Stadium III	21 (25,3)
Stadium IV	46 (55,4)
Fehlt	1 (1,2)
NHL Staging bei Studieneintritt (%)	
Stadium I	3 (3,6)
Stadium II	10 (12,0)
Stadium III	38 (45,8)
Stadium IV	32 (38,6)
Fehlt	0
B-Symptome zur Baseline (%)	
Mit Symptomen	12 (14,5)
Nachtschweiß	12 (14,5)
Gewichtsverlust ^c	0
Fieber ^d	1 (1,2)
Ohne Symptome	70 (84,3)
Nicht beurteilt	1 (1,2)
Bulky-Disease zur Baseline ^e (%)	
Ja	31 (37,3)
Nein	45 (54,2)
Keine nodalen Zielläsionen	7 (8,4)
≥ Grad 3 Neutropenie ^b (%)	

IPI-145-06 (DYNAMO)	
Charakteristika	FL-Patienten
N	83
Ja	3 (3,6)
Nein	80 (96,4)
≥ Grad 3 Anämie ^b (%)	
Ja	3 (3,6)
Nein	80 (96,4)
≥ Grad 3 Thrombozytopenie ^b (%)	
Ja	1 (1,2)
Nein	82 (98,8)
^a höher als die normale ULN-Spanne ^b berechnet aus Baseline-Laborparametern ^c ungewollter Gewichtsverlust von mehr als 10 % des Körpergewichts in den vergangenen 6 Monaten ^d anhaltendes Fieber, Körpertemperatur über 38 °C ^e Längster Durchmesser der vom Prüfarzt beurteilten nodalen Zielläsion ≥ 5 cm (abgeleitet von den Baseline-Daten) Hinweis: Die Angaben in Prozent erfolgen gerundet, dadurch können in der Summe Rundungsfehler auftreten. ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FL: follikuläres Lymphom; FLIPI: Follicular Lymphoma International Prognostic Index; LDH: Lactatdehydrogenase; Max.: Maximum; Min.: Minimum; MW: Mittelwert; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; N: Anzahl der Patienten in der Population; NHL: Non-Hodgkin-Lymphom; SD: Standardabweichung; ULN: upper limit of normal (obere Normwertgrenze) Quelle: DCO 2016: Clinical Study Report Section 14 Tables and Figures: Table 14.1.3.1, Table 14.1.5.1 [23]	

Tabelle 4-36: Charakterisierung der Studienpopulationen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Vortherapien

IPI-145-06 (DYNAMO)	
Charakteristika	FL-Patienten
N	83
Anzahl an vorangegangenen Krebstherapien (%)	
n	83
1	10 (12,0)
2	19 (22,9)
3	17 (20,5)
4	16 (19,3)
5	7 (8,4)
6	8 (9,6)
> 6	6 (7,2)
MW (SD)	3,6 (2,05)
Median (Min.; Max)	3,0 (1; 10)
Zeit seit Abschluss der letzten Therapie (Monate)	
n	83
MW (SD)	8,6 (15,98)
Median (Min.; Max)	3,2 (0; 121)
Anzahl an Patienten mit folgenden Krebstherapien (%)	
Rituximab ^a	83 (100)
Alkylans/Purinanalogon ^a	83 (100)
Alkylans ^a	82 (98,8)
Kombination aus Rituximab und Alkylans	79 (95,2)
Bendamustin ^{a, b}	54 (65,1)
Anthracyclin ^a	57 (68,7)
Bendamustin – Rituximab	43 (51,8)
R-CHOP	38 (45,8)
Purinanalogon ^a	19 (22,9)
R-CVP	23 (27,7)
Rituximab Monotherapie	20 (24,1)
Radioimmunotherapie ^a	6 (7,2)
Stammzelltransplantation	5 (6,0)
Zeit seit Abschluss der letzten Rituximab-haltigen Therapie (Monate)	
n	83

IPI-145-06 (DYNAMO)	
Charakteristika	FL-Patienten
N	83
MW (SD)	13,0 (17,78)
Median (Min.; Max)	5,6 (1; 121)
Zeit seit Abschluss der letzten Alkylans-/Purinanalogon-haltigen Therapie (Monate)	
n	83
MW (SD)	15,9 (23,48)
Median (Min.; Max)	8,1 (1; 141)
Refraktärität gegenüber Krebstherapie (%)	
Rituximab ^c	82 (98,8)
Alkylans/Purinanalogon	75 (90,4)
Alkylans	74 (89,2)
Kombination aus Rituximab und Alkylans	74 (89,2)
Bendamustin ^d	43 (51,8)
Bendamustin – Rituximab ^{c, d}	36 (43,4)
Anthracyclin	35 (42,2)
R-CHOP	26 (31,3)
R-CVP	20 (24,1)
Purinanalogon	12 (14,5)
Radioimmunotherapie	4 (4,8)
Krankheit refraktär gegenüber dem letzten Therapieregime	78 (94,0)
Krankheit refraktär gegenüber ≥ 2 Therapieregimen	67 (80,7)
Vorangegangene Operation und Bestrahlung (%)	
Bestrahlung	23 (27,7)
Operation	16 (19,3)
^a Als Einzelsubstanz oder als Kombinationstherapie ^b Beinhaltet die Substanznamen Bendamustin und Bendamustinhydrochlorid ^c Die Exposition gegenüber Rituximab muss mindestens 22 Tage betragen (4 Dosen als Einzelwirkstoff oder 2 Dosen in Kombination), damit der Patient als refraktär gilt. ^d Die Exposition gegenüber Bendamustin muss mindestens 22 Tage (2 Zyklen) betragen, damit der Patient als refraktär gilt. Hinweis: Die Angaben in Prozent erfolgen gerundet, dadurch können in der Summe Rundungsfehler auftreten. Max.: Maximum; Min.: Minimum; MW: Mittelwert; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; N: Anzahl der Patienten in der Population; R-CHOP: Kombinationschemotherapie mit Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicinhydrochlorid, Vincristinsulfat, Prednison; R-CVP: Kombinationschemotherapie mit Rituximab, Cyclophosphamid, Vincristinsulfat, Prednison; SD: Standardabweichung Quelle: DCO 2016: Clinical Study Report Section 14 Tables and Figures: Table 14.1.6.2, Table 14.1.6.6 [23]	

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

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

Studiendesign und -Durchführung

Bei der Studie IPI-145-06 handelt es sich um eine multizentrische, einarmige, offene Studie der Phase II mit dem Ziel, die Sicherheit und Wirksamkeit von Duvelisib als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit iNHL, die gegenüber Rituximab und entweder einer Chemotherapie oder RIT refraktär sind, zu evaluieren. Es wurden Patienten an insgesamt 56 Studienzentren in 12 Ländern rekrutiert, darunter USA, Kanada und 10 Länder der Europäischen Union.

Es wurden insgesamt 129 Patienten in die Studie aufgenommen, darunter 83 Patienten mit der Indikation FL. Alle Patienten erhielten Duvelisib als Monotherapie in der Dosierung 25 mg zweimal täglich zur oralen Einnahme als Kapsel in Zyklen von 28 Tagen gemäß Fachinformation. Die Einnahme erfolgte bis zum Auftreten einer Krankheitsprogression oder einer inakzeptablen Toxizität. Der primäre Endpunkt der Studie IPI-145-06 ist die Gesamtansprechrate (ORR).

Nach Behandlungsende mit der Studienmedikation (End of Treatment [EoT]) findet im Abstand von 30 Tagen (+ 7 Tage) nach der letzten Gabe Duvelisib eine EoT-Visite statt, in welcher die UE und SUE erfasst werden sollen. Ein Langzeit-Follow-up, um das Überleben der Patienten zu dokumentieren fand alle 6 Monate ($\pm$ 4 Wochen) ab dem Zeitpunkt des permanenten Absetzens von Duvelisib für bis zu 3 Jahre nach der ersten Dosis der Studienmedikation oder bis zum Tod, statt.

Studienpopulation

Insgesamt wurden 129 Patienten in die Studie IPI-145-06 eingeschlossen, davon 83 FL-Patienten. Diese in die Studie aufgenommene Patienten bilden die ITT-Population, die im Folgenden dargestellt wird. Im Studienbericht wird diese Patientenpopulation für die primäre Auswertung der Ergebnisse „Full Analysis Set“ (FAS) genannt. Es findet aufgrund der Zulassung von Duvelisib eine Beschränkung auf Patienten mit FL statt, für die zwei weiteren in der Studie IPI-145-06 berichteten Indikationen SLL und MZL liegt keine Zulassung vor, daher werden diese Patienten nicht dargestellt.

Das mediane Alter der 83 in die Studie aufgenommenen FL-Patienten betrug 64 Jahre (Spanne: 30 bis 82 Jahre). Der Anteil der Männer unter den FL-Patienten lag in der Studie bei 67,5 % der Anteil der Frauen bei 32,5 %. Die Mehrheit der FL-Patienten war weiß (89,2 %). Die FL-Patienten wurden im Allgemeinen ambulant versorgt und konnten normalen Aktivitäten selbstständig nachkommen, wie durch einen ECOG Performance Status von 0 (50,6 %) oder 1 (42,2 %) angezeigt. Bei 7,2 % der FL-Patienten lag ein Status von 2 vor, diese Patienten konnten sich noch selbst versorgen, aber ihrem Beruf nicht mehr nachgehen.

Der Großteil der FL-Patienten hatte zur Baseline-Erhebung erhöhte Lactatdehydrogenase-Werte (74,7 %). Bei 14,5 % der FL-Patienten lagen zur Baseline B-Symptome vor und bei 37,3 % eine Bulky-Disease. Die meisten Patienten befanden sich bei Studieneintritt im Krankheitsstadium III (45,8 %) und IV (38,6 %). Die mediane Zeit von der Erstdiagnose bis zur ersten Dosis Duvelisib lag bei ungefähr 51 Monaten (Spanne: 3,9 bis 324 Monate).

Die mediane Anzahl an vorangegangenen Krebstherapien beträgt bei den FL-Patienten 3 Therapien (Spanne: 1 bis 10), wobei alle FL-Patienten eine Vortherapie mit Rituximab und eine Vortherapie mit einer Kombination aus Alkylans und Purinanalogon erhalten haben. Im Median waren seit Abschluss der letzten Therapie bis zur Baseline-Visite 3,2 Monate vergangen, seit Abschluss der letzten Rituximab-haltigen Therapie im Median 5,6 Monate. Bei 98,8 % der FL-Patienten lag eine refraktäre Erkrankung in Bezug auf Rituximab vor, bei 43,4 % gegenüber der Kombination aus Rituximab und Bendamustin und bei 89,2 % gegenüber der Kombination aus Rituximab und einem Alkylans. Bei der Definition der Refraktärität von Rituximab wurde in der Studie IPI-145-06 eine Dosierung von Rituximab zugrunde gelegt, die mit der Fachinformation übereinstimmt [24]. In Bezug auf das letzte verabreichte Therapieregime waren 94,0 % der FL-Patienten refraktär und gegenüber mindestens zwei Therapieregimen 81 %.

Dauer der Behandlung

Die Behandlung mit Duvelisib erfolgte bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten von inakzeptabler Toxizität. In Tabelle 4-37 ist dargestellt, wie viele Zyklen die Patienten begonnen haben.

Tabelle 4-37: Anzahl an begonnenen Zyklen

Anzahl an begonnenen Zyklen	Patienten, N = 83 n (%)
≥ 1	83 (100)
≥ 2	77 (92,8)
≥ 4	62 (74,7)
≥ 6	42 (50,6)
≥ 8	30 (36,1)
≥ 12	12 (14,5)
≥ 16	4 (4,8)
≥ 20	2 (2,4)
Median	6,0
25 %-75 % Perzentil	3,0; 10,0
Min.; Max.	1; 26
Max.: Maximum; Min.: Minimum; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Merkmal	
Quelle:	
DCO 2016: Clinical Study Report Section 14 Tables and Figures: Table 14.1.8.1 [23]	

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie IPI-145-06 wurde in insgesamt 56 Studienzentren in den USA, Kanada und in Europa durchgeführt. Von den in die Studie aufgenommenen Patienten waren die Mehrheit weiß und das mediane Alter betrug 64 Jahre. Auch in Deutschland werden NHL-Erkrankungen insgesamt vor allem bei älteren Patienten diagnostiziert, das mittlere Erkrankungsalter im Jahr 2018 lag bei Frauen bei 72 Jahren und bei Männern bei 70 Jahren [25].

Hinsichtlich der demographischen und krankheitsspezifischen Charakteristika liegen keine relevanten Diskrepanzen zwischen den Studienpatienten der Studie IPI-145-06 und den Angaben beispielsweise in Leitlinien oder bezüglich der Epidemiologie vor. Dementsprechend kann von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

4.3.2.3.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der Studien 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.

Ergebnisse von einarmigen, nicht randomisierten Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns grundsätzlich als potenziell hoch verzerrt. Dennoch können valide Ableitungen zum Zusatznutzen anhand der DYNAMO getroffen werden. Das Studiendesign der Zulassungsstudie IPI-145-06 beinhaltet für die Bewertung des primären Endpunkts (Gesamtansprechrate) sowie bei weiteren Endpunkten des Ansprechens und des PFS eine Beurteilung durch ein unabhängiges Review Komitee (IRC) aus Radiologen und Onkologen. Diese Bewertung gemäß IRC erhöht die Aussagesicherheit der Endpunktergebnisse. Die EMA nennt für die Robustheit der klinischen Daten die Kombination der Auswertung der Studienergebnisse von IRC und Prüfarzt, die eine konservativere Schätzung ergibt als jene, die nur auf der IRC basiert [1].

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

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

Tabelle 4-38: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	OS	ORR	TTR	DOR	BOR
IPI-145-06					
DCO 2016	ja	ja	ja	ja	ja
DCO 2018	ja	ja	ja	ja	ja
	DCR	LNR	PFS	EQ-5D-VAS	Sicherheit
DCO 2016	ja	ja	ja	ja	ja
DCO 2018	ja	ja	ja	ja	ja
BOR: Best Overall Response (bestes Gesamtansprechen); DCO: Data cut-off (Datenschnitt); DCR: Disease Control Rate (Krankheitskontrollrate); DOR: Duration of Response (Dauer des Ansprechens); EQ-5D: EuroQol-5 Dimensions; LNR: Lymph Node Response (Lymphknoten-Ansprechen); OR: Overall Response (Gesamtansprechen); ORR: Overall Response rate (Gesamtansprechrate); OS: Overall Survival (Gesamtüberleben); PFS: Progression-free Survival (progressionsfreies Überleben); TTR: Time to Response (Zeit bis zum Ansprechen); VAS: visuelle Analogskala					

4.3.2.3.3.1 Endpunkte – weitere Untersuchungen

4.3.2.3.3.1.1 Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-39: Operationalisierung von „Gesamtüberleben“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
IPI-145-06	Das Gesamtüberleben (OS) ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienbehandlung bis zum Zeitpunkt des Todes. Die Berechnung des Gesamtüberlebens erfolgte auf Grundlage des Sterbedatums und es fand eine Zensierung am Datum des letzten Kontakts mit den Patienten statt. Bei allen Patienten, die ihre Behandlung mit Duvelisib abgebrochen haben, erfolgte ein OS-Follow-up alle 6 Monate ($\pm$ 4 Wochen) ab dem Zeitpunkt des Absetzens von Duvelisib für bis zu 3 Jahre nach der ersten Dosis. Informationen über die Einleitung anderer Krebstherapien wurden ebenfalls gesammelt und enthielten, sofern zutreffend, das Datum des Behandlungsbeginns und die Therapienamen der anderen nachfolgenden Therapien. Die Wahrscheinlichkeit, zu einem bestimmten Zeitpunkt ereignisfrei zu sein, wurde mithilfe der Kaplan-Meier-Methode geschätzt.
KI: Konfidenzintervall; OS: Overall Survival (Gesamtüberleben)	

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

Die Studie IPI-145-06 war eine nicht-kontrollierte offene Studie. Es ist jedoch davon auszugehen, dass es bei einem Endpunkt wie „Gesamtüberleben“ zu keiner Verzerrung kommen kann, da keine Interpretation des Ereignisses notwendig ist.

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

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 4-40: Ergebnisse für „Gesamtüberleben“ – weitere Untersuchungen (ITT-Population)

Studie IPI-145-06		N = 83	
		DCO 2016	DCO 2018
Anzahl der verstorbenen Patienten, n (%)		26 (31,3)	41 (49,4)
Geschätzte Rate Gesamtüberleben, in % [95 %-KI] ^a , bei	3 Monaten	90,4 [81,7; 95,1]	90,4 [81,7; 95,1]
	6 Monaten	84,3 [74,5; 90,6]	84,3 [74,5; 90,6]
	9 Monaten	78,6 [67,7; 86,2]	79,2 [68,7; 86,5]
	12 Monaten	68,5 [55,4; 78,4]	72,6 [61,4; 81,1]
	18 Monaten	54,3 [35,8; 69,5]	65,8 [54,1; 75,2]
	24 Monaten	-	58,8 [47,0; 68,9]
Gesamtüberleben ^a (in Monaten)	Median	18,4	28,0
	[95 %-KI] ^b	[14,0; NA]	[20,8; NA]
	25 %-75 % Perzentil	9,5; NA	10,7; NA
Beobachtungsdauer (in Monaten)	Median	11,1	31,9
	[95 %-KI] ^b	[10,1; 13,1]	[29,6; 34,7]
	25 %-75 % Perzentil	7,6; 15,5	28,0; 35,7
^a Zum Datenschnitt 2020 waren 46 Patienten (55,4 %) verstorben. Das mediane Überleben lag bei 28,11 Monaten [20,84; 36,69]. ^b Das 95 %-KI basiert auf der Methode von Kaplan-Meier. DCO: Data cut-off (Datenschnitt); KI: Konfidenzintervall; Max.: Maximum; Min.: Minimum; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; NA: not applicable (nicht zutreffend) Quelle: DCO 2016: Clinical Study Report Section 14 Tables and Figures: Table 14.2.4.1 [23] DCO 2018: CTD Module 2.7.3 (FL) Table 14.2.4.1 [4]			

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts 2016 waren von den 83 Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden, 26 Patienten verstorben (31,3 %), zum Zeitpunkt des Datenschnitt 2018 waren 41 Patienten verstorben (49,4 %). Das mediane Gesamtüberleben wurde anhand einer Kaplan-Meier-Analyse evaluiert und lag im Datenschnitt 2016 bei 18,4 Monaten (95 %-KI [14,0; NA]) und im Datenschnitt 2018 bei 28,0 Monaten (95 %-KI [20,8; NA]). Die aus der Kaplan-Meier-Analyse geschätzte Gesamtüberlebensrate des Datenschnitt 2016 nach 18 Monaten betrug 54,3 % (95 %-KI [35,8; 69,5]), beim Datenschnitt 2018 lag die geschätzte Gesamtüberlebensrate nach 18 Monaten bei 65,8 % (95 %-KI [54,1; 75,2]) und nach 24 Monaten bei 58,8 % (95 %-KI [47,0; 68,9]). Die mediane Beobachtungsdauer lag im Datenschnitt 2016 bei 11,1 Monat (95 %-KI [10,1; 13,1]) und im Datenschnitt 2018 bei 31,9 Monaten.

In den nachfolgenden Kaplan-Meier-Plots (Abbildung 4-3 und Abbildung 4-4) wird das Gesamtüberleben für die Datenschnitte 2016 und 2018 dargestellt:

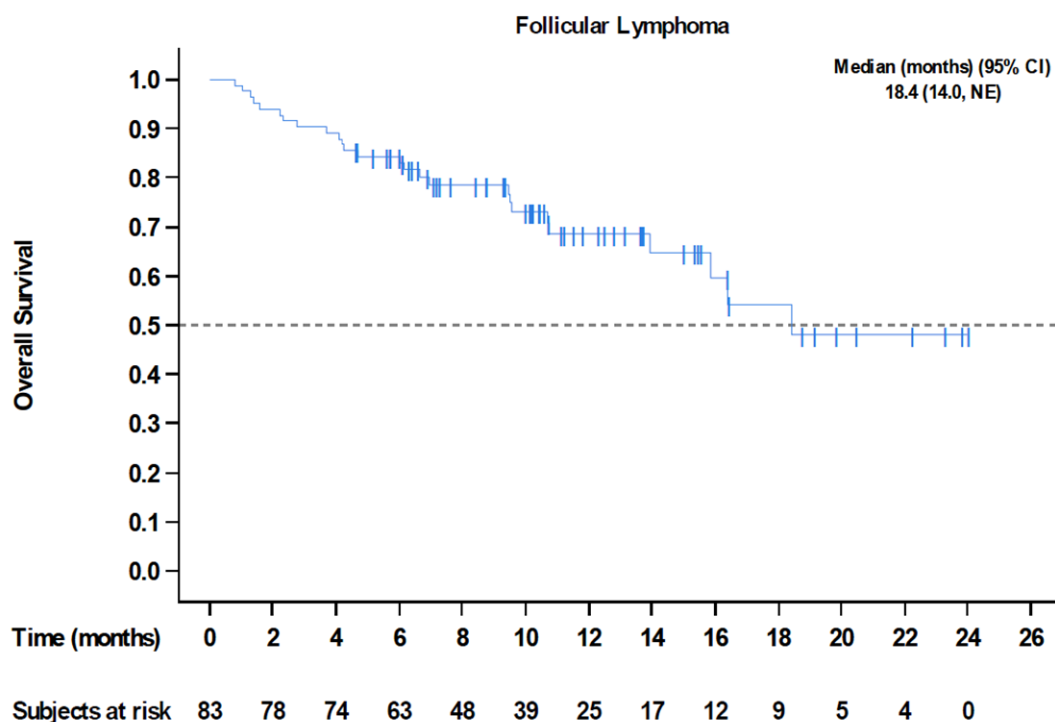


Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Plot des Gesamtüberlebens (Datenschnitt 2016) – weitere Untersuchungen (ITT-Population)

Quelle: Clinical Study Report Section 14 Tables and Figures: Figure 14.2.4.3 (FL) [23]

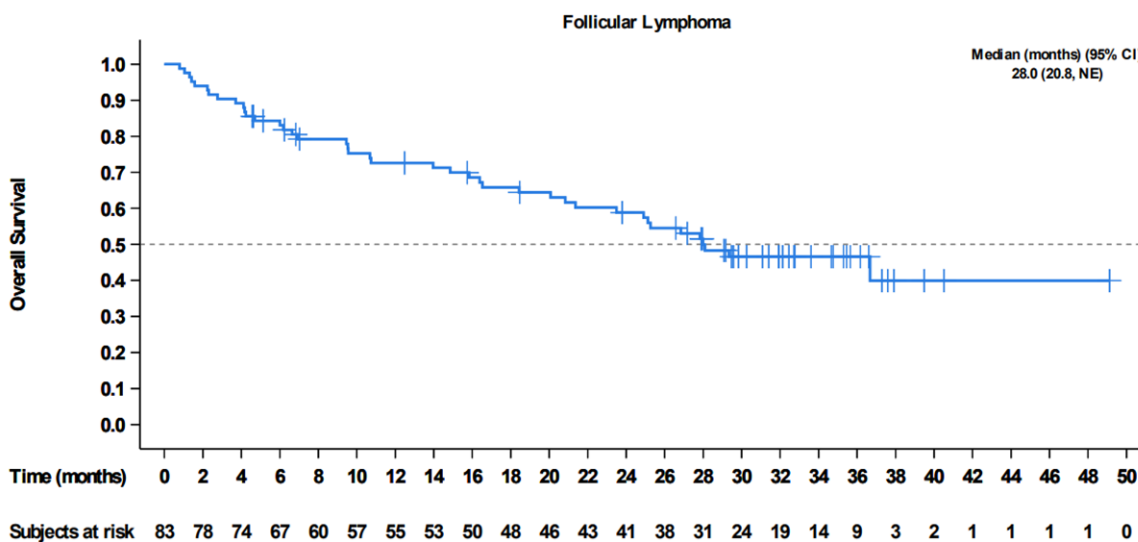


Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Plot des Gesamtüberlebens (Datenschnitt 2018) – weitere Untersuchungen (ITT-Population)

Quelle: CTD Module 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy: FL: Figure 2 [26]

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sind in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 aufgeführt.

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

4.3.2.3.3.1.2 Ansprechen

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

Tabelle 4-41: Operationalisierung von „Ansprechen“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
IPI-145-06	Das Ansprechen auf die Therapie mit Duvelisib wurde durch ein unabhängiges Review Komitee (IRC) sowie durch den Prüfarzt anhand der <i>Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma</i> [6] gemäß nachfolgender Kriterien beurteilt. <i>Vollständiges Ansprechen (CR)</i> Definiert als Verschwinden aller Anzeichen von Krankheit. <u>Nodale Massen:</u> a) FDG-avid oder PET-positiv vor der Therapie: Masse jeder Größe erlaubt, wenn PET-negativ b) Variabel FDG-avid oder PET-negativ vor der Therapie: Regression auf normale Größe im CT <u>Milz/Leber:</u> Nicht tastbar, Knötchen verschwunden <u>Knochenmark:</u> Infiltrat bei Wiederholungsbiopsie abgeklärt, bei Unbestimmtheit Abklärung durch Morphologie, Immunchemie sollte negativ sein. <i>Partielles Ansprechen (PR)</i> Definiert als Regression der messbaren Krankheit und Anwesenheit von neu aufgetretenen Krankheitsherden. <u>Nodale Massen:</u> Abnahme um $\geq 50\%$ der Summe der Querschnittsflächen (Sum of the Product of the Diameters [SPD]) von bis zu 6 der größten dominanten Massen; keine Größenzunahme der anderen Knoten a) FDG-avid oder PET-positiv vor der Therapie: ein oder mehrere PET-positive Stellen an der zuvor betroffenen Stelle b) Variabel FDG-avid oder PET-negativ: Regression im CT <u>Milz/Leber:</u> Abnahme um $\geq 50\%$ der SPD der Knötchen (für einzelnes Knötchen im größten transversalen Durchmesser); keine Zunahme der Größe von Leber und Milz. <u>Knochenmark:</u> Irrelevant, wenn positiv vor Therapie; Zelltyp sollte angegeben werden <i>Stabile Erkrankung (SD)</i> Definiert als Nichterreichen eines vollständigen oder partiellen Ansprechens sowie einer progredienten Erkrankung. <u>Nodale Massen:</u> a) FDG-avid oder PET-positiv vor der Therapie: PET-positiv an früheren Krankheitsherden und keine neuen Herde im CT oder PET b) Variabel FDG-avid oder PET-negativ; keine Veränderung der Größe früherer Läsionen im CT <i>Rezidierte Krankheit oder progrediente Erkrankung (PD)</i> Definiert als jede neue Läsion oder Zunahme um $\geq 50\%$ der zuvor betroffenen Stellen vom Nadir. <u>Nodale Massen:</u> Auftreten neuer Läsion(en) $> 1,5$ cm in jeder Achse, Zunahme um $\geq 50\%$ der SPD vom Nadir von mehr als 1 Knoten oder Zunahme um $\geq 50\%$ des längsten Durchmessers eines zuvor identifizierten Knotens > 1 cm in der kurzen Achse Läsionen PET-positiv, wenn FDG-avides Lymphom oder PET-positiv vor der Therapie <u>Milz/Leber:</u> Anstieg des SPD $> 50\%$ vom Nadir von jedweden vorherigen Läsionen

Studie	Operationalisierung
	<u>Knochenmark:</u> Neue oder wiederkehrende Beteiligung Die Beurteilung des Ansprechens wurde anhand von Informationen aus objektiven Messungen des verfügbaren CT-Scans, der gezielten körperlichen Untersuchung, der Knochenmarksbiopsie – sofern relevant – und der Beurteilung der B-Symptome bestimmt. Die Bewertungen fanden in den Zyklen 3, 5, 7 und 10 und in den Zyklen 14, 18 und im Anschluss nach jedem 4. Zyklus statt (an Tag -7 bis Tag 1 von jedem Zyklus). Des Weiteren fand eine Beurteilung nach Behandlungsende innerhalb von 7 Tagen nach der Entscheidung, die Studienbehandlung abubrechen statt. Bei Probanden, welche die Studienbehandlung aus anderen Gründen als einer radiologischen Krankheitsprogression abbrechen, sollte die Beurteilung des Ansprechens, während der langfristigen Nachbeobachtung (Langzeit-Follow-up) durchgeführt werden. Dabei wurden die gleichen Beurteilungsmethoden des Tumors herangezogen, wie bei den anderen Bewertungen auch. Beim Langzeit-Follow-up fand die Beurteilung des Ansprechens alle 12 Wochen statt, wenn seit der ersten Dosis Duvelisib ≤ 12 Monate vergangen sind, und im Anschluss daran alle 16 Wochen, für 2 Jahre ab dem Zeitpunkt der ersten Duvelisib-Dosis oder bis zur dokumentierten Krankheitsprogression oder bis eine andere Krebstherapie begonnen wurde, je nachdem, was zuerst eintrat. <u>Gesamtansprechen</u> Das Gesamtansprechen (OR) stellt den primären Endpunkt der Studie IPI-145-06 dar und ist definiert als Anteil der Patienten mit vollständigem Ansprechen (CR) oder partiellem Ansprechen (PR) im Beobachtungszeitraum. Das Ansprechen auf die Therapie wurde durch ein unabhängiges Review Komitee (IRC) sowie durch den Prüfarzt anhand der <i>Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma</i> [6] beurteilt. Häufigkeiten und Prozentsätze für das Gesamtansprechen und für die Gesamtansprechrate (ORR) werden absolut dargestellt (zusammen mit einem p-Wert und exakten Konfidenzintervallen [KI] nach der Methode von Kaplan-Meier). <u>Dauer des Gesamtansprechens</u> Die Dauer des Gesamtansprechens (DOR) ist definiert als Zeitpunkt des ersten dokumentierten Ansprechens bis zur ersten dokumentierten progressiven Erkrankung (PD) oder Tod durch jegliche Ursache. Sie wird für diejenigen Patienten bestimmt, die ein Gesamtansprechen erreicht haben. Dargestellt werden die Anzahl an Patienten mit Ereignissen, Ereignistyp (Progression oder Tod vor der Progression), Anzahl an zensierten Patienten, Anzahl an Patienten für jeden Zensurgrund und Schätzungen für den Median, die 25 %-75 % Perzentilen sowie das 95 %-KI, soweit schätzbar. Zusätzlich wird die Wahrscheinlichkeit zu einem bestimmten Zeitpunkt im Ansprechen zu verbleiben mithilfe der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Unter Verwendung der Kaplan-Meier-Methode wurde die DOR für alle Patienten mit Gesamtansprechen aufgezeichnet, inklusive der Anzahl der gefährdeten Patienten über die Zeit. <u>Zeit bis zum Ansprechen</u> Die Zeit bis zum Ansprechen (TTR) ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zur ersten Dokumentation des Ansprechens. Nur Responder (Patienten mit CR oder PR) wurden in die Analyse der TTR eingeschlossen. Die Daten werden deskriptiv dargestellt (kontinuierlich und kategorial). Die Analysen der Dauer und Zeit bis zum Ereignis wurden mittels Kaplan-Meier-Methodik durchgeführt. <u>Bestes Gesamtansprechen</u> Das beste Ansprechen wird sowohl durch ein IRC als auch durch den Prüfarzt gemäß den <i>Revised</i>

Studie	Operationalisierung
	<i>Response Criteria for Malignant Lymphoma</i> [6] bewertet. Es wurden alle Patienten in die Auswertung mit einbezogen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben (<i>On-Treatment Assessment</i>). <u>Krankheitskontrollrate</u> Die Krankheitskontrollrate (DCR) ist definiert als Anteil der Patienten mit vollständigem Ansprechen (CR), partiellem Ansprechen (PR) oder stabiler Erkrankung (SD) im Beobachtungszeitraum. Das Ansprechen auf die Therapie wurde durch ein unabhängiges Review Komitee (IRC) sowie durch den Prüfarzt anhand der <i>Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma</i> [6] beurteilt. Häufigkeiten und Prozentsätze für die Krankheitskontrollrate werden absolut dargestellt (zusammen mit einem exakten Konfidenzintervallen [KI] nach der Methode von Kaplan-Meier). Es wurden alle Patienten in die Auswertung mit einbezogen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben (<i>On-Treatment Assessment</i>). <u>Lymphknoten-Ansprechen</u> Das Lymphknoten-Ansprechen (LNR) ist definiert als eine Reduktion der Summe der Querschnittsflächen der nodalen Zielläsionen um mehr als 50 % gegenüber Beurteilung zu Baseline. Patienten ohne nodale Zielläsionen zu Baseline wurden bei der Berechnung der Lymphknoten-Ansprechrage (LNRR) ausgeschlossen. Häufigkeiten und Prozentsätze für die LNRR werden absolut dargestellt (zusammen mit einem exakten Konfidenzintervallen [KI] nach der Methode von Kaplan-Meier). Im Datenschnitt von 2016 wurde die Beurteilung der LNR sowohl von einem IRC als auch vom Prüfarzt durchgeführt, zum 2. Datenschnitt von 2018 fand die Bewertung nur noch durch das IRC statt.
CR: Complete Response (vollständiges Ansprechen); CT: Computertomographie; DCR: Disease Control Rate (Krankheitskontrollrate); DOR: Duration of Response (Dauer des Ansprechens); FDG: ¹⁸F-Fluorodesoxyglucose; IRC: Independent Review Committee (unabhängiges Review Komitee); KI: Konfidenzintervall; LNR: Lymph Node Response (Lymphknoten-Ansprechen); LNRR: Lymph Node Response Rate (Lymphknoten-Ansprechrage); OR: Overall Response (Gesamtansprechen); ORR: Overall Response rate (Gesamtansprechrage); PET: Positronen-Emissions-Tomographie; PD: Progressive Disease (progrediente Erkrankung); PR: Partial Response (partielltes Ansprechen); SD: Stable Disease (stabile Erkrankung); SPD: Sum of the Product of the Diameters (Summe der Querschnittsflächen); TTR: Time to Response (Zeit bis zum Ansprechen)	

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Die Studie IPI-145-06 war eine nicht-kontrollierte offene Studie. Die Beurteilung des Tumorsprechens wurde jedoch durch ein unabhängiges Review Komitee (IRC) durchgeführt. Somit ist eine zentrale und unabhängige Beurteilung gegeben. Dieses Mittel wird trotz der verbleibenden Unsicherheiten durch das Fehlen einer Kontrollgruppe als ein Aspekt gewertet, der die Aussagesicherheit der Ergebnisse erhöht.

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.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sind in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 aufgeführt.

4.3.2.3.1.2.1 Gesamtansprechrates – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-42: Ergebnisse für „Gesamtansprechrates“ (ORR) gemäß IRC – weitere Untersuchungen (ITT-Population)

Studie IPI-145-06		N = 83	
		DCO 2016	DCO 2018
ORR (CR + PR)	n (%)	34 (41,0)	35 (42,2)
	[95 %-KI] ^a	[30,3; 52,3]	[31,4; 53,5]
^a Das 95 %-KI basiert auf der Methode von Kaplan-Meier. CR: Complete Response (vollständiges Ansprechen); DCO: Data cut-off (Datenschnitt); KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; ORR: Overall Response Rate (Gesamtansprechrates); PR: Partial Response (partiell Ansprechen) Quelle: DCO 2016: Clinical Study Report Section 14 Tables and Figures: Table 14.2.1.1 [23] DCO 2018: CTD Module 2.7.3 (FL): Table 14.2.1.1 [4]			

Von den 83 in die Studie aufgenommenen Patienten erreichten nach Einschätzung des IRC im Datenschnitt 2016 34 Patienten (41,0 %) ein Gesamtansprechen (95 %-KI [30,3; 52,3]), im Datenschnitt 2018 bleibt die Anzahl konstant hoch und 35 Patienten (42,2 %) erreichten ein Gesamtansprechen (95 %-KI [31,4; 53,5]).

Tabelle 4-43: Ergebnisse für „Gesamtansprechrates“ (ORR) gemäß Prüfarzt – weitere Untersuchungen (ITT-Population)

Studie IPI-145-06		N = 83	
		DCO 2016	DCO 2018
ORR (CR + PR)	n (%)	44 (53,0)	44 (53,0)
	[95 %-KI] ^a	[41,7; 64,1]	[41,7; 64,1]
^a Das 95 %-KI basiert auf der Methode von Kaplan-Meier. CR: Complete Response (vollständiges Ansprechen); DCO: Data cut-off (Datenschnitt); KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; ORR: Overall Response Rate (Gesamtansprechrates); PR: Partial Response (partielltes Ansprechen) Quelle: DCO 2016: Clinical Study Report Section 14 Tables and Figures: Table 14.2.1.2 [23] DCO 2018: CTD Module 2.7.3 (FL): Table 14.2.1.2 [4]			

Die Prüfarzt-bewerteten Ergebnisse unterstützen die Beurteilung durch das IRC und werden ergänzend dargestellt. Nach Beurteilung des Prüfarztes erreichten im Datenschnitt 2016 und im Datenschnitt 2018 44 Patienten ein Gesamtansprechen und die Gesamtansprechrates lag bei 53,0 % (95 %-KI [41,7; 64,1]).

4.3.2.3.3.1.2.2 Zeit bis zum Gesamtansprechen – weitere Untersuchungen

Auswertung der Patienten mit Ansprechen

Tabelle 4-44: Ergebnisse für „Zeit bis zum Ansprechen“ (TTR) gemäß IRC bei Patienten mit Ansprechen– weitere Untersuchungen

Studie IPI-145-06		N = 83	
		DCO 2016	DCO 2018
Anzahl an Patienten mit CR oder PR, n (% ^a)		34 (100)	35 (100)
Anzahl an Patienten [n (%)], mit einer TTR	< 2 Monate	19 (22,9)	19 (22,9)
	2 - < 3 Monaten	5 (6,0)	5 (6,0)
	3 - < 4 Monaten	6 (7,2)	6 (7,2)
	4 - < 5 Monaten	0	0
	5 - < 6 Monaten	3 (3,6)	3 (3,6)
	≥ 6 Monaten	1 (1,2)	2 (2,4)
TTR (in Monaten)	MW	2,81	2,96
	SD	1,972	2,154
	Median	1,89	1,91
	25 %-75 % Perzentil	1,74; 3,68	1,74; 3,68
	Min.; Max.	1,6; 11,7	1,6; 11,7
^a Prozentuale Angaben beziehen sich auf die Anzahl an Patienten mit CR oder PR CR: Complete Response (vollständiges Ansprechen); DCO: Data cut-off (Datenschnitt); KI: Konfidenzintervall; Max.: Maximum; Min.: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; PR: Partial Response (partielltes Ansprechen); SD: Standardabweichung; TTR: Time to Response (Zeit bis zum Ansprechen) Quelle: DCO 2016: Clinical Study Report Section 14 Tables and Figures: Table 14.2.5.1 [23] DCO 2018: CTD Module 2.7.3 (FL): Table 14.2.5.1 [4]			

Die mediane Zeit bis zum Ansprechen gemäß IRC lag bei den Patienten, die ein Ansprechen erreicht haben, im Datenschnitt 2016 bei 1,89 Monaten, im Datenschnitt 2018 bei vergleichbaren 1,91 Monaten.

Tabelle 4-45: Ergebnisse für „Zeit bis zum Ansprechen“ (TTR) gemäß Prüfarzt bei Patienten mit Ansprechen – weitere Untersuchungen

Studie IPI-145-06		N = 83	
		DCO 2016	DCO 2018
Anzahl an Patienten mit CR oder PR, n (% ^a)		44 (100)	44 (100)
Anzahl an Patienten [n (%)], mit einer TTR	< 2 Monaten	25 (30,1)	25 (30,1)
	2 - < 3 Monaten	6 (7,2)	6 (7,2)
	3 - < 4 Monaten	8 (9,6)	8 (9,6)
	4 - < 5 Monaten	0	0
	5 - < 6 Monaten	3 (3,6)	3 (3,6)
	≥ 6 Monaten	2 (2,4)	2 (2,4)
TTR (in Monaten)	MW	2,92	2,92
	SD	2,309	2,309
	Median	1,87	1,87
	25 %-75 % Perzentil	1,84; 3,63	1,84; 3,63
	Min.; Max.	1,0; 12,2	1,0; 12,2
^a Prozentuale Angaben beziehen sich auf die Anzahl an Patienten mit CR oder PR CR: Complete Response (vollständiges Ansprechen); DCO: Data cut-off (Datenschnitt); KI: Konfidenzintervall; Max.: Maximum; Min.: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; PR: Partial Response (partielltes Ansprechen); SD: Standardabweichung; TTR: Time to Response (Zeit bis zum Ansprechen) Quelle: DCO 2016: Clinical Study Report Section 14 Tables and Figures: Table 14.2.5.2 [23] DCO 2018: CTD Module 2.7.3 (FL): Table 14.2.5.2 [4]			

Nach Einschätzung des Prüfarztes lag die mediane Zeit bis zum Ansprechen im Datenschnitt 2016 und im Datenschnitt 2018 bei 1,87 Monaten. Die Ergebnisse unterstützen die Beurteilung durch das IRC.

Auswertung nach ITT-Prinzip

Tabelle 4-46: Ergebnisse für „Zeit bis zum Ansprechen“ (TTR) gemäß IRC – weitere Untersuchungen (ITT-Population)

Studie IPI-145-06		N = 83	
		DCO 2016	DCO 2018
Anzahl an Patienten mit CR oder PR	n (%)	34 (41)	35 (42)
TTR (in Monaten)	Median	NA	NA
	[95 %-KI] ^a	[3,750; NA]	[3,750; NA]
	25 %-75 % Perzentil	2,00; NA	2,00; NA
	Min.; Max.	1,22; 23,13	1,22; 41,43
^a Das 95 %-KI basiert auf der Methode von Kaplan-Meier. CR: Complete Response (vollständiges Ansprechen); DCO: Data cut-off (Datenschnitt); KI: Konfidenzintervall; Max.: Maximum; Min.: Minimum; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; NA: not available (nicht verfügbar); PR: Partial Response (partiell Ansprechen); TTR: Time to Response (Zeit bis zum Ansprechen) Quelle: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-06 (DYNAMO) gemäß den Anforderungen des G-BA [27]			

Der Median ist bei beiden Datenschnitten noch nicht erreicht und die Ergebnisse sind eingeschränkt beurteilbar.

Die nachfolgenden Kaplan-Meier-Plots zeigen die Zeit bis zum Ansprechen gemäß IRC zum Zeitpunkt des Datenschnitt 2016 (Abbildung 4-5) und des Datenschnitt 2018 (Abbildung 4-6).

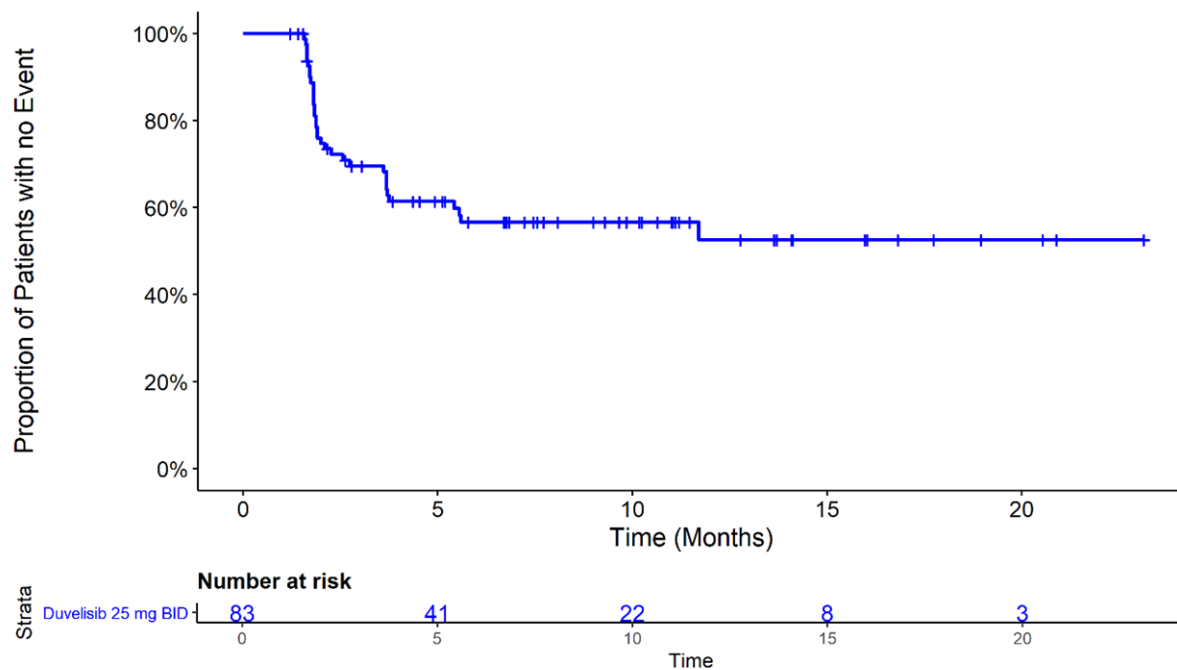


Abbildung 4-5: Kaplan-Meier Plot der Zeit bis zum Ansprechen (TTR) gemäß IRC (Datenschnitt 2016) – weitere Untersuchungen (ITT-Population)

Quelle: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-06 (DYNAMO) gemäß den Anforderungen des G-BA [27]

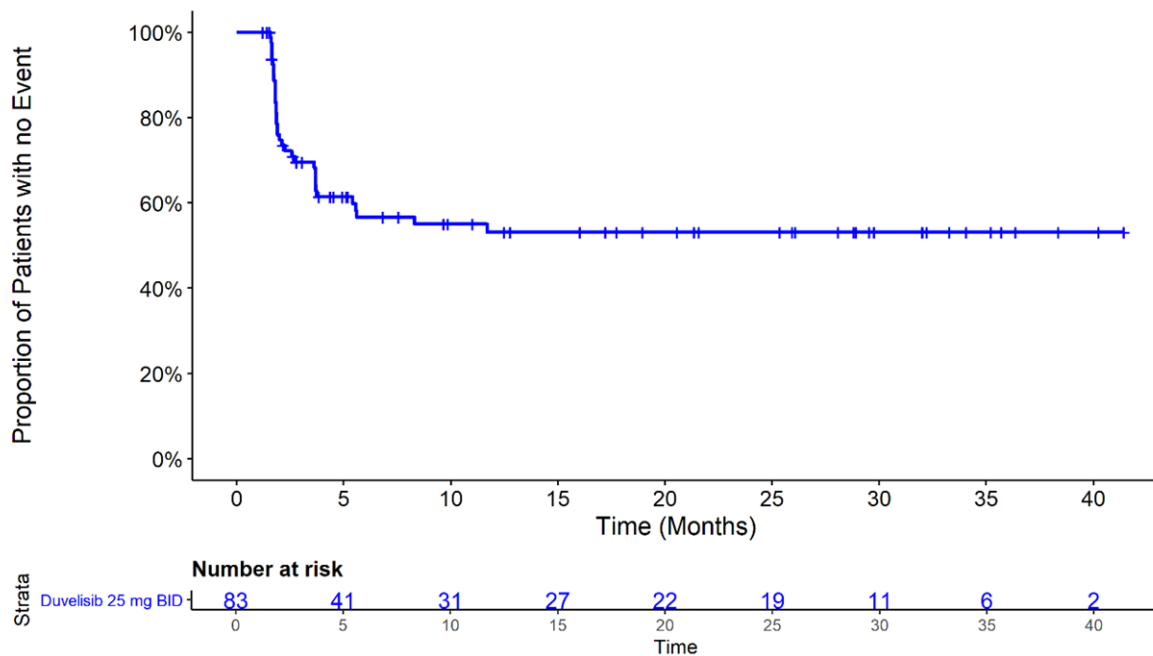


Abbildung 4-6: Kaplan-Meier Plot der Zeit bis zum Ansprechen (TTR) gemäß IRC (Datenschnitt 2018) – weitere Untersuchungen (ITT-Population)

Quelle: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-06 (DYNAMO) gemäß den Anforderungen des G-BA [27]

Tabelle 4-47: Ergebnisse für „Zeit bis zum Ansprechen“ (TTR) gemäß Prüfarzt – weitere Untersuchungen (ITT-Population)

Studie IPI-145-06		N = 83	
		DCO 2016	DCO 2018
Anzahl an Patienten mit CR oder PR	n (%)	44 (53)	44 (53)
TTR (in Monaten)	Median	3,98	3,98
	[95 %-KI] ^a	[2,730; NA]	[2,730; NA]
	25 %-75 % Perzentil	1,87; NA	1,87; NA
	Min.; Max.	0,95; 23,13	0,95; 41,43
^a Das 95 %-KI basiert auf der Methode von Kaplan-Meier. CR: Complete Response (vollständiges Ansprechen); DCO: Data cut-off (Datenschnitt); KI: Konfidenzintervall; Max.: Maximum; Min.: Minimum; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; NA: not available (nicht verfügbar); PR: Partial Response (partiell Ansprechen); TTR: Time to Response (Zeit bis zum Ansprechen) Quelle: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-06 (DYNAMO) gemäß den Anforderungen des G-BA [27]			

Nach Einschätzung des Prüfarztes lag die mediane Zeit bis zum Ansprechen im Datenschnitt 2016 und im Datenschnitt 2018 bei 3,98 Monaten. Die Ergebnisse unterstützen die Beurteilung durch das IRC.

Die folgenden Kaplan-Meier-Plots zeigen die Zeit bis zum Ansprechen nach Einschätzung des Prüfarztes zum Zeitpunkt des Datenschnitt 2016 (Abbildung 4-7) und des Datenschnitt 2018 (Abbildung 4-8).

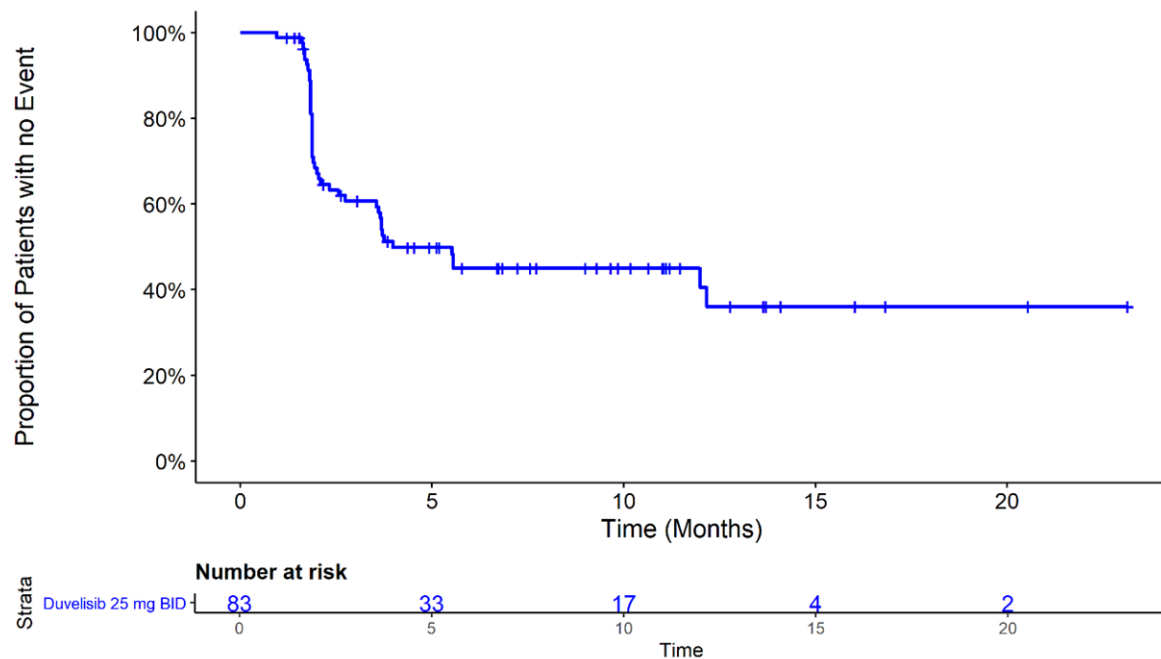


Abbildung 4-7: Kaplan-Meier Plot der Zeit bis zum Ansprechen TTR gemäß Prüfarzt (Datenschnitt 2016) – weitere Untersuchungen (ITT-Population)

Quelle: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-06 (DYNAMO) gemäß den Anforderungen des G-BA [27]

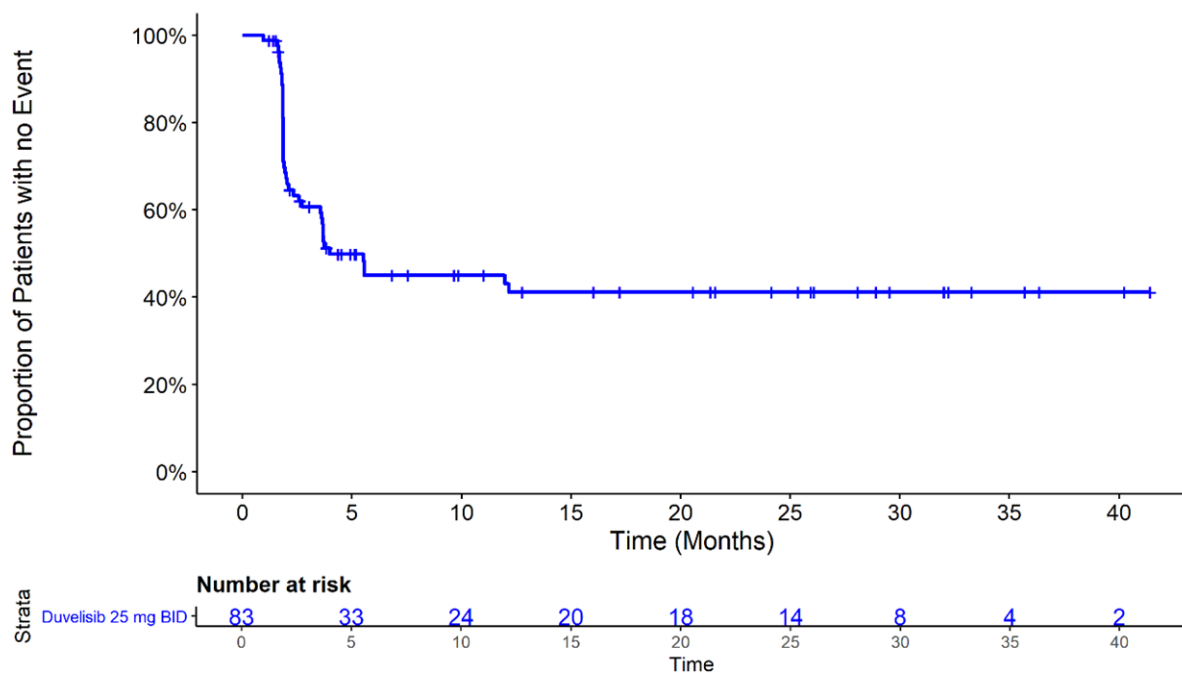


Abbildung 4-8: Kaplan-Meier Plot der Zeit bis zum Ansprechen TTR gemäß Prüfarzt (Datenschnitt 2018) – weitere Untersuchungen (ITT-Population)

Quelle: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-06 (DYNAMO) gemäß den Anforderungen des G-BA [27]

4.3.2.3.3.1.2.3 Dauer des Gesamtansprechens – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-48: Ergebnisse für „Dauer des Gesamtansprechens“ (DOR) bei Patienten mit Ansprechen gemäß IRC – weitere Untersuchungen

Studie IPI-145-06		N = 83	
		DCO 2016	DCO 2018
Anzahl an Patienten mit	Gesamtansprechen, n (% ^a)	34 (100)	35 (100)
	CR	0	1 (2,9)
	PR	34 (100)	34 (97,1)
Anzahl an Patienten mit	PD oder Tod, n (%)	13 (38,2)	16 (45,7)
	PD	12 (35,3)	15 (42,9)
	Tod (vor PD)	1 (2,9)	1 (2,9)
Zensierte Patienten	n (%)	21 (61,8)	19 (54,3)
	Keine dokumentierte PD oder Tod	16 (47,1)	9 (25,7)
	Dokumentierte PD oder Tod nach einer langen Pause ohne adäquate Beurteilungen ^b	0	0
	Start neuer Krebsbehandlung oder Verfahren vor Dokumentation der PD	5 (14,7)	10 (28,6)
Geschätzte ereignisfreie Rate in % [95 %-KI] ^a , bei	3 Monaten	86,0 [66,6; 94,5]	86,2 [67,1; 94,6]
	6 Monaten	67,2 [44,2; 82,4]	69,7 [48,0; 83,7]
	9 Monaten	56,0 [32,6; 74,1]	55,7 [33,9; 72,9]
	12 Monate	33,6 [12,4; 56,5]	40,5 [20,4; 59,9]
DOR (geschätzt in Monaten)	Median	9,2	10,0
	[95 %-KI] ^c	[4,1; NA]	[4,5; 21,9]
	25 %-75 % Perzentil	4,1; NA	4,1; NA

^a Prozentuale Angaben beziehen sich auf die Anzahl an Patienten mit CR oder PR^b lange Pause definiert als länger als 6 Monate und Verpassen von 2 oder mehr aufeinanderfolgenden Krankheitsbewertungen.^c Das 95 %-KI basiert auf der Methode von Kaplan-Meier.

In dieser Analyse werden nur Patienten ausgewertet, die ein Gesamtansprechen zeigen.

CR: Complete Response (vollständiges Ansprechen); DCO: Data cut-off (Datenschnitt); DOR: Duration of Response (Dauer des Gesamtansprechens); KI: Konfidenzintervall; Max.: Maximum; Min.: Minimum; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; NA: not applicable (nicht zutreffend); PD: Progressive Disease (progrediente Erkrankung); PR: Partial Response (partielltes Ansprechen)

Quelle:

DCO 2016: Clinical Study Report Section 14 Tables and Figures: Table 14.2.3.1 [23]

DCO 2018: CTD Module 2.7.3 (FL): Table 14.2.3.1 [4]

Im Datenschnitt 2016 lag die mediane Dauer des Gesamtansprechens gemäß IRC bei 9,2 Monaten (95 %-KI [4,1; NA]), im Datenschnitt 2018 bei 10,0 Monaten (95 %-KI [4,5; 21,9]).

Die folgenden Kaplan-Meier-Plots zeigen die Dauer des Gesamtansprechens zum Zeitpunkt des Datenschnitt 2016 (Abbildung 4-9) und des Datenschnitt 2018 (Abbildung 4-10).

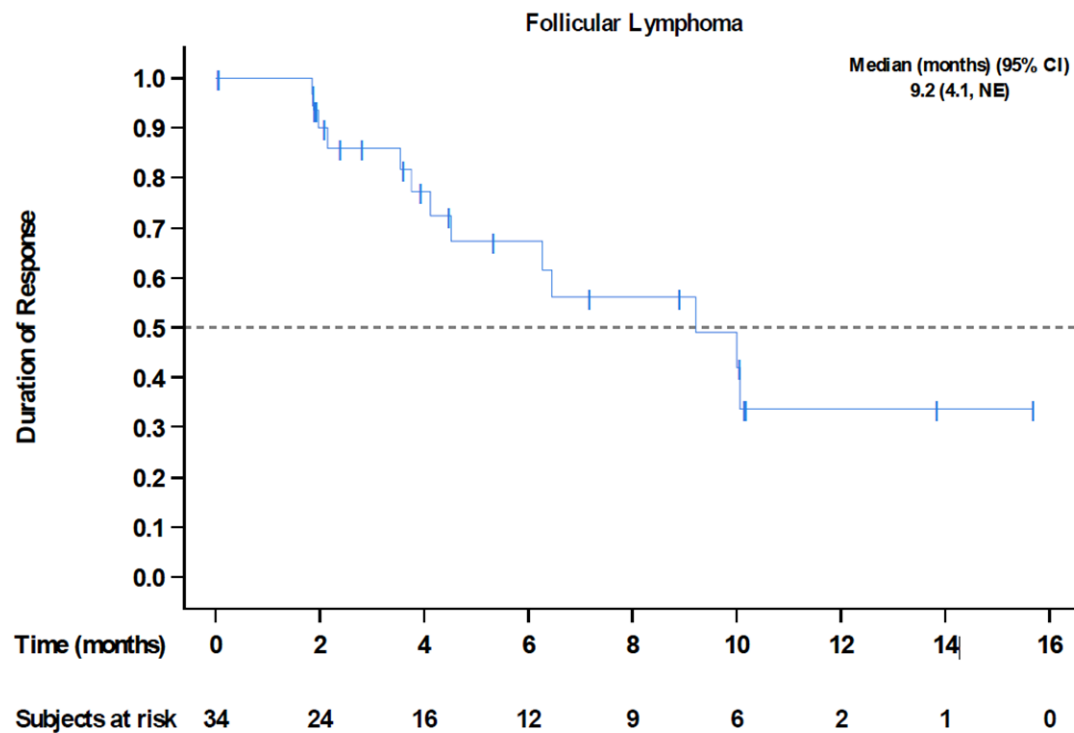


Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Plot „Dauer des Ansprechens“ (DOR) bei Patienten mit Ansprechen gemäß IRC (Datenschnitt 2016) – weitere Untersuchungen

Quelle: Clinical Study Report Section 14 Tables and Figures: Figure 14.2.3.5 (FL) [23]

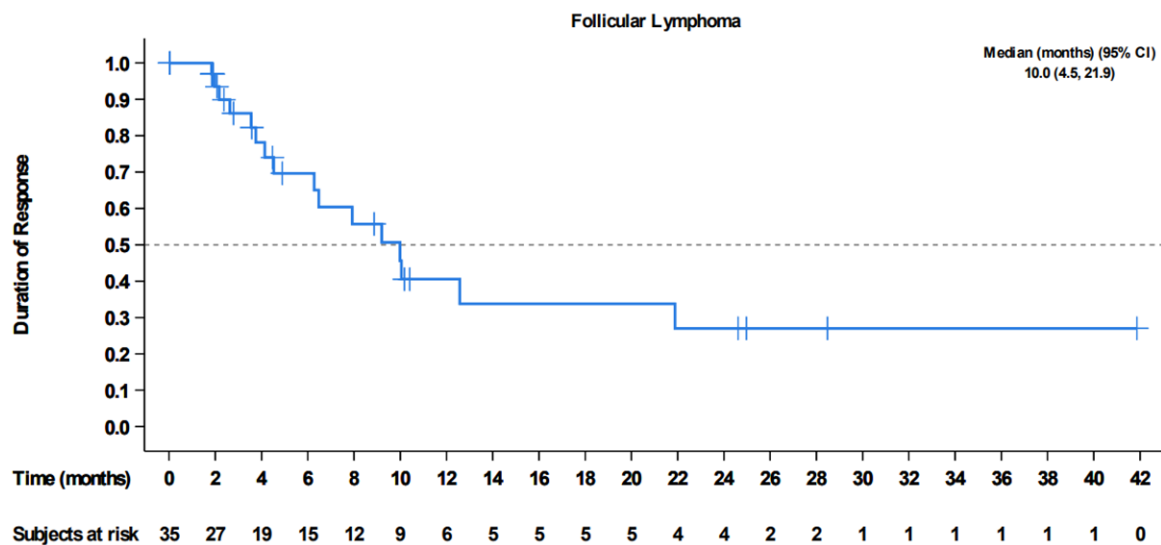


Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Plot „Dauer des Ansprechens“ (DOR) bei Patienten mit Ansprechen gemäß IRC (Datenschnitt 2018) – weitere Untersuchungen

Quelle: CTD Module 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy: FL: Figure 2 [26]

Tabelle 4-49: Ergebnisse für „Dauer des Gesamtansprechens“ (DOR) bei Patienten mit Ansprechen gemäß Prüfarzt – weitere Untersuchungen

Studie IPI-145-06		N = 83	
		DCO 2016	DCO 2018
Anzahl an Patienten mit	Gesamtansprechen, n (% ^a)	44 (100)	44 (100)
	CR	1 (2,3)	2 (4,5)
	PR	43 (97,7)	42 (95,5)
Anzahl an Patienten mit	PD oder Tod, n (%)	21 (47,7)	29 (65,9)
	PD	18 (40,9)	26 (59,1)
	Tod (vor PD)	3 (6,8)	3 (6,8)
Zensierte Patienten	n (%)	23 (52,3)	15 (34,1)
	Keine dokumentierte PD oder Tod	20 (45,5)	8 (18,2)
	Dokumentierte PD oder Tod nach einer langen Pause ohne adäquate Beurteilungen ^b	0	0
	Start neuer Krebsbehandlung oder Verfahren vor Dokumentation der PD	3 (6,8)	7 (15,9)
Geschätzte ereignisfreie Rate in % [95 %-KI] ^a , bei	3 Monaten	83,8 [67,4; 92,4]	84,7 [69,1; 92,9]
	6 Monaten	56,9 [37,8; 72,2]	59,9 [42,4; 73,6]
	9 Monaten	45,2 [26,7; 62,1]	48,1 [31,2; 63,2]
	12 Monaten	27,1 [10,4; 47,1]	27,5 [13,5; 43,5]
DOR (geschätzt in Monaten)	Median	6,3	8,3
	[95 %-KI] ^c	[4,0; 10,2]	[4,6; 10,2]
	25 %-75 % Perzentil	3,8; 14,8	3,8; 13,3
^a Prozentuale Angaben beziehen sich auf die Anzahl an Patienten mit CR oder PR ^b lange Pause definiert als länger als 6 Monate und Verpassen von 2 oder mehr aufeinanderfolgenden Krankheitsbewertungen. ^c Das 95 %-KI basiert auf der Methode von Kaplan-Meier. In diese Analyse werden nur Patienten ausgewertet, die ein Gesamtansprechen zeigen. CR: Complete Response (vollständiges Ansprechen); DCO: Data cut-off (Datenschnitt); DOR: Duration of Response (Dauer des Gesamtansprechens); KI: Konfidenzintervall; Max.: Maximum; Min.: Minimum; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; PD: Progressive Disease (progrediente Erkrankung); PR: Partial Response (partielltes Ansprechen) Quelle: DCO 2016: Clinical Study Report Section 14 Tables and Figures: Table 14.2.3.2 [23] DCO 2018: CTD Module 2.7.3 (FL): Table 14.2.3.2 [4]			

Im Datenschnitt 2016 lag die mediane Dauer des Gesamtansprechens nach Einschätzung des Prüfarztes bei 6,3 Monaten (95 %-KI [4,0; 10,2]), im Datenschnitt 2018 bei 8,3 Monaten (95 %-KI [4,5; 10,2]).

Die folgenden Kaplan-Meier-Plots zeigen die Dauer des Gesamtansprechens zum Zeitpunkt des Datenschnitt 2016 (Abbildung 4-11) und des Datenschnitt 2018 (Abbildung 4-12).

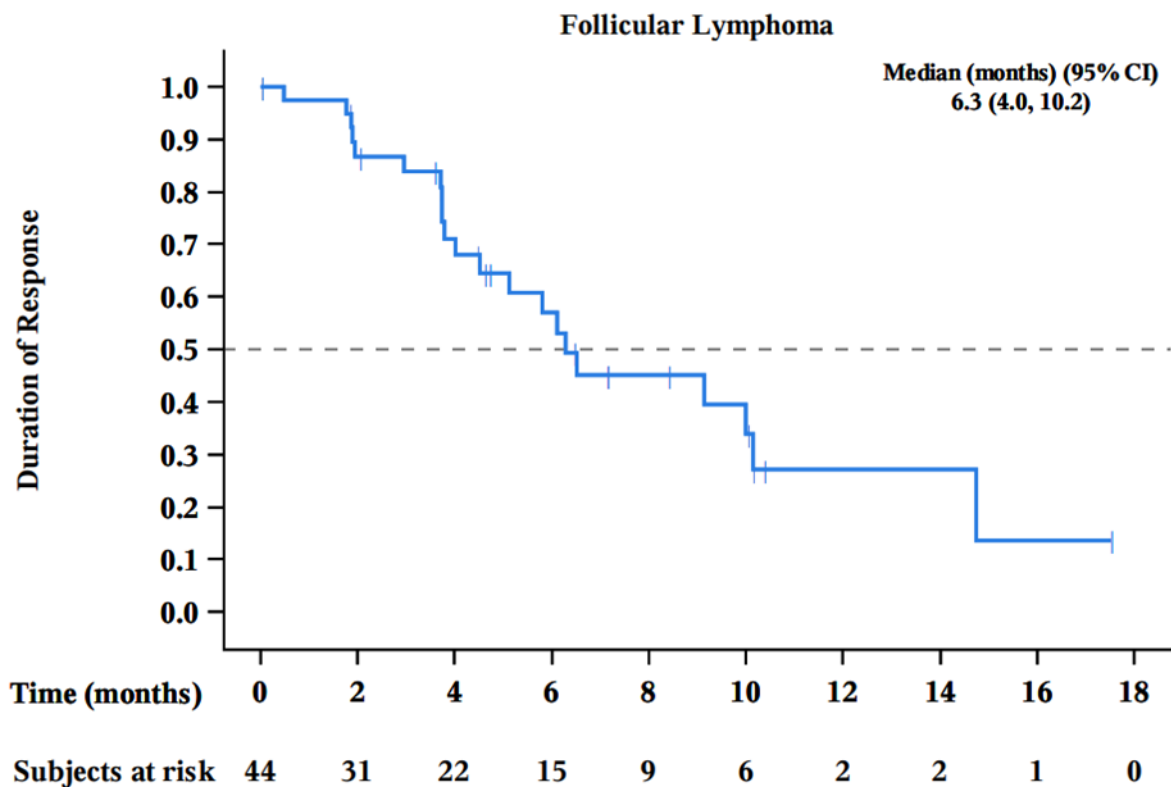


Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Plot „Dauer des Ansprechens“ (DOR) bei Patienten mit Ansprechen gemäß Prüfarzt (Datenschnitt 2016) – weitere Untersuchungen

Quelle: Clinical Study Report Section 14 Tables and Figures: Figure 14.2.3.6 (FL)

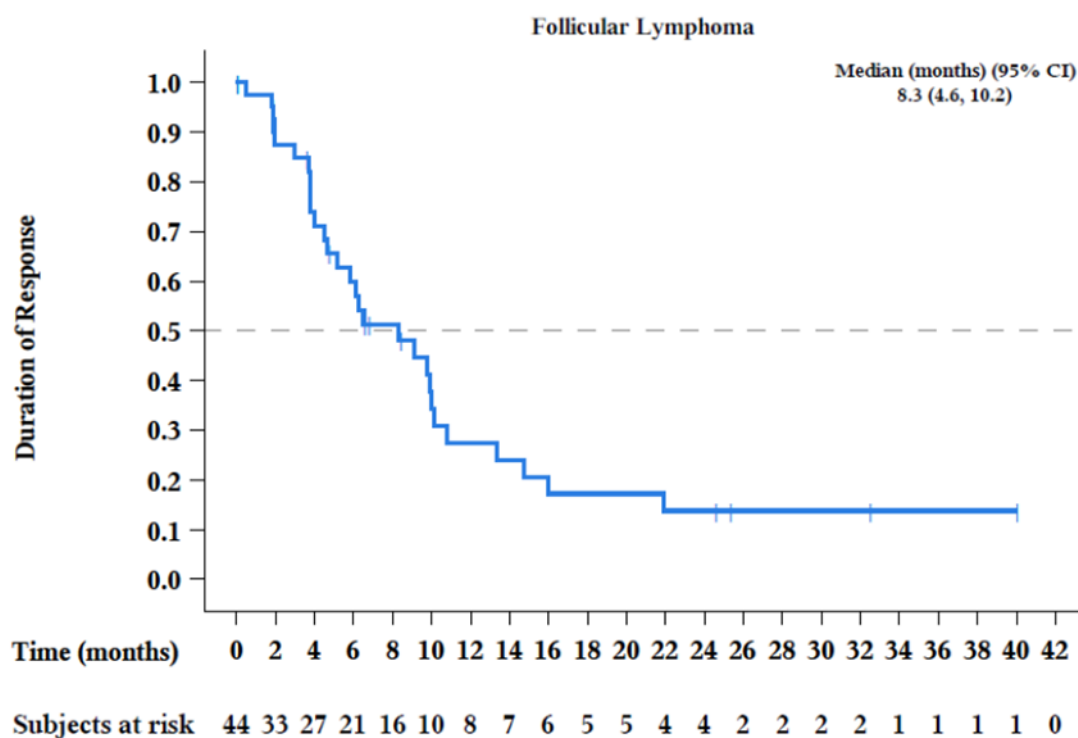


Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Plot „Dauer des Ansprechens“ (DOR) bei Patienten mit Ansprechen gemäß Prüfarzt (Datenschnitt 2018) – weitere Untersuchungen

Quelle: Rapporteurs Day 180 Joint CHMP and PRAC Response Assessment Report -Clinical- Copiktra: Figure 2 [28]

4.3.2.3.1.2.4 Bestes Gesamtansprechen – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-50: Ergebnisse für „Bestes Gesamtansprechen“ gemäß IRC – weitere Untersuchungen (ITT-Population)

Studie IPI-145-06 Bestes Gesamtansprechen, n (%)	N = 83	
	DCO 2016	DCO 2018
CR	0	1 (1,2)
PR	34 (41,0)	34 (41,0)
SD	30 (36,1)	29 (34,9)
PD	14 (16,9)	14 (16,9)
UN	5 (6,0)	5 (6,0)
NED	0	0
CR: Complete Response (vollständiges Ansprechen); DCO: Data cut-off (Datenschnitt); N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; NED: No Evidence of Disease (kein Krankheitsnachweis); PD: Progressive Disease (progrediente Erkrankung); PR: Partial Response (partielltes Ansprechen); SD: Stable Disease (stabile Erkrankung); UN: Unknown (unbekannt) Quelle: DCO 2016: Clinical Study Report Section 14 Tables and Figures: Table 14.2.1.1 [23] DCO 2018: CTD Module 2.7.3 (FL): Table 14.2.1.1 [4]		

Nach Einschätzung durch das IRC erreichte im Datenschnitt 2016 kein Patient ein vollständiges Ansprechen (CR), im Datenschnitt 2018 erreichte 1 Patient eine CR (1,2 %). Eine PR wurde in beiden Datenschnitten von 30 Patienten (41,0 %) erreicht. Im Datenschnitt 2016 wurde bei 30 Patienten (36,1 %) das Ansprechen als stabile Erkrankung (SD) bewertet, im Datenschnitt 2018 waren es 29 Patienten (34,9 %). Die Anzahl an Patienten, die mit einer progredienten Erkrankung (PD) oder die mit einem unbekannten Ansprechen vom IRC bewertet wurden, stimmt in den beiden Datenschnitten überein. Eine PD als bestes Ansprechen erreichten 14 Patienten (16,9 %) und bei 5 Patienten (6,0 %) war das beste Ansprechen unbekannt. Es gab in beiden Datenschnitten keinen Patienten, bei dem das IRC keinen Krankheitsnachweis mehr feststellen konnte.

Tabelle 4-51: Ergebnisse für „Bestes Gesamtansprechen“ gemäß Prüfarzt – weitere Untersuchungen (ITT-Population)

Studie IPI-145-06 Bestes Gesamtansprechen, n (%)	N = 83	
	DCO 2016	DCO 2018
CR	1 (1,2)	2 (2,4)
PR	43 (51,8)	42 (50,6)
SD	28 (33,7)	28 (33,7)
PD	7 (8,4)	7 (8,4)
UN	4 (4,8)	4 (4,8)
NED	0	0
CR: Complete Response (vollständiges Ansprechen); DCO: Data cut-off (Datenschnitt); N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; NED: No Evidence of Disease (kein Krankheitsnachweis); PD: Progressive Disease (progrediente Erkrankung); PR: Partial Response (partiell es Ansprechen); SD: Stable Disease (stabile Erkrankung); UN: Unknown (unbekannt) Quelle: DCO 2016: Clinical Study Report Section 14 Tables and Figures: Table 14.2.1.2 [23] DCO 2018: CTD Module 2.7.3 (FL): Table 14.2.1.2 [4]		

Im Datenschnitt 2016 erreichte nach Einschätzung durch den Prüfarzt ein Patient (1,2 %) eine CR, im Datenschnitt 2018 2 Patienten (2,4 %). Eine PR wurde im Datenschnitt 2016 von 43 Patienten (51,8 %) erreicht, im Datenschnitt 2018 von 42 Patienten (50,6 %). Die Anzahl an Patienten, deren bestes Gesamtansprechen mit einer SD bewertet wurde, lag im Datenschnitt 2016 und 2018 bei jeweils 28 Patienten (33,7 %). Gemäß Prüfarzt hatten in beiden Datenschnitten 7 Patienten (8,4 %) eine PD und bei 4 Patienten (4,8 %) war das beste Gesamtansprechen unbekannt. Es wurde weder im Datenschnitt 2016 noch im Datenschnitt 2018 kein Patient ohne Krankheitsnachweis vom Prüfarzt berichtet.

4.3.2.3.3.1.2.5 Krankheitskontrollrate – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-52: Ergebnisse für „Krankheitskontrollrate“ (DCR) gemäß IRC – weitere Untersuchungen (ITT-Population)

Studie IPI-145-06		N = 83	
		DCO 2016	DCO 2018
DCR (CR + PR + SD)	n (%)	64 (77)	64 (77)
	[95 %-KI] ^a	[66,6; 85,6]	[66,6; 85,6]
^a Das 95 %-KI basiert auf der Methode von Kaplan-Meier. CR: Complete Response (vollständiges Ansprechen); DCO: Data cut-off (Datenschnitt); DCR: Disease Control Rate (Krankheitskontrollrate); KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; PR: Partial Response (partielltes Ansprechen); SD: Stable Disease (stabile Erkrankung) Quelle: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-06 (DYNAMO) gemäß den Anforderungen des G-BA [27]			

Zu beiden Datenschnitten zeigten 77 % der Patienten eine Krankheitskontrolle (Tabelle 4-52).

Tabelle 4-53: Ergebnisse für „Krankheitskontrollrate“ (DCR) gemäß Prüfarzt – weitere Untersuchungen (ITT-Population)

Studie IPI-145-06		N = 83	
		DCO 2016	DCO 2018
DCR (CR + PR + SD)	n (%)	72 (87)	72 (87)
	[95 %-KI] ^a	[77,5; 93,2]	[77,5; 93,2]
^a Das 95 %-KI basiert auf der Methode von Kaplan-Meier. CR: Complete Response (vollständiges Ansprechen); DCO: Data cut-off (Datenschnitt); DCR: Disease Control Rate (Krankheitskontrollrate); KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; PR: Partial Response (partielltes Ansprechen); SD: Stable Disease (stabile Erkrankung) Quelle: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-06 (DYNAMO) gemäß den Anforderungen des G-BA [27]			

Die Ergebnisse durch die Beurteilung des Prüfarztes stützen die Ergebnisse durch das IRC und es zeigte sich zu beiden Datenschnitten eine Krankheitskontrollrate von 87 % (Tabelle 4-53).

4.3.2.3.3.1.2.6 Lymphknoten-Ansprechen – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-54: Ergebnisse für „Lymphknoten-Ansprechen“ gemäß IRC – weitere Untersuchungen (ITT-Population)

Studie IPI-145-06 n (%)		N = 83	
		DCO 2016	DCO 2018
Anzahl an Patienten ohne nodale Zielläsionen zur Baseline		4 (4,8)	4 (4,8)
Anzahl an Patienten mit nodalen Zielläsionen zur Baseline		79 (95,2)	79 (95,2)
LNRR	n (%)	35 (44,3)	37 (46,8)
	[95 %-KI] ^a	[33,1; 55,9]	[35,5; 58,4]
^a Das 95 %-KI basiert auf der Methode von Kaplan-Meier. DCO: Data cut-off (Datenschnitt); KI: Konfidenzintervall; LNRR: Lymph Node Response Rate (Lymphknoten-Ansprechrage); n: Anzahl der Patienten in der Analyse; N: Anzahl der Patienten in der Population Quelle: DCO 2016: Clinical Study Report Section 14 Tables and Figures: Table 14.2.6.1 [23] DCO 2018: CTD Module 2.7.3 (FL): Table 14.2.6.1 [4]			

Von den 83 in die Studie aufgenommenen Patienten hatten in beiden Datenschnitten nach Bewertung durch das IRC 79 Patienten (95,2 %) zu Baseline nodale Zielläsionen. Im Datenschnitt 2016 zeigten 35 Patienten (44,3 %) ein Lymphknoten-Ansprechen (95 %-KI [33,1; 55,9]), im Datenschnitt 2018 waren es 37 Patienten (46,8 %) (95 %-KI [35,5; 58,4]).

Tabelle 4-55: Ergebnisse für „Lymphknoten-Ansprechen“ gemäß Prüfarzt – weitere Untersuchungen (ITT-Population)

Studie IPI-145-06 n (%)		N = 83
		DCO 2016
Anzahl an Patienten ohne nodale Zielläsionen zur Baseline		7 (8,4)
Anzahl an Patienten mit nodalen Zielläsionen zur Baseline		76 (91,6)
LNRR	n (%)	39 (51,3)
	[95 %-KI] ^a	[39,6; 63,0]
^a Das 95 %-KI basiert auf der Methode von Kaplan-Meier. DCO: Data cut-off (Datenschnitt); KI: Konfidenzintervall; LNRR: Lymph Node Response Rate (Lymphknoten-Ansprechrage); n: Anzahl der Patienten in der Analyse; N: Anzahl der Patienten in der Population Quelle: DCO 2016: Clinical Study Report Section 14 Tables and Figures: Table 14.2.6.2 [23]		

Nach Einschätzung des Prüfarztes hatten im Datenschnitt 2016 76 Patienten (91,6 %) zu Baseline nodale Zielläsionen. Die LNRR lag bei 51,3 %, 39 Patienten zeigten ein Lymphknoten-Ansprechen (95 %-KI [39,6; 63,0]).

4.3.2.3.1.3 Progressionsfreies Überleben – 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 4-56: Operationalisierung von „Progressionsfreies Überleben“ (PFS)– weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
IPI-145-06	„Progressionsfreies Überleben“ (PFS) ist definiert als Zeitraum ab der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum ersten dokumentierten Auftreten einer progredienten Erkrankung (PD), bewertet nach den <i>Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma</i> [6] oder bis zum Tod durch jedwede Ursache. Kriterien für das Ansprechen der Krankheit <i>Rezidierte Krankheit oder progrediente Erkrankung (PD)</i> Definiert als jede neue Läsion oder Zunahme um $\geq 50\%$ einer zuvor betroffenen Stelle im Vergleich zu seinem Nadir. <u>Nodale Massen:</u> Auftreten neuer Läsion(en) $> 1,5$ cm in jeder Achse, Zunahme um $\geq 50\%$ der SPD vom Nadir von mehr als 1 Knoten oder Zunahme um $\geq 50\%$ des längsten Durchmessers eines zuvor identifizierten Knotens > 1 cm in der kurzen Achse Läsionen PET-positiv, wenn FDG-avid Lymphom oder PET-positiv vor der Therapie <u>Milz/Leber:</u> Anstieg des SPD $> 50\%$ vom Nadir von jedweden vorherigen Läsionen <u>Knochenmark:</u> Neue oder wiederkehrende Beteiligung Im PFS wird folgendes zusammenfassend dargestellt: Anzahl der Probanden mit Ereignissen, die Art der Ereignisse (Progression oder Tod vor Progression), die Anzahl der zensierten Probanden, die Anzahl der Probanden für jeden Zensurgrund und die Schätzungen des 25. Perzentils, des Medians und des 75. Perzentils sowie das 95 %-KI, sofern schätzbar. Zusätzlich wird die Wahrscheinlichkeit, zu einem bestimmten Zeitpunkt ereignisfrei zu sein durch die Kaplan-Meier-Methode geschätzt und zusammen mit dem 95 %-KI dargestellt. In Datenschnitten von 2016 und 2018 wurde das PFS durch ein unabhängiges Review Komitee (IRC) und durch den Prüfarzt beurteilt, beim zweiten Datenschnitt von 2018 liegen bei der Beurteilung durch den Prüfarzt die Daten nur teilweise vor. IRC: Independent Review Committee (unabhängiges Review Komitee); KI: Konfidenzintervall; PD: Progressive Disease (progrediente Erkrankung); PFS: Progression-free Survival (progressionsfreies Überleben); SAP: Statistical Analysis Plan (statistischer Analyseplan)

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Die Studie IPI-145-06 war eine nicht-kontrollierte offene Studie. Die Beurteilung des Tumorsprechens wurde jedoch durch ein unabhängiges Review Komitee (IRC) durchgeführt.

Somit ist eine zentrale und unabhängige Beurteilung gegeben. Dieses Mittel wird trotz der verbleibenden Unsicherheiten durch das Fehlen einer Kontrollgruppe als ein Aspekt gewertet, der die Aussagesicherheit der Ergebnisse erhöht.

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 4-57: Ergebnisse für „Progressionsfreies Überleben“(PFS) gemäß IRC – weitere Untersuchungen (ITT-Population)

Studie IPI-145-06		N = 83	
		DCO 2016	DCO 2018
Anzahl an Patienten mit	PD oder Tod, n (%)	45 (54,2)	51 (61,4)
	PD	36 (43,4)	41 (49,4)
	Tod (vor PD)	9 (10,8)	10 (12,0)
Zensierte Patienten	n (%)	38 (45,8)	32 (38,6)
	Keine adäquate Beurteilung der Grunderkrankung zur Baseline ^a	2 (2,4)	2 (2,4)
	Keine adäquate Beurteilung der Grunderkrankung nach Baseline ^b	1 (1,2)	1 (1,2)
	Keine dokumentierte PD oder Tod	24 (28,9)	10 (12,0)
	Dokumentierte PD oder Tod nach einer langen Pause ohne adäquate Beurteilungen ^c	0	0
	Start neuer Krebsbehandlung oder Verfahren vor Dokumentation der PD	11 (13,3)	19 (22,9)
Geschätzte progressionsfreie Rate, in % [95 %-KI] ^a , bei	3 Monaten	75,2 [63,8; 83,4]	75,2 [63,8; 83,4]
	6 Monaten	52,6 [40,2; 63,6]	56,1 [43,8; 66,7]
	9 Monaten	40,1 [26,9; 52,9]	44,7 [32,2; 56,5]
	12 Monaten	23,1 [11,0; 37,8]	27,2 [16,0; 39,6]
	18 Monaten	15,4 [4,1; 33,4]	21,7 [11,3; 34,3]
Progressionsfreies Überleben (in Monaten)	Median	8,3	8,3
	[95 %-KI] ^d	[4,2; 10,0]	[5,3; 11,6]
	25 %-75 % Perzentil	3,5; 11,8	3,5; 14,5
^a Keine Zielläsion identifiziert ^b Keine allgemeine Beurteilung von CR, PR, SD, PD verfügbar ^c lange Pause definiert als länger als 6 Monate und Verpassen von zwei oder mehr aufeinanderfolgenden Krankheitsbewertungen ^d Das 95 %-KI basiert auf der Methode von Kaplan-Meier. DCO: Data cut-off (Datenschnitt); KI: Konfidenzintervall; Max.: Maximum; Min.: Minimum; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; PD: Progressive Disease (progrediente Erkrankung) Quelle: DCO 2016: Clinical Study Report Section 14 Tables and Figures: Table 14.2.2.1 [23] DCO 2018: CTD Module 2.7.3 (FL): Table 14.2.2.1 [4]			

Nach Einschätzung des IRC lag das mediane progressionsfreie Überleben im Datenschnitt 2016 und 2018 bei 8,3 Monaten (2016: 95 %-KI [4,2; 10,0], 2018: 95 %-KI [5,3; 11,6]). Die geschätzte progressionsfreie Rate bei 18 Monaten lag im Datenschnitt 2016 bei 15,4 % (95 %-KI [4,1; 33,4]) und im Datenschnitt 2018 bei 21,7 % (95 %-KI [11,3; 34,3]). Das mediane progressionsfreie Überleben von 8,3 Monaten wird von der EMA als klinisch bedeutsam angesehen [1].

In den folgenden Kaplan-Meier-Plots wird das progressionsfreie Überleben nach der Einschätzung des IRC für die Datenschnitt 2016 und 2018 dargestellt (Abbildung 4-13 und Abbildung 4-14).

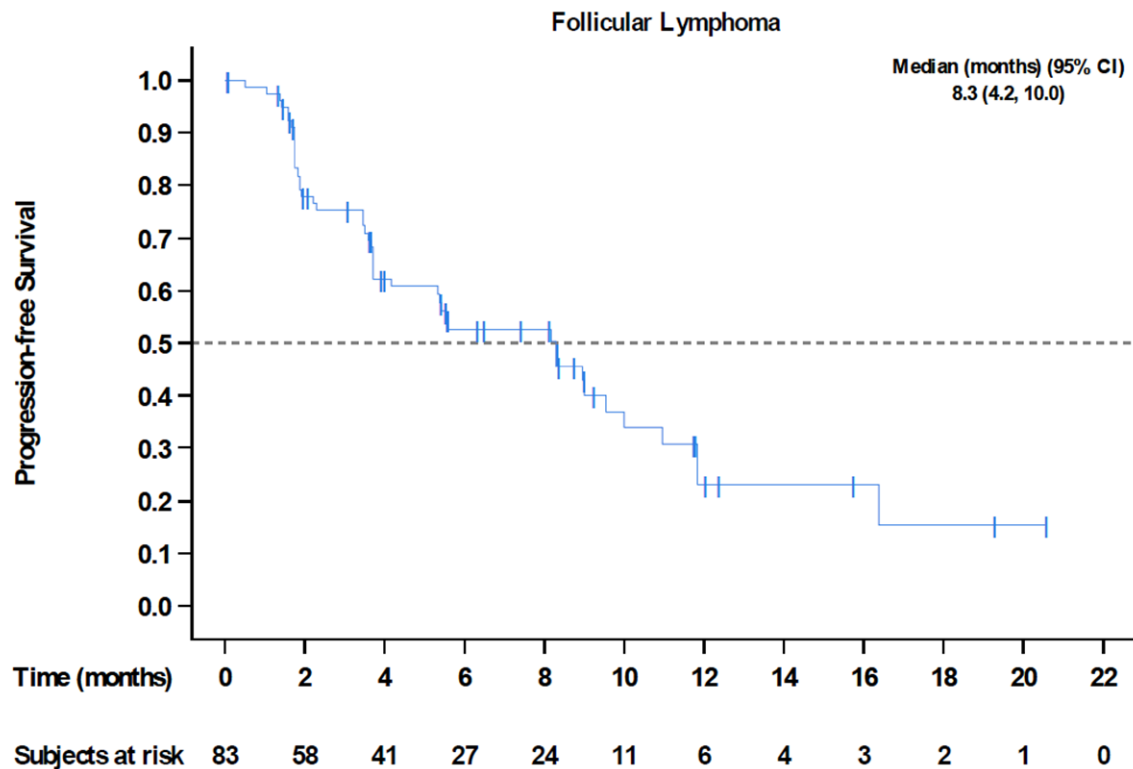


Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Plot „Progressionsfreies Überleben“ (PFS) gemäß IRC (Datenschnitt 2016) – weitere Untersuchungen (ITT-Population)

Quelle: Clinical Study Report Section 14 Tables and Figures: Figure 14.2.2.4 (FL) [23]

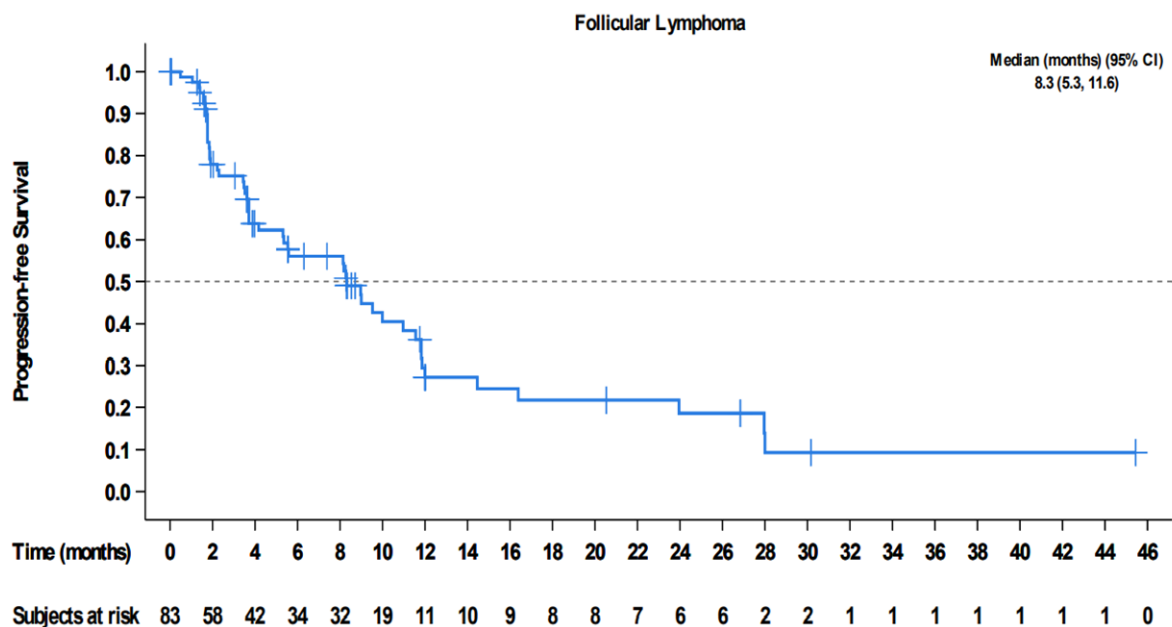


Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Plot „Progressionsfreies Überleben“ (PFS) gemäß IRC (Datenschnitt 2018) – weitere Untersuchungen (ITT-Population)

Quelle: CTD Module 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy: FL: Figure 2 [26]

Tabelle 4-58: Ergebnisse für „Progressionsfreies Überleben“ (PFS) gemäß Prüfarzt – weitere Untersuchungen (ITT-Population)

Studie IPI-145-06		N = 83	
		DCO 2016	DCO 2018
Anzahl an Patienten mit	PD oder Tod, n (%)	44 (53,0)	*
	PD	34 (41,0)	*
	Tod (vor PD)	10 (12,0)	*
Zensierte Patienten	n (%)	39 (47,0)	*
	Keine adäquate Beurteilung der Grunderkrankung zur Baseline ^a	0	*
	Keine adäquate Beurteilung der Grunderkrankung nach Baseline ^b	1 (1,2)	*
	Keine dokumentierte PD oder Tod	29 (34,9)	*
	Dokumentierte PD oder Tod nach einer langen Pause ohne adäquate Beurteilungen ^c	0	*
	Start neuer Krebsbehandlung oder Verfahren vor Dokumentation der PD	9 (10,8)	*
Geschätzte progressionsfreie Rate, in % [95 %-KI] ^a , bei	3 Monaten	84,7 [74,6; 91,0]	84,7 [74,6; 91,0]
	6 Monaten	62,6 [50,1; 72,7]	63,1 [50,8; 73,1]
	9 Monaten	39,0 [25,8; 51,9]	43,8 [31,7; 55,3]
	12 Monaten	23,6 [11,9; 37,6]	23,3 [13,6; 34,4]
	18 Monaten	15,7 [4,3; 33,7]	17,5 [9,0; 28,2]
	24 Monaten	-	13,1 [5,8; 23,5]
Progressionsfreies Überleben (in Monaten)	Median	8,3	8,3
	[95 %-KI] ^d	[6,2; 9,5]	[6,2; 10,6]
	25 %-75 % Perzentil	3,7; 11,9	*
* Für den DCO 2018 liegen die Daten für die Auswertung gemäß Prüfarzt nur teilweise vor. ^a Keine Zielläsion identifiziert ^b Keine allgemeine Beurteilung von CR, PR, SD, PD verfügbar ^c lange Pause definiert als länger als 6 Monate und Verpassen von 2 oder mehr aufeinanderfolgenden Krankheitsbewertungen ^d Das 95 %-KI basiert auf der Methode von Kaplan-Meier. DCO: Data cut-off (Datenschnitt); KI: Konfidenzintervall; Max.: Maximum; Min.: Minimum; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; PD: Progressive Disease (progrediente Erkrankung) Quelle: DCO 2016: Clinical Study Report Section 14 Tables and Figures: Table 14.2.2.1 [23] DCO 2018: CTD Module 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy: FL Table 21 [26]			

Im Datenschnitt 2016 liegt nach Beurteilung durch den Prüfarzt das mediane progressionsfreie Überleben bei 8,3 Monaten (95 %-KI [6,2; 9,5]). Die geschätzte progressionsfreie Rate bei 18 Monaten liegt bei 15,7 % (95 %-KI [4,3; 33,7]). Im Datenschnitt 2018 waren die Werte vergleichbar. Das mediane progressionsfreie Überleben liegt ebenfalls bei 8,3 Monaten (95 %-KI [6,2; 10,6]) und die geschätzte progressionsfreie Rate bei 18 Monaten liegt bei 17,5 % (95 %-KI [9,0; 28,2]) und bei 24 Monaten bei 13,1 % (95 %-KI [5,8; 23,5]).

Der nachfolgende Kaplan-Meier-Plot zeigt das progressionsfreie Überleben nach Beurteilung durch den Prüfarzt für den Datenschnitt 2016 (Abbildung 4-15).

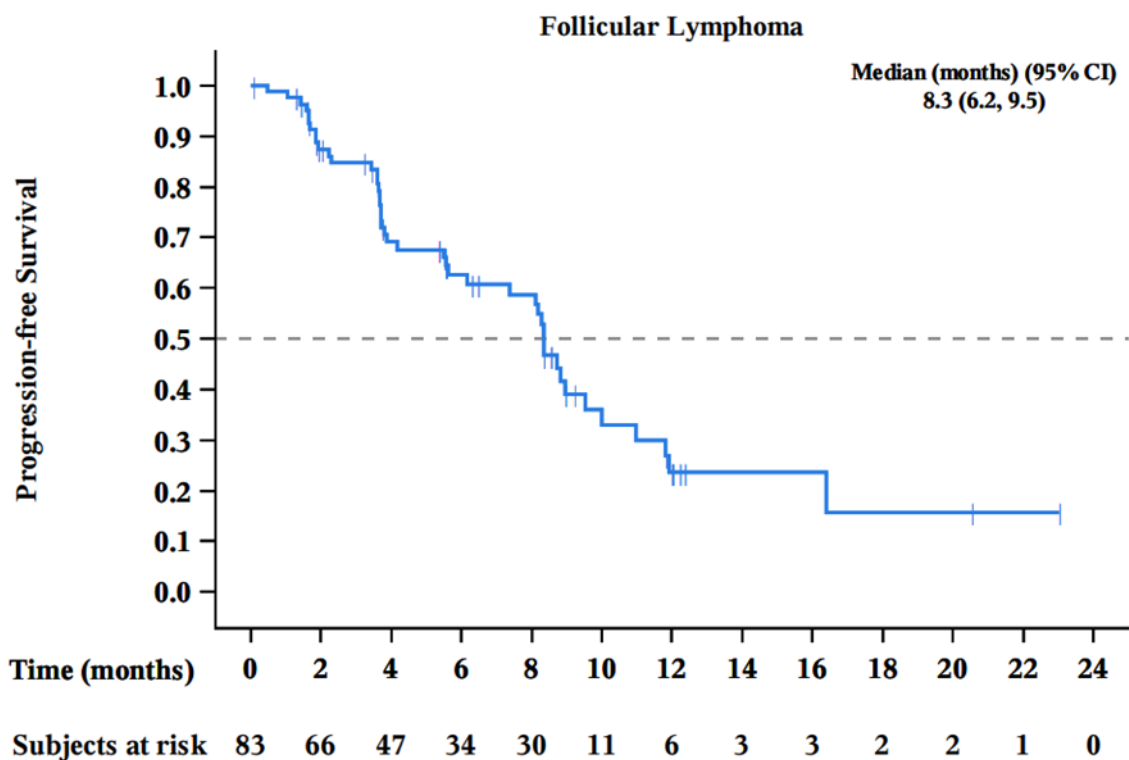


Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Plot „Progressionsfreies Überleben“ (PFS) gemäß Prüfarzt (Datenschnitt 2016) – weitere Untersuchungen (ITT-Population)

Quelle: Clinical Study Report Section 14 Tables and Figures: Figure 14.2.2.5 (FL) [23]

Die Ergebnisse des PFS gemäß der Beurteilung durch den Prüfarzt sind vergleichbar mit den Ergebnissen gemäß IRC. Durch die Kombination beider Auswertungen ist eine konservativere Schätzung des PFS möglich als bei alleiniger Betrachtung der Auswertung gemäß IRC [1].

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sind in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 aufgeführt.

4.3.2.3.3.1.4 EQ-5D-VAS – 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 4-59: Operationalisierung von „EQ-5D-VAS“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
IPI-145-06	Beim EuroQol-5 Dimensionen (EQ-5D) handelt es sich um einen generischen (krankheitsübergreifenden) Fragebogen zum Selbstaussfüllen durch den Patienten, mit dem der gesundheitliche Zustand über ein breites Spektrum an gesundheitlichen Problemen und Behandlungen beurteilt werden kann. Im ersten Abschnitt wird die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand von 5 Dimensionen beurteilt: Der Patient bewertet den aktuellen Gesundheitszustand (von heute) anhand: 1. Beweglichkeit/Mobilität 2. Für sich selbst sorgen 3. Allgemeine Tätigkeiten (z.B. Arbeit, Studium, Hausarbeit, Familien- oder Freizeitaktivitäten) 4. Schmerzen/körperliche Beschwerden 5. Angst/Niedergeschlagenheit Jeder Dimension wird ein Score von 1 bis 5 zugewiesen: (1) keine, (2) leichte, (3) mittelschwere, (4) schwere und (5) extreme Probleme. Der zweite Abschnitt umfasst eine vertikale visuelle Analogskala (VAS) von 20 cm Länge, deren Score von 0 (schlechteste Gesundheit) bis 100 (beste Gesundheit) reicht (Studienbericht, Appendix 16.1.1. [3]). Im vorliegenden Dossier wird nur die VAS des EQ-5D vorgelegt und die Mittelwertveränderung gegenüber dem Baseline-Wert berichtet. <u>Erhebungszeiträume:</u> Screening, Wiederholung an Tag 1 zum Zyklus 3/5/7/10/ und an Tag 1 zu jedem weiteren vierten Zyklus (z.B. 14, 18, 22) und wenn möglich bei der Beendigung der Behandlung (wenn > 1 Monat ab dem letzten Fragebogen). <u>Statistische Auswertung:</u> Die Analysen beinhalten eine deskriptive Beschreibung des Mittelwerts und Standardabweichung zur jeweiligen Visite. Patienten, die zu Baseline keine Werte aufwiesen, wurden in den Auswertungen nicht berücksichtigt. Zu jeder Visite beschreibt N die Anzahl der Patienten mit Baselinewert, die zu diesem Zeitpunkt am Leben waren. Die Anzahl der ausgefüllten Fragebögen mit Baselinewert wird mit n angegeben.
EQ-5D-5L: European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version; VAS: Visuelle Analogskala	

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Die Studie IPI-145-06 war eine nicht-kontrollierte offene Studie. Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist daher als per se hoch verzerrt einzustufen.

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 4-60: Ergebnisse für „EQ-5D-VAS“ gemäß IRC – weitere Untersuchungen

Studie IPI-145-06		N = 81 ^a	
		DCO 2016	DCO 2018
Baseline	n/N (%)	81/81 (100)	81/81 (100)
	MW	67,48	67,48
	SD	17,950	17,950
Veränderung zu Zyklus 3	n/N (%)	66/76 (87)	66/76 (87)
	MW	4,36	4,36
	SD	19,733	19,733
Veränderung zu Zyklus 5	n/N (%)	46/72 (64)	46/72 (64)
	MW	8,54	8,54
	SD	19,341	19,341
Veränderung zu Zyklus 7	n/N (%)	33/69 (48)	33/69 (48)
	MW	11,88	11,88
	SD	22,730	22,730
Veränderung zu Zyklus 10	n/N (%)	22/65 (34)	25/65 (38)
	MW	7,73	8,24
	SD	25,635	24,223
Veränderung zu Zyklus 14	n/N (%)	7/61 (11)	12/61 (20)
	MW	-0,14	3,42
	SD	19,369	17,101
Veränderung zu Zyklus 18	n/N (%)	2/60 (3)	8/59 (14)
	MW	2,50	12,00
	SD	3,536	24,089
Veränderung zu Zyklus 22	n/N (%)	2/57 (4)	5/55 (9)
	MW	-2,50	14,40
	SD	10,607	29,645
Veränderung zu Zyklus 26	n/N (%)	1/57 (2)	5/52 (10)
	MW	-10,00	6,20
	SD	NA	28,464
Veränderung zu Zyklus 30	n/N (%)	NA	4/48 (8)
	MW		0,00
	SD		12,543
Veränderung zu	n/N (%)	NA	3/43 (7)

Studie IPI-145-06		N = 81 ^a	
		DCO 2016	DCO 2018
Zyklus 34	MW		0,00
	SD		27,221
Veränderung zu Zyklus 38	n/N (%)	NA	2/43 (5)
	MW		28,00
	SD		39,598
Veränderung zu Zyklus 42	n/N (%)	NA	1/42 (2)
	MW		10,00
	SD		NA
Veränderung zu Zyklus 46	n/N (%)	NA	1/42 (2)
	MW		-30,00
	SD		NA
Veränderung zu Zyklus 50	n/N (%)	NA	1/42 (2)
	MW		10,00
	SD		NA
Veränderung zu EoT	n/N (%)	37/76 (49)	48/76 (63)
	MW	-2,24	-0,21
	SD	21,970	21,482
^a Anzahl an Patienten mit Baseline-Erhebung DCO: Data cut-off (Datenschnitt); EoT: End of Treatment (Behandlungsende); MW: Mittelwert; n: Anzahl der ausgefüllten Fragebögen mit Baselinewert; N: Patienten, die zu diesem Zeitpunkt am Leben waren, mit Baselinewert; NA: not applicable (nicht zutreffend); SD: Standardabweichung Quelle: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-06 (DYNAMO) gemäß den Anforderungen des G-BA [27]			

Bei dem Endpunkt „EQ-5D-VAS“ haben zur Baseline-Erhebung 81 Patienten den Fragebogen ausgefüllt und gehen somit in die Auswertung ein. Zu Baseline lag im Datenschnitt 2016 und 2018 der Mittelwert des VAS-Scores bei 67,48 Punkten (SD: 17,950) von maximal 100 Punkten auf der EQ-5D-VAS. Bei Zyklus 3 lag in beiden Datenschnitten eine Rücklaufquote ≥ 70 % vor. Zu diesem Zeitpunkt betrug die Veränderung zu Baseline 4,36 Punkte (SD: 19,733). Bei Zyklus 5 lag die Rücklaufquote bei 64 % und eine Rücklaufquote von 70 % wird nicht mehr erreicht.

Zum Behandlungsende betrug die Veränderung zur Baseline im Datenschnitt 2016 - 2,24 Punkte (SD: 21,970) und im Datenschnitt 2018 -0,21 Punkte (SD: 21,482) bei einer Rücklaufquote von 49 % im Datenschnitt 2016 bzw. 63 % im Datenschnitt 2018.

Die nachfolgenden Abbildungen zeigen die Mittelwertveränderungsplots des EQ-5D-VAS zum Baseline-Wert der Datenschnitte 2016 und 2018 (Abbildung 4-16 und Abbildung 4-17).

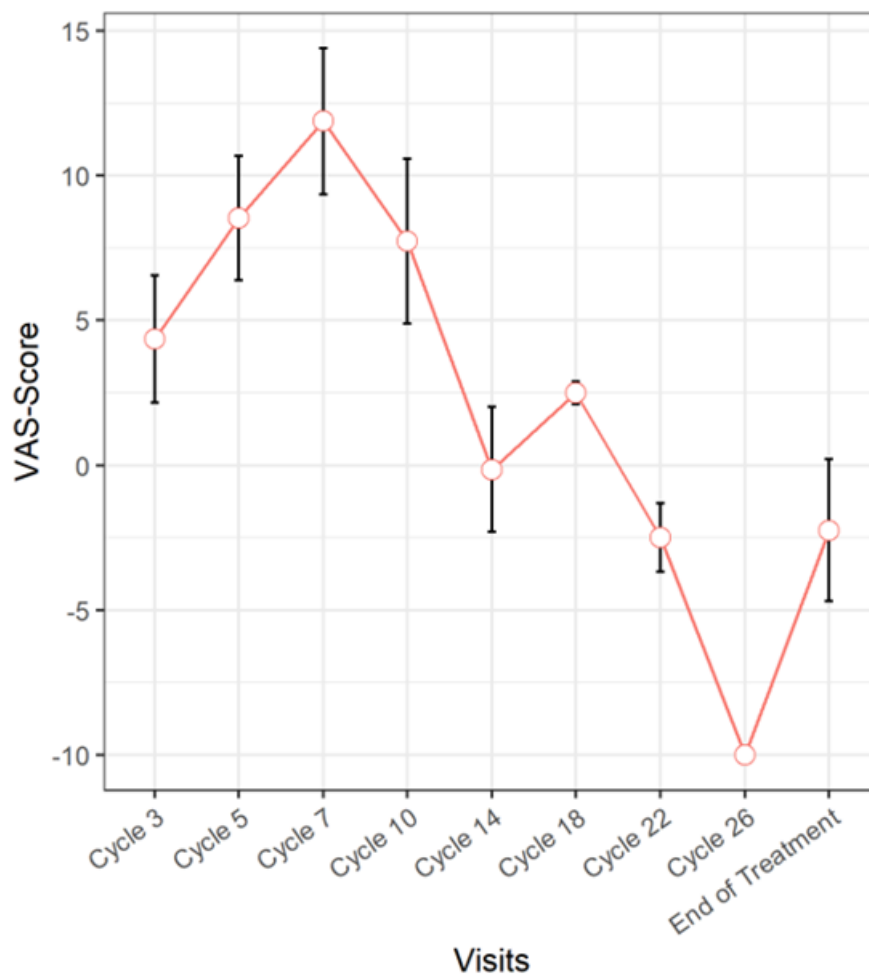


Abbildung 4-16: Mittelwertveränderungsplot „EQ-5D-VAS“ (Datenschnitt 2016) – weitere Untersuchungen

Quelle: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-06 (DYNAMO) gemäß den Anforderungen des G-BA [27]

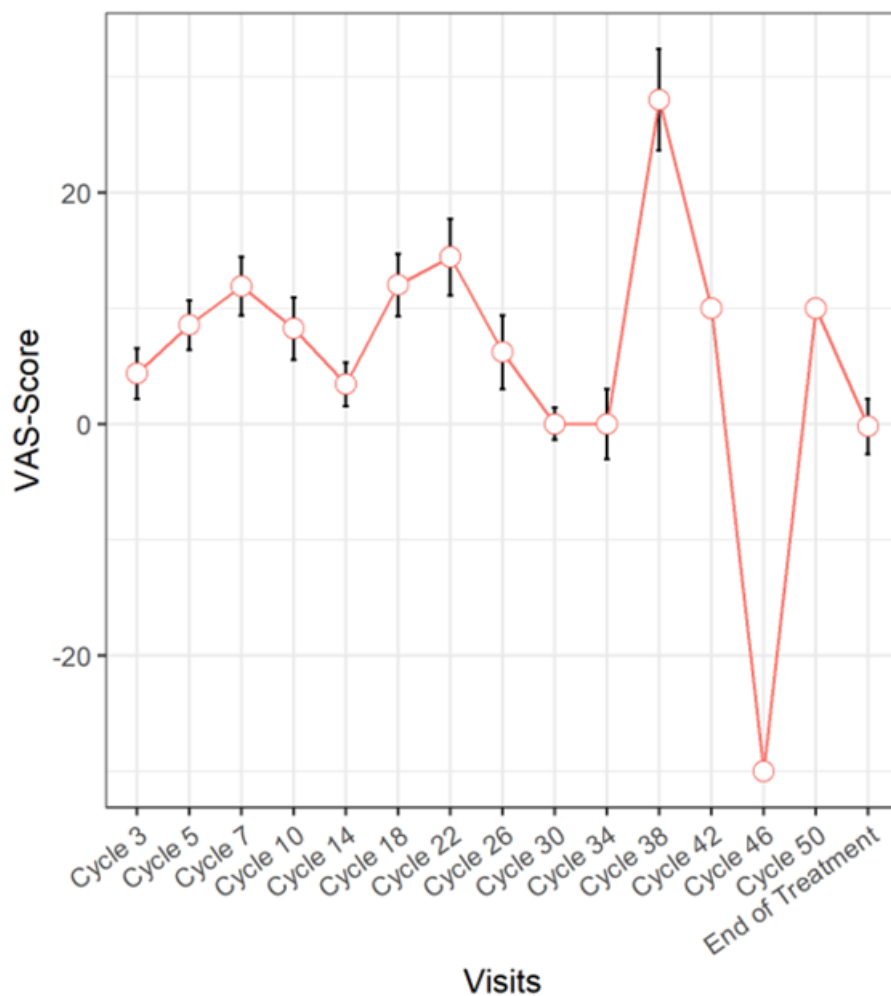


Abbildung 4-17: Mittelwertveränderungsplot „EQ-5D-VAS“ (Datenschnitt 2018) – weitere Untersuchungen

Quelle: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-06 (DYNAMO) gemäß den Anforderungen des G-BA [27]

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sind in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 aufgeführt.

4.3.2.3.3.1.5 Sicherheit

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 von unerwünschten Ereignissen – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung										
IPI-145-06	Ein unerwünschtes Ereignis (UE) ist definiert als jedes Ereignis, das innerhalb des Zeitraums von der ersten Dosis der Studienmedikation bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation entsteht oder sich verschlimmert. Unerwünschte Ereignisse und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden gemäß MedDRA Version 16.1. kodiert und entsprechend Systemorganklasse (SOC) und Preferred Term (PT) klassifiziert. Weiterhin wurde der Schweregrad der unerwünschten Ereignisse anhand NCI CTCAE Version 4.03 eingestuft, wobei UE einzeln für jeden Schweregrad dargestellt werden. Unerwünschte Ereignisse wurden bei jeder Untersuchung erfasst. Folgende Endpunkte werden dargestellt: - Anzahl der Patienten mit ≥ 1 UE sowie auf Ebene von SOC und PT die Anzahl der Patienten für alle UE mit einer Häufigkeit von ≥ 10 % - Anzahl der Patienten mit ≥ 1 SUE sowie auf Ebene von SOC und PT die Anzahl der Patienten für alle SUE mit einer Häufigkeit von ≥ 5 % - Anzahl der Patienten mit ≥ 1 UE NCI CTCAE Grad 1 und 2 sowie auf Ebene von SOC und PT die Anzahl der Patienten für alle UE NCI CTCAE Grad 1 und 2 mit einer Häufigkeit von ≥ 10 %. - Anzahl der Patienten mit ≥ 1 schweren UE sowie auf Ebene von SOC und PT die Anzahl der Patienten für alle schweren UE mit einer Häufigkeit von ≥ 5 %. Schwere UE sind hierbei definiert als UE vom NCI CTCAE Grad ≥ 3. - Anzahl der Patienten mit ≥ 1 Ereignis von besonderem Interesse (Adverse Event of Special Interest [AESI]) (insgesamt, Grad 1, Grad 2 und $\geq$ Grad 3). Dabei sind die AESI wie folgt definiert: <table border="1"> <thead> <tr> <th>AESI</th><th>Enthaltene SOC/PT</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Diarrhö/Kolitis</td><td> PT - Kolitis - erosive Kolitis - mikroskopische Kolitis - Kolitis ulcerosa - Enterkolitis - Hämorrhagische Enterkolitis - Nekrotisierende Kolitis - Diarrhö - Diarrhö hämorrhagisch </td></tr> <tr> <td>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</td><td> SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen </td></tr> <tr> <td>Neutropenie</td><td> PT - Neutropenie - Neutrophilenzahl erniedrigt </td></tr> <tr> <td>Pneumonitis</td><td>PT</td></tr> </tbody> </table>	AESI	Enthaltene SOC/PT	Diarrhö/Kolitis	PT - Kolitis - erosive Kolitis - mikroskopische Kolitis - Kolitis ulcerosa - Enterkolitis - Hämorrhagische Enterkolitis - Nekrotisierende Kolitis - Diarrhö - Diarrhö hämorrhagisch	Infektionen und parasitäre Erkrankungen	SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Neutropenie	PT - Neutropenie - Neutrophilenzahl erniedrigt	Pneumonitis	PT
AESI	Enthaltene SOC/PT										
Diarrhö/Kolitis	PT - Kolitis - erosive Kolitis - mikroskopische Kolitis - Kolitis ulcerosa - Enterkolitis - Hämorrhagische Enterkolitis - Nekrotisierende Kolitis - Diarrhö - Diarrhö hämorrhagisch										
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen										
Neutropenie	PT - Neutropenie - Neutrophilenzahl erniedrigt										
Pneumonitis	PT										

Studie	Operationalisierung
	• Pneumonitis • Interstitielle Lungenerkrankung • Lungenfiltration
	Hautausschlag PT • Dermatitis, Dermatitis allergisch, Dermatitis exfoliativa • Medikamentenausschlag • Erythem • Exfoliativer Hautausschlag • Ausschlag, erythematöser Hautausschlag, Ausschlag generalisiert, makulöser Ausschlag, Ausschlag makulo-papulös, Ausschlag papulös, Ausschlag mit Juckreiz, Ausschlag pustulös • Toxischer Hautausschlag • Dermatitis bullös, psoriasiforme Dermatitis • Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS]) • Erythema multiforme • Generalisiertes Erythem • Palmarerythem • Palmoplantares Keratoderma • Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom • Perivaskuläre Dermatitis • Ausschlag follikulär, Makulovesikuläre Hautreaktion, makulo-squamöser Ausschlag, blasiger Hautausschlag • Hauttoxizität • Stevens-Johnson Syndrom • Epidermolysis acuta toxica
	Erhöhung von Transaminasen PT • Alaninaminotransferase erhöht • Aspartataminotransferase erhöht • Transaminasen erhöht • Lebertoxizität • Hepatozelluläre Schädigung • Hypertransaminasemia • Leberversagen
• Anzahl der Patienten mit einem Therapieabbruch aufgrund eines UE einschließlich der deskriptiven Angaben auf Ebene der SOC und PT	
AESI: Adverse Event of Special Interest; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI CTCAE: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; PT: Preferred Term; SMQ: Standardized MedDRA Query; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse); SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis	

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Die Studie IPI-145-06 war eine nicht-kontrollierte offene Studie. Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist daher als per se hoch verzerrt einzustufen.

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.

Von den 83 Patienten, die in die Studie aufgenommen wurde, hatten zum Zeitpunkt des Datenschnitts 2018 82 Patienten (99 %) ein UE, 71 Patienten (86 %) ein UE $\geq$ Grad 3, 50 Patienten (60 %) ein SUE und 69 Patienten (83 %) ein AESI. Es brachen 24 Patienten (29 %) die Therapie mit Duvelisib aufgrund eines UE ab und 11 Patienten (13 %) erlitten ein UE mit Todesfolge (Tabelle 4-62).

Im Vergleich der beiden Datenschnitte von 2016 und 2018 zeigt sich ein leichter, erwartbarer Anstieg aller unerwünschten Ereignisse (bei den Gesamtraten, schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, Therapieabbrüchen aufgrund von UE und bei den AESI).

Da die Anzahl an Patienten in der ITT-Population bei N = 83 liegt, wurden die Ereignisse unabhängig vom Schweregrad mit mindestens 10 Patienten und mind. 1 % im Studienarm nicht separat dargestellt (Tabelle 4-63).

Tabelle 4-62: Zusammenfassung unerwünschte Ereignisse mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Gesamtraten – weitere Untersuchungen (ITT-Population)

Studie IPI-145-06 Endpunkt, N = 83	DCO 2016 n (%)	DCO 2018 n (%)
Patienten mit ≥ 1 UE	82 (99)	82 (99)
Patienten mit ≥ 1 SUE	49 (59)	50 (60)
Schwere der UE		
• Patienten mit ≥ 1 UE NCI CTCAE Grad 1	73 (88)	74 (89)
• Patienten mit ≥ 1 UE NCI CTCAE Grad 2	70 (84)	72 (87)
• Patienten mit ≥ 1 UE NCI CTCAE $\geq$ Grad 3 (schwere UE)	68 (82)	71 (86)
• Patienten mit ≥ 1 UE NCI CTCAE Grad 5	11 (13)	11 (13)
Patienten mit ≥ 1 AESI	68 (82)	69 (83)
Patienten mit Therapieabbruch aufgrund eines UE	20 (24)	24 (29)
Patienten mit Dosisreduktion aufgrund eines UE	10 (12)	14 (17)
AESI: Adverse Event of Special Interest; DCO: Data cut-off (Datenschnitt); MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; NCI CTCAE: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: unerwünschte Ereignisse Quellen: DCO 2016: Clinical Study Report Section 14 Tables and Figures: Table 14.3.1.1 [23], Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-06 (DYNAMO) gemäß den Anforderungen des G-BA [27] DCO 2018: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-06 (DYNAMO) gemäß den Anforderungen des G-BA [27], Appendix 14 Tabellen der Studie IPI-145-06 (DYNAMO) [29]		

4.3.2.3.3.1.5.1 Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-63: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades nach SOC und PT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Auftreten bei $\geq 10\%$ der Patienten – weitere Untersuchungen (ITT-Population)

Studie IPI-145-06 Endpunkt, N = 83 SOC PT	DCO 2016 n (%)	DCO 2018 n (%)
Patienten mit ≥ 1 UE	82 (99)	82 (99)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	39 (47)	43 (52)
Neutropenie	19 (23)	22 (27)
Anämie	20 (24)	23 (28)
Thrombozytopenie	13 (16)	14 (17)
Herzerkrankungen	NA*	10 (12)
Augenerkrankungen	9 (11)	11 (13)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	59 (71)	62 (75)
Diarrhö	37 (45)	40 (48)
Übelkeit	23 (28)	25 (30)
Erbrechen	14 (17)	16 (19)
Abdominalschmerz	12 (14)	14 (17)
Obstipation	11 (13)	11 (13)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	46 (55)	52 (63)
Ermüdung	19 (23)	21 (25)
Fieber	17 (20)	20 (24)
Ödem peripher	11 (13)	13 (16)
Asthenie	NA*	9 (11)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	43 (52)	45 (54)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	NA*	10 (12)
Untersuchungen	35 (42)	35 (42)
Alaninaminotransferase erhöht	9 (11)	9 (11)
Lipase erhöht	9 (11)	9 (11)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	28 (34)	30 (36)
Hypokaliämie	10 (12)	10 (12)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	32 (39)	32 (39)
Rückenschmerzen	12 (14)	12 (14)
Arthralgie	NA*	10 (12)
Erkrankungen des Nervensystems	29 (35)	30 (36)

Studie IPI-145-06 Endpunkt, N = 83 SOC PT	DCO 2016 n (%)	DCO 2018 n (%)
Kopfschmerzen	16 (19)	17 (20)
Psychiatrische Erkrankungen	10 (12)	10 (12)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	11 (13)	13 (16)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	36 (43)	39 (47)
Husten	20 (24)	23 (28)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	38 (46)	41 (49)
Ausschlag	18 (22)	18 (22)
Gefäßerkrankungen	15 (18)	16 (19)
* Erfüllt nicht das Kriterium der $\geq 10\%$ und wird daher nicht dargestellt. DCO: Data cut-off (Datenschnitt); N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse); UE: unerwünschtes Ereignis Quelle: DCO 2016 und 2018: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-06 (DYNAMO) gemäß den Anforderungen des G-BA [27]		

Im Datenschnitt von 2018 traten die meisten UE in der Systemorganklasse (System Organ Class [SOC] „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (75 %) auf, gefolgt von „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (63 %). Unter der Behandlung mit Duvelisib waren von den einzelnen Preferred Terms (PT) nach MedDRA Diarrhö (48 %), Übelkeit 30 %), Husten (28 %), Anämie (28 %), Neutropenie (27 %), Ermüdung (25 %), Fieber (24 %), Ausschlag (22 %) und Kopfschmerzen (20 %) die UE, die am häufigsten auftraten.

Tabelle 4-64: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse: SOC und PT nach Schweregraden mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Auftreten bei ≥ 10 % der Patienten (Grad 1 und 2) und Auftreten bei ≥ 5 % der Patienten ($\geq$ Grad 3) – weitere Untersuchungen (ITT-Population)

Studie IPI-145-06 Endpunkt, N = 83 SOC PT	DCO 2016 n (%)	DCO 2018 n (%)
UE Grad 1 nach SOC und PT, Auftreten bei ≥ 10 % der Patienten		
Patienten mit ≥ 1 UE NCI CTCAE Grad 1	73 (88)	74 (89)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	12 (14)	14 (17)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	50 (60)	53 (64)
Diarrhö	24 (29)	26 (31)
Übelkeit	19 (23)	21 (25)
Abdominalschmerz	NA*	9 (11)
Erbrechen	NA*	10 (12)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	34 (41)	38 (46)
Ermüdung	NA*	9 (11)
Fieber	14 (17)	17 (20)
Ödem peripher	NA*	10 (12)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	16 (19)	17 (20)
Untersuchungen	19 (23)	21 (25)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	17 (20)	19 (23)
Hypokaliämie	9 (11)	9 (11)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	21 (25)	22 (27)
Erkrankungen des Nervensystems	24 (29)	26 (31)
Kopfschmerzen	16 (19)	17 (20)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	25 (30)	27 (33)
Husten	12 (14)	16 (19)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	29 (35)	31 (37)
Ausschlag	14 (17)	14 (17)
UE Grad 2 nach SOC und PT, Auftreten bei ≥ 10 % der Patienten		
Patienten mit ≥ 1 UE NCI CTCAE Grad 2	70 (84)	72 (87)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	23 (28)	25 (30)
Anämie	12 (14)	12 (14)
Neutropenie	NA*	10 (12)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	33 (40)	35 (42)
Diarrhö	16 (19)	20 (24)

Studie IPI-145-06 Endpunkt, N = 83 SOC PT	DCO 2016 n (%)	DCO 2018 n (%)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	21 (25)	25 (30)
Ermüdung	11 (13)	12 (14)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	29 (35)	31 (37)
Untersuchungen	20 (24)	25 (30)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	14 (17)	15 (18)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	14 (17)	15 (18)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	15 (18)	16 (19)
Husten	NA*	9 (11)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	12 (14)	13 (16)
UE ≥ Grad 3 (schwere UE) nach SOC und PT, Auftreten bei ≥ 5 % der Patienten		
Patienten mit ≥ 1 UE NCI CTCAE ≥ Grad 3 (schwere UE)	68 (82)	71 (86)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	28 (34)	31 (37)
Neutropenie	16 (19)	18 (22)
Anämie	10 (12)	12 (14)
Febrile Neutropenie	8 (10)	8 (10)
Thrombozytopenie	7 (8)	8 (10)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	19 (23)	20 (24)
Diarrhö	13 (16)	13 (16)
Erbrechen	5 (6)	5 (6)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	16 (19)	16 (19)
Progression einer Erkrankung	7 (8)	7 (8)
Ermüdung	6 (7)	6 (7)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	16 (19)	17 (20)
Untersuchungen	19 (23)	19 (23)
Lipase erhöht	8 (10)	8 (10)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	9 (11)	11 (13)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	NA*	6 (7)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	NA*	5 (6)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	9 (11)	9 (11)
* Erfüllt nicht das Kriterium der ≥ 10 % bzw ≥ 5 % und wird daher nicht dargestellt.		

Studie IPI-145-06 Endpunkt, N = 83 SOC PT	DCO 2016 n (%)	DCO 2018 n (%)
DCO: Data cut-off (Datenschnitt); N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; NA: not applicable (nicht zutreffend); PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse); UE: unerwünschtes Ereignis Quelle: DCO 2016 und 2018: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-06 (DYNAMO) gemäß den Anforderungen des G-BA [27]		

Die meisten aufgetretenen UE mit NCI CTCAE Grad 1 waren Diarrhö (31 %), Übelkeit (25 %), Fieber (20 %) und Kopfschmerzen (20 %). Bei den UE mit NCI CTCAE Grad 2 wurde Diarrhö (24 %) am häufigsten berichtet.

Bei 71 Patienten (86 %) traten UE mit NCI CTCAE $\geq$ Grad 3, wobei Neutropenie (22 %), Diarrhö (16 %) und Anämie (14 %) am meisten auftraten.

4.3.2.3.3.1.5.2 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-65: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach SOC und PT, Auftreten bei $\geq 5\%$ der Patienten – weitere Untersuchungen (ITT-Population)

Studie IPI-145-06 Endpunkt, N = 83 SOC PT	DCO 2016 n (%)	DCO 2018 n (%)
Patienten mit ≥ 1 SUE	49 (59)	50 (60)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	10 (12)	10 (12)
Febrile Neutropenie	6 (7)	6 (7)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	14 (17)	15 (18)
Diarrhö	7 (8)	8 (10)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	11 (13)	12 (14)
Progression einer Erkrankung	7 (8)	7 (8)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	16 (19)	17 (20)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	5 (6)	6 (7)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	5 (6)	6 (7)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	7 (8)	7 (8)
DCO: Data cut-off (Datenschnitt); N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse); SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis Quelle: DCO 2016 und 2018: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-06 (DYNAMO) gemäß den Anforderungen des G-BA [27]		

In der Studie IPI-145-06 trat bei 50 Patienten (60 %) ein SUE auf. Die meisten SUE traten in der Systemorganklasse „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ auf (20 %), gefolgt von „Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes“ (18 %). Auf der Ebene der Preferred Terms waren die häufigsten SUE Diarrhö (10 %) und Progression der Erkrankung (8 %).

4.3.2.3.3.1.5.3 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Tabelle 4-66: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) nach Gesamtraten und nach Schweregrad mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen (ITT-Population)

Studie IPI-145-06 Endpunkt, N = 83	DCO 2016 n (%)	DCO 2018 n (%)
Gesamtrate AESI	68 (82)	69 (83)
Patienten mit ≥ 1 AESI NCI CTCAE Grad 1	47 (57)	47 (57)
Patienten mit ≥ 1 AESI NCI CTCAE Grad 2	45 (54)	46 (55)
Patienten mit ≥ 1 AESI NCI CTCAE $\geq$ Grad 3 (schwere UE)	49 (59)	51 (61)
Patienten mit schwerwiegendem AESI	29 (35)	30 (36)
Patienten mit Therapieabbruch aufgrund eines AESI	9 (11)	13 (16)
AESI Diarrhö/Kolitis	38 (46)	41 (49)
AESI Infektionen und parasitäre Erkrankungen	43 (52)	45 (54)
AESI Neutropenie	22 (27)	25 (30)
AESI Pneumonitis	3 (4)	4 (5)
AESI Hautausschlag	26 (31)	26 (31)
AESI Erhöhung von Transaminasen	11 (13)	12 (14)
AESI: Adverse Event of Special Interest; DCO: Data cut-off (Datenschnitt); N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; NCI CTCAE: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; UE: unerwünschtes Ereignis Quelle: DCO 2016 und 2018: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-06 (DYNAMO) gemäß den Anforderungen des G-BA [27]		

Es traten bei 69 Patienten (83 %) Ereignisse auf, die einem AESI zugeordnet wurden, bei 30 Patienten (36 %) traten schwerwiegende AESI auf und 13 Patienten (16 %) brachen die Therapie mit Duvelisib aufgrund eines AESI ab. Die AESI mit den meisten Ereignissen waren „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (54 %) und „Diarrhö/Kolitis“ (49 %).

4.3.2.3.1.5.4 Therapieabbrüche

Tabelle 4-67: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, nach SOC und PT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen (ITT-Population)

Studie IPI-145-06 Endpunkt, N = 83 SOC PT	DCO 2016 n (%)	DCO 2018 n (%)
Patienten mit Therapieabbruch aufgrund UE	20 (24)	24 (29)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1 (1)	1 (1)
Neutropenie	1 (1)	1 (1)
Herzerkrankungen	1 (1)	1 (1)
Stauungsinsuffizienz	1 (1)	1 (1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	2 (2)	3 (4)
Kolitis	0 (0)	1 (1)
Diarrhö	1 (1)	1 (1)
Enterokolitis	1 (1)	1 (1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	4 (5)	4 (5)
Progression einer Erkrankung	4 (5)	4 (5)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1 (1)	3 (4)
Bronchopneumonie	0 (0)	1 (1)
Pneumocystis jirovecii-Pneumonie	0 (0)	1 (1)
Infektion des Skrotums	1 (1)	1 (1)
Sinusitis	0 (0)	1 (1)
Untersuchungen	2 (2)	2 (2)
Amylase erhöht	1 (1)	1 (1)
Lipase erhöht	1 (1)	1 (1)
Sauerstoffsättigung erniedrigt	1 (1)	1 (1)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	1 (1)	1 (1)
Rhabdomyolyse	1 (1)	1 (1)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	3 (4)	3 (4)
Akute myeloische Leukämie	1 (1)	1 (1)
Bösartiges Melanom	1 (1)	1 (1)
Myelodysplastisches Syndrom	1 (1)	1 (1)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1 (1)	1 (1)
Nierenversagen akut	1 (1)	1 (1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und	3 (4)	4 (5)

Studie IPI-145-06 Endpunkt, N = 83 SOC PT	DCO 2016 n (%)	DCO 2018 n (%)
Mediastinums		
Pneumonitis	2 (2)	3 (4)
Dyspnoe	1 (1)	1 (1)
Atemerkrankung	1 (1)	1 (1)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	3 (4)	3 (4)
Ausschlag generalisiert	2 (2)	2 (2)
Epidermolysis acuta toxica	1 (1)	1 (1)
Gefäßerkrankungen	1 (1)	1 (1)
Embolie	1 (1)	1 (1)
DCO: Data cut-off (Datenschnitt); N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse); UE: unerwünschtes Ereignis Quelle: DCO 2016 und 2018: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-06 (DYNAMO) gemäß den Anforderungen des G-BA [27]		

In der Studie IPI-145-06 brachen 24 Patienten (29 %) die Therapie mit Duvelisib aufgrund eines UE ab. Am häufigsten wurde die Therapie aufgrund der Progression der Erkrankung abgebrochen (5 %), gefolgt von Pneumonitis (4 %) und Ausschlag (2 %).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sind in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 aufgeführt.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

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

Bei der Studie IPI-145-06 handelt es sich um eine einarmige Studie, wodurch Subgruppenanalysen im vorliegenden Dossier keine bewertungsrelevanten Informationen hinsichtlich einer möglichen Effektmodifikation liefern. Demnach werden im vorliegenden Nutzenbewertungsdossier keine Subgruppenanalysen dargestellt.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-68: Liste der für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
Zulassungsstudie						
IPI-145-06 (DYNA MO)	ja	ja	nein	ja [3]	ja [19-21]	ja [18; 22]
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden. 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: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.						

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 0 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Die Zulassungsstudie IPI-145-06 (DYNAMO) bildet die Grundlage für dieses Nutzenbewertungsdossier zur Behandlung des follikulären Lymphoms (FL) bei Patienten mit refraktärer Erkrankung nach mindestens zwei systemischen Vortherapien. Es handelt sich um eine multizentrische, offene, einarmige Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit, in der Patienten mit FL, die gegenüber Rituximab und einer Chemotherapie oder RIT refraktär sind, mit dem PI3K-Inhibitor Duvelisib behandelt werden. Duvelisib wird in einer Dosis von 25 mg zweimal täglich eingenommen, bis ein Progress oder eine inakzeptable Toxizität auftritt.

Die betrachtete Zulassungsstudie kann der Evidenzstufe IV zugeordnet werden (Kapitel 5 § 5 Abs. 6 Satz 4, G-BA Verfahrensordnung).

Die dem Studienbericht entnommene Evidenz wurde hinsichtlich ihrer Aussagekraft in Anhang 4-F bewertet. Die Bewertung erfolgte nach den Vorgaben für nicht-randomisierte Studien auf der Ebene der dargestellten Endpunkte und auf Studienebene. Durch das Fehlen eines Kontrollarms in der Studie IPI-145-06 wird die Aussagekraft der vorliegenden Evidenz in Teilen herabgestuft.

Die Vollständigkeit des Studienpools wurde durch die geforderte systematische Suche in Studienregistern bestätigt (Abschnitt 4.2.3.3).

In der Studie IPI-145-06 wurden die dargestellten, patientenrelevanten Endpunkte mittels standardisierter Verfahren ermittelt, die Endpunkte bezüglich des Ansprechens auf die Duvelisib-Therapie wurden beispielsweise mithilfe der *Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma* [6] beurteilt. Beim EQ-5D-VAS handelt es sich um ein standardisiertes und validiertes generisches Instrument zur Messung des patientenberichteten Gesundheitszustandes.

Unerwünschte Ereignisse und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, die innerhalb des Zeitraums von der ersten Dosis der Studienmedikation bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation entstanden oder sich verschlimmerten, wurden gemäß MedDRA Version 16.1. und der Schweregrad der unerwünschten Ereignisse anhand NCI CTCAE Version 4.03 eingestuft. Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt gemäß den Vorgaben des G-BA.

Die berichteten Ergebnisse der multizentrischen und multinationalen Studie IPI-145-06 können auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.1).

Ergebnisse nicht-randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Das Studiendesign der Zulassungsstudie IPI-145-06 beinhaltetete für die Bewertung der Endpunkte eine Beurteilung durch ein unabhängiges Review Komitee (IRC). Secura Bio sieht diese Maßnahme – trotz der verbleibenden Unsicherheiten durch das Fehlen einer Kontrollgruppe – als einen Aspekt, der die Aussagesicherheit der Ergebnisse wesentlich erhöht.

Die vorliegende Evidenz in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte wurde gemäß den Vorgaben von G-BA und IQWiG analysiert und dargestellt [14; 15].

Durch die vorgelegte Evidenz in patientenrelevanten Endpunkten lässt sich für Duvelisib in der Indikation FL, die auf mindestens zwei vorherige systemische Therapien refraktär ist, ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** ableiten.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 0 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.

In der Gesamtschau zeigen die Daten der Zulassungsstudie DYNAMO den Nutzen einer Duvelisib-Therapie bei zweifach refraktären FL-Patienten.

Tabelle 4-69: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse und Ableitung des Zusatznutzens

IPI-145-06 Dimension Endpunkt	Duvelisib (N = 83) DCO 2018 (IRC) Effektschätzer [95 %-KI] ^a	Ergebnis
Mortalität		
Gesamtüberleben (OS)	Anzahl der verstorbenen Patienten: 41 (49,4 %) OS: Median 28,0 Monate [20,8; NA]	Nach einer medianen Beobachtungsdauer von 31,9 Monaten waren von den 83 Patienten, die in die Studie aufgenommen worden sind, 41 Patienten (49,4 %) verstorben. Das mediane Gesamtüberleben lag bei 28,0 Monaten.
Morbidität		
Gesamtansprechen • OR, ORR • DOR • TTR	ORR: 35 (42,2 %) [31,4; 53,5] TTR (Responder): Median 1,91 Monate TTR (ITT-Population): Median NA [3,750; NA] DOR (Responder): Median 10,0 Monate [4,5; 21,9]	Es zeigten 35 Patienten eine OR, somit liegt die ORR bei 42,2 %. Die mediane Zeit bis zum Ansprechen (TTR) lag bei den Patienten mit Ansprechen bei 1,91 Monaten und die mediane Dauer des Ansprechens (DOR) bei 10,0 Monaten.
Bestes Gesamtansprechen	CR: 1 (1,2 %) PR: 34 (41,0 %) SD: 29 (34,9 %) PD: 14 (16,9 %) UN: 5 (6,0 %)	Es zeigte 1 Patient ein vollständiges Ansprechen (1,2 %), 34 Patienten ein partielles Ansprechen (41,0 %) und 29 Patienten eine stabile Erkrankung (34,9 %). Bei 14 Patienten (16,9 %) wurde ein Progress festgestellt und bei 5 Patienten (6,0 %) ist das beste Gesamtansprechen unbekannt.
Krankheitskontrollrate (DCR)	64 (77 %) [66,6; 85,6]	Es zeigten 77 % der Patienten eine Krankheitskontrolle.
Lymphknotenansprechen (LNR)	Anzahl an Patienten mit nodalen Zielläsionen zur Baseline: 79 (95,2 %) LNRR: 37 (46,8 %) [35,5; 58,4]	Zur Baseline-Visite hatten 79 Patienten (95,2 %) nodale Zielläsionen. Es zeigten 37 Patienten (46,8 %) ein Lymphknoten-Ansprechen während der Behandlung mit Duvelisib.
Progressionsfreies Überleben (PFS)	Anzahl an Patienten mit PD oder Tod: 51 (61,4 %) PFS: Median 8,3 Monate [5,3; 11,6]	Zum Zeitpunkt des Datenschnitts hatten 51 Patienten (61,4 %) einen Progress oder waren verstorben. Das mediane PFS lag bei 8,3 Monaten.
EQ-5D-VAS	Baseline: Rücklaufquote 100 % MW (SD): 67,48 (17,950) Veränderung zu Zyklus 3: Rücklaufquote: 87 % MW (SD): 4,36 (19,733) Veränderung zu EoT: Rücklaufquote 63 % MW (SD): -0,21 (21,482)	Zur Baseline-Erhebung betrug der von Patienten berichtete Mittelwert der VAS 67,48 Punkte von maximal 100 Punkten. Nach Zyklus 3 wurde eine Rücklaufquote von 87 % erreicht und es zeigte sich eine Verbesserung um 4,36 Punkten. Bei Behandlungsende lag die Rücklaufquote < 70 %.
Sicherheit		
Gesamtrate UE	82 (99 %)	Es zeigen 99 % der Patienten ein UE,

IPI-145-06 Dimension Endpunkt	Duvelisib (N = 83) DCO 2018 (IRC) Effektschätzer [95 %-KI] ^a	Ergebnis
Gesamtrate $\geq$ Grad 3	71 (86 %)	86 % ein UE von mindestens Grad 3 sowie 60 % ein SUE. Insgesamt brachen 29 % der Patienten die Therapie aufgrund eines UE ab.
Gesamtrate SUE	50 (60 %)	
Therapieabbruch aufgrund von UE	24 (29 %)	
AESI	Gesamtrate AESI: 69 (83 %) Gesamtrate schwerwiegende AESI: 30 (36 %) Therapieabbrüche aufgrund AESI: 13 (16 %) Rate • Diarrhö/Kolitis: 41 (49 %) • Infektionen und parasitäre Erkrankungen: 45 (54 %) • Neutropenie: 25 (30 %) • Pneumonitis: 4 (5 %) • Hautausschlag: 26 (31 %) • Erhöhung von Transaminasen: 12 (14 %)	Bei 83 % der Patienten trat ein AESI auf, bei 36 % ein schwerwiegendes AESI. Es brachen 16 % der Patienten die Therapie mit Duvelisib aufgrund eines AESI ab. Das AESI Infektionen und parasitäre Erkrankungen trat bei 54 % der Patienten und damit am häufigsten auf. Das zweithäufigste AESI war Diarrhö/Kolitis (49 %). Die AESI Neutropenie (30 %) und Hautausschlag (31 %) traten gleich häufig auf. Bei 14 % der Patienten wurde das AESI Erhöhung von Transaminasen berichtet und bei 5 % das AESI Pneumonitis.
^a Das 95 % KI basiert auf der Methode von Kaplan-Meier. AESI: Adverse Event of Special Interest; DCO: Data cut-off (Datenschnitt); DCR: Disease Control Rate (Krankheitskontrollrate); DOR: Duration of Response (Dauer des Ansprechens); EoT: End of Treatment (Behandlungsende); EQ-5D: EuroQol-5 Dimensions; IRC: Independent Review Committee (unabhängiges Review Komitee); KI: Konfidenzintervall; LNR: Lymph Node Response (Lymphknoten-Ansprechen); LNRR: Lymph Node Response Rate (Lymphknoten-Ansprechenrate); N: Anzahl der Patienten in der Population; NA: not applicable (nicht zutreffend); ORR: Overall Response Rate (Gesamtansprechrage); OS: Overall Survival (Gesamtüberleben); PD: Progressive Disease (progrediente Erkrankung); PFS: Progression-free Survival (progressionsfreies Überleben); SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TTR: Time to Response (Zeit bis zum Ansprechen); UE: unerwünschtes Ereignis; UN: Unknown (unbekannt); VAS: visuelle Analogskala		

Trotz vieler effektiver Behandlungsoptionen bleibt FL für die meisten Patienten eine unheilbare Krankheit und bei mehrfachen Rezidiven schwierig zu behandeln und ohne etablierte Standardtherapie [9]. In die Studie IPI-145-06 wurden Patienten mit FL aufgenommen, die refraktär gegenüber Rituximab und einer Chemotherapie oder Radioimmuntherapie sind. Mindestens 2 Vorthapien erhielten 88 % der Studienteilnehmer, dabei sind 81 % der Studienteilnehmer refraktär auf mindestens zwei Vorthapien (> 80 % der ITT-Population) und 94 % der FL-Patienten refraktär auf die letzte vorangegangene Therapie [1]. Es wird daher auf die Daten der ITT-Population zurückgegriffen. Sie repräsentiert eine Population meist älterer Patienten (in der vorliegenden Studie im Median 64 Jahre) mit einer schlechten Krankheitsprognose, denn selbst mit den neueren verfügbaren Behandlungsoptionen erleiden die meisten FL-Patienten zu einem späteren Zeitpunkt eine Progression oder werden refraktär gegenüber der Therapie, die in der Vergangenheit zu einer Remission geführt hat. Darüber hinaus nimmt das Ansprechen und die Dauer des Ansprechens bei jeder weiteren Therapielinie

progressiv ab. Alle zugelassenen Therapien bei FL sind mit Toxizität und unerwünschten Ereignissen verbunden, die ihren Einsatz bei Patienten mit bestimmten Vorerkrankungen einschränken können. Daher werden weitere Therapieoptionen benötigt, um diesen ungedeckten medizinischen Bedarf zu decken [1].

In der internationalen Leitlinie der European Society for Medical Oncology (ESMO) wird für Rituximab-refraktäre Patienten die Kombinationstherapie aus Obinutuzumab und Bendamustin empfohlen gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Obinutuzumab [10]. Bei dieser Therapie können schwere Infektionen, Fieber, Übelkeit und Erbrechen sowie ein Hautexanthem auftreten. Ebenfalls zu beachten ist die Knochenmarkstoxizität, die bei der Behandlung von Bendamustin kumulativ ist [11].

Für spätere Rezidive bei Refraktärität gegenüber Rituximab wird in der ESMO-Leitlinie eine RIT empfohlen. Für doppelt-refraktäre FL-Patienten, die Gegenstand dieser Nutzenbewertung sind, empfiehlt die Leitlinie als einzige Therapieoption Idelalisib [10]. Hier zeigt sich der therapeutische Bedarf an neuen Therapieoptionen in der vorliegenden Indikation.

Duvelisib als oral wirksamer, hochselektiver, dualer Inhibitor der Phosphoinositid-3-Kinase (PI3K)- δ und PI3K- γ hat das Potential diese Therapielücke zu füllen und den stark vorbehandelten FL-Patienten neue Behandlungsmöglichkeit zu geben. Die Enzyme werden bevorzugt in Leukozyten exprimiert und PI3K- δ und PI3K- γ haben jeweils unterschiedliche und sich überwiegend nicht überschneidende Aufgaben bei der Funktion von B-Zellen, T-Zellen und myeloischen Zellen. Zusätzlich zu ihrer Bedeutung beim intrinsischen Überleben der malignen B-Zellen, haben PI3K- δ und PI3K- γ auch eine Rolle in dem dynamischen Zusammenspiel zwischen Tumorzellen und der Mikroumgebung, sowie beim Etablieren und Aufrechterhalten der Tumor-Mikroumgebung selbst. Diese ist dafür bekannt, dass sie von zentraler Bedeutung bei der Entwicklung und Aufrechterhaltung von hämatologischen Malignomen wie FL ist. Die Hemmung der beiden Isoformen der PI3K durch eine Therapie mit Duvelisib hat somit vielschichtige Effekte auf das Wachstum und Überleben von Tumorzellen.

Da es sich bei FL, das das gegenüber mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien refraktär ist, um eine schwere chronische Erkrankung handelt und es nur begrenzt Behandlungsalternativen gibt, sieht Secura Bio einen therapeutischen Bedarf für doppelt-refraktäre Patienten und es liegt aus der vorlegten Evidenz ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** vor.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 0 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 4-70: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit follikulärem Lymphom (FL), das auf mindestens zwei vorangegangene systemische Therapien refraktär ist	nicht-quantifizierbar
FL: follikuläres Lymphom	

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

In der durchgeführten systematischen Literaturrecherche wurde für das vorliegende Anwendungsgebiet keine RCT identifiziert. Gemäß der Verfahrensordnung des G-BA [15] wird daher die beste verfügbare Evidenz vorgelegt, bei der es sich um die offene, einarmige pivotale Studie IPI-145-06 handelt, die von der EMA für die Zulassung von Duvelisib akzeptiert wurde [1].

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁹) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁰) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

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

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

¹⁷ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁸ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

¹⁹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

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

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. European Medicines Agency (EMA) 2021. European Public Assessment Report: Copiktra®.
2. European Medicines Agency & Committee for Orphan Medicinal Products 2013. Public summary of opinion on orphan designation (S)-3-(1-(9H-purin-6-ylamino)ethyl)-8-chloro-2-phenylisoquinolin-1(2H)-one for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia/small lymphocytic lymphoma.
3. Infinity Pharmaceuticals Inc. 2016. Clinical Study Report IPI-145-06 - A Phase 2 Study of IPI-145 in Subjects with Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma.
4. Infinity Pharmaceuticals Inc. 2018. Table of Contents: 2.7.3 Follicular Lymphoma Tables, Figures and Product Limit Survival Estimates.
5. Secura Bio Inc. 2021. Clinical Study Report Addendum 01: Clinical Study IPI-145-06 A Phase 2 Study of IPI-145 in Subjects with Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma.
6. Cheson, B. D., Pfistner, B., Juweid, M. E., Gascoyne, R. D., Specht, L., Horning, S. J., Coiffier, B., Fisher, R. I., Hagenbeek, A. & Zucca, E. 2007. Revised response criteria for malignant lymphoma. *Journal of clinical oncology*, 25, 579-86.
7. Greiner, W., Claes, C., Busschbach, J. & von der Schulenburg, J.-M. G. 2005. Validating the EQ-5D with time trade off for the German population. *The European journal of health economics*, 6, 124-30.
8. Secura Bio Inc. 2021. 5th Periodic Benefit-Risk Evaluation Report for Copiktra® (duvelisib).
9. Hübel, K., Ghielmini, M., Ladetto, M. & Gopal, A. K. 2020. Controversies in the Treatment of Follicular Lymphoma. *HemaSphere*, 4, e317.
10. Dreyling, M. 2020. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*.
11. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) 2019. Follikuläres Lymphom - Leitlinie - Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen.
12. Secura Bio Limited 2021. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Copiktra®

13. Bundesministerium für Justiz und Verbraucherschutz (BJV) 2019. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/BJNR232400010.html>.
14. IQWiG - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2020. Allgemeine Methoden, Version 6.0; Stand: 05.11.2020. <https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html>.
15. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses, in Kraft getreten am 09. Dezember 2021.
16. Hallek, M., Cheson, B. D., Catovsky, D., Caligaris-Cappio, F., Dighiero, G., Döhner, H., Hillmen, P., Keating, M. J., Montserrat, E. & Rai, K. R. 2008. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute–Working Group 1996 guidelines. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 111, 5446-56.
17. European Medicines Agency (EMA) 2021. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man - EMA/CHMP/205/95 Rev.6 [Online]. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-6_en.pdf [Zugriff am 14.12.2021].
18. Flinn, I. W., Miller, C. B., Ardeschna, K. M., Tetreault, S., Assouline, S. E., Mayer, J., Merli, M., Lunin, S. D., Pettitt, A. R., Nagy, Z., Tournilhac, O., Abou-Nassar, K. E., Crump, M., Jacobsen, E. D., de Vos, S., Kelly, V. M., Shi, W., Steelman, L., Le, N., Weaver, D. T., Lustgarten, S., Wagner-Johnston, N. D. & Zinzani, P. L. 2019. DYNAMO: A Phase II Study of Duvelisib (IPI-145) in Patients With Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 37, 912-22.
19. clinicaltrials.gov Registereintrag 2013. Nct01882803: A Phase 2 Study of Duvelisib in Subjects With Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma (DYNAMO). <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01882803>.
20. EU-CTR Registereintrag 2014. 2013-004008-20: A Phase 2 Study of IPI-145 in Subjects with Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004008-20.
21. ICTRP Registereintrag 2013. NCT01882803: A Phase 2 Study of Duvelisib in Subjects With Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma (DYNAMO). <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01882803>.
22. Flinn, I. W., O'Brien, S., Kahl, B., Patel, M., Oki, Y., Foss, F. F., Porcu, P., Jones, J., Burger, J. A., Jain, N., Kelly, V. M., Allen, K., Douglas, M., Sweeney, J., Kelly, P. &

- Horwitz, S. 2018. Duvelisib, a novel oral dual inhibitor of PI3K- δ,γ , is clinically active in advanced hematologic malignancies. *Blood*, 131, 877-87.
23. Infinity Pharmaceuticals Inc. 2016. Clinical Study Report IPI-145-06 - A Phase 2 Study of IPI-145 in Subjects with Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma - Section 14 Tables, Figures And Graphs Referred To But Not Included In The Text
24. Roche Pharma AG 2021. Fachinformation Rituximab - MabThera® i.v. Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung - Stand Februar 2021.
25. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. 2021. Krebs in Deutschland für 2017/2018,13. Ausgabe.
26. Verastem Europe GmbH 2019. Duvelisib CTD Module 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy: FL.
27. Secura Bio Limited 2022. Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-06 (DYNAMO) gemäß den Anforderungen des G-BA.
28. European Medicines Agency (EMA) 2020. Rapporteurs Day 180 Joint CHMP and PRAC Response Assessment Report - Copiktra (Duvelisib). *Clinical – Assessment of the responses to the CHMP List of Outstanding Issues*.
29. Infinity Pharmaceuticals Inc. 2018. Appendix 14. Tabellen der Studie IPI-145-06 (DYNAMO).
30. Des Jarlais, D. C., Lyles, C., Crepaz, N. & Group, T. 2004. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *American journal of public health*, 94, 361-6.
31. Infinity Pharmaceuticals Inc. 2013. Study Protocol IPI-145-06 - A Phase 2 Study of IPI-145 in Subjects with Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma.
32. Infinity Pharmaceuticals Inc. 2016. Statistical Analysis Plan IPI-145-06 - A Phase 2 Study of IPI-145 in Subjects with Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

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

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²¹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²¹ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

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

Datenbankname	MEDLINE and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions [®]	
Suchoberfläche	PubMed	
Datum der Suche	15.12.2021	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Kein Filter	
Zeile	Suche	Treffer
#1	Duvelisib[Title/Abstract] OR ipi-145[Title/Abstract] OR COPIKTRA[Title/Abstract]	132
#2	(follicular lymphoma)[Title/Abstract]	6848
#3	Lymphoma, Follicular[Mesh]	6404
#4	#2 OR #3	12753
#5	#1 AND #4	22

Datenbankname	Cochrane Library	
Suchoberfläche	Cochrane Library	
Datum der Suche	15.12.2021	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Nur klinische Studien [Trials]	
Zeile	Suche	Treffer
#1	(Duvelisib or ipi-145 or Copiktra):ti,ab,kw	54
#2	(follicular lymphoma):ti,ab,kw	1499
#3	MeSH descriptor: [Lymphoma, Follicular] explode all trees	338
#4	#2 or #3	1499
#5	#1 and #4	21

All results	21
Cochrane Reviews	0
Cochrane Protocols	0
Trials	21
Editorials	0
Special collections	0
Clinical Answers	0
Other Reviews	0

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	EMBASE	
Datum der Suche	15.12.2021	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Keine Einschränkung	
Zeile	Suche	Treffer
#1	(Duvelisib or ipi-145 or Copiktra):ti,ab,kw	365
#2	Duvelisib/exp	681
#3	#1 or #2	731
#4	(follicular lymphoma):ti,ab,kw	18388
#5	follicular lymphoma/exp	25234
#6	#4 or #5	26116
#7	#3 and #6	175

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Es wurde die gleiche Strategie wie bei Anhang 4-A1 verwendet, aber nach anderen Kriterien selektiert.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	15.12.2021
Suchstrategie	Duvelisib or ipi-145 or COPIKTRA
Treffer	47

Studienregister	clinicaltrialsregister.eu
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	15.12.2021
Suchstrategie	Duvelisib OR ipi-145 OR COPIKTRA
Treffer	11

Studienregister	ICTRP
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/Default.aspx
Datum der Suche	15.12.2021
Suchstrategie	Duvelisib OR ipi-145 OR COPIKTRA
Treffer	109 Einträge für 59 Studien

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Es wurde die gleiche Suchstrategie wie bei Anhang 4-B1 verwendet.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Es wurden keine relevanten RCT gefunden.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nummer	Publikation	Ausschlussgrund
1	Flinn, I. W., O'Brien, S., Kahl, B., Patel, M., Oki, Y., Foss, F. F., Porcu, P., Jones, J., Burger, J. A., Jain, N., Kelly, V. M., Allen, K., Douglas, M., Sweeney, J., Kelly, P. & Horwitz, S. 2018. Duvelisib, a novel oral dual inhibitor of PI3K- δ,γ , is clinically active in advanced hematologic malignancies. <i>Blood</i> , 131, 877-87.	A1
2	Izutsu, K., Kato, K., Kiyoi, H., Yamamoto, G., Shimada, K. & Akashi, K. 2020. Phase I study of duvelisib in Japanese patients with relapsed or refractory lymphoma. <i>International journal of hematology</i> , 112, 504-9.	A1

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträge auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nummer	Register ID	Titel	Jahr	Link	Einschlusskriterium nicht erfüllt oder Ausschlusskriterium erfüllt
Clinicaltrials.gov					
1	Nct02598570	<i>Study Evaluating Duvelisib in Japanese Subjects With Relapsed or Refractory Lymphoma</i>	2015	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02598570	A1
2	Nct02640833	<i>A Study of Duvelisib and Venetoclax in Subjects With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia, Small Lymphocytic Lymphoma, or Indolent or Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma, Who Have Not Previously Received a Bcl-2 or PI3K Inhibitor</i>	2016	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02640833	A2
3	Nct03961672	<i>Intermittent Duvelisib Dosing in Treating Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma</i>	2020	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03961672	A1
4	Nct02028039	<i>IPI-145 in Relapsed Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL)</i>	2013	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02028039	A1
5	Nct02783625	<i>Trial of Duvelisib in Combination With Either Romidepsin or Bortezomib in</i>	2016	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02783625	A2

		<i>Relapsed/Refractory T-cell Lymphomas</i>			
6	Nct02158091	<i>A Phase 1b/2 Study of IPI-145 Plus FCR in Previously Untreated, Younger Patients With CLL</i>	2014	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02158091	A1
7	Nct03534323	<i>Duvelisib and Venetoclax in Relapsed or Refractory CLL or SLL or RS</i>	2018	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03534323	A1
8	Nct04652960	<i>Duvelisib and Nivolumab for the Treatment of Stage IIB-IVB Mycosis Fungoides and Sezary Syndrome</i>	2021	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04652960	A1
9	Nct04639843	<i>Doxorubicin, CC-(486) (5-azacitidine), Romidepsin, and Duvelisib (hARD) for T-cell Lymphoma</i>	2020	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04639843	A1
10	Nct04331119	<i>Duvelisib Maintenance After Autologous Stem Cell Transplant in T-Cell and Indolent B-Cell Lymphomas</i>	2020	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04331119	A1
11	Nct04372602	<i>Duvelisib to Combat COVID-19</i>	2020	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04372602	A1
12	Nct04209621	<i>Duvelisib for Ibrutinib-Resistant Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma</i>	2020	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04209621	A1
13	Nct01871675	<i>Study of IPI-145 in Combination With Rituximab or Bendamustine/Rituximab in Hematologic Malignancies</i>	2013	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01871675	A2
14	Nct04487886	<i>Duvelisib Ameliorates Manifestations of Pneumonia in Established Novel Coronavirus Infection (COVID-19)</i>	2020	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04487886	A1
15	Nct01476657	<i>A Phase I Study of Duvelisib in Patients With Advanced Hematologic Malignancies</i>	2011	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01476657	A1
16	Nct01549106	<i>IPI-145 Single Ascending, Multiple Ascending, Food Effect and Drug-Drug-Interaction Study</i>	2011	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01549106	A1

17	Nct01653756	<i>A Phase 2a, Efficacy and Safety Study of Duvelisib in Mild Asthmatic Subjects</i>	2012	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01653756	A1
18	Nct01882803	<i>A Phase 2 Study of Duvelisib in Subjects With Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma (DYNAMO)</i>	2013	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01882803	A5
19	Nct02004522	<i>A Phase 3 Study of Duvelisib Versus Ofatumumab in Patients With Relapsed or Refractory CLL/SLL (DUO)</i>	2013	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02004522	A1
20	Nct01836861	<i>IPI-145 ADME and Absolute Bioavailability Study</i>	2013	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01836861	A1
21	Nct02049515	<i>A Phase 3 Extension Study of Duvelisib and Ofatumumab in Patients With CLL/SLL Previously Enrolled in Study IPI-145-07</i>	2013	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02049515	A1
22	Nct01947777	<i>Phase 1 Study in Healthy Subjects to Evaluate the Effect of Rifampin on the Pharmacokinetics of IPI-145</i>	2013	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01947777	A1
23	Nct01925911	<i>Phase 1 Study in Healthy Subjects to Evaluate the Effect of IPI-145 on the Pharmacokinetics of Midazolam</i>	2013	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01925911	A1
24	Nct01851707	<i>A Double-Blind Study Evaluating Duvelisib in Subjects With Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis and an Inadequate Response to Methotrexate Alone</i>	2013	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01851707	A1
25	Nct02095587	<i>Duvelisib in Hepatically Impaired Subjects Compared to Healthy Subjects</i>	2014	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02095587	A1
26	Nct02307461	<i>Bioequivalence of Duvelisib and Food Effect on Pharmacokinetics of IPI-145</i>	2014	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02307461	A1
27	Nct02391545	<i>A Study of Duvelisib in Combination With Rituximab or Obinutuzumab in Subjects With Previously Untreated CD20+ Follicular Lymphoma (CONTEMPO)</i>	2014	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02391545	A2

28	Nct02204982	<i>Study of Duvelisib in Combination With Rituximab vs Rituximab in Subjects With Previously Treated Follicular Lymphoma</i>	2014	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02204982	A2
29	Nct02292225	<i>Duvelisib With Obinutuzumab in Patients With CLL/SLL Previously Treated With a BTKi (SYNCHRONY)</i>	2015	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02292225	A1
30	Nct02576275	<i>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)</i>	2015	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02576275	A2
31	Nct02605694	<i>Duvelisib With Rituximab vs R-CHOP in Subjects With Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma (FRESCO)</i>	2015	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02605694	A2
32	Nct02711852	<i>A Long-term, Continued Treatment and Follow-up Study in Subjects With Hematologic Malignancies Treated With Duvelisib (IPI-145)</i>	2016	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02711852	A1
33	Nct03370185	<i>Phase 2 Study of Duvelisib in Previously Treated Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia Small Lymphocytic Lymphoma</i>	2018	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03370185	A1
34	Nct03372057	<i>A Study of Duvelisib in Patients With Relapsed or Refractory Peripheral T Cell Lymphoma (PTCL)</i>	2018	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03372057	A1
35	Nct04038359	<i>A Phase 2 Study Comparing 2 Intermittent Dosing Schedules of Duvelisib in Subjects With Indolent Non-Hodgkin Lymphoma. (TEMPO)</i>	2019	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04038359	A8
36	Nct04193293	<i>A Study of Duvelisib in Combination With Pembrolizumab in Head and Neck Cancer</i>	2020	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04193293	A1

37	Nct03892044	<i>Duvelisib and Nivolumab in Treating Patients With Richter Syndrome or Transformed Follicular Lymphoma</i>	2019	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03892044	A2
38	Nct04707079	<i>A Safety and Efficacy Study of Duvelisib in Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma</i>	2019	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04707079	A8
39	Nct04836832	<i>Acalabrutinib and Duvelisib for the Treatment of Relapsed/Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma</i>	2021	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04836832	A1
40	Nct04688658	<i>Duvelisib in Combination With Nivolumab in Patients With Advanced Unresectable Melanoma</i>	2021	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04688658	A1
41	Nct04803201	<i>Testing the Addition of Duvelisib or CC-486 to the Usual Treatment for Peripheral T-Cell Lymphoma</i>	2021	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04803201	A1
42	Nct04890236	<i>Duvelisib Exposure to Enhance Immune Profiles of T Cells in Patients With Recurrent or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma, DEEP T CELLS Study</i>	2021	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04890236	A1
43	Nct05065866	<i>Duvelisib in Combination With CC-486 in Lymphoid Malignancy</i>	2021	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05065866	A2
44	Nct05010005	<i>A Study of Ruxolitinib and Duvelisib in People With Lymphoma</i>	2021	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05010005	A2
45	Nct05044039	<i>Duvelisib Following Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy</i>	2021	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05044039	A1
46	Nct05057247	<i>Duvelisib Plus Docetaxel In Recurrent/Metastatic HNSCC</i>	2022	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05057247	A2
47	Nct04890236	<i>Duvelisib Exposure to Enhance Immune Profiles of T Cells in Patients With Recurrent or Refractory</i>	2022	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04890236	A1

		<i>Diffuse Large B-Cell Lymphoma, DEEP T CELLS Study</i>			
EU-CTR					
1	2012-001729-28	<i>A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multi-Dose, Cross-Over, Efficacy and Safety Study of IPI-145 in Mild Asthmatic Subjects Undergoing Allergen Challenge</i>	2012	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001729-28	A1
2	2012-003724-20	<i>A Phase 2, Double-Blind, Parallel, Placebo-Controlled, Randomized Study to Evaluate Multiple Dose Levels of IPI-145 with Background Methotrexate in Subjects with Active Rheumatoid Arthritis and an</i>	2013	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003724-20	A1
3	2013-002405-61	<i>A Phase 3 Study of IPI-145 versus Ofatumumab in Patients with Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma</i>	2014	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002405-61	A1
4	2013-003639-31	<i>A Study of IPI-145 and Ofatumumab in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma Previously Enrolled in Study IPI-145-07</i>	2014	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003639-31	A1
5	2013-002406-31	<i>A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Study of IPI-145 in Combination with Rituximab vs Rituximab in Subjects with Previously-Treated Follicular Lymphoma</i>	2014	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002406-31	A2
6	2014-005459-13	<i>A Two-arm, Phase 1b/2 Study of IPI-145 Administered in Combination with Rituximab or Obinutuzumab in Subjects with Previously Untreated CD20+ Follicular Lymphoma</i>	2015	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005459-13	A2
7	2015-004033-28	<i>A Phase 3, Randomized, Double-blind Study of Duvelisib Administered in Combination with Rituximab and Bendamustine vs Placebo</i>	2016	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudra	A2

		<i>Administered in Combination with Rituximab and Bendamustine in Subjects</i>		ct_number:2015-004033-28	
8	2015-004729-15	<i>A Phase 2, Randomized Study of Duvelisib Administered in Combination with Rituximab vs R-CHOP in Subjects with Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma</i>	2016	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudra_ct_number:2015-004729-15	A2
9	2013-004008-20	<i>A Phase 2 Study of IPI-145 in Subjects with Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma</i>	2014	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudra_ct_number:2013-004008-20	A5
10	2019-001381-14	<i>A Phase 2, Randomized, Open-label, 2-Arm Study Comparing 2 Intermittent Dosing Schedules of Duvelisib in Subjects with Indolent Non-Hodgkin Lymphoma (iNHL)</i>	2019	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudra_ct_number:2019-001381-14	A8
11	2019-001123-13	<i>A Multi-Center, Phase 2, Open-label, Parallel Cohort Study of Efficacy and Safety of Duvelisib in Patients with Relapsed or Refractory Peripheral T-cell Lymphoma (PTCL)</i>	2020	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudra_ct_number:2019-001123-13	A1
ICTRP					
1	Nct04639843	<i>Doxorubicin, CC-(486) (5-azacitidine), Romidepsin, and Duvelisib (hARD) for T-cell Lymphoma</i>	2020	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04639843	A2
2	Nct04652960	<i>Duvelisib and Nivolumab for the Treatment of Stage IIB-IVB Mycosis Fungoides and Sezary Syndrome</i>	2020	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04652960	A2
3	Nct02640833	<i>A Study of Duvelisib and Venetoclax in Subjects With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia, Small Lymphocytic Lymphoma, or Indolent or Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma, Who Have Not Previously Received a Bcl-2 or PI3K Inhibitor</i>	2015	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02640833	A2

4	Nct02598570	<i>Study Evaluating Duvelisib in Japanese Subjects With Relapsed or Refractory Lymphoma</i>	2015	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02598570	A1
5	Nct03961672	<i>Intermittent Duvelisib Dosing in Treating Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma</i>	2019	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03961672	A1
6	Nct02028039	<i>IPI-145 in Relapsed Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL)</i>	2014	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02028039	A1
7	Nct02783625	<i>Trial of Duvelisib in Combination With Either Romidepsin or Bortezomib in Relapsed/Refractory T-cell Lymphomas</i>	2016	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02783625	A2
8	Euctr2012-003724-20-Hu	<i>A study of IPI-145 or placebo in combination with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis who are currently taking methotrexate.</i>	2012	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003724-20	A1
9	Euctr2012-001729-28-Gb	<i>Efficacy and Safety Study in Mild Asthmatic Subjects Undergoing Allergen Challenge</i>	2012	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001729-28	A1
10	Euctr2013-002405-61-Es	<i>Study to assess the safety and efficacy of the study drug IPI-145 in Leukaemia patients compared with Ofatumumab</i>	2013	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002405-61	A1
11	Euctr2013-003639-31-It	<i>Study to assess the safety of the study drug IPI-145 or ofatumumab in leukemia patients</i>	2013	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003639-31	A1
12	Euctr2013-002406-31-It	<i>Study to evaluate the efficacy of IPI-145 administered in combination with rituximab vs placebo in combination with rituximab in subjects with previously treated CD20-positive FL</i>	2014	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002406-31	A2
13	Euctr2013-002406-31-Gb	<i>Study to evaluate the efficacy of IPI-145 administered in combination with rituximab vs placebo in combination</i>	2014	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudra	A2

		<i>with rituximab in subjects with previously treated CD20-positive FL</i>		ct_number:2013-002406-31	
14	Drks00005828	<i>A Phase 3 Extension Study of IPI-145 and Ofatumumab in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia/ Small Lymphocytic Lymphoma Previously Enrolled in Study IPI-145-07</i>	2014	http://www.drks.de/DRKS00005828	A1
15	Euctr2014-005459-13-Be	<i>Subjects with previously untreated Follicular Lymphoma will be treated with a combination of the study drug IPI-145 and Rituximab or Obinutuzumab</i>	2015	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudra_ct_number:2014-005459-13	A1
16	Nct02158091	<i>A Phase 1b/2 Study of IPI-145 Plus FCR in Previously Untreated, Younger Patients With CLL</i>	2014	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02158091	A2
17	Nct03534323	<i>Duvelisib and Venetoclax in Relapsed or Refractory CLL or SLL or RS</i>	2018	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03534323	A1
18	Nct04331119	<i>Duvelisib Maintenance After Autologous Stem Cell Transplant in T-Cell and Indolent B-Cell Lymphomas</i>	2020	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04331119	A2
19	Nct04372602	<i>Duvelisib to Combat COVID-19</i>	2020	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04372602	A1
20	Nct04209621	<i>Duvelisib for Ibrutinib-Resistant Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma</i>	2019	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04209621	A1
21	ChiCTR2000032427	<i>Clinical study of Duvelisib in subjects with relapsed and refractory follicular lymphoma</i>	2020	http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=52855	A8
22	Nct01871675	<i>Study of IPI-145 in Combination With Rituximab or Bendamustine/Rituximab in Hematologic Malignancies</i>	2013	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01871675	A1
23	Nct04487886	<i>Duvelisib Ameliorates Manifestations of Pneumonia in Established Novel Coronavirus Infection (COVID-19)</i>	2020	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04487886	A1

24	Nct01476657	<i>A Phase 1 Study of Duvelisib in Patients With Advanced Hematologic Malignancies</i>	2011	https://clinicaltrials.gov/sh ow/NCT01476657	A1
25	Nct01549106	<i>IPI-145 Single Ascending, Multiple Ascending, Food Effect and Drug-Drug-Interaction Study</i>	2012	https://clinicaltrials.gov/sh ow/NCT01549106	A1
26	Nct01653756	<i>A Phase 2a, Efficacy and Safety Study of Duvelisib in Mild Asthmatic Subjects</i>	2012	https://clinicaltrials.gov/sh ow/NCT01653756	A1
27	Nct01947777	<i>Phase I Study in Healthy Subjects to Evaluate the Effect of Rifampin on the Pharmacokinetics of IPI-145</i>	2013	https://clinicaltrials.gov/sh ow/NCT01947777	A1
28	Nct01836861	<i>IPI-145 ADME and Absolute Bioavailability Study</i>	2013	https://clinicaltrials.gov/sh ow/NCT01836861	A1
29	Nct01851707	<i>A Double-Blind Study Evaluating Duvelisib in Subjects With Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis and an Inadequate Response to Methotrexate Alone</i>	2013	https://clinicaltrials.gov/sh ow/NCT01851707	A1
30	Nct01882803	<i>A Phase 2 Study of Duvelisib in Subjects With Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma (DYNAMO)</i>	2013	https://clinicaltrials.gov/sh ow/NCT01882803	A5
31	Nct01925911	<i>Phase I Study in Healthy Subjects to Evaluate the Effect of IPI-145 on the Pharmacokinetics of Midazolam</i>	2013	https://clinicaltrials.gov/sh ow/NCT01925911	A1
32	Nct02004522	<i>A Phase 3 Study of Duvelisib Versus Ofatumumab in Patients With Relapsed or Refractory CLL/SLL (DUO)</i>	2013	https://clinicaltrials.gov/sh ow/NCT02004522	A1
33	Nct02049515	<i>A Phase 3 Extension Study of Duvelisib and Ofatumumab in Patients With CLL/SLL Previously Enrolled in Study IPI-145-07</i>	2014	https://clinicaltrials.gov/sh ow/NCT02049515	A1
34	Nct02095587	<i>Duvelisib in Hepatically Impaired Subjects Compared to Healthy Subjects</i>	2014	https://clinicaltrials.gov/sh ow/NCT02095587	A1
35	Nct02204982	<i>Study of Duvelisib in Combination With Rituximab vs Rituximab in Subjects With</i>	2014	https://clinicaltrials.gov/sh ow/NCT02204982	A2

		<i>Previously Treated Follicular Lymphoma</i>			
36	Nct02292225	<i>Duvelisib With Obinutuzumab in Patients With CLL/SLL Previously Treated With a BTKi (SYNCHRONY)</i>	2014	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02292225	A1
37	Nct02307461	<i>Bioequivalence of Duvelisib and Food Effect on Pharmacokinetics of IPI-145</i>	2014	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02307461	A1
38	Nct02391545	<i>A Study of Duvelisib in Combination With Rituximab or Obinutuzumab in Subjects With Previously Untreated CD20+ Follicular Lymphoma (CONTEMPO)</i>	2015	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02391545	A2
39	Nct02576275	<i>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)</i>	2015	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02576275	A2
40	Nct02605694	<i>Duvelisib With Rituximab vs R-CHOP in Subjects With Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma (FRESCO)</i>	2015	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02605694	A2
41	Nct02711852	<i>A Long-term, Continued Treatment and Follow-up Study in Subjects With Hematologic Malignancies Treated With Duvelisib (IPI-145)</i>	2016	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02711852	A1
42	Nct03370185	<i>Phase 2 Study of Duvelisib in Previously Treated Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia /Small Lymphocytic Lymphoma</i>	2017	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03370185	A2
43	Nct03372057	<i>A Study of Duvelisib in Patients With Relapsed or Refractory Peripheral T Cell Lymphoma (PTCL)</i>	2017	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03372057	A1
44	Euctr2019-001381-14-Gb	<i>A Phase 2, Randomized, Open-label, 2-Arm Study Comparing 2 Intermittent Dosing Schedules of Duvelisib in Subjects with</i>	2019	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudra	A8

		<i>Indolent Non-Hodgkin Lymphoma (iNHL) - A Phase 2 Study of Intermittent Dosing Schedules of Duvelisib in Indolent Non-Hodgkin Lymphoma(iNHL)</i>		ct_number:2019-001381-14	
45	Euctr2019-001123-13-Gb	<i>An Efficacy and Safety of Duvelisib in Patients with Relapsed or Refractory Peripheral T-Cell Lymphoma</i>	2019	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001123-13	A1
46	Euctr2019-001381-14-Cz	<i>A Phase 2 Study of Intermittent Dosing Schedules of Duvelisib in Indolent Non-Hodgkin Lymphoma (iNHL)</i>	2019	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001381-14	A8
47	Nct04038359	<i>A Phase 2 Study Comparing 2 Intermittent Dosing Schedules of Duvelisib in Subjects With Indolent Non-Hodgkin Lymphoma. (TEMPO)</i>	2019	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04038359	A8
48	Nct04193293	<i>A Study of Duvelisib in Combination With Pembrolizumab in Head and Neck Cancer</i>	2019	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04193293	A1
49	Nct04342117	<i>Observational Trial of Real-World Treatment Utilization and Effectiveness of PI3K-inhibitors in CLL/SLL and FL</i>	2020	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04342117	A2
50	Nct03892044	<i>Duvelisib and Nivolumab in Treating Patients With Richter Syndrome or Transformed Follicular Lymphoma</i>	2019	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03892044	A1
51	JPRN-JapicCTI-194871	<i>A Phase Ib Study of YHI-1702 in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma</i>	2019	https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-194871	A1
52	Nct04707079	<i>A Safety and Efficacy Study of Duvelisib in Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma</i>	2020	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04707079	A8
53	Nct04688658	<i>Duvelisib in Combination With Nivolumab in Patients With Advanced Unresectable Melanoma</i>	2020	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04688658	A1

54	Nct04803201	<i>Testing the Addition of Duvelisib or CC-486 to the Usual Treatment for Peripheral T-Cell Lymphoma</i>	2021	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04803201	A1
55	Nct04890236	<i>Duvelisib Exposure to Enhance Immune Profiles of T Cells in Patients With Recurrent or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma, DEEP T CELLS Study</i>	2021	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04890236	A1
56	Nct05010005	<i>A Study of Ruxolitinib and Duvelisib in People With Lymphoma</i>	2021	https://clinicaltrials.gov/show/NCT05010005	A2
57	Nct04836832	<i>Acalabrutinib and Duvelisib for the Treatment of Relapsed/Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma</i>	2021	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04836832	A2
58	Euctr2019-001381-14-It	<i>A Phase 2 Study of Intermittent Dosing Schedules of Duvelisib in Indolent Non-Hodgkin Lymphoma(iNHL)</i>	2021	https://www.clinicaltrialregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001381-14	A1
59	Euctr2019-001123-13-It	<i>An Efficacy and Safety of Duvelisib in Patients with Relapsed or Refractory Peripheral T-Cell Lymphoma.</i>	2021	https://www.clinicaltrialregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001123-13	A1

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nummer	Register ID	Titel	Jahr	Link	Einschlusskriterium nicht erfüllt oder Ausschlusskriterium erfüllt
Clinicaltrials.gov					
1	Nct02598570	<i>Study Evaluating Duvelisib in Japanese Subjects With Relapsed or Refractory Lymphoma</i>	2015	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02598570	A1
2	Nct02640833	<i>A Study of Duvelisib and Venetoclax in Subjects With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia, Small Lymphocytic Lymphoma, or Indolent or Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma, Who Have Not Previously Received a Bcl-2 or PI3K Inhibitor</i>	2016	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02640833	A2
3	Nct03961672	<i>Intermittent Duvelisib Dosing in Treating Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma</i>	2020	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03961672	A1
4	Nct02028039	<i>IPI-145 in Relapsed Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL)</i>	2013	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02028039	A1
5	Nct02783625	<i>Trial of Duvelisib in Combination With Either Romidepsin or Bortezomib in Relapsed/Refractory T-cell Lymphomas</i>	2016	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02783625	A2
6	Nct02158091	<i>A Phase 1b/2 Study of IPI-145 Plus FCR in Previously Untreated, Younger Patients With CLL</i>	2014	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02158091	A1
7	Nct03534323	<i>Duvelisib and Venetoclax in Relapsed or Refractory CLL or SLL or RS</i>	2018	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03534323	A1
8	Nct04652960	<i>Duvelisib and Nivolumab for the Treatment of Stage IIB-</i>	2021	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04652960	A1

		<i>IVB Mycosis Fungoides and Sezary Syndrome</i>			
9	Nct04639843	<i>Doxorubicin, CC-(486) (5-azacitidine), Romidepsin, and Duvelisib (hARD) for T-cell Lymphoma</i>	2020	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04639843	A1
10	Nct04331119	<i>Duvelisib Maintenance After Autologous Stem Cell Transplant in T-Cell and Indolent B-Cell Lymphomas</i>	2020	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04331119	A1
11	Nct04372602	<i>Duvelisib to Combat COVID-19</i>	2020	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04372602	A1
12	Nct04209621	<i>Duvelisib for Ibrutinib-Resistant Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma</i>	2020	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04209621	A1
13	Nct01871675	<i>Study of IPI-145 in Combination With Rituximab or Bendamustine/Rituximab in Hematologic Malignancies</i>	2013	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01871675	A2
14	Nct04487886	<i>Duvelisib Ameliorates Manifestations of Pneumonia in Established Novel Coronavirus Infection (COVID-19)</i>	2020	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04487886	A1
15	Nct01476657	<i>A Phase 1 Study of Duvelisib in Patients With Advanced Hematologic Malignancies</i>	2011	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01476657	A1
16	Nct01549106	<i>IPI-145 Single Ascending, Multiple Ascending, Food Effect and Drug-Drug-Interaction Study</i>	2011	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01549106	A1
17	Nct01653756	<i>A Phase 2a, Efficacy and Safety Study of Duvelisib in Mild Asthmatic Subjects</i>	2012	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01653756	A1
18	Nct01882803	<i>A Phase 2 Study of Duvelisib in Subjects With Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma (DYNAMO)</i>	2013	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01882803	eingeschlossen
19	Nct02004522	<i>A Phase 3 Study of Duvelisib Versus Ofatumumab in Patients With Relapsed or Refractory CLL/SLL (DUO)</i>	2013	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02004522	A1

20	Nct01836861	<i>IPI-145 ADME and Absolute Bioavailability Study</i>	2013	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01836861	A1
21	Nct02049515	<i>A Phase 3 Extension Study of Duvelisib and Ofatumumab in Patients With CLL/SLL Previously Enrolled in Study IPI-145-07</i>	2013	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02049515	A1
22	Nct01947777	<i>Phase I Study in Healthy Subjects to Evaluate the Effect of Rifampin on the Pharmacokinetics of IPI-145</i>	2013	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01947777	A1
23	Nct01925911	<i>Phase I Study in Healthy Subjects to Evaluate the Effect of IPI-145 on the Pharmacokinetics of Midazolam</i>	2013	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01925911	A1
24	Nct01851707	<i>A Double-Blind Study Evaluating Duvelisib in Subjects With Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis and an Inadequate Response to Methotrexate Alone</i>	2013	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01851707	A1
25	Nct02095587	<i>Duvelisib in Hepatically Impaired Subjects Compared to Healthy Subjects</i>	2014	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02095587	A1
26	Nct02307461	<i>Bioequivalence of Duvelisib and Food Effect on Pharmacokinetics of IPI-145</i>	2014	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02307461	A1
27	Nct02391545	<i>A Study of Duvelisib in Combination With Rituximab or Obinutuzumab in Subjects With Previously Untreated CD20+ Follicular Lymphoma (CONTEMPO)</i>	2014	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02391545	A2
28	Nct02204982	<i>Study of Duvelisib in Combination With Rituximab vs Rituximab in Subjects With Previously Treated Follicular Lymphoma</i>	2014	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02204982	A2
29	Nct02292225	<i>Duvelisib With Obinutuzumab in Patients With CLL/SLL Previously Treated With a BTKi (SYNCHRONY)</i>	2015	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02292225	A1
30	Nct02576275	<i>A Study of Duvelisib in Combination With Rituximab and Bendamustine vs Placebo in Combination With</i>	2015	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02576275	A2

		<i>Rituximab and Bendamustine in Subjects With Previously-Treated Indolent Non-Hodgkin Lymphoma (BRAVURA)</i>			
31	Nct02605694	<i>Duvelisib With Rituximab vs R-CHOP in Subjects With Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma (FRESCO)</i>	2015	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02605694	A2
32	Nct02711852	<i>A Long-term, Continued Treatment and Follow-up Study in Subjects With Hematologic Malignancies Treated With Duvelisib (IPI-145)</i>	2016	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02711852	A1
33	Nct03370185	<i>Phase 2 Study of Duvelisib in Previously Treated Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia Small Lymphocytic Lymphoma</i>	2018	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03370185	A1
34	Nct03372057	<i>A Study of Duvelisib in Patients With Relapsed or Refractory Peripheral T Cell Lymphoma (PTCL)</i>	2018	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03372057	A1
35	Nct04038359	<i>A Phase 2 Study Comparing 2 Intermittent Dosing Schedules of Duvelisib in Subjects With Indolent Non-Hodgkin Lymphoma. (TEMPO)</i>	2019	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04038359	A8
36	Nct04193293	<i>A Study of Duvelisib in Combination With Pembrolizumab in Head and Neck Cancer</i>	2020	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04193293	A1
37	Nct03892044	<i>Duvelisib and Nivolumab in Treating Patients With Richter Syndrome or Transformed Follicular Lymphoma</i>	2019	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03892044	A2
38	Nct04707079	<i>A Safety and Efficacy Study of Duvelisib in Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma</i>	2019	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04707079	A8
39	Nct04836832	<i>Acalabrutinib and Duvelisib for the Treatment of</i>	2021	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04836832	A1

		<i>Relapsed/Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma</i>			
40	Nct04688658	<i>Duvelisib in Combination With Nivolumab in Patients With Advanced Unresectable Melanoma</i>	2021	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04688658	A1
41	Nct04803201	<i>Testing the Addition of Duvelisib or CC-486 to the Usual Treatment for Peripheral T-Cell Lymphoma</i>	2021	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04803201	A1
42	Nct04890236	<i>Duvelisib Exposure to Enhance Immune Profiles of T Cells in Patients With Recurrent or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma, DEEP T CELLS Study</i>	2021	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04890236	A1
43	Nct05065866	<i>Duvelisib in Combination With CC-486 in Lymphoid Malignancy</i>	2021	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05065866	A2
44	Nct05010005	<i>A Study of Ruxolitinib and Duvelisib in People With Lymphoma</i>	2021	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05010005	A2
45	Nct05044039	<i>Duvelisib Following Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy</i>	2021	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05044039	A1
46	Nct05057247	<i>Duvelisib Plus Docetaxel In Recurrent/Metastatic HNSCC</i>	2022	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05057247	A2
47	Nct04890236	<i>Duvelisib Exposure to Enhance Immune Profiles of T Cells in Patients With Recurrent or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma, DEEP T CELLS Study</i>	2022	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04890236	A1
EU-CTR					
1	2012-001729-28	<i>A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multi-Dose, Cross-Over, Efficacy and Safety Study of IPI-145 in Mild Asthmatic Subjects Undergoing Allergen Challenge</i>	2012	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudra_ct_number:2012-001729-28	A1

2	2012-003724-20	<i>A Phase 2, Double-Blind, Parallel, Placebo-Controlled, Randomized Study to Evaluate Multiple Dose Levels of IPI- 145 with Background Methotrexate in Subjects with Active Rheumatoid Arthritis and an</i>	2013	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudra_ct_number:2012-003724-20	A1
3	2013-002405-61	<i>A Phase 3 Study of IPI-145 versus Ofatumumab in Patients with Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma</i>	2014	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudra_ct_number:2013-002405-61	A1
4	2013-003639-31	<i>A Study of IPI-145 and Ofatumumab in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma Previously Enrolled in Study IPI-145-07</i>	2014	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudra_ct_number:2013-003639-31	A1
5	2013-002406-31	<i>A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Study of IPI-145 in Combination with Rituximab vs Rituximab in Subjects with Previously-Treated Follicular Lymphoma</i>	2014	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudra_ct_number:2013-002406-31	A2
6	2014-005459-13	<i>A Two-arm, Phase 1b/2 Study of IPI-145 Administered in Combination with Rituximab or Obinutuzumab in Subjects with Previously Untreated CD20+ Follicular Lymphoma</i>	2015	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudra_ct_number:2014-005459-13	A2
7	2015-004033-28	<i>A Phase 3, Randomized, Double-blind Study of Duvelisib Administered in Combination with Rituximab and Bendamustine vs Placebo Administered in Combination with Rituximab and Bendamustine in Subjects</i>	2016	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudra_ct_number:2015-004033-28	A2
8	2015-004729-15	<i>A Phase 2, Randomized Study of Duvelisib Administered in Combination with Rituximab vs R-CHOP in Subjects with Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma</i>	2016	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudra_ct_number:2015-004729-15	A2
9	2013-004008-20	<i>A Phase 2 Study of IPI-145 in Subjects with Refractory</i>	2014	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudra	eingeschlossen

		<i>Indolent Non-Hodgkin Lymphoma</i>		ct_number:2013-004008-20	
10	2019-001381-14	<i>A Phase 2, Randomized, Open-label, 2-Arm Study Comparing 2 Intermittent Dosing Schedules of Duvelisib in Subjects with Indolent Non-Hodgkin Lymphoma (iNHL)</i>	2019	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudra_ct_number:2019-001381-14	A8
11	2019-001123-13	<i>A Multi-Center, Phase 2, Open-label, Parallel Cohort Study of Efficacy and Safety of Duvelisib in Patients with Relapsed or Refractory Peripheral T-cell Lymphoma (PTCL)</i>	2020	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudra_ct_number:2019-001123-13	A1
ICTRP					
1	Nct04639843	<i>Doxorubicin, CC-(486) (5-azacitidine), Romidepsin, and Duvelisib (hARD) for T-cell Lymphoma</i>	2020	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04639843	A2
2	Nct04652960	<i>Duvelisib and Nivolumab for the Treatment of Stage IIB-IVB Mycosis Fungoides and Sezary Syndrome</i>	2020	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04652960	A2
3	Nct02640833	<i>A Study of Duvelisib and Venetoclax in Subjects With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia, Small Lymphocytic Lymphoma, or Indolent or Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma, Who Have Not Previously Received a Bcl-2 or PI3K Inhibitor</i>	2015	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02640833	A2
4	Nct02598570	<i>Study Evaluating Duvelisib in Japanese Subjects With Relapsed or Refractory Lymphoma</i>	2015	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02598570	A1
5	Nct03961672	<i>Intermittent Duvelisib Dosing in Treating Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma</i>	2019	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03961672	A1
6	Nct02028039	<i>IPI-145 in Relapsed Refractory Acute</i>	2014	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02028039	A1

		<i>Lymphoblastic Leukemia (ALL)</i>			
7	Nct02783625	<i>Trial of Duvelisib in Combination With Either Romidepsin or Bortezomib in Relapsed/Refractory T-cell Lymphomas</i>	2016	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02783625	A2
8	Euctr2012-003724-20-Hu	<i>A study of IPI-145 or placebo in combination with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis who are currently taking methotrexate.</i>	2012	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003724-20	A1
9	Euctr2012-001729-28-Gb	<i>Efficacy and Safety Study in Mild Asthmatic Subjects Undergoing Allergen Challenge</i>	2012	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001729-28	A1
10	Euctr2013-002405-61-Es	<i>Study to assess the safety and efficacy of the study drug IPI-145 in Leukaemia patients compared with Ofatumumab</i>	2013	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002405-61	A1
11	Euctr2013-003639-31-It	<i>Study to assess the safety of the study drug IPI-145 or ofatumumab in leukemia patients</i>	2013	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003639-31	A1
12	Euctr2013-002406-31-It	<i>Study to evaluate the efficacy of IPI-145 administered in combination with rituximab vs placebo in combination with rituximab in subjects with previously treated CD20-positive FL</i>	2014	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002406-31	A2
13	Euctr2013-002406-31-Gb	<i>Study to evaluate the efficacy of IPI-145 administered in combination with rituximab vs placebo in combination with rituximab in subjects with previously treated CD20-positive FL</i>	2014	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002406-31	A2
14	Drks00005828	<i>A Phase 3 Extension Study of IPI-145 and Ofatumumab in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia/ Small Lymphocytic Lymphoma Previously Enrolled in Study IPI-145-07</i>	2014	http://www.drks.de/DRKS00005828	A1

15	Euctr2014-005459-13-Be	<i>Subjects with previously untreated Follicular Lymphoma will be treated with a combination of the study drug IPI-145 and Rituximab or Obinutuzumab</i>	2015	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005459-13	A1
16	Nct02158091	<i>A Phase 1b/2 Study of IPI-145 Plus FCR in Previously Untreated, Younger Patients With CLL</i>	2014	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02158091	A2
17	Nct03534323	<i>Duvelisib and Venetoclax in Relapsed or Refractory CLL or SLL or RS</i>	2018	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03534323	A1
18	Nct04331119	<i>Duvelisib Maintenance After Autologous Stem Cell Transplant in T-Cell and Indolent B-Cell Lymphomas</i>	2020	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04331119	A2
19	Nct04372602	<i>Duvelisib to Combat COVID-19</i>	2020	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04372602	A1
20	Nct04209621	<i>Duvelisib for Ibrutinib-Resistant Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma</i>	2019	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04209621	A1
21	ChiCTR2000032427	<i>Clinical study of Duvelisib in subjects with relapsed and refractory follicular lymphoma</i>	2020	http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=52855	A8
22	Nct01871675	<i>Study of IPI-145 in Combination With Rituximab or Bendamustine/Rituximab in Hematologic Malignancies</i>	2013	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01871675	A1
23	Nct04487886	<i>Duvelisib Ameliorates Manifestations of Pneumonia in Established Novel Coronavirus Infection (COVID-19)</i>	2020	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04487886	A1
24	Nct01476657	<i>A Phase 1 Study of Duvelisib in Patients With Advanced Hematologic Malignancies</i>	2011	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01476657	A1
25	Nct01549106	<i>IPI-145 Single Ascending, Multiple Ascending, Food Effect and Drug-Drug-Interaction Study</i>	2012	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01549106	A1

26	Nct01653756	<i>A Phase 2a, Efficacy and Safety Study of Duvelisib in Mild Asthmatic Subjects</i>	2012	https://clinicaltrials.gov/sh ow/NCT01653756	A1
27	Nct01947777	<i>Phase I Study in Healthy Subjects to Evaluate the Effect of Rifampin on the Pharmacokinetics of IPI-145</i>	2013	https://clinicaltrials.gov/sh ow/NCT01947777	A1
28	Nct01836861	<i>IPI-145 ADME and Absolute Bioavailability Study</i>	2013	https://clinicaltrials.gov/sh ow/NCT01836861	A1
29	Nct01851707	<i>A Double-Blind Study Evaluating Duvelisib in Subjects With Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis and an Inadequate Response to Methotrexate Alone</i>	2013	https://clinicaltrials.gov/sh ow/NCT01851707	A1
30	Nct01882803	<i>A Phase 2 Study of Duvelisib in Subjects With Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma (DYNAMO)</i>	2013	https://clinicaltrials.gov/sh ow/NCT01882803	eingeschlossen
31	Nct01925911	<i>Phase I Study in Healthy Subjects to Evaluate the Effect of IPI-145 on the Pharmacokinetics of Midazolam</i>	2013	https://clinicaltrials.gov/sh ow/NCT01925911	A1
32	Nct02004522	<i>A Phase 3 Study of Duvelisib Versus Ofatumumab in Patients With Relapsed or Refractory CLL/SLL (DUO)</i>	2013	https://clinicaltrials.gov/sh ow/NCT02004522	A1
33	Nct02049515	<i>A Phase 3 Extension Study of Duvelisib and Ofatumumab in Patients With CLL/SLL Previously Enrolled in Study IPI-145-07</i>	2014	https://clinicaltrials.gov/sh ow/NCT02049515	A1
34	Nct02095587	<i>Duvelisib in Hepatically Impaired Subjects Compared to Healthy Subjects</i>	2014	https://clinicaltrials.gov/sh ow/NCT02095587	A1
35	Nct02204982	<i>Study of Duvelisib in Combination With Rituximab vs Rituximab in Subjects With Previously Treated Follicular Lymphoma</i>	2014	https://clinicaltrials.gov/sh ow/NCT02204982	A2
36	Nct02292225	<i>Duvelisib With Obinutuzumab in Patients With CLL/SLL Previously Treated With a BTKi (SYNCHRONY)</i>	2014	https://clinicaltrials.gov/sh ow/NCT02292225	A1

37	Nct02307461	<i>Bioequivalence of Duvelisib and Food Effect on Pharmacokinetics of IPI-145</i>	2014	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02307461	A1
38	Nct02391545	<i>A Study of Duvelisib in Combination With Rituximab or Obinutuzumab in Subjects With Previously Untreated CD20+ Follicular Lymphoma (CONTEMPO)</i>	2015	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02391545	A2
39	Nct02576275	<i>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)</i>	2015	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02576275	A2
40	Nct02605694	<i>Duvelisib With Rituximab vs R-CHOP in Subjects With Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma (FRESCO)</i>	2015	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02605694	A2
41	Nct02711852	<i>A Long-term, Continued Treatment and Follow-up Study in Subjects With Hematologic Malignancies Treated With Duvelisib (IPI-145)</i>	2016	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02711852	A1
42	Nct03370185	<i>Phase 2 Study of Duvelisib in Previously Treated Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia /Small Lymphocytic Lymphoma</i>	2017	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03370185	A2
43	Nct03372057	<i>A Study of Duvelisib in Patients With Relapsed or Refractory Peripheral T Cell Lymphoma (PTCL)</i>	2017	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03372057	A1
44	Euctr2019-001381-14-Gb	<i>A Phase 2, Randomized, Open-label, 2-Arm Study Comparing 2 Intermittent Dosing Schedules of Duvelisib in Subjects with Indolent Non-Hodgkin Lymphoma (iNHL) - A Phase 2 Study of Intermittent Dosing Schedules of Duvelisib in Indolent Non-Hodgkin Lymphoma(iNHL)</i>	2019	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001381-14	A8

45	Euctr2019-001123-13-Gb	<i>An Efficacy and Safety of Duvelisib in Patients with Relapsed or Refractory Peripheral T-Cell Lymphoma</i>	2019	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001123-13	A1
46	Euctr2019-001381-14-Cz	<i>A Phase 2 Study of Intermittent Dosing Schedules of Duvelisib in Indolent Non-Hodgkin Lymphoma (iNHL)</i>	2019	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001381-14	A8
47	Nct04038359	<i>A Phase 2 Study Comparing 2 Intermittent Dosing Schedules of Duvelisib in Subjects With Indolent Non-Hodgkin Lymphoma. (TEMPO)</i>	2019	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04038359	A8
48	Nct04193293	<i>A Study of Duvelisib in Combination With Pembrolizumab in Head and Neck Cancer</i>	2019	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04193293	A1
49	Nct04342117	<i>Observational Trial of Real-World Treatment Utilization and Effectiveness of PI3K-inhibitors in CLL/SLL and FL</i>	2020	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04342117	A2
50	Nct03892044	<i>Duvelisib and Nivolumab in Treating Patients With Richter Syndrome or Transformed Follicular Lymphoma</i>	2019	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03892044	A1
51	JPRN-JapicCTI-194871	<i>A Phase Ib Study of YHI-1702 in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma</i>	2019	https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-194871	A1
52	Nct04707079	<i>A Safety and Efficacy Study of Duvelisib in Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma</i>	2020	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04707079	A8
53	Nct04688658	<i>Duvelisib in Combination With Nivolumab in Patients With Advanced Unresectable Melanoma</i>	2020	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04688658	A1
54	Nct04803201	<i>Testing the Addition of Duvelisib or CC-486 to the Usual Treatment for Peripheral T-Cell Lymphoma</i>	2021	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04803201	A1

55	Nct04890236	<i>Duvelisib Exposure to Enhance Immune Profiles of T Cells in Patients With Recurrent or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma, DEEP T CELLS Study</i>	2021	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04890236	A1
56	Nct05010005	<i>A Study of Ruxolitinib and Duvelisib in People With Lymphoma</i>	2021	https://clinicaltrials.gov/show/NCT05010005	A2
57	Nct04836832	<i>Acalabrutinib and Duvelisib for the Treatment of Relapsed/Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma</i>	2021	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04836832	A2
58	Euctr2019-001381-14-It	<i>A Phase 2 Study of Intermittent Dosing Schedules of Duvelisib in Indolent Non-Hodgkin Lymphoma(iNHL)</i>	2021	https://www.clinicaltrialregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001381-14	A1
59	Euctr2019-001123-13-It	<i>An Efficacy and Safety of Duvelisib in Patients with Relapsed or Refractory Peripheral T-Cell Lymphoma.</i>	2021	https://www.clinicaltrialregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001123-13	A1

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.2.3.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-71 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 4-71 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-71 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie IPI-145-06 (DYNAMO)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Methoden		
3	Patienten/Studienteilnehmer (z. B. Einschlusskriterien, Ausschlusskriterien, sampling Methode (Stichprobennahme, Studienorte), Rekrutierungsaufbau (Vorgehensweise), Studienorganisation (Setting))	Die multizentrische, multinationale Studie rekrutierte Patienten an 56 Zentren in 12 Ländern: Europa: 74 Patienten (57,4 %) - Belarus: 10 (7,8 %) - Belgien: 2 (1,6 %) - Bulgarien: 5 (3,9 %) - Frankreich: 6 (4,7 %) - Georgien: 1 (0,8 %) - Italien: 21 (16,3 %) - Spanien: 2 (1,6 %) - Tschechische Republik: 9 (7,0 %) - UK: 11 (8,5 %) - Ungarn: 7 (5,4 %) Nordamerika: 55 Patienten (42,6 %) - Kanada: 9 (7,0 %) - USA: 46 (35,7 %) Es wurden 129 Patienten in die Studie aufgenommen, davon 83 Patienten mit der Indikation follikuläres Lymphom (FL), 28 Patienten mit kleinzelligem lymphozytischem Lymphom (small lymphocytic lymphoma [SLL]) und 18 Patienten mit Marginalzonenlymphom (MZL). Alle Patienten wurden mit mindestens 1 Dosis Duvelisib behandelt. Einschlusskriterien Für den Einschluss in die Studie mussten die Patienten alle nachfolgenden Kriterien erfüllen: 1. 18 Jahre oder älter 2. Patienten, die mit indolentem Non-Hodgkin-Lymphom (iNHL, definiert als FL, MZL [extranodal, nodal und splenisch] oder SLL) diagnostiziert wurden und einen Progress erlitten a. Bei Patienten, bei denen die letzte Biopsie vor mehr als 36 Monaten vor der ersten Dosis von Duvelisib durchgeführt wurde, wird eine erneute Biopsie durchgeführt, um die Histologie zu bestätigen, wenn keine medizinische Kontraindikation besteht.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		b. Bei Patienten mit Progress innerhalb von 2 Monaten nach Beginn der letzten vorherigen Chemotherapie wird eine erneute Biopsie zur Bestätigung der Histologie durchgeführt, sofern nicht medizinisch kontraindiziert. 3. Die Patienten müssen eine Erkrankung aufweisen, die refraktär gegenüber eines Chemotherapie-Schemas oder einer Radioimmuntherapie (RIT) ist. Das Chemotherapie-Schema (mit oder ohne Rituximab) muss mindestens ein Alkylans oder Purin-Nukleosid-Antagonist enthalten. Refraktär ist definiert als entweder: a. Fehlen eines vollständigen Ansprechens (Complete Response [CR]) oder partiellen Ansprechens (Partial Response [PR]) während der Behandlung mit einer Chemotherapie oder RIT oder b. Einer progressiven Erkrankung (PD) innerhalb von 6 Monaten nach der letzten Dosis der Chemotherapie oder RIT, dokumentiert durch Computertomographie (CT), Positronen-Emissions-Tomographie (PET)/CT oder Magnetresonanztomographie (MRT), erhalten innerhalb von 6 Monaten nach der letzten Dosis. Anmerkung: Bei Patienten mit klinischer Progression innerhalb von 6 Monaten nach der letzten Dosis einer Chemotherapie oder RIT, die nicht innerhalb des Zeitraumes von 6 Monaten ein CT, PET/CT oder MRT erhielten, erfolgt die radiologische Bestätigung einer Progression nach maximal 30 Tagen. 4. Die Erkrankung der Patienten muss refraktär gegenüber Rituximab sein. Refraktär ist wie folgt definiert: - Fehlen einer CR oder PR während der vollständigen Behandlung mit Rituximab als Monosubstanz (≥ 4 Dosen à 375 mg/m^2 wöchentlich) oder ≥ 2 Dosen $\geq 375 \text{ mg/m}^2$ Rituximab in Kombination mit einer Chemotherapie. - Progressive Erkrankung innerhalb von 6 Monaten nach der letzten Dosis einer vollständigen Behandlung mit Rituximab als Monosubstanz oder mit Rituximab in Kombination mit einer Chemotherapie. - Progressive Erkrankung während oder innerhalb von 6 Monaten nach der letzten Dosis einer Rituximab Erhaltungstherapie. 5. Messbare Erkrankung mit einer Lymphknotenmasse oder Tumormasse $\geq 1,5 \text{ cm}$ in mindestens 1 Dimension untersucht anhand CT, PET/CT oder MRT. 6. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status 0 – 2 (korrespondiert mit einem

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Karnofsky Performance Status [KPS] ≥ 60 %). 7. Adäquate Nierenfunktion, definiert als Serumkreatinin $\leq 2 \times$ upper limit of normal (ULN). 8. Adäquate Leberfunktion, definiert als Gesamtbilirubin $\leq 1,5 \times$ ULN (wenn nicht aufgrund eines Gilbert-Syndroms erhöht) und Aspartataminotransferase (AST) und Alaninaminotransferase (ALT) Level $\leq 3 \times$ ULN 9. Negativer Serum- oder Urin-β-humanes Choriongonadotropin (hCG)-Schwangerschaftstest innerhalb von 1 Woche vor der ersten Dosis der Studiensubstanz, wenn der Proband eine Frau im gebärfähigen Alter ist (definiert als geschlechtsreife Frau ohne chirurgische Sterilisation oder als Frau, die nicht auf natürliche Weise postmenopausal für mindestens 24 aufeinanderfolgende Monate für Frauen ≤ 55 Jahren oder 12 aufeinanderfolgende Monate für Frauen > 55 Jahre gewesen ist) 10. Bereitschaft von männlichen und weiblichen Patienten, die nicht chirurgisch sterilisiert oder postmenopausal sind, für die Dauer der Studie medizinisch vertretbare Methoden der Geburtenkontrolle anzuwenden, einschließlich 30 Tage nach der letzten Dosis von Duvelisib. Sexuell aktive Männer und Frauen, die orale Kontrazeptiva verwenden, sollten auch eine Barriere-Methode verwenden. 11. Die Fähigkeit, den Zeitplan für die Studienbesuche und alle Anforderungen des Protokolls einzuhalten. 12. Unterschriebene und mit Datum versehene IRB-/IEC-genehmigte Einwilligungserklärung, bevor studienspezifischen Screening-Verfahren durchgeführt wurden Ausschlusskriterien Jeder der folgenden Punkte wurde als Ausschlusskriterium für die Studie betrachtet: 1. Kandidat für potenziell kurative Therapien zum Zeitpunkt der Einwilligungserklärung nach Einschätzung des Prüfarztes. 2. Vorherige Therapie mit einem Phosphoinositid-3-Kinase (PI3K)-Inhibitor oder einem Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitor. 3. Allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation in der Vorgeschichte. 4. Größere Operation innerhalb von 28 Tagen vor der ersten Dosis der Studienmedikation. 5. Vorherige Chemotherapie, immunsuppressive Krebstherapie oder andere Prüfpräparate innerhalb von 4 Wochen vor der ersten Dosis der Studienmedikation. 6. Laufende Behandlung mit Immunsuppressiva (z. B. Ciclosporin) oder systemische Glucocorticoide > 20 mg Prednison (oder Äquivalent) einmal täglich.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		7. Grad 3B FL und/oder klinischer Beweis der Transformation zu einem aggressiveren Subtyp des Lymphoms. 8. Symptomatisches NHL des zentralen Nervensystems (ZNS); eine Lumbalpunktion war nicht erforderlich, außer es besteht der klinische Verdacht einer ZNS-Beteiligung beim NHL. 9. Laufende systemische bakterielle, Pilz- oder virale Infektion zum Zeitpunkt der Initiierung der Studienbehandlung (definiert dadurch, dass eine therapeutische Dosierung eines antibiotischen, antimykotischen oder antiviralen Mittels benötigt wurde). Anmerkung: Patienten mit einer antibiotischen, antimykotischen oder antiviralen Prophylaxe wurden nicht spezifisch ausgeschlossen, wenn alle anderen Ein- und Ausschlusskriterien erfüllt wurden und es keine aktiven Infektionen gab. 10. Humanes Immundefizienz-Virus (HIV) Infektionen. 11. QTc-Zeit zur Baseline > 500 ms nach Messungen unter Berücksichtigung der Korrekturformel nach Fridericia (Durchschnitt nach dreifacher Messung). Anmerkung: Dieses Kriterium galt nicht für Patienten mit einem Rechts- oder Linksschenkelblock). 12. Vorangegangene, gegenwärtige oder chronische Hepatitis B oder Hepatitis C Infektion oder positives Ergebnis für Anti-Hepatitis-C-Antikörper (HCVAb), Hepatitis-B-Oberflächenantigen (HBsAg) oder Hepatitis-B-Core-Antikörper (HBcAb). 13. Keine Einnahme einer prophylaktischen Behandlung von Pneumocystis, Herpes-simplex-Virus (HSV) oder Herpes zoster Virus/Varizella-Zoster-Virus (VZV) zum Zeitpunkt des Beginns der Studienbehandlung möglich. 14. Vorgeschichte einer chronischen Lebererkrankung, wie z. B. Zirrhose oder chronische Hepatitis aufgrund jeglicher Ursache, oder Verdacht auf Alkoholmissbrauch (iNHL in der Leber war kein Ausschlussgrund). 15. Instabiler oder schwerer unkontrollierter medizinischer Zustand (z. B. instabile Herzfunktion, instabile Lungenfunktion); jede wichtige medizinische Erkrankung oder abnormale Laborbefunde, die, nach Einschätzung des Prüfarztes, Patienten ein erhöhtes Risiko durch die Studienteilnahme bedeuten würden. 16. Gleichzeitige aktive maligne Erkrankung außer nicht-melanotischer Hautkrebs, Zervixkarzinome, Blasenkarzinome oder Prostatakarzinome, die keine Behandlung erfordern. Patienten mit vorausgegangenen malignen Erkrankungen waren geeignet, vorausgesetzt, dass sie seit 2 Jahren oder länger krankheitsfrei waren. 17. Schlaganfall, instabile Angina pectoris,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Myokardinfarkt oder ventrikuläre Arrhythmie in der Vorgeschichte, die eine medikamentöse oder mechanische Kontrolle innerhalb der letzten 6 Monate vor der ersten Dosis der Studienmedikation erforderten. 18. Vorherige Operationen oder gastrointestinale Dysfunktion, welche die Absorption der Studienmedikation (z. B. Magenbypass, Gastrektomie) beeinflussen könnten. 19. Verwendung von Lebendimpfstoffen oder attenuierten Lebendimpfstoffen innerhalb von 30 Tagen vor Unterzeichnung der Einwilligungserklärung. 20. Einnahme von Medikamenten oder Lebensmitteln, die starke Inhibitoren oder Induktoren von Cytochrom (CYP) P450 3A innerhalb von 2 Wochen vor der ersten Dosis der Studienmedikation. 21. Weibliche Patienten, die schwanger sind oder stillen. Zuteilungsmethode der Patienten zur Behandlungsgruppe Die Studie IPI-145-06 war eine offene Studie, alle Patienten haben Duvelisib erhalten. Follow-up (Nachbeobachtungszeit) Patienten (einschließlich Patienten, die ihre Zustimmung zur Studienbehandlung zurückziehen) müssen an einer End of Treatment (EoT) Visite (am Tag der letzten Dosis oder innerhalb von 7 Tagen nach der letzten Dosis) und eine Follow-up-Visite nach 30 Tagen (+ 7 Tage) nach der letzten Gabe der Studienmedikation teilnehmen. Die Visite sollten die Erfassung von UEs/SUEs beinhalten. Patienten, die ihre Zustimmung zur Teilnahme an der Studie nicht zurückgezogen haben, werden in die Langzeit-Follow-up Phase (OS-Follow-up) aufgenommen. Ein Follow-up, um das Überleben zu dokumentieren, fand alle 6 Monate ($\pm$ 4 Wochen) ab dem Zeitpunkt des permanenten Absetzens von Duvelisib für bis zu 3 Jahre nach der ersten Dosis der Studienmedikation oder bis zum Tod, statt.
4	Intervention (Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.)	Duvelisib wurde oral (als Kapsel) zweimal täglich in Zyklen von 28 Tagen während der gesamten Studie eingenommen. Die Anfangsdosierung betrug 25 mg zweimal täglich, obwohl die Dosis bei einzelnen Patienten aufgrund von auftretender Toxizität in Verbindung mit Duvelisib oder nach Ermessen des Prüfarztes modifiziert werden konnte (reduziert oder ausgesetzt). Da es sich um eine einarmige Studie handelt, bekamen alle Patienten die Studienmedikation Duvelisib bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten von inakzeptabler Toxizität.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
5	Studienziel	Das primäre Ziel dieser Studie es, die antitumorale Aktivität von Duvelisib bei Patienten mit iNHL (definiert als FL, SLL oder MZL [splenisch, nodal oder extranodal]), zu evaluieren, deren Erkrankung refraktär gegenüber Rituximab und einer Chemotherapie oder RIT ist. Sekundärziele - Evaluation der Sicherheit von Duvelisib bei allen Patienten - Evaluation von zusätzlichen Wirksamkeitsparametern bei allen Patienten - Evaluation der Pharmakokinetik (PK) von Duvelisib und ggf. seiner Metabolite Explorative Ziele - Evaluation, ob Baseline-Werte oder behandlungsbedingte Änderungen von Biomarkern mit der klinischen Aktivität, Sicherheit von Duvelisib und/oder Resistenzen beim iNHL korrelieren - Evaluation, ob tumorgenomische oder pharmakogenomische Marker mit der klinischen Aktivität, Sicherheit, PK von Duvelisib und/oder Resistenzen beim iNHL korrelieren - Evaluation der krankheitsbedingten Lebensqualität (QoL) der Patienten
6	Zielkriterien (z. B. primäre und sekundäre Endpunkte, Methoden zur Datengewinnung, ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten)	Primärer Endpunkt - Gesamtansprechrate (Overall Response Rate [ORR]) (Gesamtansprechen [Overall Response, OR] definiert als bestes Ansprechen von CR und PR nach den Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma [6]) Sekundäre Endpunkte - Dauer des Ansprechens (Duration of Response [DOR]), definiert als Zeit vom ersten dokumentierten Ansprechen zur ersten Dokumentation einer PD oder Tod aufgrund jedweder Ursache - Progressionsfreies Überleben (Progression-free Survival [PFS]), definiert als Zeit ab der ersten Gabe der Studienmedikation bis zur ersten Dokumentation einer PD oder Tod aufgrund jedweder Ursache - Gesamtüberleben (Overall Survival [OS]), definiert als Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Todeszeitpunkt - Zeit bis zum Ansprechen (Time to Response [TTR]), definiert als Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum ersten dokumentierten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Ansprechen Explorative Wirksamkeitsendpunkte - Lymphknoten-Ansprechrates (Lymph node response [LNR] rate), mit LNR definiert als eine Reduktion ≥ 50 % der Summe der Querschnittsflächen (SPD) der nodalen Zielläsionen Lebensqualitätsendpunkt - Von den Patienten selbst-berichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität (QoL) mittels EQ-5D wurde beim Screening, periodisch während der Behandlungsphase und, wenn möglich, beim Therapieabbruch durch jeglichen Grund beurteilt. Sicherheitsvariablen - Unerwünschte Ereignisse (UE) - Tod und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) Ansprechen und Progressionsstatus wurden lokal (z. B. durch Beurteilung durch den Prüfarzt) und durch ein unabhängiges Gremium aus Radiologen und Onkologen (Independent Review Committee [IRC]) nach den Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma [6] evaluiert. Die IRC-Beurteilung wurde zur primären Analyse des Ansprechens und der Progressions-basierten Wirksamkeitsendpunkten (z. B. ORR, PFS, TRR und DOR) herangezogen. Daten, die auf der Beurteilung durch den Prüfarzt basieren, werden für diese Endpunkte ebenfalls dargestellt.
7	Fallzahl (falls zutreffend: Interimanalysen und Abbruchregelungen)	Geplant wurde eine Studienpopulation von ungefähr 120 Patienten, davon 80 Patienten mit der Diagnose FL. Es wurden 129 Patienten in die Studie aufgenommen, davon 83 Patienten mit der Indikation FL, 28 Patienten mit SLL und 18 Patienten mit MZL. Der primäre Endpunkt der Studie war die ORR. Diese Studie testete die Nullhypothese, dass die ORR ≤ 30 % ist gegen die Alternative, dass die ORR ≥ 45 % ist. Unter Verwendung eines gruppensequentiellen Designs mit einer Interimsanalyse boten 120 Patienten eine Power von > 90 %, um ein einseitiges Gesamtsignifikanzniveau von 0,025 zu erreichen. Der kumulative Typ-II-Fehler, der bei der Interims- und Endanalyse festgelegt wurde, betrug 0,02 bzw. 0,1. Die Interimsanalyse war nur für die Zweckmäßigkeit der Studie gedacht und daher wurde kein Typ-I-Fehler ausgegeben. Interimanalyse Es fand ungefähr 4 Monate, nachdem mindestens 30 Patienten (25 % der Gesamtanzahl) eine Behandlung

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		mit Duvelisib begonnen hatten, eine Interimanalyse statt. Abbruchregelungen Bei Patienten wurde die Studienbehandlung nicht fortgeführt, wenn einer der folgenden Umstände eintrat: - Ein UE, das ein dauerhaftes Absetzen von Duvelisib erfordert hat - Eine im Protokoll spezifizierte Krankheitsprogression - Tod des Patienten - Noncompliance in Bezug auf das Protokoll - Entscheidung des Prüfarztes - Auftretende Schwangerschaft bei Probandinnen - Freiwilliger Abbruch der Behandlung durch den Patienten Patienten wurde aus der gesamten Studie ausgeschlossen, wenn einer der folgenden Umstände eintrat: - Tod des Patienten - Lost-to-follow-up - Vervollständigung der Follow-up Periode - Rücknahme der Einverständniserklärung beim Follow-up durch den Patienten
8	Zuordnungsmethode (z. B. Einheit der Zuordnung, Methode, Kohorten, Stratifizierung) Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z. B. Matching)	Es fand keine Zuordnung in unterschiedliche Gruppen statt, da es sich um eine einarmige Studie handelt. Alle Patienten erhielten Duvelisib 25 mg p. o. zweimal täglich.
9	Verblindung	Es fand keine Verblindung statt (offene Studie).
10	Analyseeinheit (Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	Kleinste Analyseeinheit: Patient Analytische Methode: - Full Analysis Set (FAS) Das FAS beinhaltet alle Patienten, die mit mindestens einer Dosis Duvelisib behandelt wurden. Es ist das primäre Analyseset für alle Wirksamkeits- und Sicherheitsanalysen. - Evaluable Analysis Set (EAS) Das EAS ist das sekundäre Analyseset für ausgewählte Wirksamkeitsanalysen und beinhaltet alle Patienten, die den folgenden Kriterien entsprechen: - Verbleiben in der Behandlungsphase der Studie für mindestens 8 Wochen oder Auftreten einer dokumentierten Krankheitsprogression nach den Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma [6] während der 8 Wochen Behandlungsdauer - Adäquate Baseline-Tumorbeurteilung (mindestens eine Zielläsion $\geq 1,5$ cm im

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		längsten Durchmesser) - Mindestens eine adäquate Post-Baseline-Tumorbeurteilung, es sei denn Tod durch Krankheitsprogression - Keine größeren Protokollabweichungen, die einen Einfluss auf die Wirksamkeit haben könnten Patienten wurden vom EAS ausgeschlossen, die eine der folgenden Bedingungen erfüllt haben: - Wurde nicht mit indolentem NHL (FL, MZL oder SLL) diagnostiziert - Erkrankung, die nicht refraktär gegenüber eines Chemotherapie-Induktionsschemas oder RIT ist - Erkrankung, die nicht refraktär gegenüber Rituximab ist - Vorherige Behandlung mit einem PI3K-Inhibitor oder BTK-Inhibitor - Grad 3B FL und/oder klinischer Nachweis einer Transformation zu einem aggressiveren Lymphom-Subtyp - Therapie mit einer anderen Krebsbehandlung während der Behandlungsphase der Studie, welche die Auswirkungen der Studienbehandlung ernsthaft beeinträchtigen könnten Es wurden 28 Patienten aus dem EAS ausgeschlossen. Die Gründe für den Ausschluss waren: - Abbruch der Behandlung innerhalb von 8 Wochen ohne dokumentierte PD (n = 10) - Proband hatte keine refraktäre Erkrankung gegenüber Chemotherapie oder RIT (n = 8) - Keine adäquate Tumorbeurteilung zur Baseline (n = 3) - Proband hatte keine refraktäre Erkrankung gegenüber Rituximab (n = 2) - Vorherige Behandlung mit BTK-Inhibitor (n = 1) Die restlichen 4 Patienten wurden von der EAS ausgeschlossen, weil sie mehr als eine der oben genannten Kriterien erfüllten.
11	Statistische Methoden	Einarmige, offene, multizentrische Zulassungsstudie der Phase II. Eine Randomisierung erfolgte nicht. Eine deskriptive Statistik (Median, Mittelwert, Standardabweichung, Minimum, Maximum) wurde für die Beschreibung von kontinuierlichen Variablen angewendet. Häufigkeit und prozentuale Verteilung wurden zur Beschreibung von kategorialen Variablen verwendet.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Für Analysen der Dauer und Zeit bis zum Ereignis und zur Berechnung des 95 %-Konfidenzintervalls wurde die Kaplan-Meier-Methodik verwendet. Primäre Zielkriterien: Der primäre Endpunkt der Studie war die ORR. Die Studie testete mit einem einseitigen exakten Binomialtest bei 0,025 die Nullhypothese, dass die ORR der Gesamtpopulation (FL+SLL+MZL) ≤ 30 % gegen die Alternative, dass die ORR ≥ 45 % ist. Sekundäre Zielkriterien: Das PFS gemäß IRC, die Dauer des Ansprechens (DOR) und das Gesamtüberleben wurden durch Verwendung der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Die Mediane wurden für die Dauer des Ansprechens, PFS, OS und deren zweiseitigen 95 %-KI berechnet. Sicherheitsvariablen: UE wurden mit Hilfe der SOC und PT gemäß MedDRA Version 16.1 und Schweregrade mit den NCI CTCAE Version 4.03 klassifiziert. Die patientenrelevante Inzidenz von UE und SUE wurde mit Hilfe der SOC, PT, Schweregrad und Verbindung zur Studienmedikation zusammengefasst. Pharmakokinetik: Die Konzentration von Duvelisib und seinen Metaboliten wurde aus dem peripheren Blut mithilfe einer validierten Hochleistungsflüssigchromatographie mit Tandem Massenspektrometrie (HPLC-MS) bestimmt. Fehlende Daten: Fehlende Daten werden für die Berechnung des ORR imputiert, indem angenommen wird, dass alle Probanden, die kein Ansprechen (CR oder PR) erreicht haben, als Non-Responder gewertet werden.
Resultate		
12	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Gescreente Patienten: 171 Ausgeschlossene Patienten: 42 Eingeschlossene Patienten: 129 Der Intervention zugeordnet: 129 Therapieabbruch / -ende: 94 (72,9 %) - Progressive Erkrankung: 53 (41,1 %) - Abbruch wegen UE: 22 (17,1 %) - Entscheidung des Prüfarztes: 7 (5,4 %) - Tod: 7 (5,4 %) - Patientenentscheidung: 4 (3,1 %) - Protokollverletzung: 1 (0,8 %)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Patienten noch in Behandlung: 35 (27,1 %) OS-Follow-up: 46 (35,7 %) Studienende/-abbruch: 48 (37,2 %) - Tod: 37 (28,7 %) - Patientenentscheidung: 7 (5,4 %) - Prüfarztentscheidung: 3 (2,3 %) - Lost-to-Follow-up: 1 (0,8 %) Abweichung von folgenden im Protokoll definierten Punkten (major protocol deviation); 49 Patienten (38,0 %): - Begleitmedikation: 13 (10,1 %) - Prophylaxe nicht gemäß Protokoll eingenommen: 13 (10,1 %) - Dosierung: 12 (9,3 %) - Behandlung nach dokumentierter Krankheitsprogression fortgesetzt: 6 (4,7 %) - Richtlinien zur Verabreichung und/oder Änderung der Dosis nicht befolgt: 4 (3,1 %) - Verfahren zur Handhabung des Prüfprodukts/der Rechenschaftspflicht nicht eingehalten: 2 (1,6 %) - Ausschlusskriterien: 12 (9,3 %) - Krebstherapie innerhalb von 4 Wochen vor der ersten Dosis des Studienmedikamentes erhalten: 2 (1,6 %) - Vorherige Hepatitis B oder C Infektion: 2 (1,6 %) - Hepatitis-Screening-Serologietest(s) nicht durchgeführt: 8 (6,2 %) - Proband hatte eine vorherige Behandlung mit einem BTK-Inhibitor: 1 (0,8 %) - Einverständniserklärung: 1 (0,8 %) - Proband hat dem Amendment der Einverständniserklärung nicht erneut zugestimmt: 1 (0,8 %) - Einschlusskriterien: 13 (10,1 %) - Adäquate Leberfunktion nicht bestätigt: 2 (1,6 %) - Proband hatte keine refraktäre Erkrankung gegenüber einer Chemotherapie oder RIT: 9 (7,0 %) - Proband hatte keine refraktäre gegenüber Rituximab: 2 (1,6 %) - Einwilligungserklärung: (3,1 %) - Entnahme einer optionalen Probe ohne ordnungsgemäße Zustimmung: 4 (3,1 %) - Andere: 2 (1,6 %) - Untersuchungen von ungeschultem Personal durchgeführt: 2 (1,6 %) - SUE: 5 (3,9 %) - SUE/MEOI nicht innerhalb der im Protokoll spezifizierten Timeline berichtet: 5 (3,9 %) - Ablauf/Anforderungen der Visite: 3 (2,3 %) - Proband mit Studienmaterialien versorgt, die

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		nicht vom IRB/EC genehmigt wurden: 3 (2,3 %)
13	Rekrutierung	Die Studie wurde zwischen dem 17. Juni 2013 und dem 07. April 2016 durchgeführt. Zu diesem Zeitpunkt bekamen noch 35 Patienten eine Behandlung mit Duvelisib. Zum Stichtag betrug die mediane Zeit im Follow-up für alle Patienten (Zeit von der ersten Dosis bis zum letzten Kontaktdatum, wobei Patienten, die gestorben sind, zum Todeszeitpunkt zensiert wurden) 11,5 Monate.
15	Äquivalenz der Gruppen bei Studienbeginn und statistische Methoden zur Kontrolle der Unterschiede bei Studienbeginn	Es fand keine Einteilung in Gruppen statt, da es sich um eine einarmige, nicht randomisierte Studie handelt.
16	Anzahl der ausgewerteten Patienten	Es wurden die Studienergebnisse von 129 Patienten ausgewertet. - Patienten mit FL: 83 - Patienten mit SLL: 28 - Patienten mit MZL: 18 FAS-Population: 129 Patienten EAS-Population: 101 Patienten - Patienten mit FL: 64 - Patienten mit SLL: 25 - Patienten mit MZL: 12 Pharmakokinetik-Analyse: Alle behandelten Patienten mit adäquater Medikamenten-Konzentrationsmessung in den Blutproben (bspw. ein oder mehr Pharmakokinetik-Parameter verfügbar). - 118 Patienten

a: nach TREND 2004 [30]

ALT: Alaninaminotransferase; AST: Aspartataminotransferase; BTK: Bruton-Tyrosinkinase; CR: Complete Response (vollständiges Ansprechen); CT: Computertomographie; CYP: Cytochrom P450; DOR: Duration of Response (Dauer des Ansprechens); EAS: Evaluable analysis set; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EoT: End of Treatment (Behandlungsende); EQ-5D: EuroQol-5 Dimensions; FAS: Full analysis set; FL: follikuläres Lymphom; hCG: humanes Choriongonadotropin; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; HPLC-MS: High Performance Liquid Chromatography-tandem Mass Spectrometry; HSV: Herpes simplex Virus; IEC: Independent Ethics Committee (unabhängiges Ethik-Komitee); iNHL: indolentes Non-Hodgkin-Lymphom; IRB: Institutional Review Board (institutionelle Prüfstelle); KPS: Karnofsky Performance Status; LNR: Lymph Node Response (Lymphknoten-Ansprechen); MRT: Magnetresonanztomographie; MZL: Marginalzonenlymphom; NHL: Non-Hodgkin-Lymphom; OR: Overall Response (Gesamtansprechen); ORR: Overall Response Rate (Gesamtansprechrate); OS: Overall Survival (Gesamtüberleben); p. o.: per os (oral); PD: Progressive Disease (progrediente Erkrankung); PET: Positronen-Emissions-Tomographie; PFS: Progression-free Survival (progressionsfreies Überleben); PI3K: Phosphoinositid-3-Kinase; PK: Pharmakokinetik; PR: Partial response (partiellles Ansprechen); QoL: Quality of Life (Lebensqualität); QTc: corrected QT interval (frequenzkorrigierte QT-Zeit); RIT: Radioimmuntherapie; SLL: small lymphocytic lymphoma (kleinzelliges lymphozytisches Lymphom); SPD: Sum of the products of the perpendicular diameters (Summe der Querschnittsflächen); SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; TTR: Time to response (Zeit bis zum Ansprechen); UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal (obere Normwertgrenze); VZV: Varizella Zoster Virus; ZNS: zentrales Nervensystem

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

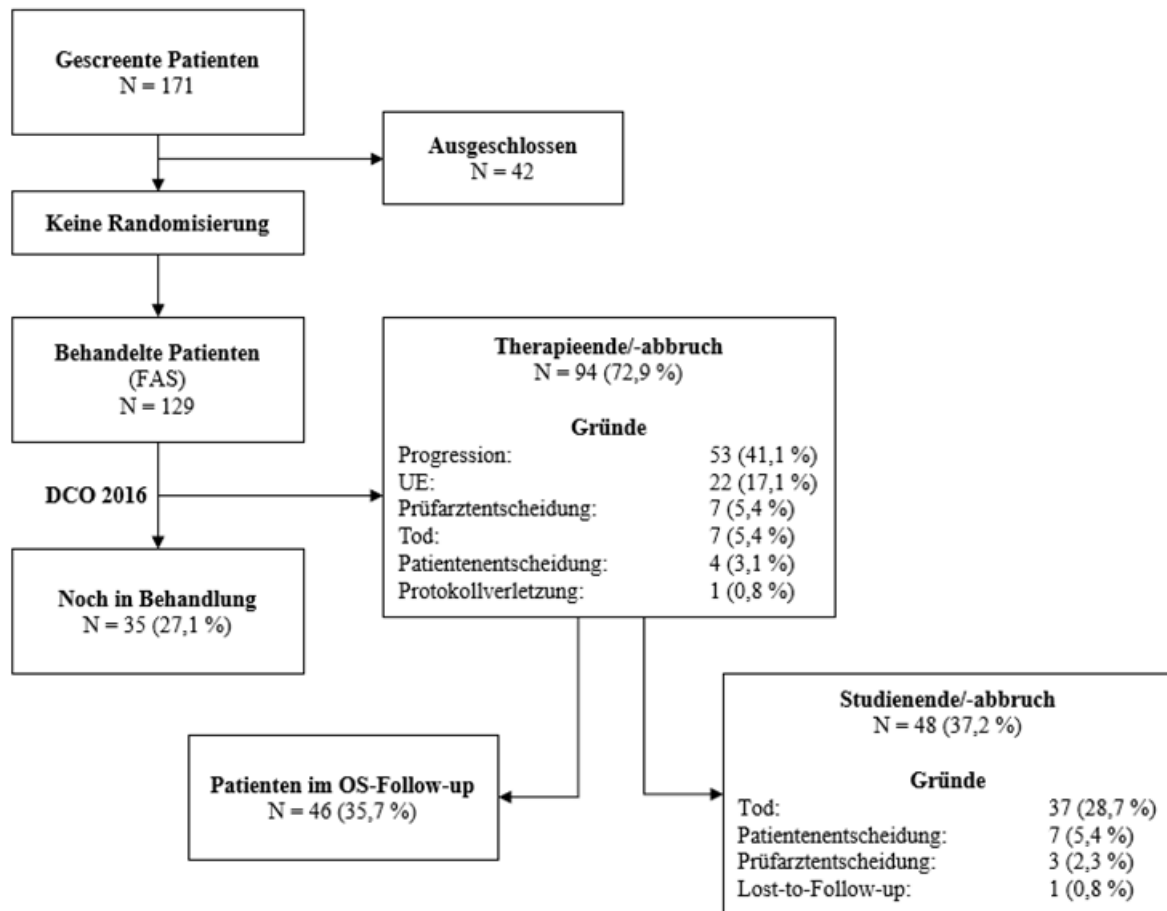


Abbildung 4-18: Patienten-Flow-Chart der Studie IPI-145-06 (DYNAMO)
(Datenschnitt 2016)

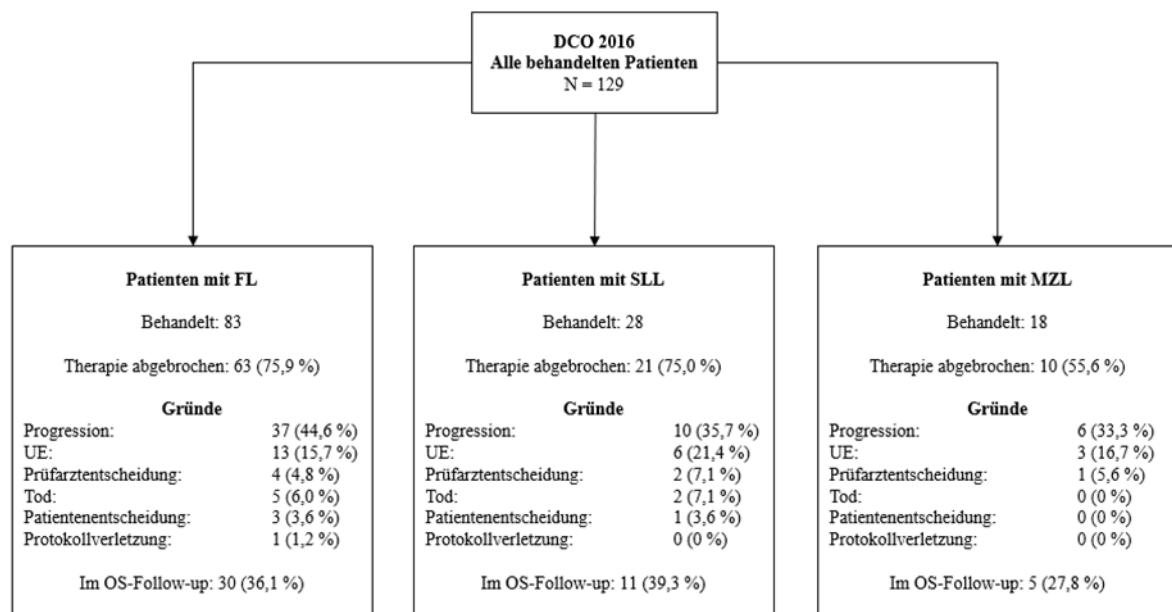


Abbildung 4-19: Disposition der Patienten innerhalb jedes Lymphom-Subtyps der Studie IPI-145-06 (DYNAMO) (Datenschnitt 2016)

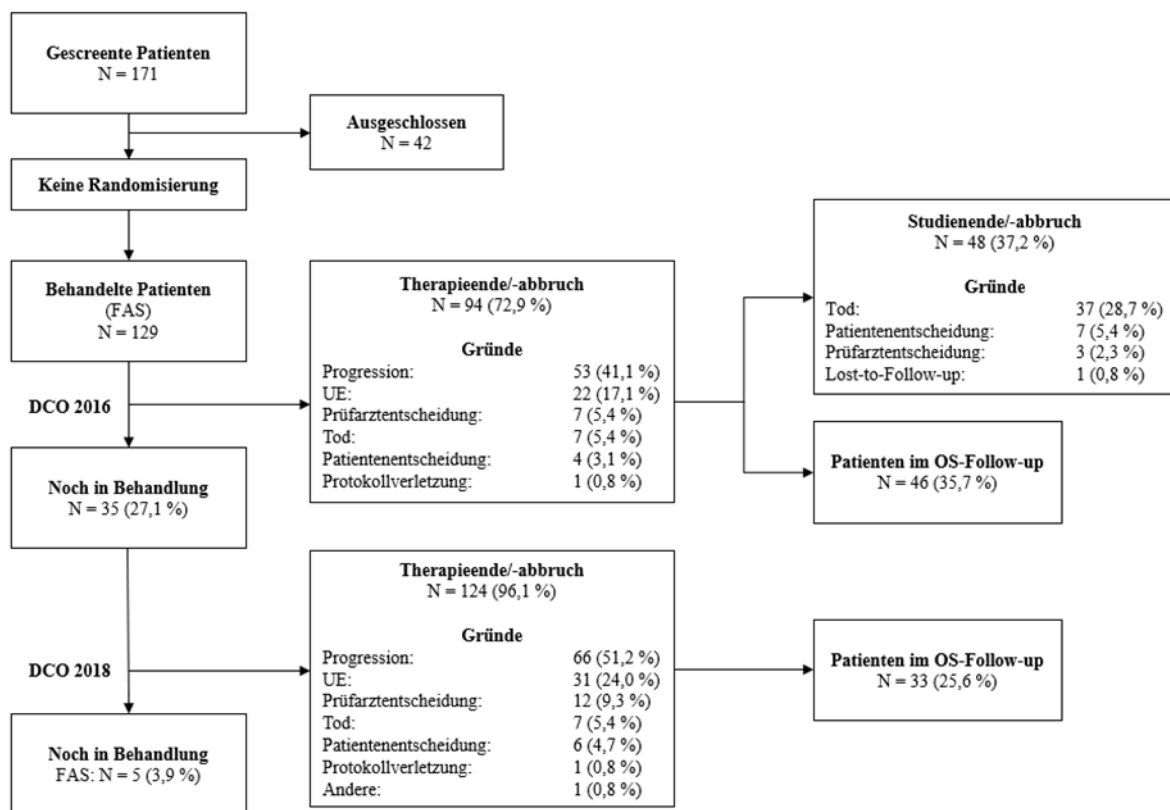


Abbildung 4-20: Patienten-Flow-Chart der Studie IPI-145-06 (DYNAMO)
(Datenschnitt 2018)

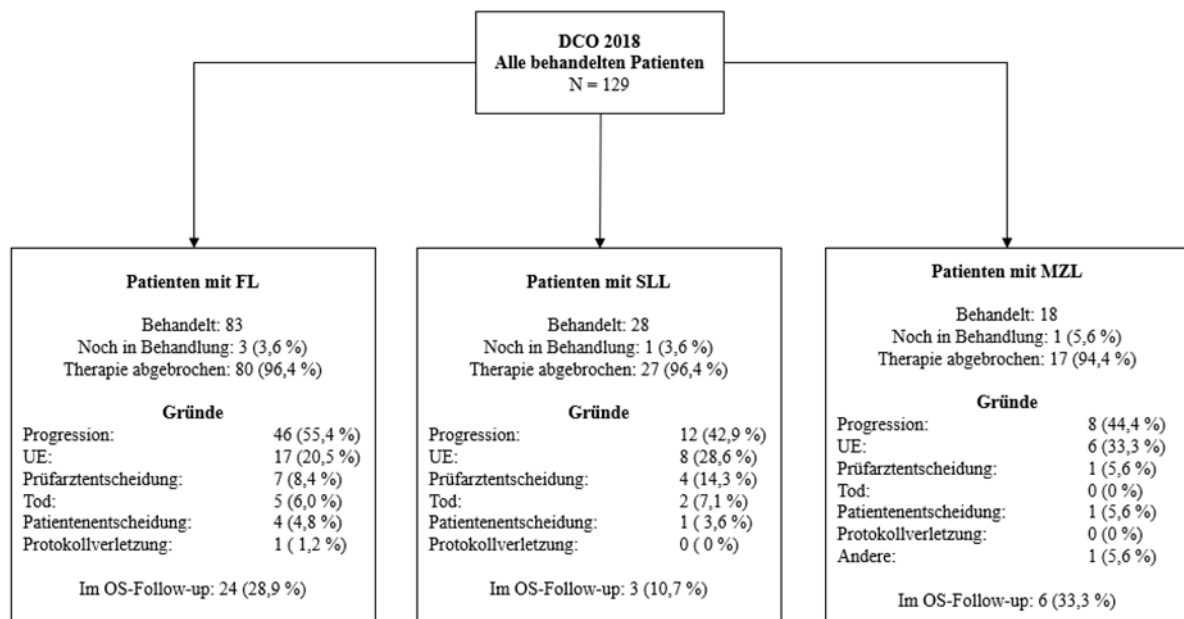


Abbildung 4-21: Disposition der Patienten innerhalb jedes Lymphom-Subtyps der Studie IPI-145-06 (DYNAMO) (Datenschnitt 2018)

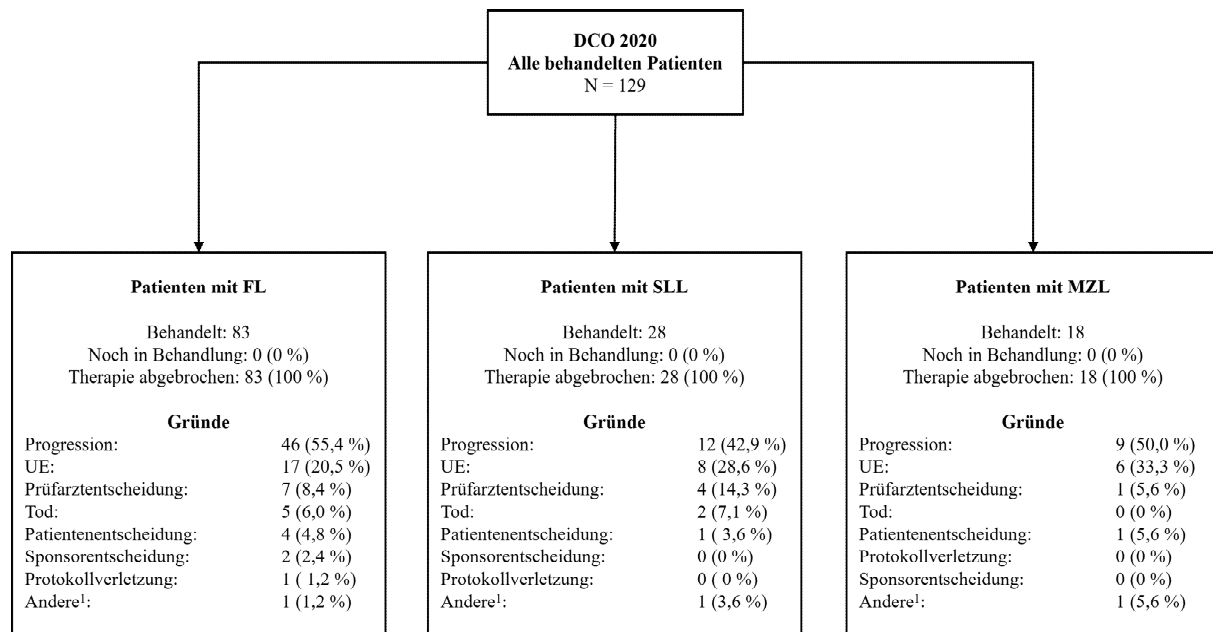


Abbildung 4-22: Disposition der Patienten innerhalb jedes Lymphom-Subtyps der Studie IPI-145-06 (DYNAMO) (Datenschnitt 2020)

¹ Behandlung gemäß Protokoll abgeschlossen oder Behandlung > 6 Wochen ausgesetzt aufgrund von SUE

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 4-72 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie IPI-145-06 (DYNAMO)

Studie: IPI-145-06 (DYNAMO)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report IPI-145-06 Duvelisib (IPI-145) A Phase 2 Study of IPI-145 in Subjects with Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma [3]	A
Study Protocol IPI-145-06 A Phase 2 Study of IPI-145 in Subjects with Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma [31]	B
Statistical Analysis Plan IPI-145-06 A Phase 2 Study of IPI-145 in Subjects with Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma [32]	C
Flinn, I. W., O'Brien, S., Kahl, B., Patel, M., Oki, Y., Foss, F. F., Porcu, P., Jones, J., Burger, J. A., Jain, N., Kelly, V. M., Allen, K., Douglas, M., Sweeney, J., Kelly, P. & Horwitz, S. 2018. Duvelisib, a novel oral dual inhibitor of PI3K- δ,γ , is clinically active in advanced hematologic malignancies. Blood, 131, 877-87. [22]	D
Flinn, I. W., Miller, C. B., Ardeschna, K. M., Tetreault, S., Assouline, S. E., Mayer, J., Merli, M., Lunin, S. D., Pettitt, A. R., Nagy, Z., Tournilhac, O., Abou-Nassar, K. E., Crump, M., Jacobsen, E. D., de Vos, S., Kelly, V. M., Shi, W., Steelman, L., Le, N., Weaver, D. T., Lustgarten, S., Wagner-Johnston, N. D. & Zinzani, P. L. 2019. DYNAMO: A Phase II Study of Duvelisib (IPI-145) in Patients With Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology, 37, 912-22. [18]	E

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:

Es handelt sich um eine nicht-randomisierte, einarmige Studie.

A, B, C

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:

Es handelt sich um eine einarmige Studie.

A, B, C

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:

Es handelt sich um eine nicht-randomisierte, einarmige Studie.

A, B, C

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**

Patient:

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es fand keine Verblindung statt.

A, B, C

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es fand keine Verblindung statt.

A, B, C

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:

Es handelt sich um eine nicht-randomisierte, einarmige Studie.

A, B, C

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

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

In der Studie IPI-145-06 (DYNAMO) fand keine Verblindung statt (offene Studie).

A, B, C

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: Ansprechen

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

In der Studie IPI-145-06 (DYNAMO) fand keine Verblindung statt (offene Studie).

A, B, C

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben**1. Verblindung der Endpunkterheber**☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

In der Studie IPI-145-06 (DYNAMO) fand keine Verblindung statt (offene Studie).

A, B, C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben 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: EQ-5D-VAS

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

In der Studie IPI-145-06 (DYNAMO) fand keine Verblindung statt (offene Studie).

A, B, C

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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Sicherheit**1. Verblindung der Endpunkterheber**☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

In der Studie IPI-145-06 (DYNAMO) fand keine Verblindung statt (offene Studie).

A, B, C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben 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.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

☐ **ja**

☐ **nein**

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

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

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

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

- ☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

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

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

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

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

- ☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

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

- ☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
